

Empfehlungen für die Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen:

- Nivolumab (OPDIVO®) (Anti-PD-1)
- Ipilimumab (YERVOY®) (Anti-CTLA-4)
- Kombinierte Anwendungen von Nivolumab und Ipilimumab
- Kombinierte Anwendung von Nivolumab und dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Cabozantinib

Diese Kitteltaschenkarte enthält Empfehlungen zur Handhabung von therapiebegleitenden immunvermittelten

- pulmonalen Nebenwirkungen
- Hautnebenwirkungen
- renalen Nebenwirkungen
- Endokriner Pathien
- neurologischen Nebenwirkungen
- hepatischen Nebenwirkungen
- gastrointestinalen Nebenwirkungen

Eine frühzeitige Erkennung von Nebenwirkungen und eine adäquate Behandlung gehören zu einem sicheren Einsatz immunonkologischer Wirkstoffe. Vor allem während der kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab können Nebenwirkungen zeitgleich in zwei oder mehr Organen auftreten. Insbesondere Grad 3–4-Nebenwirkungen treten in der Regel innerhalb dieser Phase auf. Hochdosierte, systemische Kortikosteroide mit oder ohne zusätzliche Immunsuppressiva sind dann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen nötig.

Immunvermittelte Nebenwirkungen sollten nach Ausschluss anderer Ursachen immunsuppressiv behandelt werden. Nebenwirkungen bei der Immuntherapie können jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten, daher sollten Patienten mindestens 5 Monate lang nach der letzten Dosis überwacht werden.



Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (1/2)

Der Großteil der behandlungsbedingten Nebenwirkungen ist mit Arzneimittel-Unterbrechung ± Kortikosteroid beherrschbar und reversibel

- Immunonkologische Therapien (I-O-Therapien) sind mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert.
- Kortikosteroide sind die erste Wahl in der Therapie von unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit immunonkologischen Substanzen. Bei ambulanten Patienten mit geringgradiger Toxizität kann die orale Äquivalenzdosis zu den empfohlenen i.v. Dosen verwendet werden. Bei der Umstellung auf die äquivalente Dosis oralen Kortikosteroide ist deren geringere Bioverfügbarkeit zu berücksichtigen.
- Wenn eine Immunsuppression mit Kortikosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte keine Dosisreduktion erfolgen, sondern die immunonkologische Therapie aufgeschoben werden. Nach Besserung sollte das Ausschleichen der Steroide über mindestens 1 Monat erfolgen.
- Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung der Nebenwirkung führen.
- Wenn es trotz Kortikosteroid-Anwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.
- Die immunonkologische Therapie sollte unterbrochen werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Kortikosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält.
- Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen. Nicht-entzündliche Ursachen sind auszuschließen bzw. adäquat zu behandeln und die immunonkologische Therapie ist fortzusetzen.
- Antibiotika sollten prophylaktisch gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.



Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (2/2)

- Die immunonkologische Therapie sollte auch dauerhaft abgesetzt werden bei immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation persistieren, oder wenn die Kortikosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag reduziert werden kann.
- Die immunonkologische Therapie muss bei jeder schweren wieder auftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.
- Bei Auftreten einer schweren Infusionsreaktion muss die Therapie abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Bei leichter oder mäßiger Infusionsreaktion kann die Therapie unter engmaschiger Überwachung fortgeführt werden.
- Ärzte sollten das potentiell verzögerte Einsetzen der Wirkung immunonkologischer Wirkstoffe berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen.
- Während die meisten der Nebenwirkungen in den ersten Monaten der immunologischen Therapie auftreten, können immunvermittelte Nebenwirkungen auch noch Monate nach der letzten Dosis der immunonkologischen Therapie auftreten. Vor allem während der Kombinationsphase von Nivolumab und Ipilimumab können Nebenwirkungen zeitgleich in zwei oder mehr Organen auftreten. Insbesondere Grad 3–4-Nebenwirkungen treten meist bereits innerhalb dieser Phase auf.
- Hochdosierte, systemische Kortikosteroide mit oder ohne zusätzliche Immunsuppressiva sind dann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen nötig.
- Bei jeder neuen Dosis der immunologischen Therapie ist zu überprüfen, ob immunvermittelte Nebenwirkungen vorliegen.



Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Allgemeiner Algorithmus für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen

Richtig und zeitnah behandelt sind immunvermittelte Nebenwirkungen in der Regel gut beherrschbar.

Anhand der nachfolgenden Farbcodierung können Sie schnell erkennen, welcher Behandlungsalgorithmus für immunvermittelte Nebenwirkungen empfohlen wird:

- I-O-Therapie fortführen
- I-O-Therapie aufschieben
- I-O-Therapie abbrechen

Je nach Art und Toxizitätsgrad^{*} können immunvermittelte Nebenwirkungen, auch 3. und 4. Grades, in der Regel nach diesem 3-stufigen Konzept behandelt werden. Folgende Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement sind allgemeiner Natur. Bitte beachten Sie unbedingt, dass diese Empfehlungen nicht generell auf alle Organsysteme zutreffen. Zur Behandlung organspezifischer immunvermittelter Nebenwirkungen wird auf die Fachinformation, das behördlich genehmigte Schulungsmaterial und die nachfolgenden Behandlungsalgorithmen verwiesen. Vor allem in der Kombinationsphase von Nivolumab und Ipilimumab können Nebenwirkungen zeitgleich in zwei oder mehreren Organen auftreten. Insbesondere Grad 3–4-Nebenwirkungen treten meist bereits innerhalb der kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab auf.

