

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 oder Chemotherapie*

Diese Kitteltaschenkarte enthält Empfehlungen zur Handhabung von therapiebegleitenden immunvermittelten

- pulmonalen Nebenwirkungen
- Hautnebenwirkungen
- renalen Nebenwirkungen
- Endokrinopathien
- 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.

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 oraler 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.

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 **wiederauftretenden** 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 immunonkologischen Therapie ist zu überprüfen, ob immunvermittelte Nebenwirkungen vorliegen.

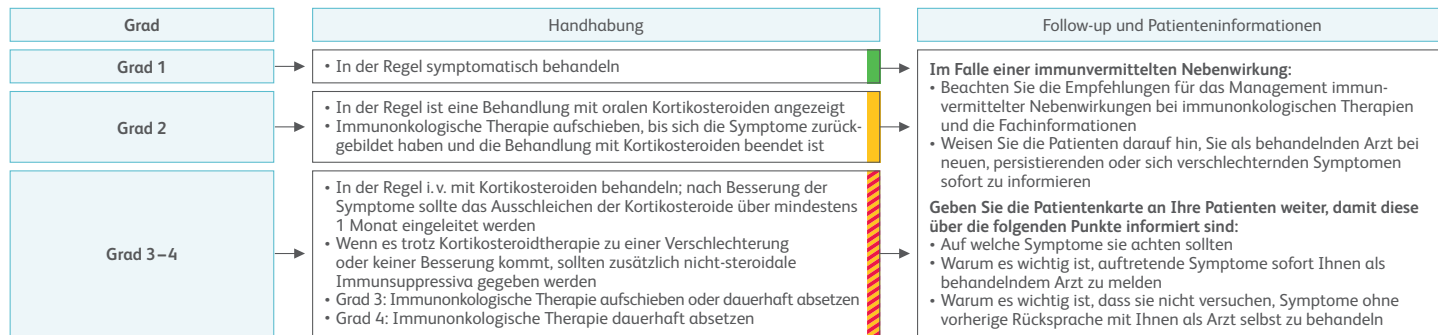
Allgemeiner Algorithmus für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen

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.



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

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

Algorithmus für pulmonale Nebenwirkungen

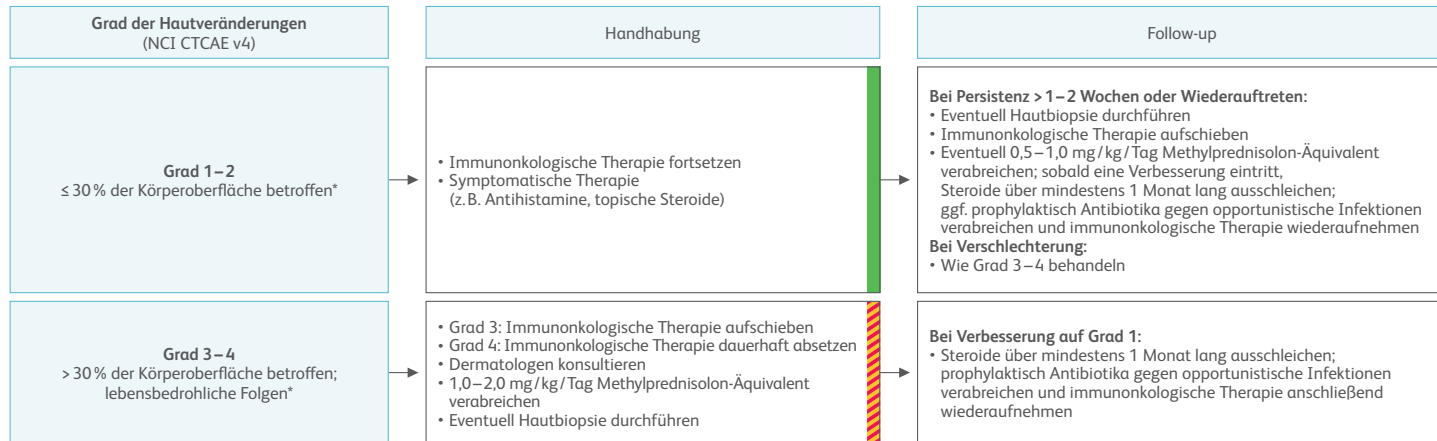
Bildgebende Verfahren sind einzusetzen und ein Pneumologe zu konsultieren.

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: <ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der immunonkologischen Therapie Bei Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Verbesserung auf Ausgangsniveau: <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.

