
Workshop für Study Nurses Captor BC Therapiemanagement

15.06.24

Elena Laakmann

Klinik für Gynäkologie, UKE

COIs

Vortragstätigkeit: Pierre Fabre, Novartis, Astra Zeneca, Seagen, Gilead Sciences;
Reisekosten: Pierre Fabre; Beratertätigkeit: Novartis, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo

Finanzielle Unterstützung des BMBC Registers durch ein unrestricted Research Grant von Daiichi-Sankyo an die GBG

Zunehmender Einsatz CDK4/6 Inhibitoren

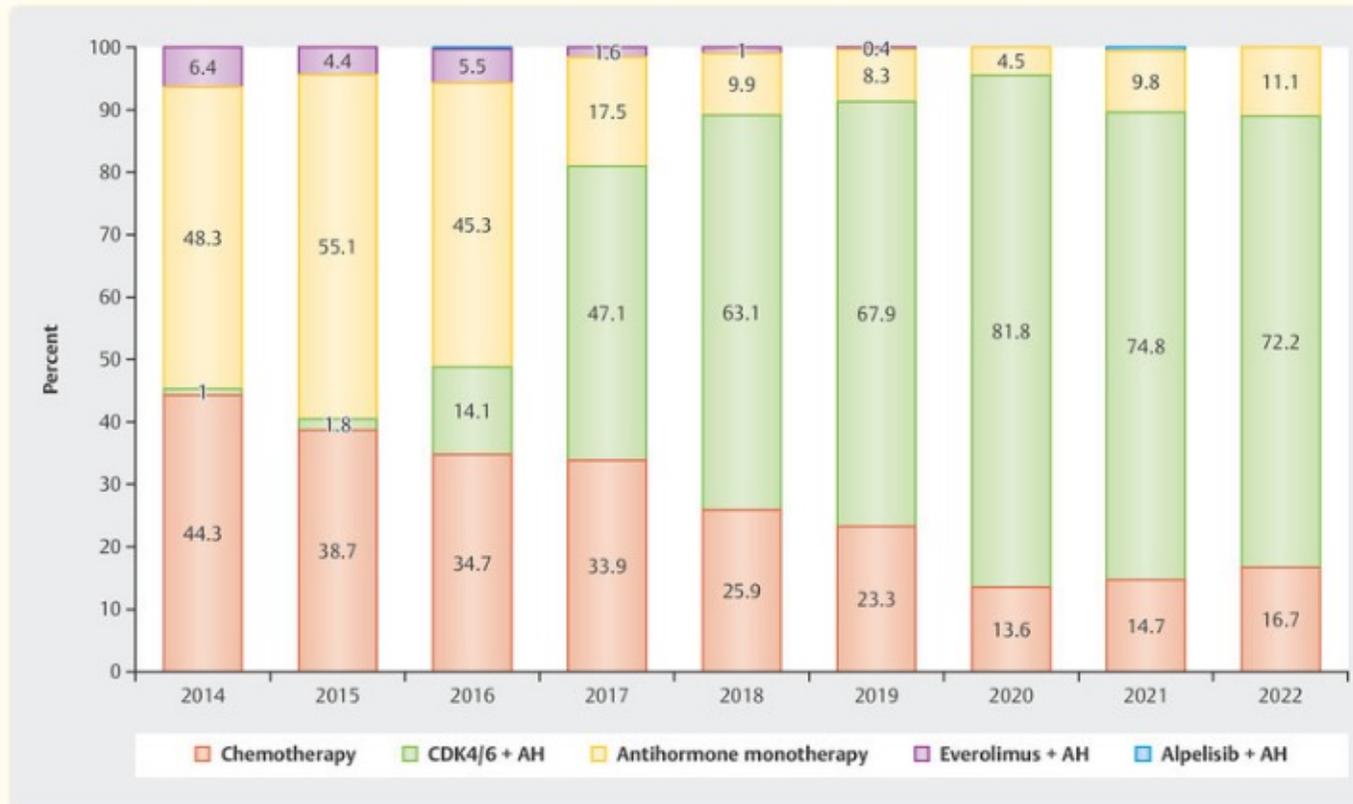


Fig. 2

Use of different therapeutic options as first-line therapy in patients with advanced HR+/HER2- breast cancer 2.

Geburthilfe Frauenheilkd. 2024 May; 84(5): 443–458.
Published online 2024 May 29. doi: [10.1055/a-2286-6066](https://doi.org/10.1055/a-2286-6066)

PMCID: PMC11136530
PMID: 38817598

CDK4/6 Inhibition – Therapy Sequences and the Quest to Find the Best Biomarkers – an Overview of Current Programs

CDK4/6-Inhibition: Sequenztherapien und die Suche nach den besten Biomarkern – ein Überblick über die aktuellen Programme

Andreas Schneeweiss, Sara Y. Brucker, Hanna Huebner, Lea L. Volmer, Carolin C. Hack, Katharina Seitz, Matthias Ruebner, Sabine Heublein, Verena Thewes, Diana Löffner, Michael P. Lux, Ingolf Jumasch-Böss, Florin-Andrei Taran, Pauline Wimberger, Daniel Anetsberger, Milena Beierlein, Marcus Schmidt, Julia Radosa, Volkmär Müller, Wolfgang Janni, Brigitte Rack, Erik Belleville, Michael Untch, Marc Thill, Nina Ditsch, Bahriye Aktas, Ivonne Nel, Hans-Christian Kolberg, Tobias Engert, Hans Tesch, Christian Roos, Christina Budden, Hans Neubauer, Andreas D. Hartkopf, Tania N. Fehm, and Peter A. Fasching

Einnahmemodus

Anwendung und Dosierung¹

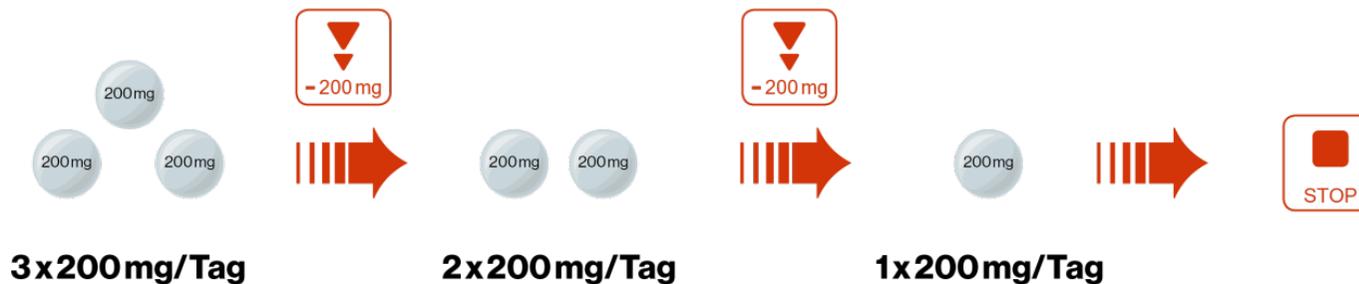
- **Verfügbarkeit der Ribociclib-Tabletten**
 - Filmtabletten à 200 mg
 - keine spezielle Aufbewahrung erforderlich
- **Dosierung**
 - 3 Filmtabletten à 200 mg = 600 mg gemäß Einnahmeschema
 - dazu die Gabe eines Aromataseinhibitors (AI) oder von Fulvestrant
 - Bei prä- oder perimenopausalen Frauen zusätzlich Gabe eines LHRH-Agonisten
- **Einnahme von Ribociclib**
 - Einnahme einmal täglich ungefähr zur gleichen Zeit, bevorzugt morgens
 - Einnahme wahlweise mit oder ohne Nahrung möglich
 - Bei versäumter Dosis oder Erbrechen: keine zusätzliche Einnahme, weitere Tabletten am nächsten Tag wie empfohlen einnehmen
- **Dauer der Ribociclib-Therapie**
 - Solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist
 - Solange die Therapie vertragen wird

Einnahmeschema

	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	•	•	•	
Aromataseinhibitor	•	•	•	•
Zyklus 1				
	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	•	•	•	
Fulvestrant intramuskulär	•		•	
Zyklus 2				
	Woche 1 Tage 1-7	Woche 2 Tage 8-14	Woche 3 Tage 15-21	Woche 4 Tage 22-28
Ribociclib	•	•	•	
Fulvestrant intramuskulär	•			

Dosisanpassungen

- mögliche Maßnahmen bei schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen
 - vorübergehendes Pausieren der Einnahme
 - schrittweise Verringerung der Dosis in 200 mg-Stufen = Reduktion um 1 Tablette



- Ähnliche Wirksamkeit bei Patientinnen mit Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Patientinnen ohne Dosisanpassungen²
- Zu einer Dosis-Reeskalation liegen keine Daten vor.