Grad	Handhabung	Follow-up und Patienteninformationen
Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • In der Regel symptomatisch behandeln 	<p>Im Falle einer immunvermittelten Nebenwirkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beachten Sie die Empfehlungen für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen bei immunonkologischen Therapien und die Fachinformationen • Weisen Sie die Patienten darauf hin, Sie als behandelnden Arzt bei neuen, persistierenden oder sich verschlechternden Symptomen sofort zu informieren <p>Geben Sie die Patientenkarte an Ihre Patienten weiter, damit diese über die folgenden Punkte informiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf welche Symptome sie achten sollten • Warum es wichtig ist, auftretende Symptome sofort Ihnen als behandelndem Arzt zu melden • Warum es wichtig ist, dass sie nicht versuchen, Symptome ohne vorherige Rücksprache mit Ihnen als Arzt selbst zu behandeln
Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • In der Regel ist eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden angezeigt • Immunonkologische Therapie aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Kortikosteroiden beendet ist 	
Grad 3–4	<ul style="list-style-type: none"> • In der Regel i.v. mit Kortikosteroiden behandeln; nach Besserung der Symptome sollte das Ausschleichen der Kortikosteroide über mindestens 1 Monat eingeleitet werden • Wenn es trotz Kortikosteroidtherapie zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden • Grad 3: Immunonkologische Therapie aufschieben oder dauerhaft absetzen • Grad 4: Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen 	

* Die Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects) Version 4.0.

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Algorithmus für pulmonale Nebenwirkungen

Bildgebende Verfahren sind einzusetzen und ein Pneumologe zu konsultieren.

Grad der Pneumonitis (NCI CTCAE v4)	Handhabung	Follow-up
Grad 1 Nur radiologische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie ggf. aufschieben • Alle 2–3 Tage auf Symptome hin kontrollieren • Ggf. Pneumologen oder Infektiologen konsultieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Erneute Bildgebung mindestens alle 3 Wochen Bei Verbesserung: • Wiederaufnahme der immunonkologischen Therapie Bei Verschlechterung: • Wie Grad 2 oder 3–4 behandeln
Grad 2 Leichte bis mittelschwere neue Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie aufschieben • Pneumologen und Infektiologen konsultieren • Symptome täglich kontrollieren • 1,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • Eventuell Bronchoskopie / Lungenbiopsie durchführen 	<ul style="list-style-type: none"> • Erneute Bildgebung alle 1–3 Tage Bei Verbesserung auf Ausgangsniveau: • Steroide über mindestens 1 Monat lang allmählich ausschleichen; immunonkologische Therapie anschließend wiederaufnehmen und ggf. prophylaktisch Antibiotika verabreichen Bei keiner Verbesserung nach 2 Wochen oder Verschlechterung: • Wie Grad 3–4 behandeln
Grad 3–4 Schwere neue Symptome: neue / sich verschlechternde Hypoxie; lebensbedrohlich	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen • Symptome täglich kontrollieren; stationär behandeln • Pneumologen oder Infektiologen konsultieren • 2,0–4,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • eventuell Bronchoskopie / Lungenbiopsie durchführen 	<p>Bei Verbesserung auf Ausgangsniveau:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steroide über mindestens 1 Monat oder länger allmählich ausschleichen; zusätzlich prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen

* Zum Zeitpunkt der Drucklegung keine Zulassung vorhanden. Bitte beachten Sie die Fachinformation.

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Algorithmus für Hautnebenwirkungen

Beim Auftreten einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) oder Anzeichen eines Stevens-Johnson-Syndroms: Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen und den Patienten an ein spezialisiertes Behandlungszentrum überweisen.

Grad der Hautveränderungen (NCI CTCAE v4)	Handhabung	Follow-up
Grad 1–2 ≤ 30% der Körperoberfläche betroffen*	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie fortsetzen • Symptomatische Therapie (z.B. Antihistamine, topische Steroide) 	<p>Bei Persistenz > 1–2 Wochen oder Wiederauftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventuell Hautbiopsie durchführen • Immunonkologische Therapie aufschreiben • Eventuell 0,5–1,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen; sobald eine Verbesserung eintritt, Steroide über mindestens 1 Monat lang ausschleichen; ggf. prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen und immunonkologische Therapie wiederaufnehmen Bei Verschlechterung: • Wie Grad 3–4 behandeln
Grad 3–4 > 30% der Körperoberfläche betroffen; lebensbedrohliche Folgen*	<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3: Immunonkologische Therapie aufschreiben • Grad 4: Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen • Dermatologen konsultieren • 1,0–2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • Eventuell Hautbiopsie durchführen 	<p>Bei Verbesserung auf Grad 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steroide über mindestens 1 Monat lang ausschleichen; prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen und immunonkologische Therapie anschließend wiederaufnehmen

* Jeweilige Einstufungskriterien siehe NCI CTCAE v4.