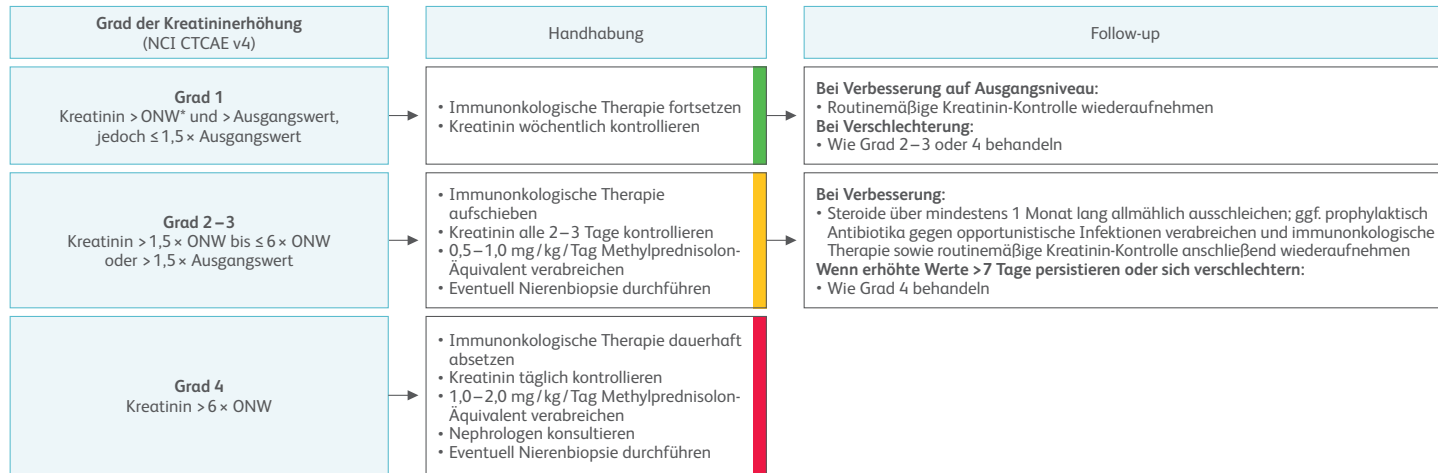
Algorithmus für Hautnebenwirkungen

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.



* Jeweilige Einstufungskriterien siehe NCI CTCAE v4.

Algorithmus für renale Nebenwirkungen



* ONW = Oberer Normwert

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 durchgängig außerhalb des Bereichs: In aufeinander folgenden Zyklen je nach klinischer Indikation fT3-/ fT4-Bestimmung ergänzen	<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 aufschieben oder dauerhaft absetzen • Sepsis ausschließen <ul style="list-style-type: none"> • Schwerpunkt auf i.v. Steroiddosis mit mineralokortikoider Aktivität legen • 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 • Hyperglykämie Grad 3: Therapie aufschieben • Hyperglykämie Grad 4: Therapie dauerhaft absetzen <ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Endokrinologen konsultieren • Bei schwerer (ab Grad 3) Glykämie: Insulin verabreichen und Therapie bis zur erfolgreichen Stoffwechselkontrolle aufschieben 	<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

Algorithmus für Endokrinopathien (2/2)

Fortsetzung vorherige Seite

Symptomatische Endokrinopathie (z. B. Hyperthyreose und Hypothyreose, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz)

Hypothyreose und Hyperthyreose:

- Grad 2 oder 3: Behandlung aufschieben
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

Hypophysitis:

- Grad 2 oder 3: Behandlung aufschieben und bei Bedarf Hormonersatztherapie beginnen
- Ggf. 1,0–2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen
- Grad 4: Behandlung dauerhaft absetzen

Nebenniereninsuffizienz:

- Grad 2: Behandlung aufschieben und bei Bedarf physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie einleiten
- Grad 3–4: Behandlung dauerhaft absetzen

Andere Endokrinopathien mit abnormalem Labor- oder Hypophysenbefund:

- Behandlung aufschieben
- Endokrine Funktionen überprüfen; Hypophysenscan erwägen; MRT/Laboruntersuchung alle 1–3 Wochen, falls Symptome trotz normalem Labor-/Hypophysenbefund persistieren
- Endokrinologen konsultieren

Bei Verbesserung (mit oder ohne Hormonersatz):

- Steroide über mindestens 1 Monat lang allmählich ausschleichen; prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen und immun-onkologische Therapie anschließend wiederaufnehmen
- Bei Thyrosen: Schilddrüsenfunktion weiterhin überwachen
- Bei Hypophysitis: Hypophysenfunktion und Hormonspiegel weiterhin überwachen
- Patienten mit Nebenniereninsuffizienz brauchen ggf. weiterhin Steroide mit mineralokortikoider Komponente

Weiterführende Informationen

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



Hier gelangen Sie zur **IO Web App** mit Informationen zu Dosierung, Anwendung und Management von OPDIVO® und OPDIVO®-basierten Kombinationen*.



Hier können Sie den **Leitfaden für Dosierung, Anwendung und Therapiemanagement** für OPDIVO® und OPDIVO®-basierte Kombinationen herunterladen.



