

Dabrafenib/Trametinib- Kombinationstherapie zur Behandlung des Melanoms:

Ein Pflege-Leitfaden der Melanoma Nursing Initiative (MNI)

Dabrafenib (Tafinlar®)/Trametinib (Mekinist®) ist eine BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapie. Dabrafenib ist ein Inhibitor für einige mutierte Formen der BRAF-Kinase, wohingegen Trametinib ein kombinierter MEK1- und MEK2-Inhibitor 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.

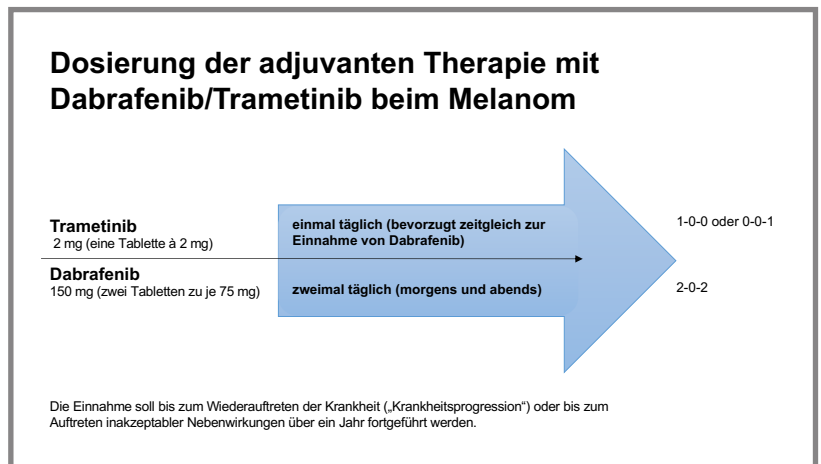
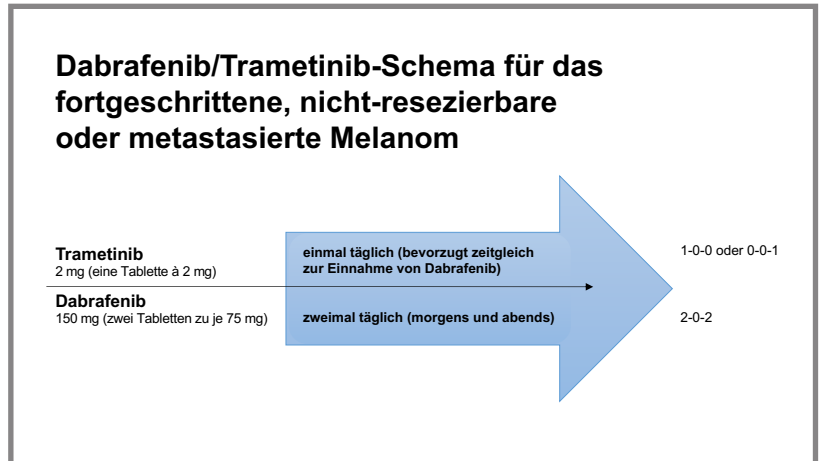
Die Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib erhielt ihre erste FDA-Zulassung für die Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit Vorliegen einer BRAF-V600E- oder BRAF-V600K-Mutation.

Erst später wurde festgestellt, dass die adjuvante Kombinationstherapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren über ein Jahr das rezidivfreie Überleben signifikant verbessert und sich zusätzlich vorteilhaft auf das Gesamtüberleben im Vergleich zur Placebokontrolle auswirkt. Im April 2018 wurde die Kombination von Dabrafenib/ Trametinib zusätzlich durch die FDA für die adjuvante Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium III mit Nachweis einer BRAF-V600E oder V600K-Mutation zugelassen. Die Zulassung durch die EMA erfolgte im August 2018.