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Algorithmus für renale Nebenwirkungen

Grad der Kreatininerhöhung (NCI CTCAE v4)	Handhabung	Follow-up
Grad 1 Kreatinin > 1,5 × ONW* und > Ausgangswert, jedoch ≤ 1,5 × Ausgangswert	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie fortsetzen • Kreatinin wöchentlich kontrollieren 	<p>Bei Verbesserung auf Ausgangsniveau:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Kreatinin-Kontrolle wiederaufnehmen Bei Verschlechterung: • Wie Grad 2–3 oder 4 behandeln
Grad 2–3 Kreatinin > 1,5 × ONW bis ≤ 6 × ONW oder > 1,5 × Ausgangswert	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie aufschreiben • Kreatinin alle 2–3 Tage kontrollieren • 0,5–1,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • Eventuell Nierenbiopsie durchführen 	<p>Bei Verbesserung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steroide über mindestens 1 Monat lang allmählich ausschleichen; ggf. prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen und immunonkologische Therapie sowie routinemäßige Kreatinin-Kontrolle anschließend wiederaufnehmen Wenn erhöhte Werte > 7 Tage persistieren oder sich verschlechtern: • Wie Grad 4 behandeln
Grad 4 Kreatinin > 6 × ONW	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen • Kreatinin täglich kontrollieren • 1,0–2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • Nephrologen konsultieren • Eventuell Nierenbiopsie durchführen 	

* ONW = Oberer Normwert

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Algorithmus für Endokrinopathien (1/2)

Eine Gesichtsfeldtestung, ein endokrinologisches Konsil und eine Bildgebung sind zu erwägen. Die folgenden Algorithmen betreffen die Monotherapie mit Nivolumab sowie dessen Kombination mit Ipilimumab. Leitlinien für das Management immunvermittelter Endokrinopathien bei der Monotherapie mit Ipilimumab finden Sie in der aktuellen YERVOY®-Fachinformation.

Art der endokrinologischen Nebenwirkung	Handhabung	Follow-up
Asymptomatische TSH-Abweichungen (z.B. Hypothyreose, Hyperthyreose)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie fortsetzen • Endokrinologen konsultieren • Wenn TSH < 0,5 × UNW* oder TSH > 2 × ONW oder bei 2 aufeinander folgenden Messungen <p>durchgängig außerhalb des Bereichs: In aufeinander folgenden Zyklen je nach klinischer Indikation FT3-/FT4-Bestimmung ergänzen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung standardmäßig fortsetzen
Bei Verdacht auf adrenale Krise (z.B. schwere Dehydrierung; Hypotonie; Schock, der nicht der aktuellen Erkrankung entspricht)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie aufschreiben oder dauerhaft absetzen • Sepsis ausschließen <p>Schwerpunkt auf i.v. Steroiddosis mit mineralokortikoider Aktivität legen</p> <ul style="list-style-type: none"> • i.v. Flüssigkeit • Endokrinologen konsultieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine adrenale Krise ausgeschlossen wurde, Patienten wie bei einer symptomatischen Endokrinopathie behandeln (s.o.)
Diabetes mellitus Typ 1	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzuckerspiegel überwachen • Grad 2 oder 3: Therapie aufschreiben • Hyperglykämie Grad 4: Therapie dauerhaft absetzen <p>Ggf. Endokrinologen konsultieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ggf. schwerer (ab Grad 3) Glykämie: Insulin verabreichen und Therapie bis zur erfolgreichen Stoffwechsellkontrolle aufschreiben 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Verbesserung der Hyperglykämie von Grad 3 auf Grad 1: Immunonkologische Therapie wiederaufnehmen

Fortsetzung nächste Seite

* UNW = Unterer Normwert

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Algorithmus für Endokrinopathien (2/2)

Fortsetzung vorherige Seite

Symptomatische Endokrinopathie (z.B. Hypothyreose und Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz)	Handhabung	Follow-up
	<p>Hypothyreose und Hyperthyreose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 oder 3: Behandlung aufschreiben • Hypothyreose: Bei Bedarf Hormonersatztherapie • Hyperthyreose: Bei Bedarf medikamentöse Behandlung mit Methimazol • Bei Verdacht auf akute Entzündung der Schilddrüse: Ggf. 1,0–2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • Grad 4: Behandlung dauerhaft absetzen <p>Hypophysitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 oder 3: Behandlung aufschreiben und bei Bedarf Hormonersatztherapie beginnen • Ggf. 1,0–2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • Grad 4: Behandlung dauerhaft absetzen 	<p>Bei Verbesserung (mit oder ohne Hormonersatz):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steroide über mindestens 1 Monat lang allmählich ausschleichen; prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen und immunonkologische Therapie anschließend wiederaufnehmen • Bei Hypophysitis: Schilddrüsenfunktion weiterhin überwachen • Bei Hypophysitis: Hypophysenüberwachung und Hormonspiegel weiterhin überwachen • Patienten mit Nebenniereninsuffizienz brauchen ggf. weiterhin Steroide mit mineralokortikoider Komponente
	<p>Nebenniereninsuffizienz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 2: Behandlung aufschreiben und bei Bedarf physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie einleiten • Grad 3–4: Behandlung dauerhaft absetzen <p>Andere Endokrinopathien mit abnormalem Labor- oder Hypophysenbefund:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aufschreiben • Endokrine Funktionen überprüfen; Hypophysenscan erwägen • MRT / Laboruntersuchung alle 1–3 Wochen, falls Symptome trotz normalem Labor- / Hypophysenbefund persistieren • Endokrinologen konsultieren 	

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Weiterführende Informationen

