

Empfehlungen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen unter Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab:

• Allgemeine Vorgehensweise bei immunvermittelten Nebenwirkungen unter Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab

• Empfehlungen bei organspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen

- bei immunvermittelten **pulmonalen** Nebenwirkungen
- bei immunvermittelten **gastrointestinalen** Nebenwirkungen
- bei immunvermittelten **hepatischen** Nebenwirkungen
- bei immunvermittelten **renalen** Nebenwirkungen
- bei immunvermittelten **Endokrinopathien**
- bei immunvermittelten **Hautausschlägen**
- bei immunvermittelten **neurologischen** Nebenwirkungen
- bei anderen immunvermittelten Nebenwirkungen

Eine frühzeitige Erkennung von Nebenwirkungen und eine adäquate Behandlung gehören zu einem sicheren Einsatz von Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab.

Immunvermittelte Nebenwirkungen sollten nach Ausschluss anderer Ursachen immunsuppressiv behandelt werden. Nebenwirkungen unter Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab können jederzeit während oder nach der Behandlung mit Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab auftreten, daher sollten Patienten mindestens 5 Monate lang nach der letzten Dosis überwacht werden.



Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

- Die Behandlung mit Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab ist mit **immunvermittelten Nebenwirkungen** assoziiert.
- Wenn eine Immunsuppression mit Kortikosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte **keine Dosisreduktion** erfolgen, sondern die Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie aufgeschoben werden. Nach Besserung sollte das **Ausschleichen der Steroide über mindestens einen 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 Behandlung mit Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie ist fortzusetzen.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

- **Antibiotika** sollten prophylaktisch gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.
- Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab 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.
- Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab muss bei jeder schweren **wiederauftretenden** immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung **dauerhaft** abgesetzt werden.
- Bei Auftreten einer **schweren** Infusionsreaktion muss Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab **abgesetzt** und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Bei **leichter oder mässiger** Infusionsreaktion kann Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab unter engmaschiger Überwachung **weiter gegeben** werden.
- Ärzte sollten das **verzögerte Einsetzen der Wirkung** von Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen.

Algorithmus für Pneumonitis als pulmonale Nebenwirkung

Grad der Pneumonitis (NCI CTCAE v4) ¹	Handhabung	Follow-up
Grad 1 Nur radiologische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie eventuell verschieben 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: Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie bei Aufschub wieder aufnehmen Bei keiner Verbesserung: Wie Grad 2 oder 3 – 4 behandeln
Grad 2 Leichte bis mittelschwere neue Symptome wie Dyspnoe, Hypoxie, Husten, Brustschmerz	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie unterbrechen. Pneumologen oder Infektiologen konsultieren Symptome täglich kontrollieren 1,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent Eventuell Bronchoskopie/Lungenbiopsie 	<ul style="list-style-type: none"> Alle 1 – 3 Tage erneute Bildgebung Bei Symptomrückbildung und radiologischer Befundverbesserung: Steroide über mindestens einen Monat ausschleichen; anschliessend Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie wieder aufnehmen Bei keiner Verbesserung oder Verschlechterung: Wie Grad 3 – 4 behandeln
Grad 3 – 4 Schwere neue Symptome; neue/sich verschlechternde Hypoxie; lebensbedrohlich	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie dauerhaft absetzen Stationär aufnehmen Pneumologen und Infektiologen konsultieren, Symptome täglich kontrollieren 2,0 – 4,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent Eventuell Bronchoskopie/Lungenbiopsie 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Verbesserung auf Ausgangsniveau: Steroide über mindestens einen Monat ausschleichen Bei keiner Verbesserung oder Verschlechterung nach 48 Stunden: Ggf. zusätzliche Immunsuppression

Bildgebende Verfahren sind einzusetzen und ein Pneumologe ist zu konsultieren.

