

WICHTIGE UND HÄUFIGE NEBENWIRKUNGEN VON NIVOLUMAB UND PEMBROLIZUMAB

*Nivolumab (Markenname: Opdivo®) und Pembrolizumab (Markenname: Keytruda®) sind Medikamente, die bei der Behandlung von Patienten mit Kolorektalkrebs (CRC) eingesetzt werden können, der sich auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat, durch einen DNA-Mismatch-Reparaturdefekt (dMMR) oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) gekennzeichnet ist und vorher mit Chemotherapie behandelt wurde.
(Die spezifischen Anwendungen dieser Medikamente unterscheiden sich voneinander.)*

ALLGEMEINE HINWEISE ZUR IDENTIFIZIERUNG UND BEHANDLUNG DER NEBENWIRKUNGEN BEI DER EINNAHME VON NIVOLUMAB ODER PEMBROLIZUMAB:

- Nivolumab und Pembrolizumab gehören einer Gruppe von Medikamenten an, die Immun-Checkpoint-Inhibitoren genannt werden. Diese Medikamente wirken dadurch, dass sie durch die Stimulation Ihres Immunsystems die Krebszellen zerstören. Nebenwirkungen werden dadurch verursacht, dass Ihr Immunsystem gesunde Organe und Gewebe in Ihrem Körper angreift, was zu schweren oder lebensbedrohlichen Gesundheitsproblemen führen kann. (Beachten Sie, dass Nivolumab und Pembrolizumab niemals zusammen eingenommen werden. Da die Nebenwirkungen ähnlich sind, werden beide Medikamente in einem einzigen Handout aufgeführt.)
- Nebenwirkungen dieser Behandlungen können jederzeit nach Behandlungsbeginn auftreten oder sogar über das Behandlungsende hinaus.
- Es ist sehr wichtig, Ihren Arzt/Ihre Krankenschwester umgehend über neu auftretende Symptome zu informieren, selbst wenn sie leicht sind, sodass umgehend mit der Behandlung der Nebenwirkungen begonnen werden kann. **Früherkennung und Behandlung dieser Symptome sind bedeutsam zur Verhinderung ernsthafterer Langzeitprobleme**
- Es ist empfehlenswert, jedes Ihrer Symptome in einem täglichen Protokoll oder Tagebuch festzuhalten, damit Sie sehen, ob die Symptome nachlassen, stärker werden oder unverändert bleiben. Bitte bringen Sie diese Aufzeichnungen zu Ihren Nachfolgeuntersuchungen mit, um sie mit Ihrem Arzt zu besprechen.

EINIGE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN VON NIVOLUMAB ODER PEMBROLIZUMAB UMFASSEN:

Nebenwirkung	Einige Symptome, die auftreten könnten
Lungenprobleme (Pneumonitis)	Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, neuer oder sich verschlimmernder Husten
Darmprobleme (Kolitis)	Durchfall oder mehr Darmbewegungen als üblich, Teerstühle oder lehmige Stühle, Blut oder Schleim im Stuhl, starke Schmerzen und Druckempfindlichkeit im Bereich des Oberbauchs, geschwollener Bauch oder Blähungen
Leberprobleme (Hepatitis)	Gelbliche Verfärbung Ihrer Haut oder der Augen, starke Übelkeit oder Brechreiz, Schmerzen in der rechten Oberbauchhälfte, Schläfrigkeit, dunkler Urin (teefarben), Neigung zu Blutungen oder Hämatomen schneller als üblich, weniger Hunger als üblich
Schilddrüsenprobleme	Schneller Herzschlag, Gewichtsverlust oder -zunahme, verstärktes Schwitzen, größeres Hunger- oder Durstgefühl, mehr Wasserlassen als üblich, Haarausfall, Kältegefühl, Vertiefung der Stimme, Verstopfung, Muskelschmerzen, Benommenheit oder Ohnmacht, nicht enden wollende oder unübliche Kopfschmerzen, zunehmende Müdigkeit

