

# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab



### Patientenaufklärung:

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

Patientenaufkleber

Patientenname:



### Sehr geehrte Patientin, Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom diagnostiziert. Ihr behandelnder Arzt empfiehlt Ihnen eine Kombinationstherapie bestehend aus den Medikamenten Cabozantinib und Nivolumab.

- Cabozantinib:**  40 mg Standarddosierung 1 x Tablette pro Tag  
 20 mg Dosisreduktion 1 x Tablette pro Tag  
 20 mg Dosisreduktion 1 x Tablette jeden 2. Tag

#### in Kombination mit:

- Nivolumab 240 mg als intravenöse Infusion im 2-Wochenintervall **oder**  
 Nivolumab 480 mg als intravenöse Infusion im 4-Wochenintervall

### Der Aufklärungsbogen soll Ihnen wichtige Fragen beantworten:

- Wie funktionieren die Substanzen Cabozantinib und Nivolumab?
- Wie werden Cabozantinib und Nivolumab verabreicht?
- Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?
- Wie muss ich mich bei Auftreten von Nebenwirkungen verhalten?
- Gibt es besondere Verhaltensmaßnahmen?

### Wie funktioniert die Immunschutzsubstanz Nivolumab?

Das Immunsystem hat eine wichtige Kontroll- und Schutzfunktion bei der Bekämpfung von Krebszellen. Im gesunden Körper entstehen immer wieder veränderte und krankhafte Zellen, die von unserem Immunsystem rechtzeitig erkannt, angegriffen und zerstört werden. Unser Immunsystem funktioniert wie eine „Schutzpolizei“, die neue Krebszellen erfolgreich beseitigen kann. Somit hat unser Immunsystem eine wichtige Kontrollfunktion und verhindert, dass Krebszellen in unserem Körper wachsen und sich vermehren können. Seit vielen Jahren sind wichtige Eiweißstoffe im Körper bekannt, die unser Immunsystem natürlich beeinflussen können. Diese besonderen Eiweißstoffe, sogenannte Immuncheckpoints, müssen in unserem Körper ständig das Immunsystem in seiner Aktivität regulieren. Die Immuncheckpoint-Eiweißstoffe sollen also eine Über- oder Unteraktivierung unserer Immunzellen verhindern und ein natürliches Gleichgewicht unseres Immunsystems sicherstellen.

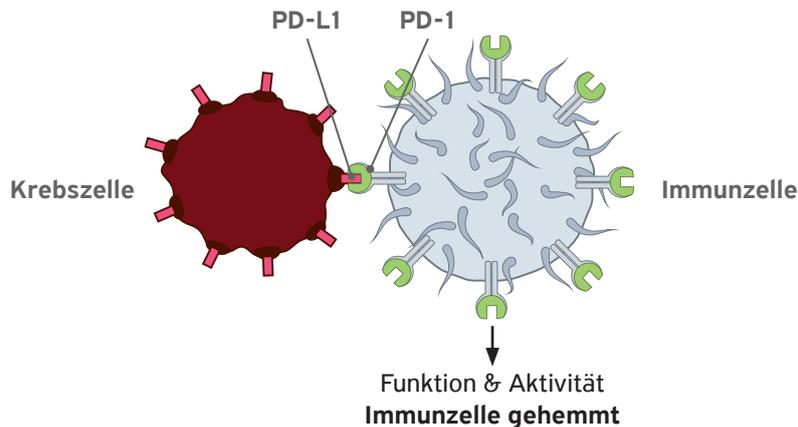
Des Weiteren spielen die Immuncheckpoint-Eiweißstoffe eine wichtige Rolle bei der frühzeitigen Erkennung von Fremdzellen (Bakterien, Krebszellen) und haben somit eine wichtige Kontrollfunktion bei der „Freund-Feind-Erkennung“ in unserem Körper.

# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

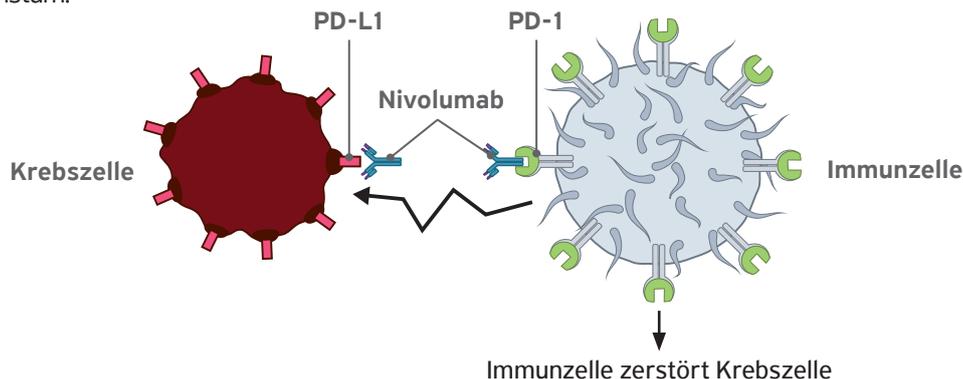
### Warum können Krebszellen in unserem Körper wachsen?

Leider können sich Krebszellen für das Immunsystem unsichtbar machen und bildlich gesprochen eine „Tarnkappe“ tragen. Folglich kann das Immunsystem diese veränderten, für das Immunsystem unsichtbaren Krebszellen nicht mehr als „fremde Zellen“ erkennen und somit auch nicht zerstören. Die „getarnten“ Krebszellen haben so das Immunsystem quasi überlistet. Zudem sind Krebszellen in der Lage, selber Immuncheckpoint-Eiweißstoffe zu bauen. Damit manipulieren sie aktiv unser Immunsystem. Das getäuschte und manipulierte Immunsystem als „Schutzpolizei“ kann folglich die Krebszellen nicht mehr erkennen und es kommt zu einem ungehinderten Krebswachstum. Eine besondere Bedeutung haben die Immuncheckpoint-Eiweißstoffe **PD-1** (programmed cell death protein 1) und **PD-L1** (programmed cell death ligand 1). PD-1 und PD-L1 befinden sich auf den jeweiligen Zelloberflächen und interagieren wie ein „Schlüssel-Schloss-Prinzip“: Krebszellen haben den Immuncheckpoint-Eiweißstoff PD-L1 auf ihrer Zelloberfläche als „Schlüssel“ verankert. Die körpereigenen Immunzellen besitzen hingegen den Immuncheckpoint-Eiweißstoff PD-1 auf ihrer Zelloberfläche als „Schloss“. Der Immuncheckpoint-Eiweißstoff PD-L1 auf der Krebszelloberfläche verbindet sich direkt mit dem Oberflächeneiweiß PD-1 auf der Immunzelloberfläche. Sobald die zwei Eiweißstoffe im „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ miteinander verbunden sind, hemmt der Immuncheckpoint-Eiweißstoff PD-L1 der Krebszelle die Funktion und Aktivität der Immunzellen. Die inaktiven Immunzellen können ihre Funktion als „Schutzpolizei“ nicht mehr ausüben und somit auch die Krebszellen nicht mehr zerstören. Nun ist eine ungehinderte Vermehrung der Krebszellen möglich, da das natürliche Immunsystem ausgeschaltet wurde.



### Wie kann Nivolumab unserem Immunsystem gegen Krebszellen helfen?

Damit die ausgeschalteten Immunzellen wieder als „Schutzpolizei“ aktiv arbeiten können, muss die Verbindung zwischen PD-L1 und PD-1 auf den Krebs- und Immunzelloberflächen verhindert werden. Dies ist mit einer neuen Blockierungssubstanz, dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab gelungen. Der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist ein Antikörper, der sich direkt mit dem Immuncheckpoint-Eiweißstoff PD-1 auf der Immunzelloberfläche verbindet. Folglich funktioniert das „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ zwischen PD-L1 und PD-1 der Krebs- und Immunzelle nicht mehr. Nivolumab hat als Blockierungssubstanz die Immunmanipulation durch die Krebszellen ausgeschaltet, so dass die neu aktivierten Immunzellen wieder als „Schutzpolizei“ gegen Krebszellen arbeiten können. Zusammenfassend reaktiviert Nivolumab unser Immunsystem und unterstützt aktiv den Kampf gegen das Krebswachstum.



# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

### Wie funktioniert der spezifische Tumor-Hemmstoff Cabozantinib?

Cabozantinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) und greift die Tumorzelle und ihr umliegendes Gefäßsystem gezielt an. Daher nennt man diese Behandlung auch Target-Therapie (Ziel-Therapie).

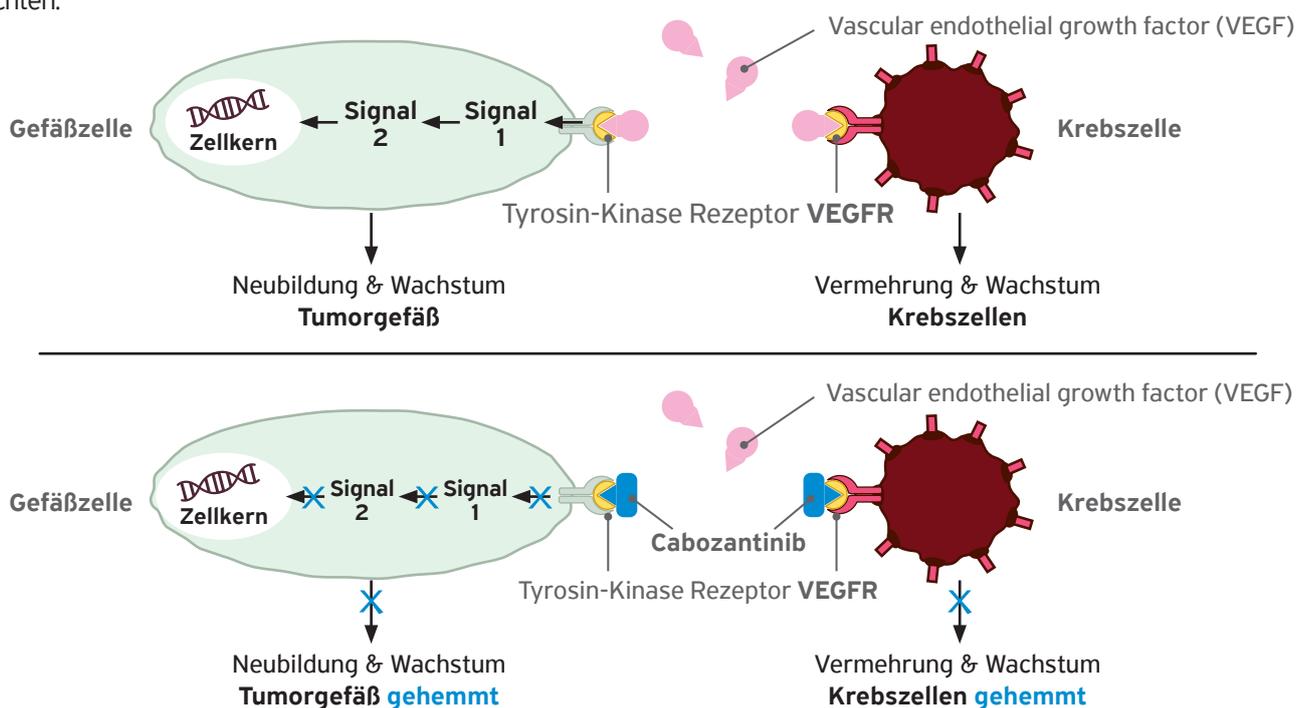
#### Die Target-Therapie mit Cabozantinib hat drei Effekte:

- Gezielte Hemmung von neuen Tumorgefäßen
- Gezielte Blockierung von Tumorwachstum und Tumorzellvermehrung
- Anlockung körpereigener Immunzellen in das Krebsgewebe