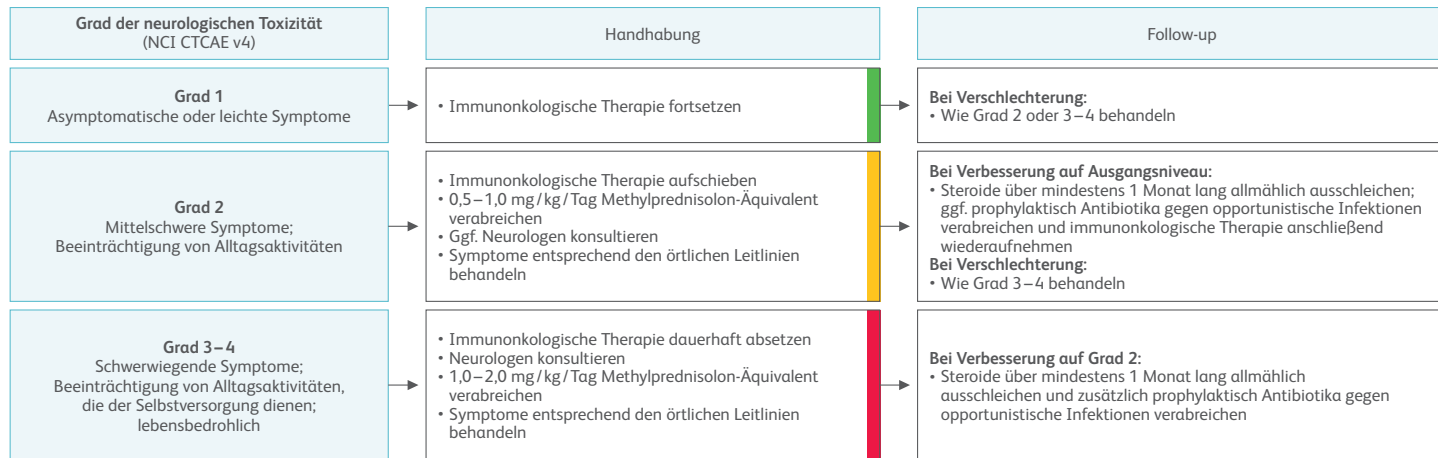
Hier gelangen Sie zu den **ESMO Clinical Practice Guidelines** für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen.



Hier gelangen Sie zu den **Fachinformationen** von OPDIVO® und YERVOY®.

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

Algorithmus für neurologische Nebenwirkungen



Algorithmus für hepatische Nebenwirkungen (1/2)

Für Behandlungsalgorithmen unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib siehe Seite 13.

Infektiologische Ursachen sind auszuschließen. Mögliche Obstruktionen/Tumorprogression sind ggf. mit bildgebenden Verfahren auszuschließen.

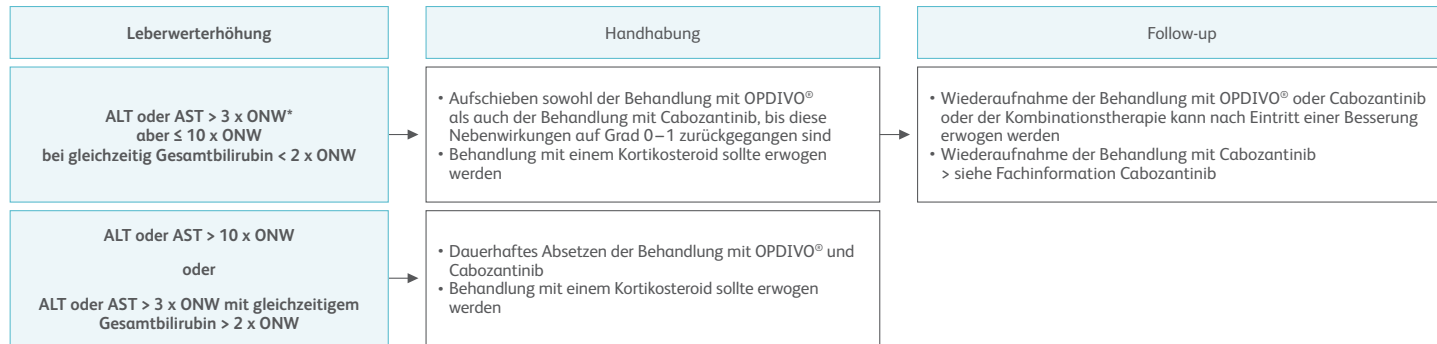
Grad der Leberwerterhöhung (NCI CTCAE v4)	Handhabung	Follow-up
Grad 1 AST oder ALT > ONW* bis 3 × ONW und/oder Gesamtbilirubin > ONW bis 1,5 × ONW	<ul style="list-style-type: none"> Immunonkologische Therapie fortsetzen Leberwerte vor und während der Therapie überwachen 	<ul style="list-style-type: none"> Weiterhin regelmäßige Kontrolle der Leberwerte Bei Verschlechterung oder Persistenz der Symptome: Wie Grad 2 oder 3–4 behandeln
Grad 2 AST oder ALT > 3 bis ≤ 5 × ONW und/oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis ≤ 3 × ONW	<ul style="list-style-type: none"> Immunonkologische Therapie aufschieben Häufigkeit der Kontrolle auf alle 3 Tage erhöhen Bei Persistenz 0,5–1,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Verbesserung auf Grad 1 oder Ausgangswert: Falls verabreicht, Steroide über mindestens 1 Monat lang allmählich ausschleichen; zusätzlich prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen und immunonkologische Therapie anschließend wiederaufnehmen Routinemäßige Kontrolle der Leberwerte wiederaufnehmen Falls AST/ALT > 5 × ONW und/oder Gesamtbilirubin > 3 × ONW: Wie Grad 3–4 behandeln
Grad 3–4 AST oder ALT > 5 × ONW und/oder Gesamtbilirubin > 3 × ONW	<ul style="list-style-type: none"> Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen Häufigkeit der Kontrolle auf alle 1–2 Tage erhöhen 1,0–2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen** Gastroenterologen konsultieren 	<ul style="list-style-type: none"> Bei fehlender Verbesserung in > 3–5 Tagen, Verschlechterung oder Rebound-Effekten: Zusätzlich 2 × tägl. Mycophenolat-Mofetil 1 g verabreichen Falls in weiteren 3–5 Tagen kein Ansprechen erzielt wird, sind andere Immunsuppressiva entsprechend den Leitlinien in Erwägung zu ziehen