NEBENWIRKUNGEN VON NIVOLUMAB ODER PEMBROLIZUMAB: Fortsetzung

Nebenwirkung	Einige Symptome, die auftreten könnten
Nierenprobleme (Nephritis)	Änderungen der Menge oder Farbe Ihres Urins
Hautprobleme	Generalisierter oder lokalisierter Hautausschlag, Juckreiz, Blasen, sich schälende oder wunde Haut, schmerzhafte Wunden oder Geschwüre in Mund, Nase, Hals oder dem Genitalbereich
Reaktion auf Infusionen	Schüttelfrost, Kurzatmigkeit oder Keuchen, Juckreiz oder Hautausschlag, Hitzewallungen, Benommenheit, Fieber, Ohnmachtsgefühl
Probleme im Zusammenhang mit anderen Organen	Veränderungen der Sehkraft, starke oder anhaltende Muskelschmerzen oder -schwäche, Gelenkschmerzen, niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), Herzprobleme (zum Beispiel Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Müdigkeitsgefühl oder Brustschmerzen) oder Pankreasprobleme (beispielsweise Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen)

HÄUFIGSTE NEBENWIRKUNGEN | Bei 1 von 10 oder mehr Patienten, die Nivolumab oder Pembrolizumab nehmen, treten folgende Nebenwirkungen auf:

- Durchfall
- Müdigkeitsgefühl
- Übelkeit
- Hautausschlag
- Schwäche
- Herabgesetzte Anzahl der weißen Blutkörperchen
- Juckende Haut
- Herabgesetzte Anzahl der roten Blutkörperchen

Der Rest des Handouts befasst sich schwerpunktmäßig mit einigen dieser Nebenwirkungen. Es dient nicht dazu, umfassende Informationen zu diesen möglichen Nebenwirkungen zu vermitteln. Sprechen Sie sicherheitshalber mit Ihrem Arzt/Ihrer Krankenschwester über alle möglichen Nebenwirkungen, bevor Sie mit der Einnahme von Medikamenten beginnen.

DURCHFALL/KOLITIS
Wie häufig tritt das auf?
<ul style="list-style-type: none">Bei 2 oder 3 von 100 Patienten, die Nivolumab oder Pembrolizumab einnehmen, tritt Kolitis auf
Was sind die Symptome?
<ul style="list-style-type: none">Kolitis-Symptome umfassen: Durchfall, Teer- oder lehmige Stühle oder Blut oder Schleim im Stuhl, starke Schmerzen in der Oberbauchgegend, Krämpfe oder Druckempfindlichkeit- Durchfall kann definiert werden als das Auftreten von mehr als drei weichen/wässrigen Stuhlgängen pro Tag oder einer Anzahl von Stuhlgängen, die über Ihrem Normbereich liegt
Wie kann mein Arzt dieses Problem behandeln?
<ul style="list-style-type: none">Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester kann Labortests oder andere Diagnoseverfahren durchführen, um den Grund für Ihren Durchfall herauszufinden (zum Beispiel, um eine Infektion auszuschließen)Sie führen möglicherweise häufigere Kontrollen durch, um sicherzustellen, dass Sie nicht dehydrierenSie können Medikamente zur Behandlung von Durchfall verschreibenWenn Ihr Durchfall nach wenigen Tagen nicht abklingt, kann Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester die Nivolumab- oder Pembrolizumab- Behandlung vorübergehend unterbrechen und steroidale Medikamente verordnen, bis die Symptome abklingen und danach die Behandlung erneut aufnehmenSie können zur Beratung an einen Gastroenterologen überwiesen werdenWenn Ihre Durchfall- oder Kolitis-Symptome sehr schwer sind, verschreibt Ihr Arzt Ihnen steroidale Medikamente und kann Ihre Nivolumab- oder Pembrolizumab-Behandlung abbrechen
Was kann ich zur Vorbeugung oder Verringerung dieser schweren Nebenwirkungen tun?
<ul style="list-style-type: none">Bei Durchfall während der Einnahme von Nivolumab oder Pembrolizumab ist es sehr wichtig, umgehend Ihren Arzt/Ihre Krankenschwester zu informierenPassen Sie Umfang und Art der Mahlzeiten an<ul style="list-style-type: none">- Essen Sie mehrere kleine Mahlzeiten täglich anstatt 2 oder 3 große Mahlzeiten- Probieren Sie leichte Kost wie Bananen, Reis, Apfelmus und Toast (auch bekannt als die BRAT-Diät)- Vermeiden Sie ballaststoffreiche und scharfe Speisen, Milchprodukte, Koffein und AlkoholTrinken Sie mindestens 8 Gläser Wasser, jedoch keine Heiß- oder KaltgetränkeNehmen Sie nach Vorschrift Ihres Arztes/Ihrer Krankenschwester Medikamente gegen Durchfall und/oder steroidale Medikamente