¹ Fachinformation Kisqali®;

² Beck JT *et al.* Ribociclib Treatment Benefit in Patients with Advanced Breast Cancer With ≥ 1 Dose Reduction: Data From the MONALEESA-2, 3, and -7 Trials. Poster presented at SABCS 2018; abstr. P6-18-06

Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen¹

	Vor Therapiebeginn	1. Zyklus		2. Zyklus		3.-6. Zyklus	Ab 7. Zyklus
		Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	
Leberfunktionstest (insbesondere ALT, AST, Gesamt-Bilirubin)	•		•	•	•	•	wie klinisch erforderlich
Großes Blutbild	•		•	•	•	•	wie klinisch erforderlich
Elektrolyte Ca, K, Mg, P	•	•		•		•	wie klinisch erforderlich
EKG	•		•	•		Wie klinisch erforderlich, häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung	

Nebenwirkungsmanagement

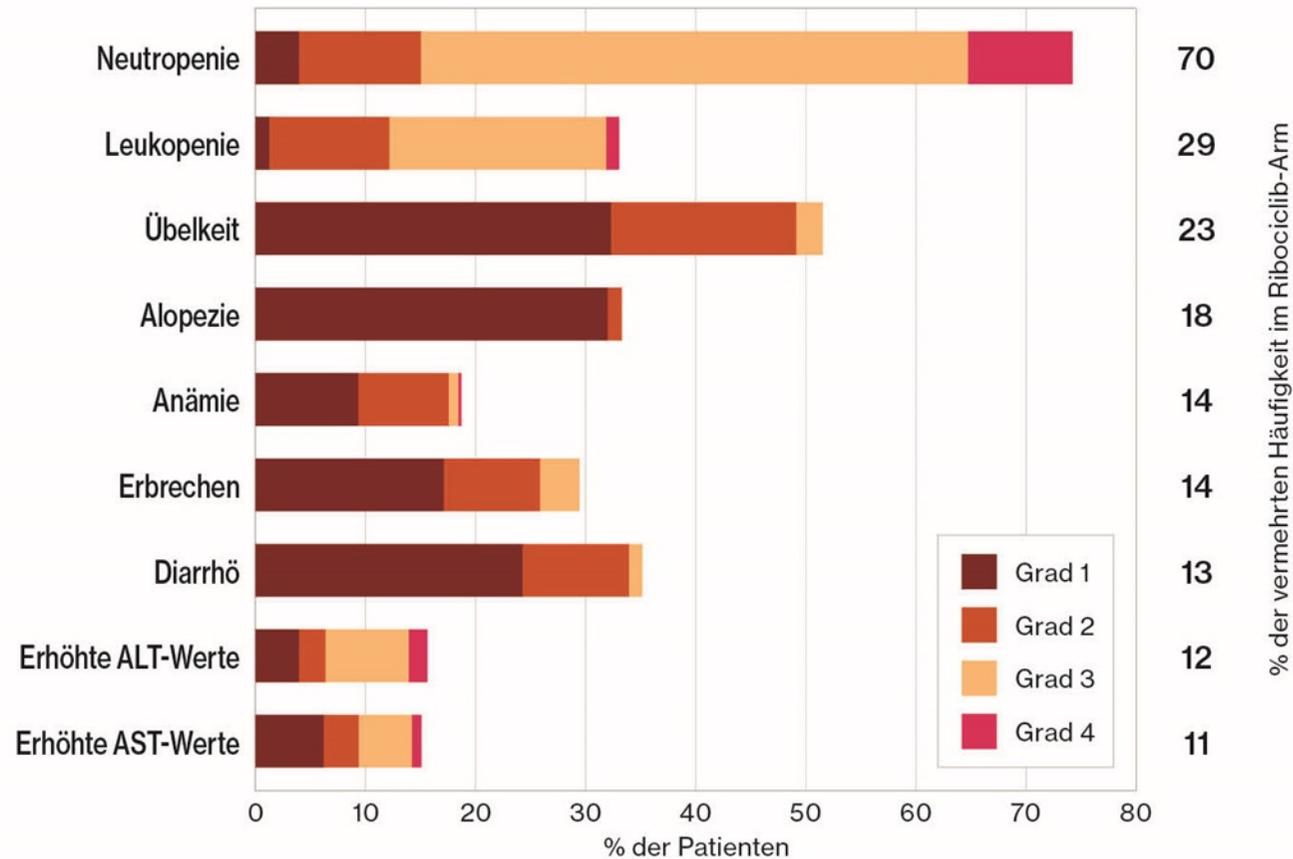
Welche Nebenwirkungen sehen Sie häufig in der klinischen Praxis?

Welche Nebenwirkungen stellen die größten Herausforderungen dar?

Unerwünschte Ereignisse aus der MONALEESA-2

Studie

Mehr als 10%ige Differenz zwischen dem Ribociclib- und dem Placebo-Arm¹



¹ Mod. nach Hortobagyi GN. Ribociclib for Breast Cancer. Pre-Annual Meeting Seminar: New Drugs in Oncology and Their Incorporation into the Clinic, ASCO 2017
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01958021> (abgerufen am 24.10.2018)

Allgemeine Aspekte

- **Dosisreduktion bei 44 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe vs. 7 %** in der Placebo-Gruppe der ML-2, -3 und -7 Studien (gepoolte Daten) notwendig, v.a. aufgrund von unerwünschten Ereignissen¹
- **Therapiepausen bei 77 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe vs. 42 %** in der Placebo-Gruppe der ML-2, -3 und -7 Studien (gepoolte Daten) notwendig, v.a. Aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Medikationsfehlern¹
- **Unerwünschte Ereignisse waren prognostizierbar, kontrollierbar und reversibel**¹
- **Ähnliche Wirksamkeit bei Patientinnen mit Dosisanpassungen** aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Patientinnen ohne Dosisanpassungen²

ML-2: NCT01958021; ML-3: NCT02422615; ML-7: NCT02278120

Informationsquellen zum Nebenwirkungsmanagement

Fachinformation EMA



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kisqali 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Ribociclibsuccinat, entsprechend 200 mg Ribociclib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,344 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Leicht grünlich-violett, ohne Bruchkerbe, rund, gewölbt mit abgeschrägten Kanten (ungefährer Durchmesser: 11,1 mm), mit der Prägung „RIC“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Expertentipps in der Präsentation basierend auf Expertenrunden vom 28.4.17 und 8.11.18: Prof. Peter Dall, Dr. Claus Hanusch, Prof. Wolfgang Janni, Prof. Diana Lüftner, Prof. Michael Lux, PD Dr. Marc Thill, Dr. Petra Voiß, Dr. Manfred Welslau, Prof. Pauline Wimberger