* ONW = Oberer Normwert

** Die empfohlene Anfangsdosis für Hepatitis (Grad 4) beträgt 2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon i.v.

Algorithmus für hepatische Nebenwirkungen (2/2)

Zusätzlich gilt bei einer Leberenzymerrhöhung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (RCC), die mit OPDIVO® in Kombination mit Cabozantinib behandelt werden, folgendes:



Eine Dosisanpassung von Cabozantinib sollte zum effektiven Nebenwirkungsmanagement in Erwägung gezogen werden
> siehe Fachinformation Cabozantinib.

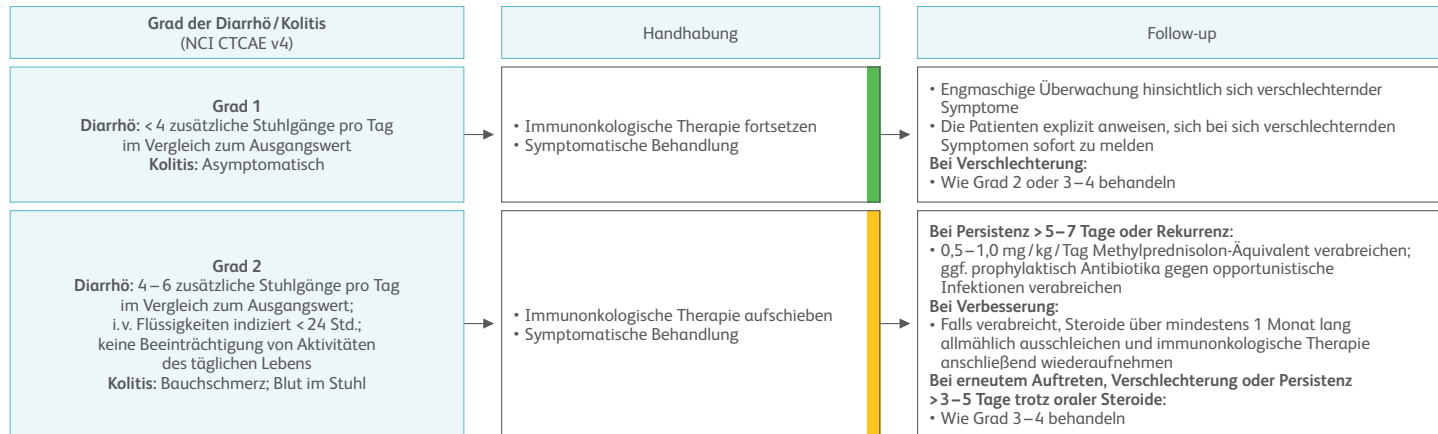
*ONW = Oberer Normwert

Um zur aktuellen Fachinformation
Cabozantinib zu gelangen,
scannen Sie bitte den QR-Code:



Algorithmus für gastrointestinale Nebenwirkungen (1/2)