■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

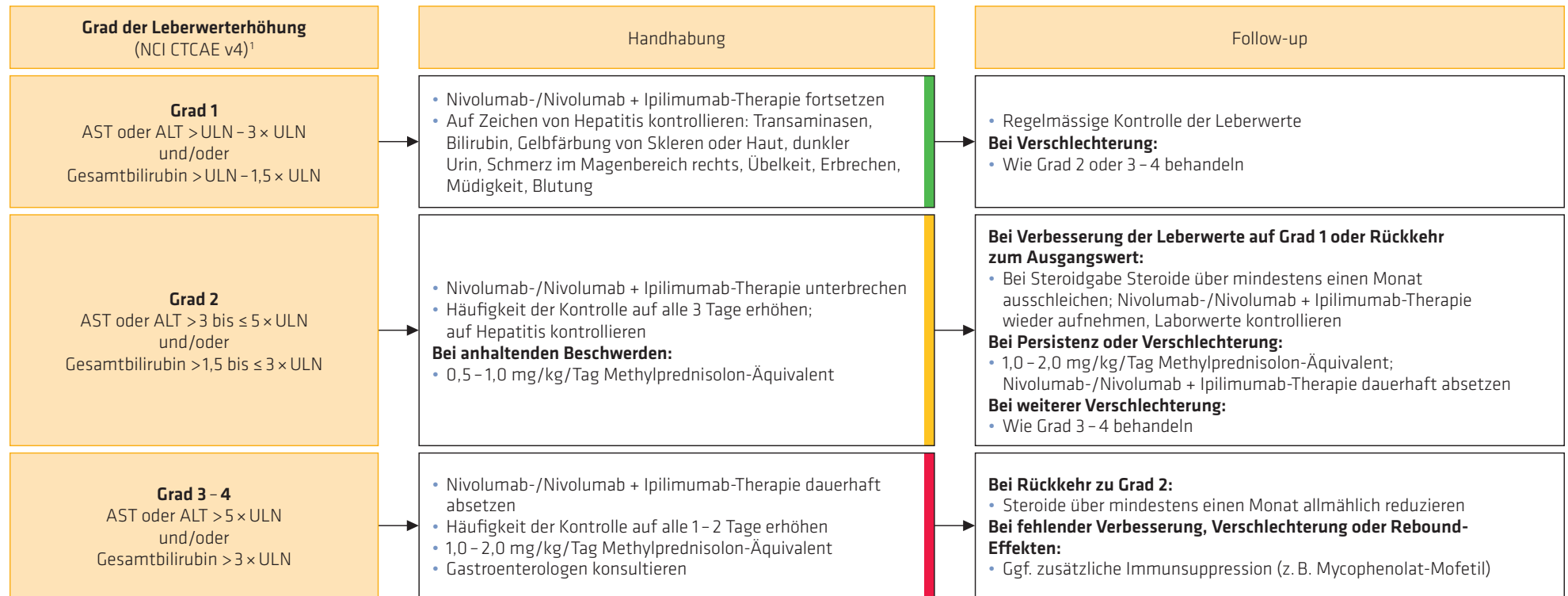
Algorithmus für Diarrhoe/Kolitis als gastrointestinale Nebenwirkung

Grad der Diarrhoe/Kolitis (NCI CTCAE v4) ¹	Handhabung	Follow-up
Grad 1 Diarrhoe: < 4 zusätzliche Stuhlgänge pro Tag im Vergleich zum Ausgangswert Kolitis: asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie fortsetzen Symptomatische Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> Engmaschige Überwachung auf Symptomverschlechterung Die Patienten sind anzuweisen, sich bei Symptomverschlechterung sofort zu melden Bei Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> Wie Grad 2 oder 3 - 4 behandeln
Grad 2 Diarrhoe: 4 - 6 zusätzliche Stuhlgänge pro Tag im Vergleich zum Ausgangswert; i. v. Flüssigkeit indiziert < 24 Std; keine Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens Kolitis: Bauchschmerzen; Schleim oder Blut im Stuhl	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie unterbrechen Symptomatische Behandlung Bei Persistenz oder erneut: <ul style="list-style-type: none"> 0,5 - 1,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent 	Bei Verbesserung: <ul style="list-style-type: none"> Bei Steroidgabe Steroide über mindestens einen Monat ausschleichen; Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie wieder aufnehmen Bei Persistenz oder Verschlechterung unter Steroidgabe: <ul style="list-style-type: none"> Methylprednisolon-Äquivalent auf 1,0 - 2,0 mg/kg/Tag erhöhen; Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie dauerhaft absetzen
Grad 3 Diarrhoe: ≥ 7 zusätzliche Stuhlgänge/Tag im Vergleich zum Ausgangswert; Inkontinenz; i. v. Flüssigkeit indiziert ≥ 24 Std; Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens Kolitis: starke Bauchschmerzen; medizinischer Eingriff indiziert, peritoneale Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab-Therapie unterbrechen 1,0 - 2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent 	Bei Verbesserung: <ul style="list-style-type: none"> Steroide über mindestens einen Monat ausschleichen; Nivolumab-Therapie wieder aufnehmen Bei Persistenz oder Verschlechterung unter Steroidgabe: <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab-Therapie dauerhaft absetzen
Grad 4 Kolitis: lebensbedrohlich; Perforation	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + Ipilimumab-Therapie dauerhaft absetzen 1,0 - 2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent Eventuell untere Endoskopie durchführen 	Bei Verbesserung: <ul style="list-style-type: none"> Steroide bis Grad 1, anschliessend über mindestens einen Monat ausschleichen Bei Persistenz ≥ 3 - 5 Tage oder Rekurrenz nach Verbesserung: <ul style="list-style-type: none"> Ggf. zusätzliche Immunsuppression (z. B. Infliximab; Vorsicht: nicht bei Perforation, Sepsis)