Die Tumorzellen brauchen für ihr Wachstum ein perfektes Blutgefäßsystem, damit sie mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden können. Je größer der Tumor wird, desto mehr Blutgefäße müssen entstehen, um die Tumorzellen optimal zu versorgen. Der Tumor selber sendet spezielle Signalstoffe an die Umgebung aus, um eine Neubildung von Blutgefäßen zu stimulieren. Zu diesen Signalstoffen gehören Wachstumsfaktoren mit dem Namen VEGF (vascular endothelial growth factor). Der Wachstumsfaktor VEGF benötigt spezielle Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Gefäßen. Diese speziellen Rezeptoren nennt man Tyrosinkinase-Rezeptoren. Sobald der Wachstumsfaktor VEGF an seinen Tyrosinkinase-Rezeptor auf der Zelloberfläche von Gefäßen andockt (Schlüssel-Schloss Prinzip), wird ein stimulierendes Signal auf die Gefäßzelle übertragen. Das Signal wird über viele Zwischenschritte (Signalkaskade) in die Zelle weitergeleitet und löst ein Gefäßwachstum bzw. eine Gefäßneubildung aus. Je mehr Gefäße um die Tumorzelle wachsen, umso besser wird die Tumorzelle mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, was letztlich zu einem optimalen Tumorwachstum führt. Cabozantinib als Tyrosinkinase-Inhibitor hemmt gezielt das Andocken von VEGF an seinen Rezeptor auf der Zelloberfläche und verhindert somit das Signal zur Bildung neuer Blutgefäße. Somit findet keine Signalübertragung in die Zelle statt und eine Gefäßneubildung wird gehemmt. Es werden kein Sauerstoff und keine Nährstoffe mehr an die Tumorzelle weitergeleitet und letztlich „verhungert“ der Tumor.

Das gleiche Prinzip zwischen VEGF und dem Tyrosinkinase-Rezeptor findet sich auch auf der Nierentumorzelle selber. VEGF kann über die Anbindung an den Tyrosinkinase-Rezeptor von Tumorzellen ebenfalls ein stimulierendes Signal auf die Tumorzelle übertragen. Die Signalkaskade wird in der Tumorzelle aktiviert und löst ein Tumorwachstum bzw. eine Tumorzellvermehrung aus. Cabozantinib hemmt auch die Tyrosinkinase-Rezeptoren auf der Oberfläche von Tumorzellen. Somit kann Cabozantinib nicht nur die Gefäßneubildung hemmen, sondern auch das Wachstum von Tumorzellen gezielt blockieren.

Zusätzlich verändert Cabozantinib die Bedingungen und die Umgebung im Tumorgewebe. Insbesondere kann Cabozantinib körpereigene Immunzellen anlocken und aktivieren. Das aktivierte Immunsystem kann dann gezielter die Krebszellen angreifen und vernichten.



# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

### Warum wird eine Kombination aus Cabozantinib und Nivolumab gewählt?

Eine internationale Studie (CA2099ER) zeigte, dass die Kombinationstherapie aus Cabozantinib und Nivolumab beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom deutlich effektiver ist, als eine alleinige Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor. Als ersten Angriffspunkt aktiviert Nivolumab die Immunzellen gegen den Tumor und als zweiten Effekt hemmt Cabozantinib gezielt das Tumorwachstum und die Gefäßneubildung. Beide Effekte wirken also additiv gegen den Tumor.

### Wie wird Nivolumab verabreicht?

Der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab wird ambulant als Infusion über eine Vene verabreicht. In der Regel wird eine Venenverweilkanüle von einem/r Arzt/Ärztin unmittelbar vor Therapiebeginn gelegt. Die Behandlung mit Nivolumab kann mit einer Fixdosis von 240 mg im 2-Wochenintervall oder mit einer Fixdosis von 480 mg im 4-Wochenintervall wiederholt werden, solange ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Immuntherapie nicht mehr vertragen wird.

Durch das wiederholte Legen einer Venenverweilkanüle und die notwendigen Blutabnahmen kann es zu einer Schädigung der Armvenen kommen. Gegebenenfalls bietet Ihnen Ihr behandelnder Arzt die Anlage eines zentralvenösen Portsystems an. Dabei handelt es sich um eine Kapsel, die im Rahmen eines kleinen ambulanten chirurgischen Eingriffs z.B. unterhalb des Schlüsselbeines unter die Haut eingebracht wird. Über einen feinen Schlauch ist diese Kapsel mit einer großen Vene verbunden.