Für weiterführende Informationen und ergänzende Materialien in digitaler Form scannen Sie bitte einen oder mehrere der folgenden QR-Codes:

<p>Hier gelangen Sie zur IO Web App mit Informationen zu Dosierung, Anwendung und Management von OPDIVO® und OPDIVO®-basierten Kombinationen*.</p>	<p>Hier können Sie den Leitfaden für Dosierung, Anwendung und Therapiemanagement für OPDIVO® und OPDIVO®-basierte Kombinationen herunterladen.</p>	<p>Hier gelangen Sie zu den ESMO Clinical Practice Guidelines für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen.</p>	<p>Hier gelangen Sie zu den Fachinformationen von OPDIVO® und YERVOY®.</p>
---	---	---	---

Weitere Informationen zu OPDIVO® und YERVOY® erhalten Sie unter www.bms-onkologie.de oder telefonisch bei unserer Abteilung Medical Information unter 0800 075 2002.

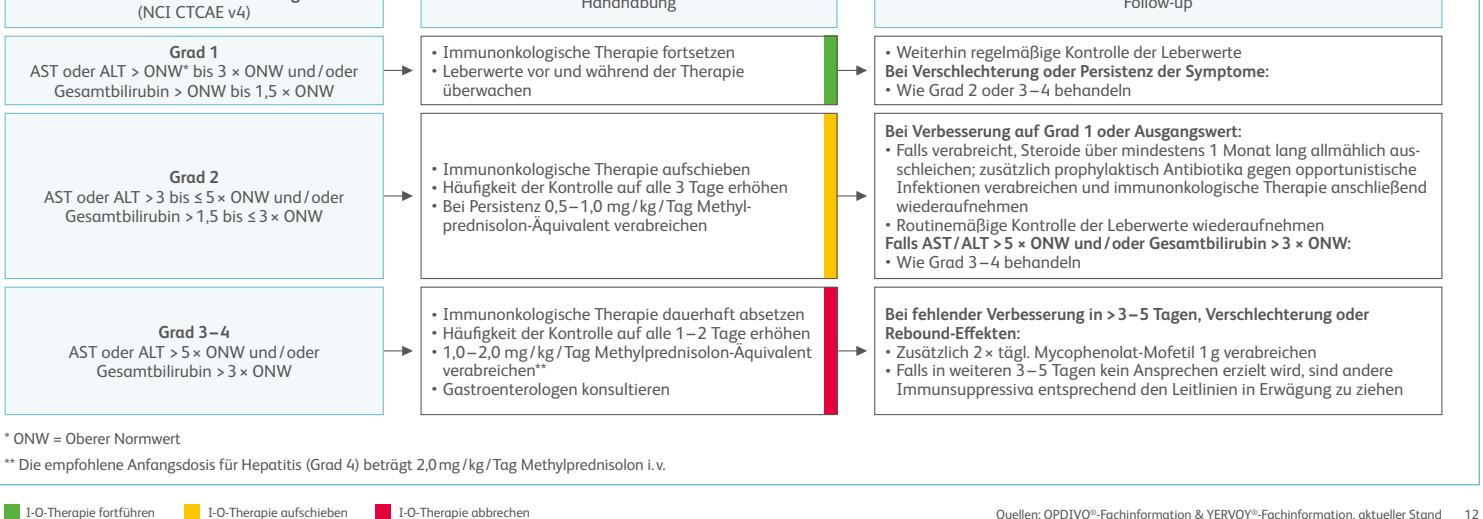


* Die Web App ist entwickelt und wird bereitgestellt von Bristol Myers Squibb Österreich. Bristol Myers Squibb Deutschland hat keine Kontrolle über die Inhalte und ist nicht verantwortlich für jedwede Nutzung der Website.

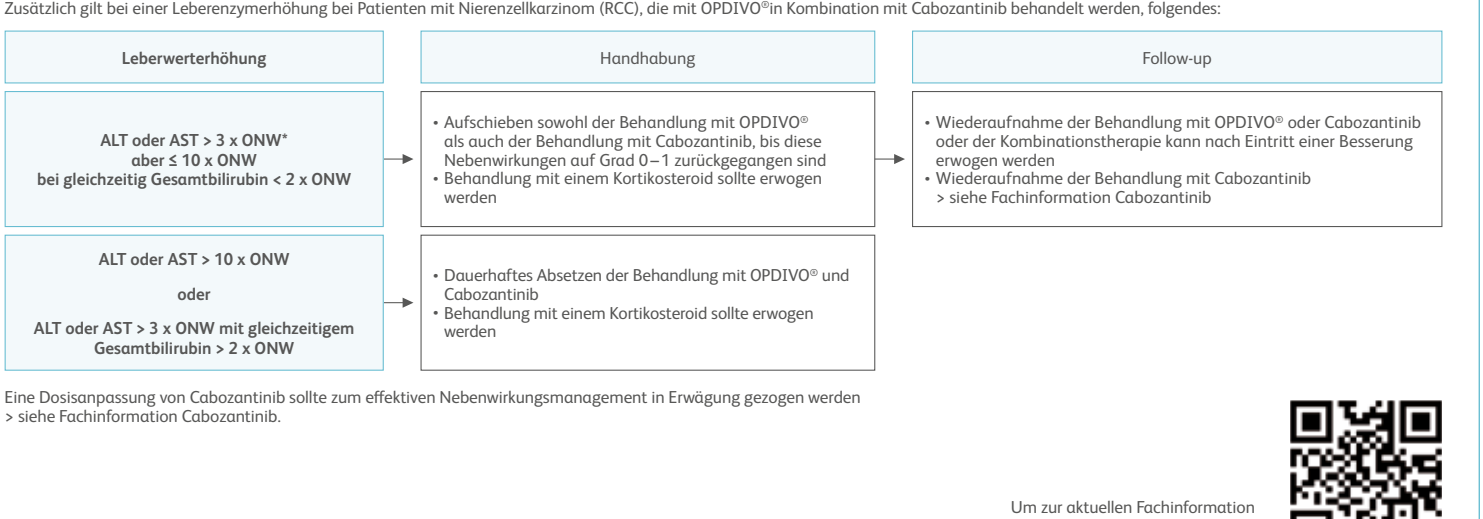
Algorithmus für neurologische Nebenwirkungen