■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

Algorithmus für Hepatitis als hepatische Nebenwirkung



■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

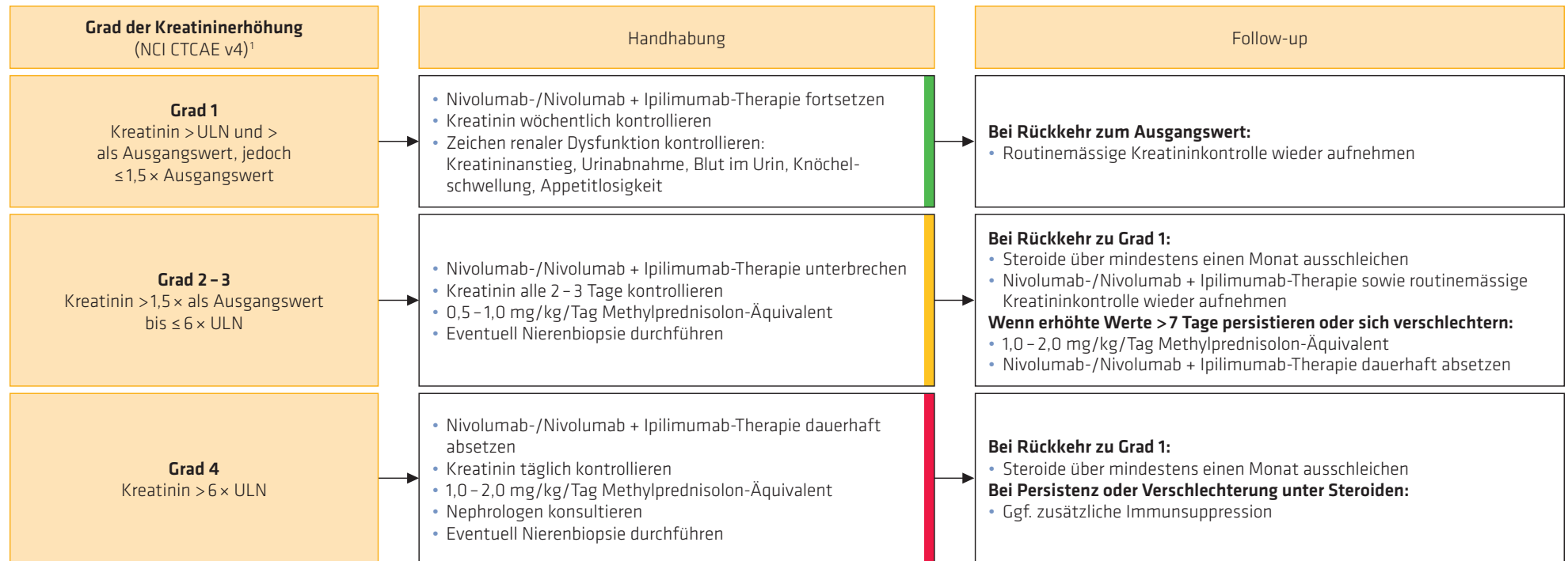
Algorithmus für dermatologische Nebenwirkungen *

Grad der Hautveränderungen (NCI CTCAE v4) ¹	Handhabung	Follow-up
Grad 1-2 ≤ 30 % der Körperoberfläche betroffen (BSA) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Therapie (z. B. Antihistamine, topische Steroide) • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie fortsetzen 	Bei Persistenz > 1-2 Wochen oder Rekurrenz <ul style="list-style-type: none"> • Hautbiopsie in Betracht ziehen • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie unterbrechen • 0,5 - 1,0 mg/kg/Tag i. v. oder orales Methylprednisolon-Äquivalent erwägen. Nach der Verbesserung Steroide über mindestens einen Monat ausschleichen, prophylaktische Antibiotika für opportunistische Infektionen in Betracht ziehen und Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie wieder aufnehmen Bei Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> • Wie Grad 3 - 4 behandeln
Grad 3 Papeln und/oder Pusteln auf >30% der Körperoberfläche, mit oder ohne Symptome wie Juckreiz/Druckschmerz; schränkt ATL der Selbstversorgung ein; assoziiert mit lokalen Superinfektionen, für die orale Antibiotika indiziert sind	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie unterbrechen • 1,0 - 2,0 mg/kg/Tag i. v. Methylprednisolon-Äquivalent 	Bei Verbesserung (Grad 1): <ul style="list-style-type: none"> • Bei Steroidgabe Steroide über mindestens einen Monat ausschleichen und prophylaktische Antibiotika für opportunistische Infektionen hinzufügen • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie wieder aufnehmen
Grad 4 Papeln und/oder Pusteln jeglicher Flächenausdehnung, die mit ausgedehnten Superinfektionen einhergehen; i. v. Antibiotika indiziert wegen Superinfektion; lebensbedrohliche Auswirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie dauerhaft absetzen • 1,0 - 2,0 mg/kg/Tag i. v. Methylprednisolon-Äquivalent 	Bei Verbesserung (Grad 1): <ul style="list-style-type: none"> • Bei Steroidgabe Steroide über mindestens einen Monat ausschleichen und prophylaktische Antibiotika für opportunistische Infektionen hinzufügen
Stevens-Johnson Syndrome (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf SJS oder TEN Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie unterbrechen • Die Patienten in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überweisen • Bei bestätigtem SJS oder TEN Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie dauerhaft absetzen 	