HAUTREAKTIONEN/AUSSCHLAG
Wie häufig ist dies?
<ul style="list-style-type: none">Bei 1 von 10 Patienten, die Nivolumab oder Pembrolizumab einnehmen, kommt es zu einem Hautausschlag oder anderen Hautreaktionen

HAUTREAKTIONEN/AUSSCHLAG Fortsetzung

Was sind die Symptome?

- Fleckige Hautausschläge oder knotige Hautausschläge, juckende Haut; rote Hautflächen; Blasen, sich schälende oder schmerzende Haut; schmerzhafte Wunden oder Geschwüre in Mund, Nase, Hals oder Genitalbereich; trockener Mund; Änderungen der Haarfarbe oder Verfärbung der Haut

Wie kann mein Arzt dieses Problem behandeln?

- Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester kann topische Steroide, eine Creme gegen Juckreiz, Antihistamine und/oder schmerzlindernde Medikamente verschreiben
- Wenn Ihr Ausschlag oder Ihre Hautreaktion nach wenigen Tagen nicht abklingen oder stark sind, kann Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester die Nivolumab- oder Pembrolizumab-Behandlung vorübergehend unterbrechen und steroidale Medikamente verschreiben, bis die Symptome abklingen; danach wird die Behandlung erneut aufgenommen
- Sie können zur Beratung an einen Hautspezialisten überwiesen werden
- Wenn der Ausschlag/die Haut-Symptome stark ausgeprägt sind, verschreibt Ihr Arzt steroidale Medikamente und kann Ihre Nivolumab- oder Pembrolizumab-Behandlung absetzen

Wie kann ich zur Verringerung dieser möglichen schweren Nebenwirkungen beitragen?

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester umgehend über jegliches Anzeichen eines Hautausschlags oder anderer Hautreaktionen, auch wenn die Symptome leicht sind
- Kalte Kompressen und Bäder auf Haferflockenbasis können bei Schmerzen und Juckreiz helfen
- Meiden Sie heißes Wasser, Seifen und alkoholhaltige Desinfektionsmittel, da diese Ihre Haut austrocknen können
- Versuchen Sie, sich die Haut nicht zu kratzen, wenn sie juckt und halten Sie Ihre Nägel kurz, sodass Sie Ihre Haut beim Kratzen nicht verletzen
- Nehmen Sie die Medikamente zur Behandlung der Symptome, wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben, ein

SCHILDDRÜSENPROBLEME

Wie häufig kommen sie vor und wann treten sie üblicherweise auf?

- Bei 1 von 10 Patienten, die Nivolumab oder Pembrolizumab einnehmen, entwickelt sich eine
- Schilddrüsenunterfunktion. Bei 3 von 100 Patienten, die Nivolumab oder Pembrolizumab einnehmen, entwickelt sich eine Schilddrüsenüberfunktion

Was sind die Symptome?