Novartis Oncology
Mammakarzinom



Die Therapie mit Ribociclib

bei der Patientin mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom

Ein Leitfaden für die Ärztin / den Arzt
Update Dezember 2019



Neutropenie

Neutropenie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer

Gabriel N. Hortobagyi, M.D., Salomon M. Stemmer, M.D.,

N Engl J Med 2022;386:942-50.
DOI: 10.1056/NEJMoa2114663

Adverse Event*	Ribociclib + Letrozole (N=334)			Placebo + Letrozole (N=330)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	331 (99.1)	239 (71.6)	58 (17.4)	323 (97.9)	129 (39.1)	11 (3.3)
Neutropenia	218 (65.3)	144 (43.1)	30 (9.0)	18 (5.5)	3 (0.9)	0
Nausea	184 (55.1)	9 (2.7)	0	106 (32.1)	3 (0.9)	0
Fatigue	144 (43.1)	10 (3.0)	1 (0.3)	117 (35.5)	3 (0.9)	0
Arthralgia	136 (40.7)	4 (1.2)	1 (0.3)	138 (41.8)	6 (1.8)	0
Diarrhea	136 (40.7)	8 (2.4)	0	87 (26.4)	3 (0.9)	0
Alopecia	118 (35.3)	0	0	55 (16.7)	0	0
Vomiting	117 (35.0)	13 (3.9)	0	63 (19.1)	3 (0.9)	0
Constipation	100 (29.9)	4 (1.2)	0	74 (22.4)	0	0

- Neutropenien traten hauptsächlich in den ersten 4 Therapiewochen auf (1)
- Neutropenie war Ursache für Therapiepausen bei 49,7% der Patientinnen und für Dosisreduktionen bei 31,1% der Patientinnen in der ML-2-Studie (2)

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹



Febrile Neutropenie

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
nicht definiert	nicht definiert	ANC <1.000/mm ³ , mit einmaliger Messung einer Temperatur >38,3°C oder >38,0°C für mehr als 1 Stunde	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
–	–	 bis ANC-Anstieg auf ≥1.000/mm ³ , dann: 	

1 % der Patientinnen im Ribociclib-Arm der ML-2, -3 und -7 Studien (gepoolte Daten)¹

Wichtig: Schema BB Kontrolle

	Vor Therapiebeginn	1. Zyklus		2. Zyklus		3.-6. Zyklus	Ab 7. Zyklus
		Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	
Leberfunktionstest (insbesondere ALT, AST, Gesamt-Bilirubin)	•		•	•	•	•	wie klinisch erforderlich
Großes Blutbild	•		•	•	•	•	wie klinisch erforderlich
Elektrolyte Ca, K, Mg, P	•	•		•		•	wie klinisch erforderlich
EKG	•		•	•		Wie klinisch erforderlich, häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung	

!!Patientinnen sollten sich bei Fieber sofort an ihre Ärztin/ihren Arzt wenden!!

Nebenwirkungsmanagement – Neutropenie



- Die Neutropenie unter Ribociclib unterscheidet sich deutlich von einer Neutropenie unter einer Chemotherapie: Während bei einer Chemotherapie Leukozyten und Progenitorzellen abgetötet werden, werden sie durch Ribociclib nur in einen **reversiblen Ruhezustand** versetzt. Die voll funktionsfähigen Zellen können während der Therapiepause wieder aktiviert werden, wodurch sich die Blutwerte in der Regel in diesem Zeitraum bessern.
- Auch bei Auftreten von Neutropenien Grad 4 ist die **Gabe von Wachstumsfaktoren nicht routinemäßig indiziert; spontane Erholung nach Dosisunterbrechung abwarten.**
- Mitbehandelnde Ärztinnen und Ärzte (z.B. Hausärztin/-arzt) sind darüber aufzuklären, dass Neutropenien erwartet werden und entsprechende Maßnahmen durch die behandelnden Gynäkologinnen/-onkologen oder Onkologinnen/Onkologen eingeleitet werden sollen.

Nebenwirkungsmanagement – weitere hämatologische Toxizitäten

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Anämie	Hämoglobin < LLN-10 g/dl	Hämoglobin < 10-8 g/dl	Hämoglobin < 8 g/dl, Transfusion erforderlich	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Leukopenie	Leukozyten < LLN-3.000/mm ³	Leukozyten < 3.000- 2.000/mm ³	Leukozyten < 2.000-1.000/mm ³	Leukozyten < 1.000/mm ³
Thrombo- zytopenie	Thrombozyten < LLN-75.000/mm ³	Thrombozyten < 75.000-50.000/mm ³	Thrombozyten < 50.000-25.000/mm ³	Thrombozyten < 25.000/mm ³
	 WEITER		 PAUSE	
	ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich		bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  erneutes Auftreten von Grad 3  PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  -200mg	
			 STOP	

¹ Fachinformation Kisqali®

² Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, veröffentlicht am 27.11.2017

Hepatotoxizität

Häufigkeit des Auftretens

Adverse Event*	Ribociclib + Letrozole (N=334)			Placebo + Letrozole (N=330)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Alanine aminotransferase increased	68 (20.4)	32 (9.6)	6 (1.8)	21 (6.4)	4 (1.2)	0
Rash	68 (20.4)	3 (0.9)	0	32 (9.7)	1 (0.3)	0
Aspartate aminotransferase increased	67 (20.1)	18 (5.4)	3 (0.9)	23 (7.0)	4 (1.2)	0
Pain in extremity	61 (18.3)	0	0	63 (19.1)	1 (0.3)	0
Pruritus	61 (18.3)	2 (0.6)	0	26 (7.9)	0	0
Dizziness	58 (17.4)	1 (0.3)	0	53 (16.1)	1 (0.3)	0

- Mediane **Zeit bis zum ersten Auftreten** einer ALT- oder AST-Erhöhung: **11,7 Wochen**
- Mediane **Dauer** der erstmaligen ALT- oder AST-Erhöhung \geq Grad 2: **4,1 Wochen** (gepoolte Daten der ML-2, -3 und -7)¹

²Burris HA *et al.* Ribociclib + Endocrine Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: A Pooled Safety Analysis. Poster presented at SABCS 2018; abstr. P6-18-15

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ALT/AST ↑	> ULN–3x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,5-3,0x Baseline bei anormalem Ausgangswert	> 3–5x ULN bei normalem Ausgangswert; >3-5x Baseline bei anormalem Ausgangswert	> 5–20x ULN bei normalem Ausgangswert; >5-20x Baseline bei anormalem Ausgangswert	> 20x ULN bei normalem Ausgangswert; >20x Baseline bei anormalem Ausgangswert
Gesamt-Bilirubin im Blut ↑	> ULN–1,5x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,0-1,5x Baseline bei anormalem Ausgangswert	> 1,5–3x ULN bei normalem Ausgangswert; 1,5-3x Baseline bei anormalem Ausgangswert	3–10x ULN bei normalem Ausgangswert; 3-10x Baseline bei anormalem Ausgangswert	> 10x ULN bei normalem Ausgangswert; >10x Baseline bei anormalem Ausgangswert

ALT- und/oder AST-Anstieg ohne Zunahme des Gesamt-Bilirubins auf mehr als 2x ULN



Ausgangswert = Grad 2



Ausgangswert < Grad 2



bis Besserung auf
≤ Ausgangsgrad, dann:



erneutes Auftreten von Grad 2



bis Besserung auf
≤ Ausgangsgrad, dann:



erneutes Auftreten von Grad 3



ALT- und/oder AST-Anstieg mit Zunahme des Gesamt-Bilirubins ohne Bestehen einer Cholestase



wenn ALT und/oder AST > 3x ULN und Gesamt-Bilirubin > 2x ULN

¹ Fachinformation Kisqali®

² Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, veröffentlicht am 27.11.2017