Mit einer speziellen Portnadel kann die unter der Haut tastbare Kapsel unproblematisch durch eine Membran punktiert und anschließend mit dem Infusionssystem verbunden werden. Es können dann Infusionen sicher und risikoarm über das Portsystem verabreicht werden. Die Implantation eines Portsystems wird als ambulanter Eingriff in lokaler Betäubung von Chirurgen oder Radiologen durchgeführt. Weitere ausführliche Informationen können Sie in einer speziellen Portsprechstunde erhalten.

### Was ist bei der Therapie mit Nivolumab zu beachten?

Der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab wird vom Großteil der Patienten im Praxisalltag gut vertragen. Im Vergleich zu klassischen Chemotherapien zur Behandlung einiger Krebserkrankungen treten weniger Nebenwirkungen auf. Bei der Infusion von Nivolumab kommt es gelegentlich zu Infusionsreaktionen, die einer allergischen Reaktion gleichen. Aus diesem Grund ist während der Infusionszeit immer ein Arzt oder eine speziell ausgebildete medizinische Pflegekraft anwesend. Zudem erfolgen regelmäßige Blutdruck- und Pulskontrollen. Durch die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems können sogenannte Autoimmunreaktionen hervorgerufen werden. In diesen Fällen attackieren die Immunzellen gesundes Körpergewebe. Grundsätzlich kann das aktivierte Immunsystem auf alle körpereigenen Gewebe oder Organe reagieren, so dass die Symptome und Beschwerden sehr unterschiedlich ausfallen können. In der Regel handelt es sich um leicht- bis mäßiggradige Nebenwirkungen, die behandelt in den meisten Fällen wieder abklingen. In Einzelfällen können aber auch schwere Autoimmunerkrankungen ausgelöst werden, die einen stationären Aufenthalt erforderlich machen.

### Wann sollte eine Immuntherapie mit Nivolumab nicht durchgeführt werden?

Da der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab zu einer Aktivierung des Immunsystems führt, dürfen Patienten mit einer bestehenden Autoimmunerkrankung nur mit höchster Vorsicht unter engmaschigen Kontrollen behandelt werden. Dazu gehören zum Beispiel chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, Rheuma, Sarkoidose, aktive HIV-Erkrankungen sowie aktive Hepatitis B und C Infektionen. Patienten, bei denen aufgrund einer Organtransplantation eine Immunsuppression durchgeführt werden muss, sind für eine Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab nicht geeignet. Bitte teilen Sie uns mit, wenn bei Ihnen eine Allergie besteht oder wenn Sie bereits systemische Kortikosteroide bzw. Immunsuppressiva einnehmen.

# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

### Wie wird Cabozantinib verabreicht?

Bei der Therapie mit Cabozantinib handelt es sich um ein Medikament in Tablettenform. Die empfohlene Dosis ist einmal täglich eine 40 mg Tablette. Die Einnahme von Cabozantinib sollte immer zur gleichen Tageszeit erfolgen. Die Tablette muss im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt werden und darf nicht zerbrochen oder zerdrückt werden. Cabozantinib soll auf nüchternen Magen eingenommen werden. Mindestens zwei Stunden vor der Einnahme und bis eine Stunde nach der Einnahme von Cabozantinib sollen keine Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit kann die Dosis auf eine 20 mg Tablette täglich bzw. auf eine 20 mg Tablette jeden zweiten Tag reduziert werden. Bitte sprechen Sie unbedingt vorher mit Ihrem behandelnden Arzt über eine mögliche Dosisveränderung. Sollten Sie die Einnahme von Cabozantinib an einem Tag vergessen haben und der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Einnahme weniger als 12 Stunden betragen, so holen Sie diese nicht nach, sondern nehmen am nächsten Tag wie gewohnt die Tablette ein.

### Was ist bei der Therapie mit Cabozantinib zu beachten?

Cabozantinib darf nicht bei Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenschädigung verabreicht werden. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit wiederholten Blutungszeichen, Herzrhythmusstörungen, unkontrolliertem hohem Blutdruck, Herzinfarkten, Schlaganfällen, Beinvenenthrombosen, Darmentzündungen, Darmfisteln, chronischen Durchfällen und Wundheilungsstörungen sowie bei kürzlich vorgenommenen Operationen oder zahnärztlichen Eingriffen.