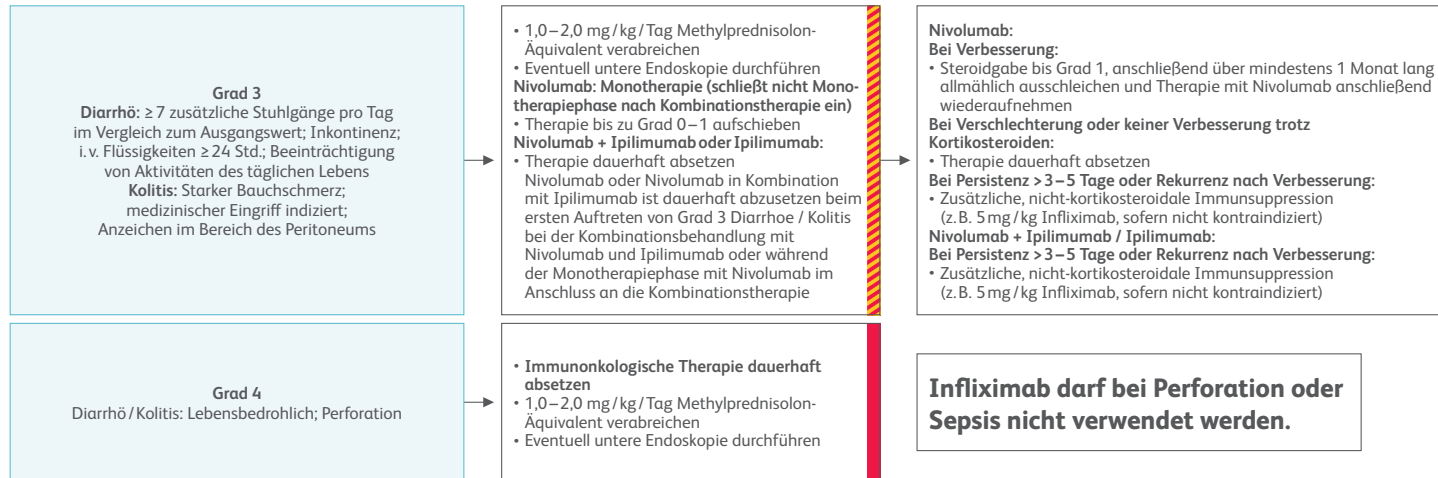
Opiate/Betäubungsmittel können Perforationssymptome maskieren. Infliximab darf bei Perforation oder Sepsis nicht verwendet werden.



Fortsetzung nächste Seite

Algorithmus für gastrointestinale Nebenwirkungen (2/2)

Opiate/Betäubungsmittel können Perforationssymptome maskieren. Infliximab darf bei Perforation oder Sepsis nicht verwendet werden. Fortsetzung vorherige Seite



Hinweis: Falls Infektionen und andere Ursachen der Diarrhö (wie z. B. eine Cytomegalievirus (CMV)-Infektion/ -Reaktivierung) ausgeschlossen wurden und sich die Diagnose der Kortikosteroid-refraktären immunitätsvermittelten Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Kortikosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Kortikosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Monotherapie mit Nivolumab:

< 1%: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, 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 leichter oder mäßiger Infusionsreaktion kann die Therapie unter engmaschiger Überwachung fortgeführt werden.

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

CPI mono

Vor Therapiebeginn: Informations-/Notfallkarte für Patient:innen, Vorabinformation an weitere behandelnde Ärzt:innen, klin. Untersuchung inkl. lebenswichtiger Funktionen, Komorbiditäten

Labortest	Vor Therapiebeginn	Vor jeder IO-Gabe (z. B. q2/3w)
<i>Blutbild</i>		
Differentialblutbild	x	x
<i>Klinisch-chemische Tests</i>		
Elektolyte (Na, K, Ca)	x	x
Kreatinin	x	x
Kreatinkinase	x	x
Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN)	(x)	(x)
Bilirubin	x	x
Lebertransaminasen (AST, ALT, GGT)	x	x
LDH	x	(x)
Lipase	x	x
C-reaktives Protein	(x)	(x)
Glukose*	(x)	(x)
TSH [#]	x	x
Freies Trijodthyronin und freies Thyroxin FT3, FT4	x	(x)
Kortisol	(x)	(x)
<i>Serologische Tests</i>		
Hepatitis A/B/C	(x)	
Cytomegalovirus	(x)	
HIV	(x)	
Epstein-Barr-Virus	(x)	

Monitoring: 2–3-wöchentlich und körperliche Untersuchung (an Tagen der Medikamentengabe)

CPI kombiniert (z.B. Nivolumab + Ipilimumab 4x)

Vor Therapiebeginn: Gleich wie CPI mono, im Fall potentiell problematischer Komorbiditäten (z. B. kardial, Lungenfunktionstest) fachärztliche Beratung in Betracht ziehen

Vor Therapiebeginn	Wöchentlich (zwischen Zyklen)	Vor jeder IO-Gabe
x	⊗	x
x	⊗	x
x	⊗	x
(x)		(x)
x	(⊗)	x
x	⊗	x
x		⊗
(x)		(x)
x	(⊗)	x
x	(⊗)	x
(x)		(x)
(x)		
(x)		
(x)		

Monitoring: Wöchentlich und Überprüfung UEs + 3-wöchentlich körperliche Untersuchung. Monotherapiephase gem. Leitlinien CPI mono

Legende

IO Immunonkologie, **CPI** Checkpoint-Inhibition, **UE** Unerwünschtes Ereignis, **NW** Arzneimittelnebenwirkungen, **TSH** Thyreoidea-stimulierendes Hormon, **LDH** Laktat-Dehydrogenase, **HIV** Humanes Immundefizienz-Virus

* Glukose sollte vorzugsweise durch einen Bluttest, kann aber auch durch eine Urinanalyse (Urin-teststreifen) zum Screening erhöhter Glukosekonzentrationen gemessen werden.

