

Cobimetinib/Vemurafenib- Kombinationstherapie zur Behandlung des Melanoms:

Ein Pflege-Leitfaden der Melanoma Nursing Initiative (MNI)

Die Kombinationstherapie bestehend aus Cobimetinib (Cotellic®)/Vemurafenib (Zelboraf®) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit Vorliegen einer BRAF-V600E- oder BRAF-V600K- Mutation.

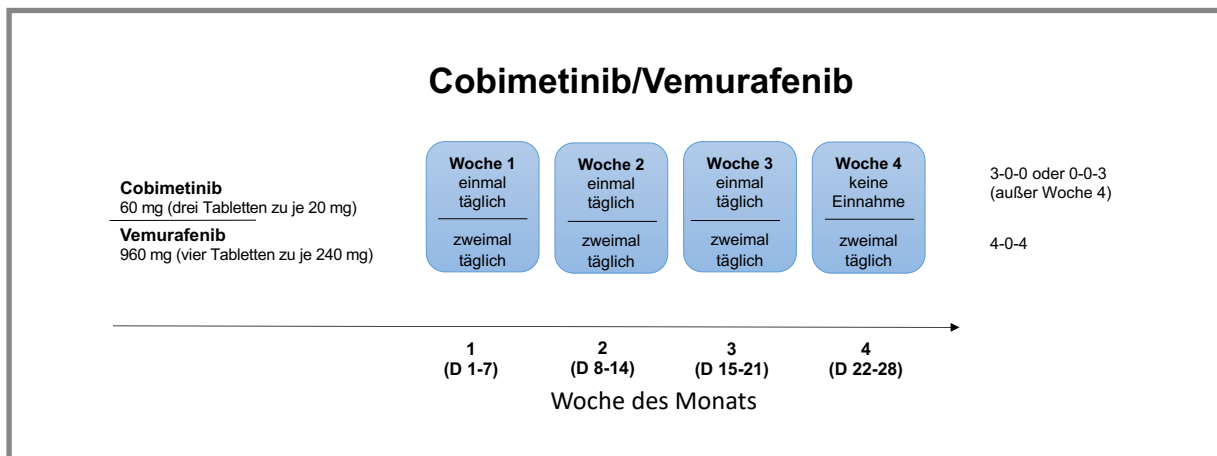
Cobimetinib ist ein kombinierter MEK1- und MEK2-Inhibitor, wohingegen Vemurafenib ein Inhibitor für einige mutierte Formen der BRAF-Kinase (einschließlich BRAF V600E und BRAF V600K) ist.

Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit einem Melanom ist eine mutierte Form des BRAF-Proteins im Tumor nachweisbar. Die Kombination eines MEK-Inhibitors mit einem BRAF-Inhibitor ist mit einem besseren Ansprechen des Tumors und verbessertem Überleben der behandelten Patienten im Vergleich zu einer Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren assoziiert. Zusätzlich verringert die Kombinationstherapie auch die hohe Rate an sekundären kutanen Neoplasien, die unter einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor auftreten.

Dieses Dokument ist Teil eines umfassenden Pflege-Leitfadens, welcher das Pflegepersonal bei der Betreuung von Melanomapatienten, die mit modernen Melanom-Therapien behandelt werden, unterstützen soll.

ARZNEIMITTELDOSIERUNG/VERABREICHUNG

- Cobimetinib und Vemurafenib sind oral einzunehmende Medikamente für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Cobimetinib wird in einer Dosis von insgesamt 60 mg (drei 20 mg Tabletten) einmal täglich über die Dauer von 3 Wochen verabreicht, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Vemurafenib wird in einer Dosierung von 960 mg (vier 240 mg Tabletten) zweimal täglich eingenommen, entsprechend einer Gesamt-Tagesdosis von 1920 mg. Dies wird in der unten dargestellten Abbildung dargestellt. Die Einnahme von Cobimetinib kann gleichzeitig mit der Einnahme von Vemurafenib erfolgen. Dieses Einnahmeschema wird bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht-tolerierbarer Nebenwirkungen wiederholt.