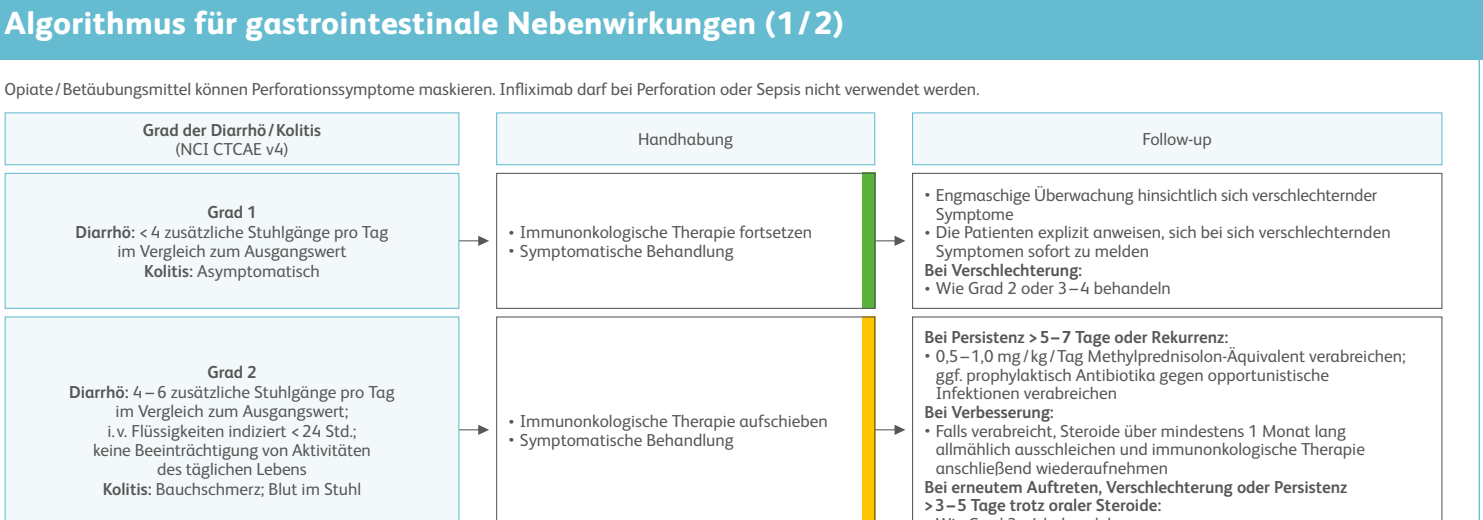
Algorithmus für hepatische Nebenwirkungen (1/2)



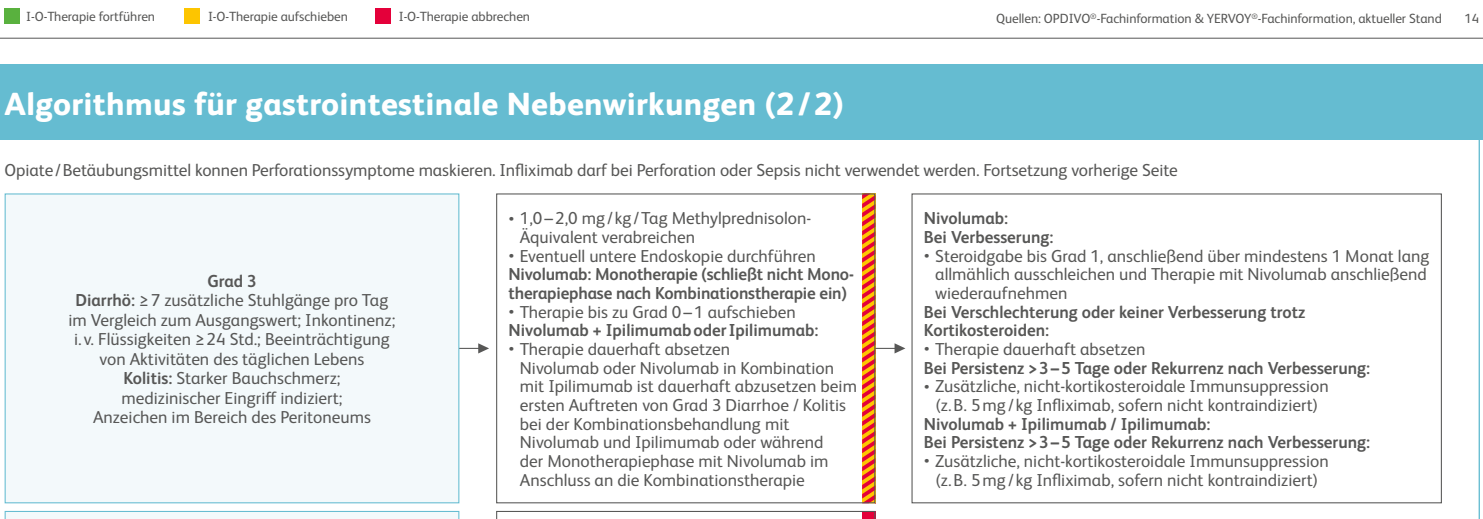
Algorithmus für hepatische Nebenwirkungen (2/2)