[#] Wenn unter Therapie TSH erhöht oder erniedrigt ist, oder eine Schilddrüsenfunktionsstörung oder Hypophysitis vermutet wird, sollten FT3-, FT4- und Cortisolspiegel erhoben werden. Baseline-Messung von FT3 und FT4 sollten berücksichtigt werden.

YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anw.:** Als Monother. z. Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierbar. od. met.) Melanoms bei Erw. u. Jugendl. ab 12 Jahre. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandt.. **Nebenwirk.:** **Sehr häufig:** vermind. Appetit; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Verstopf.; Bauchschm.; Ausschlag; Pruritus; Muskel- u. Skelettschm.; Fatigue; Reakt. an d. Injektionsstelle; Pyrexie; Ödeme; Schm.. **Häufig:** Sepsis; Harnwegsinfekt.; Infek. d. Atemwege; Tumorsch.; Anämie; Lymphopenie; Thrombozytopenie; Neutropenie; Hypopituitarismus (einschl. Hypophysitis); Hypothyreose; Dehydr.; Hypokaliämie; Gewichtsverl.; Hyponatriämie; Verwirrth.; Depression; periph. sensor. Neuropathie; Schwindel; Kopfschm.; Lethargie; kraniale Neuropathie; Gehirnodeme; periphere Neuropathie; verschwom. Sehen; Augenschm.; Arrhythmie; Vorhoffimm.; Hypotonie; Hautröt.; Hitzewall.; Dyspnoe; Husten; allerg. Rhinitis; gastrointest. Hämorrhagie; Kolitis; gastroösophageale Refluxkrank.; Schleimhautentzünd.; Gastroenteritis; Stomatitis; Leberfunktionsstör.; Dermatitis; Erythem; Vitiligo; Urtikaria; Ekzem; Alopezie; Nachtschweiß; trock. Haut; Arthralgie; Myalgie; Muskelspasmus; Arthritis; Nierenvers.; Schüttelfrost; Asthenie; grippeähn. Erkrank.; Anstieg Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, alkal. Phosphatase, Bilirubinwerte, Lipase. **Gelegentlich:** sept. Schock; Pneumonie; paraneoplast. Syndr.; hämolyt. Anämie; Eosinophilie; Hypersensitivität; Nebenniereninsuff.; sek. Nebenniereninsuff.; Hyperthyreose; Hypogonadismus; Alkalose; Hypophosphatämie; Tumorlysesyndr.; Hypokalziämie; Veränd. d. psych. Verfassung; vermind. Libido; Guillain Barré Syndr.; Meningitis (asept.); zent. autoimm. Neuropathie (Enzephalitis); Synkope; Ataxie; Tremor; Myoklonie; Dysarthrie; Uveitis; Glaskörperblut.; Iritis; Augenödem; Blepharitis; vermind. Sehschärfe; Fremdkörpergef. i. d. Augen; Konjunktivitis; Vaskulitis; Angiopathie; periph. Ischämie; orthostat. Hypotonie; respirator. Insuff.; akut. respirator. Distress-Syndr.; Lungeninfiltr.; Lungenödem; Pneumonitis; gastrointest. Perfor.; Dickdarmperfor.; intest. Perfor.; Peritonitis; Divertikulitis; Pankreatitis; Enterokolitis; Magengeschw.; Dickdarmgeschw.; Ösophagitis; Ileus; Proktitis; Lebervers.; Hepatitis; Hepatomegalie; Gelbsucht; tox. epiderm. Nekrolyse; leukozytoklast. Vaskulitis; Hautabschälung; Veränder. d. Haarfarbe; rheumat. Polymyalgie; Myositis; Muskelschwäche; Glomerulonephritis; autoimm. Nephritis; Nierentubulusazidose; Hämaturie; n. infekt. Zystitis; Proteinurie; Amenorrhö; multi. Organvers.; system. inflammator. Response-Syndr.; infusionsbed. Reak.; Anstieg Gamma-Glutamyltransferase, Kreatininwerte, thyreotropen Hormon i. Blut; Vermind. Cortisolspiegel, Corticotropinspiegel; Anstieg Amylase; pos. antinukleäre Antikörper; Vermind. Testosteronspiegel. **Selten:** (Autoimm.) Thyroiditis; Typ-1-Diabetes mell. (einschl. diab. Ketoazidose); Myasthenia gravis; Vogt-Koyanagi-Harada-Syndr.; seröse Netzhautablös.; Arteriitis temporalis; exokrine Pankreasinsuff.; Zöliakie; Erythema multiforme; Psoriasis; Arzneimittellexanthem m. Eosinophilie u. system. Symptomen (DRESS); Polymyositis; Vermind. thyreotropen Hormon i. Blut, Thyroxinspiegel; anomaler Prolaktinspiegel i. Blut. **Sehr selten:** Anaphylakt. Reak.. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; Myelitis; Pemphigoid.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand: v20.

OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anw.:** Als Monother. b. Erw. u. Jugendl. ab 12 J. f. d. Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierb. od. met.) Melanoms. Als Monother. b. Erw. u. Jugendl. ab 12 J. zur adjuv. Behandl. d. Melanoms im Stadium IIB od. IIC od. d. Melanoms mit Lymphknotenbeteilig. od. Metastasierg. nach vollst. Resektion. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschritt. od. met. NSCLC nach vorheriger CTx b. Erw.. Als Monother. b. Erw. zur Behandl. d. fortgeschritt. RCC nach Vorther.. Als Monother. zur Behandl. d. rezidiv. od. refrakt. cHL b. Erw. nach ASCT u. Behandl. m. Brentuximab Vedotin. Als Monother. zur Behandl. d. rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms d. Kopf-Hals-Bereichs b. Erw. mit Progress. während od. nach Pt-basierter Ther. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschritt. nicht resezierb. od. met. Urothelkarzinoms b. Erw. nach Versagen vorheriger Pt-haltiger Ther.. Als Monother. zur adjuv. Behandl. d. MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ b. Erw. mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resekt. d. MIUC Als Monother. zur Behandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms d. Ösophagus b. Erw. nach vorheriger fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Komb.-CTx. Als Monother. zur adjuv. Behandl. d. Karzinome d. Ösophagus od. d. gastroösophag. Übergangs b. Erw. mit patholog. Resterkr. nach vorheriger neoadjuv. Chemoradiother.. **Gegenanz.:** Überempf.keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandt.. **Nebenwirk.:** **Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwege; Lymphopenie; Anämie; Leukopenie; Neutropenie; Thrombozytopenie; vermind. Appetit; Hyperglykämie; Kopfschm.; Dyspnoe; Husten; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Abdominalschm.; Obstipation; Ausschlag; Pruritus; Muskel- u. Skelettschm.; Arthralgie; Fatigue; Fieber; Anstieg AST; Hyponatriämie; Hypoalbuminämie; Anstieg alkal. Phosphatase, Kreatinin, ALT, Lipase; Hyperkaliämie; Anstieg Amylase; Hypokalziämie; Hypomagnesiämie; Hypokaliämie; Hyperkalziämie. **Häufig:** Pneumonie; Bronchitis; Infusionsbed. Reakt. (einschl. Zytokin-Freisetzungssyndr.); Überempfindlichk. (einschl. anaphylakt. Reakt.); Hypothyreose; Hyperthyroidismus; Thyroiditis; Dehydr.; Gew.-Verlust; Hypoglykämie; periph. Neuropathie; Schwindelgef.; verschwomm. Sehen; trock. Augen; Tachykard.; Vorhofflimm.; Hypertonie; Pneumonitis; Pleuraerguss; Kolitis; Stomatitis; trock. Mund; Vitiligo; trock. Haut; Erythem; Alopezie; Arthritis; Nierenvers. (einschl. akuter Nierenschäd.); Schm.; Schm. in d. Brust; Ödeme; Anstieg Gesamtbilirubin; Hypernatriämie; Hypermagnesiämie. **Gelegentl.:** Eosinophilie; Sarkoidose; Nebenniereninsuff.; Hypophyseninsuff.; Hypophysitis; Diabetes mell.; metabol. Azidose; Polyneuropathie; autoimm. Neuropathie (einschl. Gesichtsnerv- u. Abduzensparese); Uveitis; Myokarditis; perikard. Erk.; Arrhythmie (einschl. ventrik. A.); Lungeninfiltr.; Pankreatitis; Gastritis; Hepatitis; Cholestase; Psoriasis; Rosazea; Erythema multiforme; Urtikaria; rheumat. Polymyalgie. **Selten:** Asept. Meningitis; Histiozytär nekrotisier. Lymphadenitis (Kikuchi-L.); diab. Ketoazidose; Hypoparathyreoidismus; Guillain Barré-Syndr.; Demyelinisier.; myasthenes Syndr.; Enzephalitis; Vaskulitis; Zwölffingerdarmgeschw.; exokrine Pankreasinsuff.; Zöliakie; tox. epiderm. Nekrolyse; Stevens-Johnson-Syndr.; Sjögren-Syndr.; Myopathie; Myositis (einschl. Polym.); Rhabdomyolyse; tubulointerstit. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; Tumorlyse-Syndr.; Vogt-Koyanagi-Harada-Syndr.; Lichen sclerosus; and. Lichenerkrank.; Myelitis (einschl. transverse M.).

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG; Plaza 254; Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15; D15 T867; Irland. Stand: v33.

OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat; Natriumchlorid; Mannitol; Pentetsäure; Polysorbat 80; Natriumhydroxid; Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **YERVOY®** 5 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid; Natriumchlorid; Mannitol; Pentetsäure; Polysorbat 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. u. Jugendl. ab 12 Jr. Im Vergl. z. Nivolumab Monother. wurde in der Komb. Nivolumab mit Ipilimumab nur b. Patienten mit niedr. Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg d. PFS u. OS gezeigt. Mit 2 Zyklen Pt-basierter CTX. für die Erstlinienther. d. met. NSCLC b. Erw., deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation od. ALK-Translokation aufweisen. Erstlinienther. d. nicht-resezierb. malignen Pleuramesothelioms bei Erw. Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Behandl. d. met. dMMR- oder MSI-H-CRC bei Erw. nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinations-CTX. Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erw. **OPDIVO® in Komb. mit Chemotherapie:** In Komb. mit Pt-basierter CTX für die neoadjuv. Behandl. d. resezierb. NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erw. mit hohem Rezidivrisiko. In Komb. mit Cisplatin u. Gemcitabin für die Erstlinienther. d. nicht resezierb. od. met. UC bei Erw.. In Komb. mit fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTX für die Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erw.. 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 Tumoren PD L1 (CPS ≥ 5) exprimieren. **OPDIVO® in Komb. mit Cabozantinib:** Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandt.. **Nebenwirk.:** **Komb. Nivolumab mit Ipilimumab und/oder Chemotherapie oder Cabozantinib: Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwege; Anämie; Thrombozytopenie; Leukopenie; Lymphopenie; Neutropenie; Hypothyreose; Hyperthyroidismus; vermind. Appetit; Hyperglykämie; Hypoglykämie; Hypoalbuminämie; Gewichtsverl.; Kopfschm.; Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Dysgeusie; Hypertonie; Husten; Dyspnoe; Dysphonie; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Abdominalschm.; Obstipation; Stomatitis; Dyspepsie; Ausschlag; Pruritus; Palmar-plant. Erythrodsästhesiesyndr.; Muskel- u. Skelettschm.; Arthralgie; Muskelspasmen; Proteinurie; Fatigue; Fieber; Ödeme (einschl. periph. Ö.); Anstieg alkal. Phosphatase, AST, ALT, Gesamtbilirubin, Kreatinin, Amylase, Lipase; Hyponatriämie; Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hypokalziämie; Hypomagnesiämie; Hypernatriämie; Hypophosphatämie; Hypermagnesiämie. **Häufig:** Pneumonie; Bronchitis; Konjunktivitis; Eosinophilie; febrile Neutropenie; Infusionsbed. Reakt. (einschl. Zytokin-Freisetzungssyndr.); Überempfindlichk. (einschl. anaphylaktische Reakt.); Thyroiditis; Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Hypophyseninsuff.; Diabetes mell.; Dehydr.; Parästhesie; Tinnitus; verschwom. Sehen; trock. Augen; Tachykardie; Vorhofflimm.; Thrombose; Vaskulitis; Pneumonitis; Lungenembolie; Pleuraerguss; Epistaxis; Kolitis; Pankreatitis; Gastritis; trock. Mund; Mundschm.; Hämorrhoiden; Hepatitis; Alopezie; Vitiligo; Urtikaria; trock. Haut; Erythem; Hauthyperpigmentier.; Änd. d. Haarfarbe; musk. Schwäche; Arthritis; Nierenvers. (einschl. akuter Nierenschäd.); Schm. in d. Brust; Schm.; Schüttelfrost; Unwohlsein; Anstieg TSH, Gamma-Glutamyltransferase, Cholesterin im Blut; Hypertriglyzeridämie. **Gelegentl.:** Infusionsbed. Überempfindl.-reakt.; diab. Ketoazidose; metabol. Azidose; Polyneuropathie; Peroneuslähm.; autoimm. Neuropathie (einschl. Gesichtsnerv- u. Abduzensparese); (autoimmune) Enzephalitis; Myasthenia gravis; Guillain Barré-Syndr.; myasthenes Syndr.; Uveitis; Episkleritis; Myokarditis; Arrhythmie (einschl. ventrik. A.); Bradykardie; Duodenitis; Dünndarmperfor.; Glossodynie; Stevens-Johnson-Syndr.; Erythema multiforme; Psoriasis; Polymyalgia rheumatica; Myopathie; Myositis (einschl. Polym.); Osteonekrose d. Kiefers; Fistel; (tubulointerst.) Nephritis; nicht infektiöse Zystitis. **Selten:** Asept. Meningitis; Sarkoidose; Hypoparathyreoidismus; Tumorlyse-Syndr.; Neuritis; Vogt Koyanagi Harada Syndr.; Darmperfor.; Tox. epiderm. Nekrolyse; Lichen sclerosus; and. Lichenerkank.; Spondyloarthropathie; Sjögren-Syndr.; Rhabdomyolyse; Myelitis (einschl. transverse M.); exokrine Pankreasinsuff.; Zöliakie. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; perikard. Erkrank..

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: v21.