- Wird die Einnahme einer Dosis von Cobimetinib oder Vemurafenib vergessen, sollte eine Anpassung wie folgt vorgenommen werden:
 - » Cobimetinib: Eine vergessene Dosis kann bis zu 12 Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen werden, um das Schema der einmal täglichen Einnahme beizubehalten.
 - » Vemurafenib: Eine vergessene Dosis kann bis zu 4 Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen werden.
 - » Eine doppelte Dosis von Cobimetinib oder Vemurafenib sollte NICHT eingenommen werden, um eine vergessene Dosis nachzuholen
- Cobimetinib und Vemurafenib können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, aber eine dauerhafte Einnahme beider täglicher Dosen auf leeren Magen sollte vermieden werden. Vemurafenib-Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerdrückt werden.
- Die gleichzeitige Gabe stark oder moderat wirksamer CYP3A4-Inhibitoren sollte während der Einnahme von Cobimetinib vermieden werden. Wenn der gleichzeitige Einsatz kurzfristig (7 Tage oder weniger) unerlässlich ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Cobimetinib für den Behandlungszeitraum in Betracht gezogen werden. Nach Absetzen des CYP3A4-Hemmers kann die reguläre Dosis von Cobimetinib wiedereingenommen werden.
- Die Einnahme stark wirksamer CYP3A4-Induktoren sollte während der Vemurafenib-Einnahme vermieden werden. Wenn die begleitende Medikation unvermeidbar ist, sollte mit dem behandelnden Arzt eine mögliche Steigerung der Dosis von Vemurafenib diskutiert werden. Diese muss gegebenenfalls auch einige Zeit nach Absetzen des CYP3A4-Induktors aufrechterhalten werden (in der Regel circa 2 Wochen).

NEBENWIRKUNGEN UND IHR MANAGEMENT

- Mögliche behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse sollten mit den Patienten vor Behandlungsbeginn mit Cobimetinib /Vemurafenib besprochen werden. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass es wichtig es ist, gesundheitliche Veränderungen, die auf eine behandlungsbedingte Nebenwirkung hindeuten könnten, unverzüglich bei Ihrem behandelnden Arzt zu melden
- Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Cobimetinib /Vemurafenib-Therapie auftreten, können allgemein in zwei Kategorien aufgeteilt werden: häufige Nebenwirkungen, die typischerweise mild bis moderat vom Schweregrad sind, und weniger häufige Nebenwirkungen, die jedoch schwerwiegend sind. Tabelle 1 zeigt die häufigen und die weniger häufigen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Cobimetinib /Vemurafenib assoziiert sind (Anlage 1 und 2)

Tabelle 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Cobimetinib/Vemurafenib

Nebenwirkungskategorie	Beispiele	Behandlungsleitfaden (Anlagenummer)
Am häufigsten	Fieber/Pyrexie	1
	Schüttelfrost	2
	Ödem	2
	Kopfschmerzen	2
	Magen-Darm-Beschwerden	2
	• Durchfall	
	• Übelkeit & Erbrechen	
	• Verstopfung/Bauchschmerzen	
	Hauttoxizität (Hautausschlag/Lichtempfindlichkeit)	1 & 2
Gelenk-/Muskelschmerzen (Arthralgien/Myalgien)	2	
Fatigue/Müdigkeit	2	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung

Nebenwirkungskategorie	Beispiele	Behandlungsleitfaden (Anlagenummer)
Selten, aber schwerwiegend	Neue primäre Krebserkrankung	1
	• Kutan (z. B. Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Zweitmelanom)	1
	• Nicht-kutan	
	Okuläre Toxizität	1
	Herz-Kreislauf-Beschwerden	
	• Kardiomyopathie (↓ LVEF)	1
	• Blutungen/Hämorrhagie	2
	• Venöse Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Venenthrombose)	2
	• Hämolytische Anämie	2
	Darmentzündung und gastrointestinale Perforation	2
	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	2
Nierentoxizität	2	

- Schwere und gelegentlich auch moderate Nebenwirkungen werden häufig durch Unterbrechung der Behandlung, aber auch durch einen dauerhaften Abbruch der Therapie behandelt (Tabelle 2). In ausgewählten Fällen ist die Überweisung an einen Kardiologen, Dermatologen oder Ophthalmologen indiziert.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Cobimetinib/Vemurafenib