- Die Schilddrüsenunterfunktion umfasst Symptome wie Müdigkeit und Erschöpfung; erhöhte Kälteempfindlichkeit; Verstopfung; trockene Haut; Gewichtszunahme; aufgedunsenes Gesicht; Heiserkeit; Muskelschwäche; erhöhter Blutcholesterinspiegel; Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit und Steifheit; Schmerzen, Steifheit oder Schwellung der Gelenke; stärkere Menstruationsblutungen als üblich oder in unregelmäßigen Abständen; langsamerer Herzschlag; dünneres Haar; Depression; Gedächtnisstörung
- Die Schilddrüsenüberfunktion umfasst plötzlichen Gewichtsverlust, selbst wenn Sie die gleiche Menge oder mehr essen als zuvor; schneller, unregelmäßiger oder pochender Herzschlag; erhöhter Appetit; Nervosität, Angst und Reizbarkeit; Zittern in Händen und Fingern; veränderter Menstruationsrhythmus; erhöhte Hitzeempfindlichkeit; häufigerer Stuhlgang; Schwellung am Halsansatz; Müdigkeit; Muskelschwäche; Schlafprobleme; Verdünnung der Haut; dünnes, brüchiges Haar

SCHILDDRÜSENPROBLEME Fortsetzung

Wie kann mein Arzt dieses Problem behandeln?

- Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester wird vor der Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab den Hormonspiegel Ihrer Schilddrüse sowie das Thyreoidea-stimulierende Hormon überprüfen
- Sie können zur Beratung an einen Endokrinologen überwiesen werden
- Ihr Arzt kann Ihre Nivolumab- oder Pembrolizumab-Behandlung vorübergehend unterbrechen, bis Ihre Schilddrüsenhormone wieder im Normbereich sind und dann die Behandlung wieder aufnehmen
- Wenn Ihre Symptome sehr ausgeprägt oder lebensbedrohlich sind, kann Ihr Arzt steroidale Medikamente verschreiben und/oder Ihre Behandlung dauerhaft beenden
- Bei Schilddrüsenunterfunktion kann Ihr Arzt eine Hormonersatztherapie verordnen
 - Möglicherweise müssen Sie die Hormonersatztherapie für einen unbestimmten Zeitraum durchführen, selbst nachdem Ihre Schilddrüsenhormone wieder im Normbereich sind
- Bei Schilddrüsenüberfunktion kann Ihr Arzt Ihnen nach Bedarf Medikamente zur Behandlung der Symptome verschreiben

Wie kann ich zur Verringerung dieser möglichen schweren Nebenwirkungen beitragen?

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester umgehend über Symptome einer Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion, selbst wenn diese nur leicht ausgeprägt sind, sodass Sie schnellstmöglich angemessen behandelt werden können
- Nehmen Sie die Medikamente zur Behandlung der Symptome, wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben, ein

LUNGENPROBLEME/PNEUMONITIS

Wie häufig treten sie auf?

- Bei ungefähr 3 von 100 Patienten, die Nivolumab oder Pembrolizumab einnehmen, entwickelt sich eine Pneumonitis

Was sind die Symptome?

- Trockener Husten; Keuchen; schneller Atem; schneller Herzschlag; Kurzatmigkeit in Ruhe; Kurzatmigkeit bei Anstrengung; Brustschmerzen; Müdigkeit; Appetitlosigkeit; Fieber

**Diese Symptome können manchmal lebensbedrohlich oder tödlich sein*

Wie kann mein Arzt dieses Problem behandeln?

- Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester wird regelmäßig Ihren Ruhepuls, Ihre Sauerstoffaufnahme und Ihre Atmung überwachen
- Sie können Laboruntersuchungen oder eine Computertomographie Ihres Brustkorbes anordnen, um eine Infektion auszuschließen und um die Schwere Ihrer Lungensymptome zu bestimmen
- Sie können zur Beratung an einen Lungenspezialisten überwiesen werden
- Bei milden Symptomen kann Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester Ihre Nivolumab- oder Pembrolizumab-Behandlung vorübergehend unterbrechen, bis Ihre Lungenfunktion wieder normal ist und dann die Behandlung wieder aufnehmen
- Möglicherweise erhalten Sie eine zusätzliche Sauerstoffversorgung und/oder ein Inhalationsgerät mit Medikamenten zur Behandlung Ihrer Symptome
- Bei moderaten Symptomen wird Ihre Behandlung unterbrochen und Ihnen werden solange steroidale Medikamente verschrieben, bis Ihre Lunge wieder normal funktioniert
- Bei schweren Symptomen können Ihnen steroidale Medikamente zur täglichen Einnahme verschrieben werden. Sie können in ein Krankenhaus eingewiesen werden und Ihr Arzt kann Ihre Nivolumab- oder Pembrolizumab-Behandlung absetzen

LUNGENPROBLEME/PNEUMONITIS Fortsetzung

Was kann ich zur Vorbeugung oder Verringerung dieser möglichen schweren Nebenwirkungen tun?

- Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt/Ihre Krankenschwester umgehend über jegliche Symptome von Lungenproblemen/Pneumonitis informieren
- Lassen Sie sich regelmäßig gegen Grippe und Pneumonie impfen
- Nehmen Sie die Medikamente zur Behandlung der Symptome, wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben, ein

LEBERPROBLEME/HEPATITIS

Wie häufig treten sie auf?

- Bei 1 oder 2 von 100 Patienten, die Nivolumab oder Pembrolizumab einnehmen, tritt Hepatitis auf

Was sind die Symptome?

- Gelbliche Verfärbung Ihrer Haut oder der Augen (Gelbsucht); Übelkeit oder Brechreiz; dunkler, teefarbener Urin, lehmfarbige Stühle; veränderter Schlafrhythmus; Schmerzen in der oberen Magengegend; Juckreiz, Appetitlosigkeit; Gefühl von Austrocknung; schnelleres Auftreten von Blutungen oder Hämatomen als üblich

Wie kann mein Arzt dieses Problem behandeln?

- Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester wird Ihnen häufig Blut abnehmen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen und möglicherweise eine Ultraschalluntersuchung der Leber und/oder eine Biopsie durchführen
- Der Arzt wird sich einen Überblick über Ihre anderen Medikamente verschaffen und möglicherweise die Medikamente absetzen, die Ihre Leber schädigen können
- Sie können zur Beratung an einen Leberspezialisten überwiesen werden
- Bei moderaten Symptomen können Ihnen steroidale Medikamente verschrieben werden und Ihr Arzt/Ihre Krankenschwester kann Ihre Nivolumab- oder Pembrolizumab-Behandlung vorübergehend unterbrechen, bis Ihre normale Leberfunktion wiederhergestellt ist und dann die Behandlung fortsetzen
- Bei schweren Symptomen werden Ihnen steroidale Medikamente verschrieben und Ihr Arzt kann Ihre Nivolumab- oder Pembrolizumab-Behandlung abbrechen

Was kann ich zur Vorbeugung oder Verringerung dieser möglichen schweren Nebenwirkungen tun?

- Es ist sehr wichtig, Ihren Arzt/Ihre Krankenschwester umgehend über jegliche Symptome von Leberproblemen zu informieren
- Meiden Sie Acetaminophen/Paracetamol (Tylenol®) oder Medikamente mit diesem Wirkstoff. Acetaminophen/Paracetamol ist oft in rezeptfreien Medikamenten enthalten. Überprüfen Sie daher immer die Zusammensetzung dieser rezeptfreien Medikamente
- Vermeiden Sie Alkohol
- Nehmen Sie die Medikamente zur Behandlung der Symptome, wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben, ein

Literaturverzeichnis

- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 14. Februar 2018 [Elektronische Publikation vor dem Druck]
- Bristol-Meyers Squibb. Opdivo Immune-Mediated Adverse Reactions Management Guide. www.opdivohcp.com/servlet/servlet.FileDownload?file=00Pi000000ijs1vEAA. Zuletzt gesehen am 6. Juni 2018
- Fink J. Identifying and managing immune-related adverse events. *Targ Ther Oncol*. Februar 2018 www.targetedonc.com/publications/targetedtherapynews/2018/february2018/identifyingandmanagingimmunerelatedadverseevents. Zuletzt gesehen am 6. Juni 2018
- Merck Oncology. www.keytruda.com. Zuletzt gesehen am 6. Juni 2018
- Nivolumab summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf. Zuletzt gesehen am 7. Juni 2018
- Pembrolizumab summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf. Zuletzt gesehen am 7. Juni 2018