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

ARZNEIMITTELDOSIERUNG/ VERABREICHUNG

- Sowohl Dabrafenib wie auch Trametinib sind oral einzunehmende Medikamente
- Bei inoperablem oder metastasiertem Melanom (und in voller Dosis) wird Dabrafenib 150 mg zweimal täglich eingenommen (einmal morgens und einmal abends, 12 Stunden zwischen den Dosen), entsprechend einer Täglichen Gesamtdosis von 300 mg. Trametinib 2 mg wird einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise mit der morgendlichen oder abendlichen Einnahme von Dabrafenib (s. obere Abbildung), eingenommen. Die Behandlung mit Dabrafenib/Trametinib sollte solange fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder nicht-tolerierbare Nebenwirkungen auftreten
- Bei der adjuvanten Behandlung wird Dabrafenib ebenfalls in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich verabreicht, was einer maximalen Tagesdosis von 300 mg entspricht. Trametinib 2 mg wird einmal täglich jeweils zur gleichen Zeit eingenommen. Die Behandlung wird bis zum Wiederauftreten der Krankheit (Krankheitsprogress) oder bei Auftreten nicht-akzeptabler Nebenwirkungen für bis zu ein Jahr (s. unter Abbildung) fortgesetzt
- Dabrafenib/Trametinib sollten auf nüchternen Magen eingenommen werden, also mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit. Die Dabrafenib-Kapseln sollten nicht geöffnet, zerdrückt oder zerbrochen werden
- Dabrafenib und Trametinib können beide bei Zimmertemperatur gelagert werden
- Die gleichzeitige Gabe stark wirksamer CYP3A4- oder CYP2C8-Inhibitoren sollte während der Einnahme von Dabrafenib vermieden werden. Dabrafenib induziert CYP3A4, CYP2C8 und weitere CYP-Enzyme; die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die Substrate dieser CYP-Enzyme sind, kann zu einem Verlust der Wirksamkeit dieser Arzneimittel führen (zum Beispiel hormonelle Kontrazeptiva und Protonenpumpeninhibitoren)



NEBENWIRKUNGEN UND IHR MANAGEMENT

- Mögliche behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse sollten mit den Patienten vor Behandlungsbeginn mit Trametinib/Dabrafenib besprochen werden. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass es wichtig ist, gesundheitliche Veränderungen, die auf eine behandlungsbedingte Nebenwirkung hindeuten könnten, unverzüglich bei ihrem behandelnden Arzt zu melden
- Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Trametinib/Dabrafenib-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 weniger häufigen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Trametinib/Dabrafenib assoziiert sind (Anlage 1 und 2)

Tabelle 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Dabrafenib/Trametinib

Nebenwirkungs-kategorie	Beispiele	Behandlungsleitfaden (Anlagenummer)
Am häufigsten	Fieber/Pyrexie	1
	Hauttoxizität (Hautausschlag)	1
	Hypertonie	
	Schüttelfrost	2
	Husten	2
	Kopfschmerzen	2
	Periphere Ödeme	2
	Arthralgie/Myalgie	2
	Inappetenz	2
	Magen-Darm-Beschwerden	2
	• Verstopfung/Bauchschmerzen	
	• Übelkeit/Erbrechen	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung

Nebenwirkungs-kategorie	Beispiele	Behandlungsleitfaden (Anlagennummer)
Selten, aber schwerwiegend	Neue primäre Krebserkrankungen	1
	• Kutan (z. B. Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Zweitmelanom)	
	• 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. In ausgewählten Fällen ist die Überweisung an einen Kardiologen, Dermatologen oder Ophthalmologen indiziert

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Trametinib und Dabrafenib

Dabrafenib	Dosisreduktion von 150 mg oral zweimal täglich auf
Erste Dosisreduktion	100 mg oral zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	75 mg oral zweimal täglich
Dritte Dosisreduktion	50 mg oral zweimal täglich
Nachfolgende Anpassung	Behandlung dauerhaft abbrechen
Trametinib	Dosisreduktion von 2 mg oral einmal täglich auf
Erste Dosisreduktion	1.5 mg oral einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	1 mg oral einmal täglich
Nachfolgende Anpassung	Behandlung dauerhaft abbrechen

KLINISCHE TRICKS

- 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 ein wichtiger Bestandteil der Dabrafenib/Trametinib-Therapie zur Behandlung von Melanomen
 - » Dabrafenib wird durch CYP 3A4 und CYP2C8 metabolisiert und induziert beide sowie mehrere weitere Enzyme. Durch die simultane Einnahme weiterer Medikamente, die über die gleichen Enzyme metabolisiert werden, kann die Wirksamkeit von Dabrafenib reduziert sein. Zusätzlich kann auch die Konzentration und Wirksamkeit der Begleitmedikation verringert sein
 - » 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 Hautunregelmäßigkeiten 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. Wie lange halten die Fieberschübe an?