Bei Cabozantinib können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten. Daher ist es wichtig, dass Sie gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt alle Ihre Medikamente überprüfen und anpassen. Während der Cabozantinib-Therapie sollen **Grapefruitsaft** und **Johanniskraut vermieden** werden.

Folgende Arzneimittel **erhöhen** die Konzentration von Cabozantinib: Clarithromycin, Erythromycin, Itraconazol, Ketocanazol und Ritonavir.

Folgende Arzneimittel **verringern** die Konzentration von Cabozantinib: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin.

Vermeiden Sie die gleichzeitige Einnahme von Cabozantinib mit Digoxin, Colchicin, Cyclosporin oder Posaconazol. Bei gleichzeitiger Einnahme von Cabozantinib mit dem Vitamin-K Antagonisten Warfarin (Coumadin®) muss der INR-Wert engmaschig kontrolliert werden, da eine erhöhte Blutungsgefahr bestehen kann. Eine mögliche Wechselwirkung zwischen Cabozantinib und dem Vitamin-K Antagonisten Phenprocoumon (Marcumar®) kann nicht ausgeschlossen werden. Hier sollte ebenfalls eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes erfolgen.

Während der Therapie mit Cabozantinib muss täglich der Blutdruck kontrolliert werden, da es unter der Therapie sehr häufig zu einem Blutdruckanstieg kommen kann. Sollte der Blutdruck höher als 140/90 mmHg sein, so ist eine Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten erforderlich. Die Dosis bereits verschriebener Blutdruckmedikamente muss ggf. angepasst werden. In Absprache mit Ihrem/r behandelnden Arzt/ Ärztin können ACE-Inhibitoren (z. B. Ramipril), AT<sub>1</sub>-Antagonisten (z. B. Candesartan) und/oder  $\beta$ -Blocker (z. B. Bisoprolol) gewählt werden.

Die Behandlung mit Cabozantinib sollte mindestens 28 Tage vor einer geplanten Operation inkl. zahnärztlicher Behandlung gestoppt werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie sollte unter Berücksichtigung der Wundheilung und des Gesamtbefindens durch den behandelnden Arzt getroffen werden.

# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

### Welche Nebenwirkungen sind in der Kombination aus Cabozantinib und Nivolumab möglich?

Zu den häufigsten Nebenwirkungen (> 25 %) gehören Durchfall, Erschöpfung, Mundschleimhautentzündung, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Hand-Fuß-Syndrom, Bluthochdruck, Hautausschlag, Schilddrüsenunterfunktion, Appetitabnahme, Übelkeit und Bauchschmerzen. Eine Übersicht der Nebenwirkungen ist in der folgenden Tabelle aufgelistet.

### Übersicht Nebenwirkungen: Kombination Nivolumab und Cabozantinib

| Sehr häufige Nebenwirkungen $\geq 10\%$   |
|---|
| Infekt der oberen Atemwege  |
| Schilddrüsenunterfunktion, Schilddrüsenüberfunktion   |
| Appetitabnahme, Geschmacksstörungen   |
| Schwindel, Kopfschmerzen  |
| Bluthochdruck   |
| Heiserkeit, Husten, Kurzatmigkeit   |
| Stimmstörungen  |
| Übelkeit, Erbrechen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Mundschleimhautentzündung   |
| Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen  |
| Hand-Fuß-Syndrom, Hautausschlag, Hautrötung, Juckreiz   |
| Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe   |
| Nieren-Funktionsstörung mit Eiweißverlust   |
| Müdigkeit, Fieber, Schwellungen   |
| Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen  |
| Veränderungen von Laborwerten: Blutbild, Blutsalze, Leberwerte, Kalzium-, Magnesium und Phosphatspiegel, Blutzucker, Bauchspeicheldrüsenwerte |
| Häufige Nebenwirkungen $\geq 1$ bis $< 10\%$  |
| Lungenentzündung  |
| Erhöhung einer speziellen Gruppe an weißen Blutkörperchen (Eosinophilie)  |
| Allergische Reaktionen inkl. einer anaphylaktischen Reaktion  |
| Nierenfunktionsstörung, Austrocknung des Körpers  |

# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

### Übersicht Nebenwirkungen: Kombination Nivolumab und Cabozantinib

| <b>Fortführung: Häufige Nebenwirkungen <math>\geq 1</math> bis <math>&lt; 10</math> %</b> |
|---|
| Nervenstörungen, Ohrensausen  |
| Trockene Augen, verschwommenes Sehen  |
| Herzrhythmusstörungen, Vorhofflimmern, schnelle Herzschläge                               |
| Blutgerinnsel im Venensystem  |
| Blutgerinnsel in der Lungenarterie, Wasser zwischen den Lungenblättern                    |
| Nasenblutungen  |
| Entzündung der Magenschleimhaut und des Dickdarms, Hämorrhoiden                           |
| Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit  |
| Leberentzündung   |
| Trockene Haut, Haarverlust, Änderung der Haarfarbe  |
| Entzündung der Gelenke  |
| Nierenversagen, akuter Funktionsverlust der Niere   |
| Allgemeine Schmerzen, Brustschmerzen  |
| Erhöhung der Cholesterin- und Blutfettwerte   |
| <b>Gelegentliche Nebenwirkungen <math>&lt; 1</math> %</b>                                 |
| Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion  |
| Entzündung der Schilddrüse, Entzündung der Zirbeldrüse                                    |
| Autoimmune Gehirnentzündung, zentrale Nervenstörungen mit Lähmungen                       |
| Entzündung der mittleren Augenhaut  |
| Entzündung des Herzmuskels  |
| Entzündung der Bauchspeicheldrüse   |
| Zungenschmerzen   |
| Durchbruch des Dünndarms  |
| Schuppenflechte, Nesselausschlag  |
| Muskelschwäche, Druckempfindlichkeit der Muskeln  |
| Schädigung des Kieferknochens   |
| Fisteln   |
| Entzündung der Nieren   |

# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

### Wie soll ich mich verhalten, wenn Nebenwirkungen auftreten?

Viele Nebenwirkungen werden durch die Aktivierung des Immunsystems verursacht. Das Immunsystem kann in einzelnen Fällen normales Körpergewebe angreifen. Je nachdem, welches Gewebe oder Organ betroffen ist, entwickeln sich entsprechende Beschwerden, die sehr unterschiedlich sein können. **Sollten sich Nebenwirkungen oder neue unklare Symptome entwickeln, so ist es von größter Wichtigkeit, diese nicht zu verharmlosen, sondern ihren betreuenden Arzt oder einen anderen Dienstarzt zu informieren.** Unbehandelt können sich die Beschwerden wie in einem Teufelskreis immer weiter verstärken, so dass es zu gefährlichen Situationen kommen kann. Deshalb kann es notwendig sein, frühzeitig Kortison-Medikamente einzunehmen, um das Immunsystem wieder zu beruhigen. Cabozantinib-bedingte Nebenwirkungen bilden sich durch Dosisreduktion oder Pausierung des Medikaments in der Regel innerhalb weniger Tage zurück.

### Bei einer Immuntherapie gilt das Prinzip:

**Melden Sie sich! Je früher, desto besser! Der Patientenpass sollte immer mitgeführt werden.**

### Kann die Behandlung fortgesetzt werden, wenn sich Nebenwirkungen zurückgebildet haben?

Leichtere Nebenwirkungen bilden sich spontan oder unter einer Behandlung mit Kortison-Medikamenten zurück. Die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab kann wieder fortgesetzt werden, wenn nur noch eine niedrige Kortison-Dosis (z. B. Prednison < 10 mg/Tag) erforderlich ist. Der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab muss aber bei jeder schweren, wiederauftretenden oder allen lebensbedrohlichen Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt werden. Da die Nebenwirkungen jederzeit während oder nach der Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab wieder auftreten können, sollen Patienten auch nach Therapiebeendigung engmaschig für mindestens ein halbes Jahr überwacht werden. Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion von Cabozantinib oder eine Pausierung der Medikation notwendig werden.