DILI: drug induced liver injury

Table 3 Important identified risk - Hepatobiliary toxicity

Evidence for linking the risk to the medicine	Hepatobiliary toxicity has been reported during treatment with ribociclib and therefore, should be closely monitored . Preclinical data have reported fully reversible proliferative changes consistent with hepatobiliary toxicity. Specifically in dogs: the liver, the biliary system and the gallbladder showed proliferative changes, cholestasis, sand-like gallbladder calculi and thickening bile. These changes are not likely related to the primary pharmacology of ribociclib. The changes observed in the liver were mainly driven by the biliary duct system with, most likely, "bystander" effects on the surrounding hepatocytes and vasculature (i.e., locally irritating with additional cholestasis) .
Risk factors and risk groups	There are no identified risk factors for the occurrence of hepatotoxicity (including liver laboratory abnormalities and DILI) in ribociclib-treated patients. Common causative/risk factors for hepatotoxicity include: <ul style="list-style-type: none">• Elderly patients are at increased risk of hepatic injury due to reduced blood flow to the liver, drug-drug interactions (DDIs), and decreased drug clearance.• Alcohol abuse in patients with cirrhotic liver changes• Concomitant use of hepatotoxic medications.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Wichtig: Schema Leberwertekontrolle

	Vor Therapiebeginn	1. Zyklus		2. Zyklus		3.-6. Zyklus	Ab 7. Zyklus
		Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	
Leberfunktionstest (insbesondere ALT, AST, Gesamt-Bilirubin)	•		•	•	•	•	wie klinisch erforderlich
Großes Blutbild	•		•	•	•	•	wie klinisch erforderlich
Elektrolyte Ca, K, Mg, P	•	•		•		•	wie klinisch erforderlich
EKG	•		•	•		Wie klinisch erforderlich, häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung	

Freigegeben zur Präsentation und Abgabe an Fachkreiseangehörige

Nebenwirkungsmanagement – Erhöhte Leberwerte

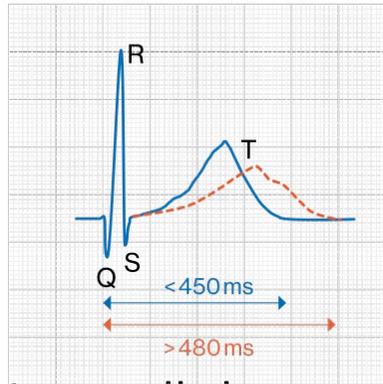


- mögliche Einflussfaktoren untersuchen, z.B. **Begleitmedikation, Tumorerkrankung selbst (Metastasen)**, pflanzliche Mittel (z.B. Schöllkraut), **Infektionen**, hepatobiliäre Obstruktion, Alkoholkonsum, infektiöse Hepatitis, Autoimmunhepatitis
- Ggf. Hepatitis-B-Screening (Bestimmung von HBsAG, anti-HBc)
- bei Anstieg der Leberwerte engmaschige Kontrollen empfohlen:
 - anfangs 2–3x/Woche
 - nachfolgend längere Intervalle
- Bei unzureichender Besserung Vorstellung in der **Gastroenterologie** erwägen

QT Zeit
Verlängerung

Nebenwirkungsmanagement – Verlängerung des QTcF-Intervalls

- Das QTcF-Intervall charakterisiert die elektrische De- und Repolarisation des Herzventrikels.¹



- Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls kann zu Arrhythmien führen:²
 - QTcF normalerweise < 450 ms
 - QTcF-Verlängerungen > 480 ms können behandlungsbedürftig sein
- Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls ist von verschiedenen Substanzklassen bekannt, daher ist ein Abgleich der **Begleitmedikation** unbedingt erforderlich.³

¹ Klinge R. Das Elektrokardiogramm. Leitfaden für Ausbildung und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 10. Auflage 2015: S. 47

² Delacrétaç E. *Schweiz Med Forum* 2007;7:814–819

³ www.qtdrugs.org (abgerufen am 12.08.2017)

Nebenwirkungsmanagement – Verlängerung des QTcF-Intervalls

- **Verlängerung des QTcF-Intervalls > 480 ms bei 4,9% der Patientinnen**, die Ribociclib in Kombination mit einem NSAI oder Fulvestrant erhielten¹
- **Rückbildung aller QTcF-Ereignisse durch eine angemessene Dosismodifikation** (gepoolte Daten ML-2, -3 und -7)²
- Verlängerung des QTcF-Intervalls um > 60 ms bei 7 % der Patientinnen unter Tamoxifen alleine versus **16.1 % der Patientinnen unter Ribociclib + Tamoxifen**
→ daher keine Empfehlung für die Kombination von Ribociclib mit Tamoxifen^{1,3}
- **Mediane Zeit** bis zum 1. Auftreten einer QTcF-Verlängerung ≥ Grad 2:
2,1 Wochen (gepoolte Daten ML-2, -3 und -7)²
- **Abbruch der Therapie aufgrund einer QTcF-Verlängerung aller Grade bei < 1 %** der Patientinnen (gepoolte Daten ML-2, -3 und -7)²

ML-2: NCT01958021; ML-3: NCT02422615; ML-7: NCT02278120

30

¹ Fachinformation Kisqali®

² Burris HA *et al.* Ribociclib + Endocrine Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: A Pooled Safety Analysis. Poster presented at SABCS 2018; abstr. P6-18-15

³ Badia A *et al.* Tamoxifen or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor With Ribociclib in Premenopausal Patients with Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-7 Subgroup Analysis. Poster presented at ESMO 2018; abstract 330P

Nebenwirkungsmanagement – Verlängerung des QTcF-Intervalls

Erkennen¹

- **EKG:**

Vor Therapie- beginn	1. Zyklus		2. Zyklus		ab 3. Zyklus
	Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	
●		●	●		wie klinisch erforderlich, häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung

- **vor Therapiebeginn und auch während der Behandlung Begleitmedikation überprüfen!**
- Therapie mit Medikamenten und Substanzen, die das QTcF-Intervall verlängern können, vermeiden
- häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung
 - gemeinsame Betreuung mit einer Kardiologin/einem Kardiologen
- **Überwachung der Elektrolyte**

Nebenwirkungsmanagement – Verlängerung des QTcF-Intervalls

Definition der Schweregrade und Management¹



Nebenwirkungsmanagement – Verlängerung des QTcF-Intervalls



- **Begleitmedikation** und ggf. deren Notwendigkeit überprüfen
- Patientinnen mit vermeintlich **kardiologischem Risiko ggf. beim Kardiologen vorstellen** und interdisziplinäre Betreuung im weiteren Verlauf in Betracht ziehen
- Im Fall von Patientinnen, die schon vor Beginn der Ribociclib-Therapie in kardiologischer

Wie handhaben Sie EKG Kontrollen?

Im Brustzentrum? Kardioambulanz?