A. Im Rahmen der klinischen Zulassungsstudien traten bei etwa zwei Drittel der Patienten unter einer BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie Pyrexien auf. Das Fieber beginnt in der Regel nach etwa 30 Behandlungstagen, hält in der Regel zwei bis drei Tage an und bessert sich typischerweise nach 6 Monaten. Der Patient sollte geschult werden, sich an das Behandlungsteam zu wenden, sobald Fieber auftritt. Bei leichtem Fieber von 37,5-37,9°C können fiebersenkende Mittel nach Anweisung des behandelnden Arztes eingenommen werden. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, ausreichend viel Wasser zu trinken. Bei einem Fieber von \geq als 38°C sollte die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib unterbrochen werden. Bei schwerer Pyrexie ist auch eine Hospitalisierung in Betracht zu ziehen. Der Patient benötigt möglicherweise eine supportive Behandlung, wie z. B. eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr und potentiell auch die Gabe von niedrig dosiertem Prednisolon entsprechend der Empfehlung der Fachinformation. Es ist möglich, dass einige Patienten darüber hinaus möglicherweise eine Einnahmepause und eine Dosisreduktion durchführen müssen, bis das Fieber abklingt. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist sehr wichtig, besonders bei höheren Fieber-Temperaturen, um eine Dehydrierung zu vermeiden.

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 zählten zu den Patienten, die die Therapie abbrechen mussten, solche, die ein Fortschreiten der Krankheit zeigten oder moderate bis schwere Arzneimitteltoxizitäten aufwiesen, die ihre Lebensqualität beeinträchtigten und anhaltende Medikamentenpausen, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie erforderlich machten.

In der adjuvanten Situation setzen die Patienten die Therapie für die Dauer von einem Jahr fort, solange die Krankheit nicht erneut auftritt und die Medikation vertragen wird. Während der klinischen Zulassungsstudien mussten diejenigen Patienten die Therapie abbrechen, bei denen die Krankheit wieder auftrat oder die moderate bis schwere Arzneimitteltoxizitäten aufwiesen, die ihre Lebensqualität beeinträchtigten und eine anhaltende Medikamentenpause erforderlich machten, eine Dosisreduktion oder auch das dauerhafte Absetzen der Therapie.

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

Wie man Tafinlar + Mekinis einnimmt. Verfügbar um: <https://www.tafmek.com/dosing/oral-dosing>

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib for stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377: 1813-1823.

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.

Tafinlar® [Packungsbeilage] <https://www.tafmek.com/safety/important-safety-information>

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 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.

Diese sind nicht spezifisch für die Therapie mit Dabrafenib/Trametinib, als dass diese übergreifend alle relevanten BRAF/MEK-Inhibitoren diskutieren.

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 Arzneimittelwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leitfäden für Trametinib/ Dabrafenib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Inappetenz	verminderter Appetit (tritt anteilsweise häufiger auf bei älteren Patienten)	<ul style="list-style-type: none"> Überwachen Sie das Gewicht; befragen Sie den Patienten über Appetit/Essgewohnheiten; empfehlen Sie eine Ernährungsumstellung, wenn erforderlich Planen Sie eine Behandlungsunterbrechung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (veränderte Nahrungsaufnahme) oder Grad 3/4 (erheblicher Gewichtsverlust oder Unterernährung oder lebensbedrohliche Folgen)
Arthralgien/Myalgien	Gelenkschmerzen, -schwellung oder -steifheit, Müdigkeit	<ul style="list-style-type: none"> Fragen Sie die nach Gelenkbeschwerden; supportive Behandlungsmaßnahmen (Analgetika und entzündungshemmende Medikamente) Planen Sie eine Behandlungsunterbrechung 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 Behandlungsunterbrechung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (anhaltende Symptome von Verstopfung oder mäßige Schmerzen, die instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken) oder Grad 3/4 (Verstopfung mit manueller Entleerung des Darms, starke Bauchschmerzen oder lebensbedrohliche Folgen)

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung

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

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Husten	Trockener Husten, Kurzatmigkeit, Belastungsdyspnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Weisen Sie die Patienten, an Sie über das Auftreten jeglicher Symptome zu informieren; schließen Sie eine infektiöse Genese sowie eine Pneumonitis (interstitielle Lungenerkrankung) aus; überwachen Sie die Sauerstoffsättigung (Pulsoximetrie) und erwägen Sie eine Röntgenuntersuchung des Thorax; supportive Behandlungsmaßnahmen • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (moderate Symptome, Einschränkungen der täglichen Selbstversorgung) oder Grad 3 (starke Symptome)
Tiefe Venenthrombose (TVT)	Schwellung, Beinschmerzen, Kurzatmigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Weisen Sie die Patienten an, unverzüglich medizinische Hilfe einzuholen, sobald akut eine Arm- oder Beinschwellung auftritt • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung mit Trametinib bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (unkomplizierte TVT) und unterbrechen Sie die Therapie, wenn keine Besserung nach 3 Wochen auftritt; eine Dosisanpassung von Dabrafenib ist bei einer unkomplizierten venösen Thromboembolie nicht erforderlich
Ödem	Schwellung der Extremitäten etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Tritt anteilig häufiger bei älteren Patienten auf. Weisen Sie die Patienten an, Schwellungen zu melden; supportive Behandlungsmaßnahmen; eine kardiologische Untersuchung kann indiziert sein • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung mit Trametinib 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"> • Trametinib/Dabrafenib können fetale Schäden verursachen. Frauen und Männer im gebärfähigen Alter sollten während der Trametinib/Dabrafenib-Behandlung und für 2 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Dabrafenib bzw. 16 Wochen nach der letzten Dosis Trametinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden
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 Ruhen bessert, und eingeschränkter Möglichkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (Grad 2/3)