Algorithmus für gastrointestinale Nebenwirkungen (1/2)



Algorithmus für gastrointestinale Nebenwirkungen (2/2)



Andere Immunvermittelte Nebenwirkungen

Monotherapie mit Nivolumab:
< 1%: Pankreatitis, Uveitis, Demyelisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, Myasthenie-Syndrom und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom

Zusätzlich bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab:
< 1%: Gastritis, Sarkoidose und Duodenitis

Monotherapie mit Ipilimumab:
< 2%: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis

In seltenen Fällen tritt das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom bei der Anwendung von Ipilimumab auf. In seltenen Fällen wurde bei der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab über eine Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse), einige davon letal, berichtet. Bei Anzeichen und Symptomen einer Myotoxizität den Patienten engmaschig überwachen und umgehend an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überweisen. Entsprechend des Schweregrades der Myotoxizität die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufschieben oder absetzen und eine geeignete Behandlung beginnen. Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurden nach der Zulassung Abstoßungen von Transplantaten solider Organe beobachtet.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen:
 Adäquate Anamnese durchführen zur Ursachenbestätigung und zum Ausschluss anderer Gründe. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung die immunonkologische Behandlung aufschieben und bei Bedarf Kortikosteroide geben. Bei Besserung kann die immunonkologische Behandlung nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide fortgesetzt werden. Bei Wiederauftreten einer schweren immunvermittelten Nebenwirkung sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung sind Nivolumab, Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen. Bei Auftreten einer schweren Infusionsreaktion muss die Therapie abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Bei auftriften einer schweren Infusionsreaktion kann die Therapie unter engmaschiger Überwachung fortgeführt werden.

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand 16

Übersicht über empfohlene Laborparameter vor Therapiebeginn und vor jeder IO-Gabe sowie potentielle Unterschiede zwischen der kombinierten CPI-Therapie im Vergleich zur alleinigen PD-1-Inhibition

Laborbest	CPI mono		CPI kombiniert (z.B. Nivolumab + Ipilimumab 4x)	
	Vor Therapiebeginn	Vor jeder IO-Gabe (z. B. q2/3w)	Wöchentlich (zwischen Zyklen)	Vor jeder IO-Gabe
Blutbild				
Differenzialblutbild	x	x	x	x
Klinische chemische Tests				
Elektrolyte (Na, K, Ca)	x	x	x	x
Kreatinin	x	x	x	x
Kreatinase	x	x	x	x
Blut-Hämatoxif-Stoff (BUN)	(x)	(x)	(x)	(x)
Bilirubin	x	x	x	(x)
Lebertransaminasen (AST, ALT, GG7)	x	x	x	x
LDH	x	(x)	x	x
Lipase	x	(x)	x	x
C-reaktives Protein	(x)	(x)	(x)	(x)
Glukose*	(x)	(x)	(x)	(x)
TSH†	x	x	(x)	(x)
Freies Thyroxin und freies Thyroxin FT3, FT4	(x)	(x)	(x)	(x)
Kortisol	x	(x)	(x)	(x)
Serologische Tests				
Hepatitis A/B/C	(x)	(x)	(x)	(x)
Cytomegalovirus	(x)	(x)	(x)	(x)
HIV	(x)	(x)	(x)	(x)
E Epstein-Barr-Virus	(x)	(x)	(x)	(x)

Monitoring: 2–3-wöchentlich und körperliche Untersuchung (an Tagen der Medikamentengabe) → **Monitoring: Wöchentlich und Überprüfung UEs + 3-wöchentlich körperliche Untersuchung. Monotherapiephase gem. Leitlinien CPI mono.**

x Test empfohlen (x) Test optional x oder (x) Zusätzlicher Test vorgeschlagen (empfohlen/optional), für kombinierte CPI oder bei Änderung der Relevanz des Tests von „optional“ auf „empfohlen“.

Legende: IO Immunonkologie, CPI Checkpoint-Inhibition, UE Unerwünschtes Ereignis, NW Arzneimittelnebenwirkung, TSH Thyreostoff-stimmulierende Hormon, LDH Laktat-Dehydrogenase, HW-Harnes, Immundefizienz-Virus *Glukose sollte stufenweise durch einen Blutzucker, kann aber auch durch eine Urinanalyse (Urin-teststreifen) zum Screening erhöhter Glukosekonzentrationen gemessen werden. †Wenn unter Therapie TSH erhöht oder erniedrigt ist, oder eine Schilddrüsenerkrankung oder Hypophysitis vermutet wird, sollten FT3, FT4, und Cortisolspiegel erhoben werden. ‡Baselinemessung von FT3 und FT4, sollten beibehalten werden.