Cobimetinib	Dosisreduktion von 60 mg oral einmal täglich auf
Erste Dosisreduktion	40 mg oral einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	20 mg oral einmal täglich
Nachfolgende Anpassung	Behandlung dauerhaft abbrechen
Vemurafenib	Dosisreduktion von 960 mg oral zweimal täglich auf
Erste Dosisreduktion	720 mg oral zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	480 mg oral zweimal täglich
Nachfolgende Anpassung	Behandlung dauerhaft abbrechen

TRICKS FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG

- Vor Beginn einer zielgerichteten Therapie sollten Patienten, die zuvor eine Immuntherapie erhalten haben, sorgfältig auf mögliche überlappende Toxizitäten überwacht werden. Mehrere Nebenwirkungen werden sowohl bei der zielgerichteten Therapie wie auch bei der Immuntherapie beobachtet und können zu kumulativen Toxizitäten führen
- Mögliche Wechselwirkungen mit anderen eingenommenen Medikamenten sind eine wichtige Risikoquelle der Cobimetinib/Vemurafenib-Therapie zur Behandlung von Melanomen
 - » Zusätzlich zu den Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren kann die Kombinationstherapie mit Cobimetinib /Vemurafenib nachteilig mit anderen Arzneimitteln interagieren und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Es ist wichtig, diese Medikamente zu kennen, damit sie nicht gleichzeitig eingenommen werden und/oder die Medikamentendosierung entsprechend angepasst wird
 - » Die Patienten sollten bestärkt werden, all ihre Medikamente von einer einzigen Apotheke zu beziehen, um zu gewährleisten, dass diese mit dem gesamten Medikamentenplan vertraut ist und um Probleme einer Polypharmazie zu vermeiden
- Die Patienten sollten sich vor Beginn der Behandlung, monatlich während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung zur Untersuchung beim Dermatologen vorstellen
- Neue Hautkrebserkrankungen treten oft zunächst als neue Warzen, Hautgeschwüre oder rötliche Hautunebenheiten auf, die bluten oder nicht abheilen, und/oder in Form von Leberflecken, die ihre Größe oder Farbe verändert haben. Die Patienten sollten hierüber aufgeklärt werden und darauf hingewiesen werden, dass sie alle Hautveränderungen sofort dem Behandlungsteam melden sollten
- Raten Sie den Patienten, Fotos von Hautläsionen zur Dokumentation zu machen

FRAGEN & ANTWORTEN

F.

Die Patienten fragen mich oft, woran sie erkennen können, ob das Medikament wirkt. Was kann ich ihnen sagen?

A.

Sie können die Patienten darauf hinweisen, dass das Behandlungsteam sie regelmäßig untersucht, in der Regel mindestens einmal im Monat, und eine körperliche Untersuchung durchführt sowie die Laborwerte und Symptome überwacht. Darüber hinaus erfolgt während der Therapie alle 12 Wochen eine Bildgebung, welche ermöglicht, das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen. Weiterführend erfolgen Laboruntersuchungen und die Bestimmung so genannter Tumormarker wie S100B und LDH, mit deren Hilfe das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung besser eingeschätzt werden kann. Bitten Sie Ihre Patienten, ein Tagebuch über ihre Symptome und mögliche unerwünschte Ereignisse zu führen, die im Zusammenhang mit der Therapie auftreten können. Weisen Sie den Patienten darauf hin, dass das Nachlassen bestimmter Symptome wie z.B. Schmerzen ein Hinweis auf schrumpfende Tumore darstellen kann.

F.

Wie lange werden die Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitoren behandelt?

A.

Ein Großteil der Patienten erhält eine zeitlich unbegrenzte Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren, solange eine gute Krankheitskontrolle gegeben ist und eine gute Verträglichkeit besteht. Während der Durchführung der klinischen Zulassungsstudien musste die Therapie bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder moderaten bis schweren Arzneimitteltoxizitäten, welche ihre Lebensqualität beeinträchtigen oder eine Dosisreduktion bzw. Absetzen der Therapie erforderlich machten, abgebrochen werden.

ZUSÄTZLICHE QUELLEN

Czupryn M, Cisneros J. BRAF/MEK inhibitor therapy: consensus statements from the faculty of the Melanoma Nursing Initiative on managing adverse events and potential drug interactions. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(suppl):11-29.