### Bei welchen Nebenwirkungen wird Ihr behandelnder Arzt die Therapie ggf. dauerhaft absetzen?

- Jede nicht beherrschbare Grad 3 und 4 Nebenwirkung. Ausnahmen sind nicht relevante Laborwertveränderungen und Hormonstörungen, die mit Medikamenten kontrolliert werden können.
- Entzündungen der Leber Grad 3/4 (deutliche Erhöhung der Leberwerte).
- Entzündung der Lunge Grad 3/4.
- Entzündung des Herzmuskels Grad 3/4.
- Neurologische Störungen: Meningoenzephalitis, Myasthenes Syndrom, Guillain-Barré Syndrom.

### Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch die Infusionstherapie beeinträchtigt werden. Allerdings sollten Sie beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein, da Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Kreislaufstörungen Ihre Konzentration beeinträchtigen könnten. Wir raten daher am Behandlungstag mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab von Aktivitäten wie Autofahren oder Bedienen von Maschinen ab.

# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

### Zeugungsfähigkeit (Fertilität), Schwangerschaft und Stillzeit

**Zeugungsfähigkeit (Fertilität):** Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Immuncheckpoint-Therapie mit Nivolumab auf die Zeugungsfähigkeit zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt. Cabozantinib kann die Zeugungsfähigkeit negativ beeinflussen. Männern und Frauen mit Kinderwunsch wird eine Beratung empfohlen.

**Schwangerschaft:** Über die Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Schwangeren liegen ungenügende Daten vor. Die Medikamente und deren Nebenwirkungen können aber potenziell von der Mutter auf das ungeborene Kind übertragen werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren Schädigungen eines ungeborenen Kindes verursachen. Die Anwendung von Cabozantinib und Nivolumab während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird deshalb nicht empfohlen und soll nicht durchgeführt werden. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens ein halbes Jahr nach der letzten Gabe von Cabozantinib und Nivolumab anzuwenden.

**Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Cabozantinib und Nivolumab in die Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für Neugeborene / Kleinkinder nicht auszuschließen. Die Anwendung von Cabozantinib und Nivolumab während der Stillzeit wird deshalb nicht empfohlen und soll nicht durchgeführt werden. Bei einer erforderlichen Behandlung mit Cabozantinib und Nivolumab soll das Stillen unterbrochen und mindestens für die Dauer von 4 Monaten nach Abschluss der Therapie nicht gestillt werden.

### Wie erreichen Sie uns im Notfall?

Sollten Nebenwirkungen auftreten, dann sind wir unter folgenden Telefonnummern erreichbar:

**Reguläre Dienstzeiten:** \_\_\_\_\_

**Abend- oder Nachtstunden:** \_\_\_\_\_

**Wochenende:** \_\_\_\_\_

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und Sorgfalt.

Mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung

 Ihr Klinik-/Praxis-Team



# Patientenaufklärung

## Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab



### Patientenaufklärung:

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

Patientenaufkleber

Patientenname:

- Cabozantinib:**  40 mg Standarddosierung 1 x Tablette pro Tag  
 20 mg Dosisreduktion 1 x Tablette pro Tag  
 20 mg Dosisreduktion 1 x Tablette jeden 2. Tag

**in Kombination mit:**

- Nivolumab 240 mg als intravenöse Infusion im 2-Wochenintervall **oder**  
 Nivolumab 480 mg als intravenöse Infusion im 4-Wochenintervall

### Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

Ort, Datum, Unterschrift Ärztin / Arzt

- Über Hintergrund, Ablauf, Risiken und Nebenwirkungen der geplanten Kombinationstherapie mit Cabozantinib und Nivolumab wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit **Frau / Herrn Dr.**  ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen stellen. Ferner bin ich darüber aufgeklärt, dass ggf. weitere Therapien erforderlich werden.
- Ich habe eine Kopie der ausgefüllten und unterschriebenen Patientenaufklärung erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich genügend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die geplante Kombinationstherapie mit Cabozantinib und Nivolumab ein. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift Patientin / Patient