Bewertung EKG durch gyn. Onkologie ?Kardiologie?

dem behandelnden Arzt einzunehmen

- Weiterbehandelnde Ärztin bzw. weiterbehandelnden Arzt und Hausärztin bzw. **Hausarzt mit einbinden**; im Arztbrief auf Aklärung der Begleitmedikation hinweisen

Fatigue

Nebenwirkungsmanagement – Fatigue

- **Hintergrund:**

- Fatigue bei $\geq 20\%$ der Patientinnen möglich¹
- Zwischen 1 % und 3 % der Patientinnen von einer Fatigue Grad 3 betroffen (ML-2, -3, -7)^{2, 3, 4}

- **Erkennen:**¹

- Patientinnen über mögliche Zeichen einer Fatigue aufklären
- auch Aufklärung über multifaktorielle Genese (Tumorerkrankung selbst kann auch ursächlich sein)
- bei jedem Kontakt erfragen
- Blutbild kontrollieren (Anämie)

ML-2: NCT01958021; ML-3: NCT02422615; ML-7: NCT02278120

¹ Fachinformation KISQALI®

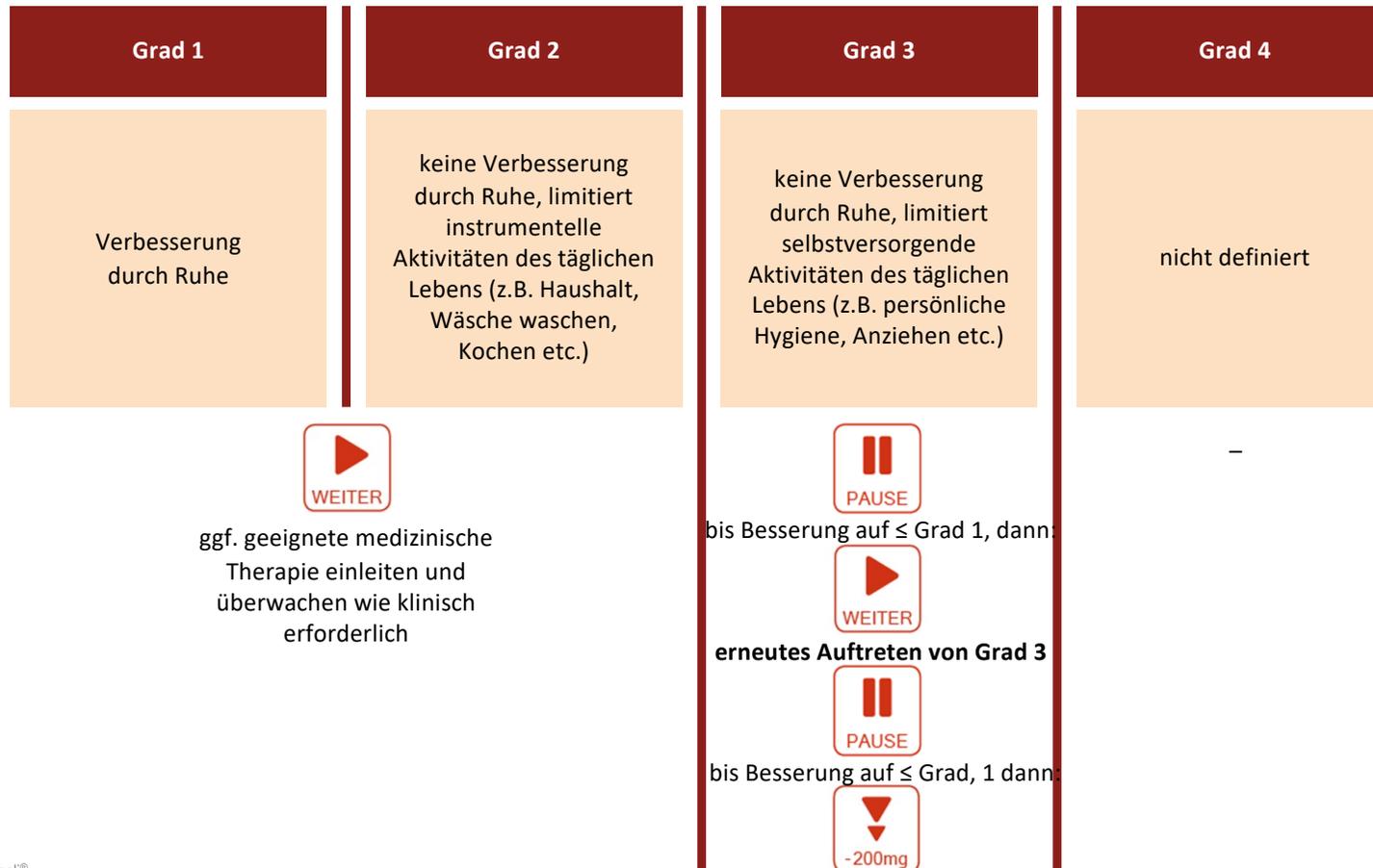
² Hortobagyi GN *et al.* Ann Oncol. 2018; 29(7): 1541-1547

³ Slamon DJ *et al.* J Clin Oncol. 2018; 36: 2465-2472

⁴ Tripathy D *et al.* Lancet Oncol. 2018; 19: 904-915

Nebenwirkungsmanagement – Fatigue

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹



Freigegeben zur Präsentation und Abgabe an Fachkreiseangehörige

Nebenwirkungsmanagement – Fatigue



- Therapie der Fatigue auch gemäß der S3-Leitlinie Supportivtherapie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>)
- Patientinnen über Hintergründe der Fatigue aufklären; auch die Tumorerkrankung selbst kann sie bedingen
- Anleitung zu entsprechenden Maßnahmen
- ggf. psychoonkologische Mitbetreuung erwägen, Achtsamkeitstraining

Nebenwirkungsmanagement – Fatigue



Komplementäre Maßnahmen:

- Akupunktur, folgende Akupunkturpunkte haben sich bewährt: Ma 36, MP 6, Di 4
- Akupressur: Yin Tang, Anmian, He 7, MP 6, Le 3; je Punkt jeweils 3 Minuten stimulieren = 27 Minuten 1 x täglich; zwischendurch nicht aufhören, von Kopf bis Fuß, erst rechts, dann links
- angepasste körperliche Aktivität: Das Training sollte unter Beachtung der Kontraindikationen langsam aufgebaut werden, um Überforderung zu vermeiden (evt. Intervalltraining). Je schwerer die Fatigue ausgeprägt ist, desto geringer sollten zunächst die Intensitäten sowohl beim Krafttraining als auch beim Ausdauertraining gewählt werden. Auf ausreichende Regeneration achten. Normale Alltagsaktivitäten können wie gewohnt ausgeführt werden.
- Entspannungstherapie
- Hypnose, Mindfulness-Based Stress Reduction
- Yoga, QiGong

Wichtige Sicherheitsinformationen

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren¹

- **möglichst vermeiden**
- ggf. anderes Arzneimittel mit geringerem Potenzial der CYP3A-Inhibition erwägen
- Patientinnen auf mögliche Nebenwirkungen hin überwachen
- **wenn gemeinsame Gabe nicht zu vermeiden ist:**
 - **Verringerung der Ribociclib-Dosierung** um 200 mg pro Tag
- **nach Absetzen des starken CYP3A-Inhibitors:**
 - **nach einer Dauer von mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A-Inhibitors** Erhöhung der Ribociclib-Dosis auf die ursprüngliche Dosis vor Einsatz des CYP3A-Inhibitors
- Erhöhung der Plasmakonzentration von Ribociclib möglich bei gleichzeitiger Anwendung von **Grapefruit bzw. Grapefruitsaft (CYP3A4-Inhibitoren), Verzehr daher meiden**

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten mit enger therap. Breite¹

- Vorsicht bei gemeinsamer Gabe von Ribociclib und sensitiven CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite
- ggf. geringere Dosierung von CYP3A-Substraten wie **Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus**
- Vermeiden der gemeinsamen Gabe von Ribociclib in einer Dosierung von 600 mg mit den **CYP3A-Substraten Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Cisaprid, Dihydroergotamin, Ergotamin, Lovastatin, Midazolam, Pimozid, Quetiapin, Sildenafil, Simvastatin, Triazolam**