Davis ME. Ocular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43: 235-243. doi:10.1188/16.ONF.235-243

de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:57. doi:10.1007/s11864-016-0434-0

Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15:218-301.

Rubin KM. Care and management of unique toxicities associated with MAPK pathway- targeted therapies in patients with advanced melanoma. *Clin J Oncol Nurs*. In press.

Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:122-136.

**Klicken Sie hier, um einen individualisierbaren
Behandlungsplan herunterzuladen, den Sie für Ihren
Patienten anpassen können**

ANLAGE 1

Die Behandlungsleitfäden für Hauttoxizität, Kardiotoxizität und Augentoxizität, auf die hier verwiesen wird, sind im CSP-Bereich der MNI-Website (TheMelanomaNurse.org) hinterlegt.

Sie erhalten hier weitere Informationen zu allen BRAF/MEK-Inhibitoren.

Bitte klicken Sie auf den folgenden Link, um auf die Behandlungsleitfäden zuzugreifen, die auch von der Website ausgedruckt werden können:

<https://themelomanurse.org/germany/>

ANLAGE 2

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Cobimetinib/Vemurafenib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Arthralgien/Myalgien	Gelenkschmerzen, -schwellung oder -steifheit, Muskeler-schöpfung	<ul style="list-style-type: none"> • Fragen Sie nach Gelenkbeschwerden; bieten Sie supportive Behandlungsmaßnahmen an (Analgetika und entzündungshemmende Medikamente) • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (mäßige Schmerzen, eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) oder Grad 3 (starke Schmerzen und Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung)
Schüttelfrost	Zittern/Kältegefühl ohne messbares Fieber	<ul style="list-style-type: none"> • Fragen Sie nach Symptomen, einschließlich von Symptomen im Zusammenhang mit schweren Fieberreaktionen • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (mäßiges Zittern) oder Grad 3 (schwerer oder anhaltender Schüttelfrost, der nicht auf Narkotika anspricht)
Verstopfung/Bauchschmerzen	Unregelmäßiger Stuhlgang/Schwierigkeiten bei der Stuhlentleerung, Bauchschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Steigern Sie die Flüssigkeitsaufnahme; ballaststoffreiche Kost; Laxantien. Erwägen Sie die Durchführung klinischer Untersuchungen in Hinblick auf eine Darmobstruktion • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (anhaltende Symptome von Verstopfung oder mäßige Schmerzen, die die instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken) oder Grad 3/4 (Verstopfung mit manueller Entleerung des Darms, starke Bauchschmerzen oder lebensbedrohliche Folgen)
Ödem	Schwellung der Extremitäten etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (mäßige Schwellung, Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens) oder Grad 3 (starke Schwellung, grobe Abweichung von der anatomischen Kontur)
Embryofetale Toxizität	—	<ul style="list-style-type: none"> • Cobimetinib und Vemurafenib können fetale Schäden verursachen. Frauen und Männer im gebärfähigen Alter sollten während der Cobimetinib/Vemurafenib-Behandlung und für 12 Wochen nach der letzten Dosis von Cobimetinib bzw. 6 Monate nach der letzten Dosis von Vemurafenib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Cobimetinib/ Vemurafenib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Müdigkeit	Unerbittliche Erschöpfung, die sich durch Ruhen nicht lindern lässt	<ul style="list-style-type: none"> • Fragen Sie Patienten nach ihrer Leistungsfähigkeit; bewerten Sie mögliche Faktoren einschließlich Infektionen, Krankheitsprogress sowie laborchemische Abweichungen (inkl. Blutbild); supportive Behandlungsmaßnahmen • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Müdigkeit, die sich nicht durch Ruhe bessert, und eingeschränkter Möglichkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (Grad 2/3)
Kopfschmerzen	Schmerzen und/oder Sehveränderung	<ul style="list-style-type: none"> • Können multifaktoriell sein. Bei ausgeprägten Symptomen kann es sich um Hirnblutungen, unkontrollierter Bluthochdruck, Dehydrierung, neue ZNS-Erkrankung oder andere Ursachen; erwägen Sie die Durchführung einer Schädel-MRT und klinische Abklärung der Hypertonie • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (moderate Schmerzen) oder Grad 3 (starke Schmerzen, die mit Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung einhergehen)