Empfehlungen modifizieren nach: Heston J et al. Cancer Treatment Reviews 51 (2017) 36–49

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand 17

Bristol Myers Squibb

Immunonkologie

YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetätsäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **ANW:** 5 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumchlorid, Mannitol, Pentetätsäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **ANW:** OPDIVO®/YERVOY® in Komb. mit Ipilimumab/Nivolumab: Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierb. oder met.) Melanoms b. Erw. Im Vergl. z. Nivolumab Monother. wurde in der Komb. Nivolumab mit Ipilimumab nur b. Patienten mit niedr. Tumor PD-L1-Expression eine EGFR-Mutation od. ALK-Translokation aufweisen. Erstlinienther. d. nicht resezierb. od. met. NSCLC nach Vorther. As Monother. zur Behandl. d. fortgeschritt. RCC nach Vorther. As Monother. zur Behandl. od. rezidiv. od. refrakt. chLb. b. Erw. nach dMBR- oder MSI-H-CRC bei Erw. nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinations-CTx. Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-1-Expression ≥ 1% bei Erw. OPDIVO® in Komb. mit Chemotherapie. In Komb. mit fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTx für die Erstlinienbehandl. d. HER2-negat. fortgeschritt. od. met. Adenokarzinome d. Magens, d. gastroösophagealen Übergangs od. d. Ösophagus b. Erw. deren Tumor PD-L1 (CPS ≥ 5) exprimieren. In Komb. fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTx für die Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-1-Expression ≥ 1% bei Erw. OPDIVO® in Komb. mit Cabozantinib: Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestand. **Nebenwirk.:** **Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwegs; Hypophysitis; Hypophyseninsuff.; Diabtes mell.; Dehydri.; Parästhesie; Tinnitis; verschw. Sehen; trock. Augen; Tachykardie; Vorhofflimm.; Thrombose; Pneumonitis; Lungenernbole; Pleuraerguss; Epistaxis; Kolitis; Pankreatitis; Gastritis; trock. Mund; Nasenschm.; Hämorrhoiden; Hepatitis; Alopezie; Vitiligo; Urtikaria; Ekzem; Allergie; Hypertonie; ALP; Hypophyseninsuff.; Hypophysitis; Diabtes mell.; metab. Azidose; Erythema multiforme; Erythema multiforme; Angioödem; Stomatitis; Dyspepsie; Hautausschlag; Pruritus; Palmar-palm. Erythrozytose; Myokardinfarkt; Muskeln- u. Skelettschm.; Arthralgie; Muskelschwäche; Myasthenie (einschl. ventrik. A.); Lungeninfilt.; Pan-creatitis; Gastritis; Hepatitis; Cholestase; Psoriasis; Rosazea; Erythema multiforme; rheumat. Polyomyalgie. **Selten:** Asept. Meningitis; Histiozyt nekrotisier. Lymphadenitis (Kikuchi-L.); diab. Ketoazidose; Hypoparathyreoidismus; Guillain-Barré-Syndr.; Demyelinisr.; myasthenes Syndr.; Enzephalitis; Vasculitis; Zwillfinglerdarmgenschw.; tox. epiderm. Nekrolyse; Stevens-Johnson-Syndr.; Sjögren-Syndr.; Myopathie; Myositis (einschl. Polym.); Rhabdomyolyse; tubulointer. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; Myelitis; Vermind. thyroetropen Hormon I. Blut.; Thyroxinpiegel; anomaler Prolaktinpiegel; I. Blut. **Sehr selten:** Anaphylakt. Reakt. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; Myelitis; Vermind. thyroetropen Hormon I. Blut.; Thyroxinpiegel; anomaler Prolaktinpegel; I. Blut. **Sehr selten:** Anaphylakt. Reakt. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; Myelitis; Vermind. thyroetropen Hormon I. Blut.; Thyroxinpegel; anomaler Prolaktinpegel; I. Blut.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland, Stand: v19.