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

- bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung:
 - keine Dosisanpassung
- bei schwerer Nierenfunktionsstörung:
 - Vorsicht bei der Anwendung und engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Toxizitäten

Leberfunktionsstörung

- bei leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse* A: 5-6 Punkte):
 - keine Dosisanpassung
- bei mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen* B und C: 7-9 und 10-15 Punkte):
 - empfohlene Anfangsdosis 400 mg einmal täglich, da die Exposition gegenüber Ribociclib erhöht sein kann

Leberfunktionsstörung

Child-Pugh-Klassifikation - Kriterien

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serum-Bilirubin (gesamt)	< 2,0 mg/dl < 34 µmol/l	2,0 – 3,0 mg/dl 34-51 µmol/l	> 3,0 mg/dl > 51 µmol/l
Serum-Albumin	> 3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
Quick-Wert Prothrombinzeit INR	> 70 % 0-3,9 s < 1,7	40 – 70 % 4 – 6 s 1,71 – 2,20	< 40 % > 6 s > 2,20
Ascites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I - II	Stadium III-IV

Besondere Patientengruppen (Fortsetzung)¹

Ältere Patientinnen

- Bei Patientinnen über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patientinnen mit Allergie gegen Erdnuss oder Soja

- Ribociclib-Filmtabletten enthalten Sojalecithin. Patientinnen, die allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, dürfen Ribociclib-Filmtabletten nicht einnehmen.

Überdosierung:

- **nur begrenzte Erfahrung in Einzelfällen**
- mögliche Symptome: **Übelkeit, Erbrechen, zusätzlich eventuell hämatologische Toxizitäten (wie Neutropenie oder Thrombozytopenie) und QTcF-Verlängerung**
- in allen Fällen einer Überdosierung allgemeine Maßnahmen wie erforderlich einleiten

Sicherheitsinformationen – Besondere Patientengruppen (Fortsetzung)



Operative Eingriffe

- unter Einnahme von Ribociclib möglicherweise Beeinträchtigung der Wundheilung
- bei elektiven Eingriffen **Ribociclib kurzfristig pausieren**
- Wiederaufnahme der Ribociclib-Therapie in Abhängigkeit von Verlauf der Wundheilung
- Notoperationen sind jederzeit möglich.

Strahlentherapie

- Falls die Therapie mit Ribociclib noch nicht begonnen wurde, sollte die Strahlentherapie in Kombination mit einer endokrinen Therapie **vor Start der Ribociclib-Therapie durchgeführt** werden.
- Falls Ribociclib und die endokrine Therapie bereits begonnen wurden, **kann eine Strahlentherapie unter Kontrolle des Blutbilds zusätzlich erfolgen.**

Aufklärung der Patienten

Das Aufklärungsgespräch mit der Patientin



- Eine umfassende Aufklärung zu möglichen Nebenwirkungen kann u.a. folgende Aspekte berücksichtigen:
 - Welche Nebenwirkungen können auftreten?
 - Wann können sie auftreten?
 - Wie lange können sie andauern?
 - Was kann die Patientin tun?
 - Wann ist eine Ärztin/ein Arzt aufzusuchen?
 - Hat die Patientin eine Kontaktnummer für Notfälle am Abend/in der Nacht bzw. am Wochenende?
- Eine gute und strukturierte Aufklärung/Patientencoaching beugt höhergradigen Nebenwirkungen vor, erhöht die Compliance und reduziert die Abbruchrate.

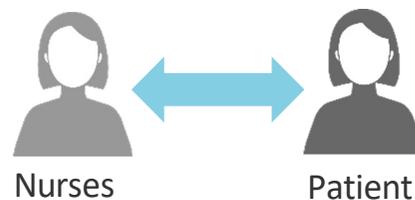
Das Aufklärungsgespräch mit der Patientin



- Unter den Nebenwirkungen sind besonders hervorzuheben:
 - **Neutropenie:** erfordert regelmäßige Laborkontrollen, häufig Besserung während der einwöchigen Therapiepause.
 - **Gastrointestinale Toxizitäten:** Patientin darauf hinweisen, dass sie sich frühzeitig melden soll.
 - **Haarausfall:** verläuft in der Regel **moderat**.
 - **Leberwerte:** regelmäßige Kontrolle wird empfohlen, um Leberwertveränderungen früh erkennen zu können.
- Die klinische Relevanz der QTcF-Verlängerung ist unklar bzw. es liegen keine Daten dazu vor. Die Bestimmung der QTcF-Zeit dient vor allem der Sicherheit der Patientinnen.
- Eine **dezidierte Medikamentenanamnese** ist notwendig, um mögliche Interaktionen zu erkennen, die u.a. QTcF-Verlängerungen oder Leberwertveränderungen begünstigen können (z.B. Nahrungsergänzungsmittel)

Vorgehen im UKE

- Aufklärung durch Arzt
 - Aufklärungsbögen für CDK4/6 Inhibitoren, inkl. spezifischen Nebenwirkungen
- Aushändigen Infomaterial
- Kontrollschema bei Pflegepersonal in der Mammasprechstunde
- Sensibilisieren der Pat bzgl. relevanten Managementaspekte
 - Regelmäßige BB, EKG Kontrollen
 - Neue Medikamente!
 - Zeichen der Leberfunktionsstörung
- EKG durch Kardioambulanz
- Laborkontrollen im weiteren Verlauf, ohne Arztkontakt
- Wichtige Rolle vom Pflegepersonal in der Koordination und Kommunikation!



Aufklärungsbogen

Aufklärungsbogen CDK4/6 Inhibitoren

Name Patientin: _____

Name aufklärender Arzt: _____

Sehr geehrte Patientin,
bei Ihnen ist eine Behandlung mit einem CDK4/6-Hemmer vorgesehen.

Wie für die normalen Zellen des Körpers auch, ist es für die Zellen eines Tumors wichtig sich zu vermehren. Für diese Vermehrung teilen sich die Zellen und durchlaufen dabei einen sogenannten Zellzyklus. Dafür sind bestimmte Signalwege und Eiweiße innerhalb der Zelle notwendig. Ein dieser Signalwege wird durch das Hormon Östrogen in der Zelle aktiviert und läuft über die Cyclin-abhängigen-Kinasen (CDK) 4 und 6 ab.

Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind CDK4/CDK6-Inhibitoren

Wie wird Ribociclib (Kisqali®) verabreicht?

Es handelt sich um eine Therapie in Tablettenform. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 600 mg (3 Filmtabletten mit je 200 mg einmal täglich).

Ein Zyklus der Einnahme von Ribociclib entspricht 4 Wochen. Dabei wird Ribociclib in den ersten 3 Wochen täglich eingenommen, gefolgt von 1 Woche Pause. Bitte notieren Sie die Einnahme in einem Kalender und bringen diesen zu Ihren Kontrollterminen mit.

Sehr häufige Nebenwirkungen (>1/10 Patientinnen):

- Blutbildveränderungen: Anämie (Abnahme des Hämoglobinwertes), Neutropenie (Abnahme der neutrophilen Granulozyten), Leukopenie (Abnahme der Leukozyten), Thrombopenie (Abnahme der Blutplättchen), Lymphopenie (Abnahme der Lymphozyten)
- Infektionen
- Verminderter Appetit, Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit
- Kopfschmerzen, Benommenheit
- Dyspnoe (Atemnot), Husten
- Mundschleimhautentzündung, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen
- Hautausschlag, Haarausfall, juckende Hautstellen
- Erschöpfung, Kraftlosigkeit, Schwäche
- Rückenschmerzen
- Anstieg von ALT/AST (Leberenzyme im Blut)
- Bei Abemaciclib können ausgeprägte Durchfälle auftreten, hierzu bitte die Informationsbrochure beachten.

Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10 Patientinnen):

- Neutropenie (Abnahme der neutrophilen Granulozyten) mit Fieber
- Verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, trockene Augen, Schwindel
- Nasenbluten
- Trockene Haut
- Fieber
- Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie
- Synkopen, Muskelschwäche

Nebenwirkungen der endokrinen Therapie

Nebenwirkungen der Antihormontherapie^{1,2}

Wechseljahresbeschwerden	(Blutgerinnungsstörung)	Knochenschwund
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hitzewallungen ▪ Schlafstörungen ▪ Verringertes sex. Verlangen ▪ Beschwerden an Haut, Haaren, Nägeln, Schleimhäuten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Venenthrombose ▪ Embolien 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle Wirkstoffe außer Tamoxifen beeinflussen Knochenstoffwechsel → Osteoporose → Arthrose
↓	↓	↓
<p>Linderung durch</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ geeignete Medikamente ▪ Eigeninitiative nach Rücksprache mit Ärztin/Arzt 	<p>Vorbeugung durch</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stützstrumpfhose ▪ blutverdünnende Medikamente ▪ Vermeidung von langer Immobilität 	<p>Regelmäßige Kontrolle der Knochendichte</p> <p>Weitere Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gabe von Bisphosphonaten ▪ Kalziumreiche Ernährung ▪ Einnahme von Vitamin D ▪ Bewegung im Tageslicht ▪ Spezielle Gymnastik gegen Osteoporose

Bei Auftreten oder Verdacht auf Nebenwirkungen sollte der Arzt informiert werden.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Weitere Methoden zur Erleichterung postmenopausaler Symptome nach Mamma-Ca I

Medikamentöse Ansätze* (Reduktion von Hitzewallungen):

Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Serotonin-(Noradrenalin) Reuptake-Inhibitoren (SSRI-SNRI):

- Venlafaxin
 - Desvenlafaxin, Sertralin, Citalopram
- Gabapentin (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)
- Oxybutynin (2,5 mg / 5 mg)
- Pregabalin
- Clonidin 0,05-0,15 mg/die (MaCa-Pat. unter Tamoxifen-Therapie)
- MPA (i.m. 500 mg single shot, wirksam, aber endokrin aktiv)
- Omega-3 Fettsäuren
- Vitamin E

Medikamentöse Ansätze (andere Therapieziele):

- Melatonin (verbesserte Schlafqualität)
- Duloxetine (zur Therapie von Arthralgien nur unter AI-Therapie)

* Beachte: Substantieller Placebo-Effekt nachgewiesen (23-57 %) LoE 1b A +

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
1a	A	+	
1b	A	+/-	
1a	A	+	
1b	A	+/-	
1b	A	+/-	
2a	B	+/-	
1b	A	+/-	
1b	A	+/-	
1b	A	-	
2b	C	+	
1b	B	+	

Postmenopausale Symptome III Integrativ-onkologische Therapien



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Allgemeine Ansätze:

- Körperliches Training / Sport
- Kognitive Verhaltenstherapie, Hypnose
- Mind Body-Medizin
(Yoga, Schulung, Beratung, Achtsamkeitstraining)
- Kurzzeitige Pause der endokrinen Therapie bei inakzeptablen Nebenwirkungen statt Abbruch*

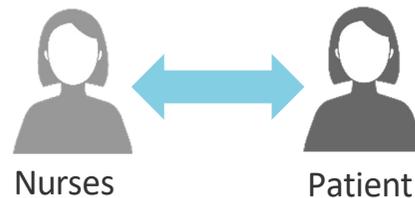
(Elektro-) Akupunktur

- Aromatase-Inhibitor induzierte Arthralgie
- Hitzewallungen
- Angst, Depressionen
- Schlafstörungen

* Analog der SOLE-Studie

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1b	B	+
5	D	+
1a	B	+
2a	B	+
2b	B	+
2a	C	+

- CDK4/6 Inhibitoren als Erstlinientherapie etabliert
- Ribociclib: effiziente Therapie für hormonabhängiges Mammakarzinom
- Nebenwirkungen bedenken!
- Neutropenie, EKG Kontrollen, Leberwertkontrollen wichtig!
- Medikamenteninteraktionen
- Kontroll- und Behandlungsschema der Nebenwirkungen vorhanden
- Compliance wichtig bei oralen Therapien wie Ribociclib
- Aufklärung der Patienten!
- Wichtige Rolle von Pflegepersonal bei Therapie/Nebenwirkungsmanagement!



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Hintergrundfolien

Einladung zum Workshop für Study Nurses CAPTOR-BC – Therapiemanagement, Dokumentation und offene Fragen

(IFG-01-2022, CLEE011ADE07R, AGO-B-060, EU Trial Number: 2022-500764-35-00)

Agenda

- 09:30 – 10:00 **Ankunft bei Begrüßungskaffee („warm-up“)**
- 10:00 – 10:30 **Offizielle Begrüßung und Vorstellungsrunde**
- 10:30 – 11:00 **Studienvorstellung: Rationale, Therapie-Background**
- 11:00 – 12:00 **Therapiemanagement**
- 12:00 – 12:30 **Besprechung von Biomarkern**
- 12:30 – 13:00 **Gemeinsamer Mittagsimbiss im Raum**
- 13:00 – 13:30 **Digitale Tools / DiGa / Achtsamkeits-Programme**
- 13:30 – 14:30 **eCRF: Besprechung von häufig gestellten Fragen**
- 14:30 – 16:00 **offene Diskussionsrunde / Q&A-Session**
- Ab 16.00 **Abreise**



Scannen, einloggen
und anmelden

Sponsor:



Deutsche Gesellschaft
für Senologie

AGO
ARBEITSGEMEINSCHAFT
GYNAKOLOGISCHE
ONKOLOGIE E.V.



Research Collaboration
Partner:

 **NOVARTIS**

3. Nebenwirkungsmanagement – gastrointestinale Toxizitäten

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	Appetitverlust ohne Veränderung der Essgewohnheiten	sinkende Nahrungsaufnahme ohne relevante/n Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Malnutrition	Aufnahme zu weniger Kalorien in Form fester Speisen und Flüssigkeiten, Sondenernährung und stationäre Aufnahme notwendig	nicht definiert
Diarrhö	Zunahme um < 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Baseline	Zunahme um 4–6 Stuhlgänge/Tag gegenüber Baseline	Zunahme um ≥ 7 Stuhlgänge; stationäre Behandlung notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Erbrechen	keine Intervention erforderlich	ambulante, intravenöse Behandlung, medizinische Intervention erforderlich	Sondenernährung, komplette parenterale Ernährung oder stationäre Aufnahme notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich



WEITER

ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich



PAUSE

bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



WEITER

erneutes Auftreten von Grad 3



PAUSE

bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



-200mg



STOP

Freigegeben zur Präsentation und Abgabe an Fachkreiseangehörige

Freigegeben zur Präsentation und Abgabe an Fachkreiseangehörige

¹ Fachinformation Kisqali®
² Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, veröffentlicht am 27.11.2017

3. Nebenwirkungsmanagement – Alopezie

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 4
Haarausfall von < 50% dessen, was bei der Betroffenen als normal betrachtet wird, er ist aus der Ferne nicht zu erkennen, nur bei näherer Betrachtung; eine andere Frisur könnte den Haarverlust verbergen, eine Perücke oder ein Haarteil sind nicht notwendig	Haarausfall von ≥ 50% dessen, was bei der Betroffenen als normal betrachtet wird, er fällt sofort auf; eine Perücke oder ein Haarteil sind auf Wunsch der Betroffenen notwendig	nicht definiert


bei Bedarf Perücke oder Haarteil verordnen

¹ Fachinformation Kisqali®

² Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, veröffentlicht am 27.11.2017