Blutung	Roter oder schwarzer Stuhlgang/Teerstuhl, Blut im Urin, Kopfschmerzen, Blut-husten oder -erbrechen, Bauchschmerzen, vaginale Blutungen (außerhalb des Zyklus), Müdigkeit, Schwindel oder Schwäche	<ul style="list-style-type: none"> • Supportive Behandlungsmaßnahmen; Intervention wie medizinisch indiziert • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (moderate Blutung) oder Grad 3/4 (schwere Blutung, die eine Bluttransfusion oder eine radiologische, endoskopische oder operative Intervention erfordert, oder lebensbedrohliche Konsequenzen)
Hepatotoxizität	Bauchschmerzen bzw. pralles Abdomen; Gelbfärbung von Haut oder Augen; dunkler Urin, Neigung zu Blutergüssen, Verlust von Appetit; Gefühl, müde oder schwach zu sein	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen Sie die Leberfunktion vor Therapiebeginn („baseline“) sowie monatlich während der Behandlung oder, sofern klinisch indiziert, häufiger • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung von Cobimetinib beim ersten Auftreten einer Grad 4-Nebenwirkung (>20× oberer Grenzwert [ULN] der Transaminasen und Alkalischen Phosphatase; >10× ULN von Bilirubin) und dauerhaftes Absetzen, wenn keine Verbesserung innerhalb von vier Wochen eintritt. Die Therapie sollte anschließend um 20 mg reduziert werden. • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung von Vemurafenib bei Grad 3/4-Nebenwirkungen (Transaminasen oder Alkalische Phosphatase >5× ULN, Bilirubin > 3× ULN) und dauerhaftes Absetzen, wenn keine Erholung auf Grad 0–1 erfolgt, oder bei wiederkehrender Grad 4-Nebenwirkung
Überempfindlichkeitsreaktion	Schwellung, Ohnmachtsgefühl, Hautausschlag, Erythem, Anaphylaxie	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung möglicherweise indiziert • Planen Sie eine sofortige, dauerhafte Unterbrechung der Therapie mit Vemurafenib bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Cobimetinib/Vemurafenib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Übelkeit/Erbrechen	Erbrechen, Übelkeit, Oberbauchschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Können potenziell Zeichen einer Hepatotoxizität sein; überprüfen Sie die Leberfunktion/Lipase/Amylase; führen Sie supportive Behandlungsmaßnahmen durch • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei nicht-tolerierbaren Grad 2-Nebenwirkungen (verringerte Nahrungsaufnahme oder 3 – 5-mal Erbrechen innerhalb von 24 Stunden) oder Grad 3/4 (unzureichende orale Nahrungsaufnahme oder ≥6-mal Erbrechen innerhalb von 24 Stunden oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen)
Strahlen-sensibilisierung/ Radiation Recall Phänomen	Hautentzündung in strahlentherapeutisch behandelten Bereichen	<ul style="list-style-type: none"> • Verwenden Sie Vemurafenib mit Vorsicht bei Patienten mit vorheriger oder laufender Strahlentherapie oder Patienten, die für eine solche Behandlung in Frage kommen; weisen Sie die Patienten darauf hin, dies beim behandelnden Arzt anzugeben, wenn sie eine Strahlentherapie erhalten haben oder eine solche Behandlung geplant ist
Nephrotoxizität	Verringerte Urinausscheidung, Blut in Urin, Schwellung der Knöchel, reduzierter Ap-petit	<ul style="list-style-type: none"> • Messen Sie Serumkreatinin vor Therapiebeginn („baseline“) sowie regelmäßig während der Behandlung; überwachen Sie die Nierenfunktion • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei nicht-tolerierbaren Grad 2-Nebenwirkungen (eGFR oder CrCl 59-30 ml/min/1,73 m²) oder Grad 3/4 (eGFR oder CrCl ≤29 ml/min/1,73 m²)
<p>*Wenn eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich ist, setzen Sie die Therapie mit einer um eine Stufe reduzierte Dosis fort, nachdem eine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 eingetreten ist. Beenden Sie dauerhaft die zielgerichtete Therapie bei anhaltenden unverträglichen Ereignissen des Grades 2, anhaltenden Ereignissen des Grades 3 und anhaltenden oder wiederkehrenden Ereignissen des Grades 4, sofern nicht anders angegeben.</p>		