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand 18

Bristol Myers Squibb

Immunonkologie

OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumchlorid, Mannitol, Pentetätsäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **ANW:** 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetätsäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **ANW:** OPDIVO®/YERVOY® in Komb. mit Ipilimumab/Nivolumab: Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierb. oder met.) Melanoms b. Erw. Im Vergl. z. Nivolumab Monother. wurde in der Komb. Nivolumab mit Ipilimumab nur b. Patienten mit niedr. Tumor PD-L1-Expression eine EGFR-Mutation od. ALK-Translokation aufweisen. Erstlinienther. d. nicht resezierb. od. met. NSCLC nach Vorther. As Monother. zur Behandl. d. fortgeschritt. RCC nach Vorther. As Monother. zur Behandl. od. rezidiv. od. refrakt. chLb. b. Erw. nach dMBR- oder MSI-H-CRC bei Erw. nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinations-CTx. Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-1-Expression ≥ 1% bei Erw. OPDIVO® in Komb. mit Chemotherapie. In Komb. mit fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTx für die Erstlinienbehandl. d. HER2-negat. fortgeschritt. od. met. Adenokarzinome d. Magens, d. gastroösophagealen Übergangs od. d. Ösophagus b. Erw. deren Tumor PD-L1 (CPS ≥ 5) exprimieren. In Komb. fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTx für die Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-1-Expression ≥ 1% bei Erw. OPDIVO® in Komb. mit Cabozantinib: Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestand. **Nebenwirk.:** **Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwegs; Hypophysitis; Hypophyseninsuff.; Diabtes mell.; Dehydri.; Parästhesie; Tinnitis; verschw. Sehen; trock. Augen; Tachykardie; Vorhofflimm.; Thrombose; Pneumonitis; Lungenernbole; Pleuraerguss; Epistaxis; Kolitis; Pankreatitis; Gastritis; trock. Mund; Nasenschm.; Hämorrhoiden; Hepatitis; Alopezie; Vitiligo; Urtikaria; Ekzem; Allergie; Hypertonie; ALP; Hypophyseninsuff.; Hypophysitis; Diabtes mell.; metab. Azidose; Erythema multiforme; Erythema multiforme; Angioödem; Stomatitis; Dyspepsie; Hautausschlag; Pruritus; Palmar-palm. Erythrozytose; Myokardinfarkt; Muskeln- u. Skelettschm.; Arthralgie; Muskelschwäche; Myasthenie (einschl. ventrik. A.); Lungeninfilt.; Pan-creatitis; Gastritis; Hepatitis; Cholestase; Psoriasis; Rosazea; Erythema multiforme; rheumat. Polyomyalgie. **Selten:** Asept. Meningitis; Histiozyt nekrotisier. Lymphadenitis (Kikuchi-L.); diab. Ketoazidose; Hypoparathyreoidismus; Guillain-Barré-Syndr.; Demyelinisr.; myasthenes Syndr.; Enzephalitis; Vasculitis; Zwillfinglerdarmgenschw.; tox. epiderm. Nekrolyse; Stevens-Johnson-Syndr.; Sjögren-Syndr.; Myopathie; Myositis (einschl. Polym.); Rhabdomyolyse; tubulointer. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; Myelitis; Vermind. thyroetropen Hormon I. Blut.; Thyroxinpegel; anomaler Prolaktinpegel; I. Blut.

Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254; Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15; D15 T867; Irland. Stand d. Textes: v15.

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand 19

Bristol Myers Squibb

Immunonkologie

OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumchlorid, Mannitol, Pentetätsäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **ANW:** 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetätsäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **ANW:** OPDIVO®/YERVOY® in Komb. mit Ipilimumab/Nivolumab: Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierb. oder met.) Melanoms b. Erw. Im Vergl. z. Nivolumab Monother. wurde in der Komb. Nivolumab mit Ipilimumab nur b. Patienten mit niedr. Tumor PD-L1-Expression eine EGFR-Mutation od. ALK-Translokation aufweisen. Erstlinienther. d. nicht resezierb. od. met. NSCLC nach Vorther. As Monother. zur Behandl. d. fortgeschritt. RCC nach Vorther. As Monother. zur Behandl. od. rezidiv. od. refrakt. chLb. b. Erw. nach dMBR- oder MSI-H-CRC bei Erw. nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinations-CTx. Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-1-Expression ≥ 1% bei Erw. OPDIVO® in Komb. mit Chemotherapie. In Komb. mit fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTx für die Erstlinienbehandl. d. HER2-negat. fortgeschritt. od. met. Adenokarzinome d. Magens, d. gastroösophagealen Übergangs od. d. Ösophagus b. Erw. deren Tumor PD-L1 (CPS ≥ 5) exprimieren. In Komb. fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTx für die Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-1-Expression ≥ 1% bei Erw. OPDIVO® in Komb. mit Cabozantinib: Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestand. **Nebenwirk.:** **Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwegs; Hypophysitis; Hypophyseninsuff.; Diabtes mell.; Dehydri.; Parästhesie; Tinnitis; verschw. Sehen; trock. Augen; Tachykardie; Vorhofflimm.; Thrombose; Pneumonitis; Lungenernbole; Pleuraerguss; Epistaxis; Kolitis; Pankreatitis; Gastritis; trock. Mund; Nasenschm.; Hämorrhoiden; Hepatitis; Alopezie; Vitiligo; Urtikaria; Ekzem; Allergie; Hypertonie; ALP; Hypophyseninsuff.; Hypophysitis; Diabtes mell.; metab. Azidose; Erythema multiforme; Erythema multiforme; Angioödem; Stomatitis; Dyspepsie; Hautausschlag; Pruritus; Palmar-palm. Erythrozytose; Myokardinfarkt; Muskeln- u. Skelettschm.; Arthralgie; Muskelschwäche; Myasthenie (einschl. ventrik. A.); Lungeninfilt.; Pan-creatitis; Gastritis; Hepatitis; Cholestase; Psoriasis; Rosazea; Erythema multiforme; rheumat. Polyomyalgie. **Selten:** Asept. Meningitis; Histiozyt nekrotisier. Lymphadenitis (Kikuchi-L.); diab. Ketoazidose; Hypoparathyreoidismus; Guillain-Barré-Syndr.; Demyelinisr.; myasthenes Syndr.; Enzephalitis; Vasculitis; Zwillfinglerdarmgenschw.; tox. epiderm. Nekrolyse; Stevens-Johnson-Syndr.; Sjögren-Syndr.; Myopathie; Myositis (einschl. Polym.); Rhabdomyolyse; tubulointer. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; Myelitis; Vermind. thyroetropen Hormon I. Blut.; Thyroxinpegel; anomaler Prolaktinpegel; I. Blut.

Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254; Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15; D15 T867; Irland. Stand d. Textes: v15.

Quellen: OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand 20