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung

Erkennen und Behandeln von unerwünschten Arzneiwirkungen und Laborauffälligkeiten, die nicht separat in den Leiffäden für Trametinib/ Dabrafenib abgebildet sind

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Kopfschmerzen	Schmerzen und/oder Sehveränderung	<ul style="list-style-type: none"> • Können multifaktoriell sein. Bei ausgeprägten Symptomen kann es sich um Hirnblutungen, unkontrollierten Bluthochdruck, Dehydrierung, eine neue ZNS-Erkrankung oder andere Ursachen handeln; 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 die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken)
Hämolytische Anämie (bei Patienten mit G6PD-Mangel)	Gelbfärbung der Haut, Schwäche oder Schwindel, Kurzatmigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen Sie Patienten mit G6PD-Mangel auf Zeichen einer hämolytischen Anämie. Weisen Sie die Patienten an, Sie über das Auftreten jeglicher Symptome zu informieren
Blutung	Roter oder schwarzer Stuhlgang/Teerstuhl, Blut im Urin, Kopfschmerzen, Bluthusten 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)
Hyperglykämie	Müdigkeit, Polyurie, Polydipsie, Kopfschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen Sie die Nüchtern-Glucose/Hämoglobin A1C (insbesondere bei Patienten mit vorbekanntem Diabetes/Hyperglykämie); weisen Sie die Patienten dazu an, eine Steigerung des Durstgefühls/eine Zunahme der Miktion zu melden; verordnen Sie eine antidiabetische Medikation, falls notwendig • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten nicht-tolerierbarer Grad 2-Nebenwirkungen (Nüchtern-Glucose 160 bis 250 mg/dl bzw. 8,9 bis 13,9 mmol/l) oder Grad 3/4 (Nüchtern-Glucose >250 mg/dl bzw. >13,9 mmol/l)
Übelkeit/Erbrechen	Erbrechen, Übelkeit, Oberbauchschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • In den meisten Fällen sind supportive Behandlungsmaßnahmen ausreichend • Können potenziell Zeichen einer Hepatotoxizität sein; überprüfen Sie die Leberfunktion/Lipase/Amylase • 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)

Fortsetzung auf der nächsten Seite

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

Unerwünschte Arzneiwirkung	Typische Symptome	Standardvorgehen/vorausschauende Maßnahmen*
Lungenemboiie	Kurzatmigkeit/Brustschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Weisen Sie die Patienten an, unverzüglich medizinische Hilfe einzuholen, wenn Kurzatmigkeit oder Brustschmerzen auftreten; adäquate Untersuchungen einschließlich Bildgebung und CT Angiografie • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung mit Trametinib und unterbrechen Sie die Therapie dauerhaft, wenn keine Besserung nach 3 Wochen auftritt oder bei lebensbedrohlicher Schwere • Planen Sie eine Unterbrechung der Behandlung mit Dabrafenib und unterbrechen Sie die Therapie dauerhaft, wenn keine Verbesserung der Toxizität auf Grad 0 bis 1 erreichbar ist • Führen sie eine Therapie mit Antikoagulanzen über mindestens 6 Monate durch
Pneumonitis (interstitielle Lungenerkrankung)	Neuer Husten, Dyspnoe, Hypoxie, Pleuraerguss oder pulmonale Infiltrate	<ul style="list-style-type: none"> • Weisen Sie die Patienten an, Sie über alle neuen oder sich verschlimmernden Symptome von Lungen- oder Atemproblemen zu informieren (Kurzatmigkeit/Husten) • Planen Sie eine dauerhafte Unterbrechung der Therapie mit Trametinib; eine Dosisanpassung von Dabrafenib ist nicht erforderlich
Nephrotoxizität	Verringerte Urin-ausscheidung, Blut im Urin, Schwellung der Knöchel, reduzierter Appetit	<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>		