Nebenwirkungsmanagement – Gastrointestinale Toxizitäten

Hintergrund

- Gastrointestinale Toxizitäten schließen Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ein.¹
 - Alle Grade \geq 20 % der Patientinnen
 - Grade 3 und 4 bei \geq 2 % der Patientinnen
- Unterbrechung bzw. Reduktion der Ribociclibdosis aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen bei 9,6% der Patientinnen (ML-2)²
- Abbruch der Ribociclib-Therapie aufgrund von Übelkeit oder Erbrechen bei 2,7% der Patientinnen (ML-2)²

Nebenwirkungsmanagement – Gastrointestinale Toxizitäten

Erkennen¹

- Patientinnen über häufige gastrointestinale Ereignisse wie Diarrhö (flüssiger Stuhl / erhöhte Stuhlfrequenz), Übelkeit und Erbrechen aufklären
- regelmäßige Befragung der Patientin und ggf. entsprechende Therapie einleiten

Nebenwirkungsmanagement – Gastrointestinale Toxizitäten

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	Appetitverlust ohne Veränderung der Essgewohnheiten	sinkende Nahrungsaufnahme ohne relevante/n Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Malnutrition	Aufnahme zu weniger Kalorien in Form fester Speisen und Flüssigkeiten, Sondenernährung und stationäre Aufnahme notwendig	nicht definiert
Diarrhö	Zunahme um < 4 Stuhlgänge/ Tag gegenüber Baseline	Zunahme um 4–6 Stuhlgänge/ Tag gegenüber Baseline	Zunahme um ≥ 7 Stuhlgänge; stationäre Behandlung notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Erbrechen	keine Intervention erforderlich	ambulante, intravenöse Behandlung, medizinische Intervention erforderlich	Sondenernährung, komplette parenterale Ernährung oder stationäre Aufnahme notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich



WEITER

ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich



PAUSE

bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



WEITER

erneutes Auftreten von Grad 3



PAUSE

bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:



-200mg



STOP

Freigegeben zur Präsentation und Abgabe an Fachkreiseangehörige

Freigegeben zur Präsentation und Abgabe an Fachkreiseangehörige

¹ Fachinformation Kisqali®

² Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, veröffentlicht am 27.11.2017

Nebenwirkungsmanagement – Gastrointestinale Toxizitäten



Expertentipp¹

- im Zusammenhang mit Diarrhö auf Stuhlkonsistenz (flüssig) und / oder erhöhte Stuhlfrequenz achten
- gute und individuelle Prophylaxe / Therapie von Diarrhö, z.B. mit Loperamid
(s. auch S3-Leitlinie Supportivtherapie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>)
- gute und individuelle Prophylaxe / Therapie von Übelkeit, z.B. mit Dimenhydrinat und Metoclopramid (s. auch S3-Leitlinie Supportivtherapie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>)
- gute und individuelle Prophylaxe / Therapie von Erbrechen, z.B. mit Tinctura Opii
(s. auch S3-Leitlinie Supportivtherapie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>)
- bei Risikofaktoren Magenschutz erwägen (Antazida, Protonenpumpenhemmer)

Nebenwirkungsmanagement – Gastrointestinale Toxizitäten



Expertentipp (Fortsetzung)¹

Komplementäre Maßnahmen bei Übelkeit:

- Akupunktur, Akupunkturpunkte: z.B. Pc 6, Ma 36, KG 12; Akupressur z.B. Seaband, Ohrakupressur
- progressive Muskelentspannung nach Jacobson
- Aromatherapie mit Zitrusdüften (Zitronenöl, Bergamotte, Mandarine etc.)

Komplementäre Maßnahmen bei Diarrhö:

- Heidelbeermuttersaft 3x 1 Esslöffel/Tag
- gut verträgliche Ballaststoffe, z.B. indische Flohsamenschalen (z.B. Flosa-Granulat); auf Trinkmenge > 1,5 l achten!
CAVE bei drohendem Ileus
- Präbiotika und z.B. Colibiogen oder Synerga 1x täglich morgens, bei schweren Fällen bis zu 3x täglich 5 ml (= 1 Teelöffel) ½ Stunde vor den Mahlzeiten einnehmen
- Kümmelleibauflage bei abdominellen Krämpfen

Nebenwirkungsmanagement – Alopezie

Hintergrund und Erkennen

- **Hintergrund:**¹
 - bei $\geq 20\%$ der Patientinnen unter Ribociclib, hauptsächlich als Grad 1 (= Ausdünnung der Haare, s. Abb.)
- **Erkennen:**¹
 - Patientinnen über Alopezie aufklären und nach Haarausfall fragen



Nebenwirkungsmanagement – Alopezie

Definition der Schweregrade nach CTCAE² und Management¹

Grad 1	Grad 2	Grad 4
Haarausfall von < 50% dessen, was bei der Betroffenen als normal betrachtet wird, er ist aus der Ferne nicht zu erkennen, nur bei näherer Betrachtung; eine andere Frisur könnte den Haarverlust verbergen, eine Perücke oder ein Haarteil sind nicht notwendig	Haarausfall von ≥ 50% dessen, was bei der Betroffenen als normal betrachtet wird, er fällt sofort auf; eine Perücke oder ein Haarteil sind auf Wunsch der Betroffenen notwendig	nicht definiert
 bei Bedarf Perücke oder Haarteil verordnen		—

¹ Fachinformation Kisqali®

² Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, veröffentlicht am 27.11.2017

Nebenwirkungsmanagement – Alopezie



Expertentipp¹

- Skalp cooling ist nicht indiziert.
- Die Patientin sollte darüber aufgeklärt werden, dass der Haarausfall in der Regel moderat ist.
- Streuhaare können angewendet werden.
- bei belastendem Haarausfall an Rezept für Haarerersatz denken
- Die Patientin sollte darüber aufgeklärt werden, dass der Haarausfall auch durch die endokrine Therapie mitbegünstigt sein kann.



Wechselwirkungen

Wechselwirkungen¹

- Erhöhung der Plasmakonzentration von Ribociclib möglich bei gleichzeitiger Anwendung mit:
 - starken CYP3A4-Inhibitoren
 - moderaten CYP3A4-Inhibitoren, allerdings keine Dosisanpassung erforderlich
 - Grapefruit bzw. Grapefruitsaft (CYP3A4-Inhibitoren), Verzehr daher meiden
- Reduktion der Plasmakonzentration von Ribociclib möglich bei gleichzeitiger Anwendung mit:
 - starken CYP3A4-Induktoren
 - moderaten CYP3A4-Induktoren
- mögliche Veränderungen der Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel bei gemeinsamer Einnahme mit Ribociclib:
 - Ribociclib ist ein moderater bis starker CYP3A4-Inhibitor
 - Erhöhung der Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten wie Midazolam:
 - » Angaben in den entsprechenden Fachinformationen zur gemeinsamen Gabe mit CYP3A4-Inhibitoren beachten

Wechselwirkungen (Fortsetzung)¹

- Ribociclib in klinisch relevanten Konzentrationen mit Potenzial für eine Hemmung der Aktivität der Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 und BSEP
 - Vorsicht und Monitoring der Toxizität während der gleichzeitigen Gabe sensitiver Substrate dieser Transporter mit geringer therapeutischer Breite, z.B. Digoxin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Metformin empfohlen
- Verlängerung des QTcF-Intervalls möglich:
 - gemeinsame Gabe von Arzneimitteln, die das QTcF-Intervall verlängern können, vermeiden

Pneumonitis bedenken! Selten aber
Lebensbedrohlich