■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

Algorithmus für Nephritis/Nierenfunktionsstörung als renale Nebenwirkung



■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

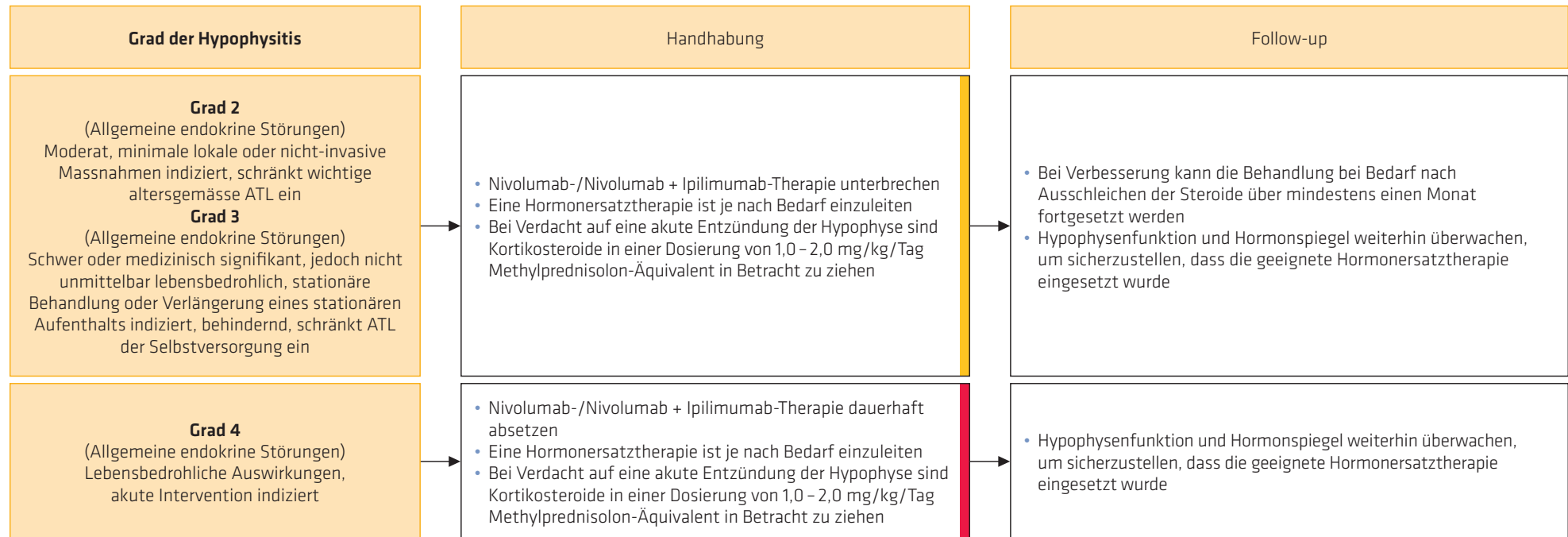
Algorithmus für Endokrinopathien (Hypothyreose/Hyperthyreose)

Grad der Hypothyreose	Handhabung	Follow-up
<p>Grad 2 Symptomatisch, Schilddrüsen-Hormonersatztherapie indiziert, schränkt wichtige ATL ein</p> <p>Grad 3 Schwere Symptome, schränkt ATL der Selbstversorgung ein, stationäre Behandlung indiziert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie unterbrechen • Eine Schilddrüsenhormonersatztherapie ist je nach Bedarf einzuleiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsenfunktion weiterhin überwachen, um sicherzustellen, dass die geeignete Hormonersatztherapie eingesetzt wurde
<p>Grad 4 Lebensbedrohliche Auswirkungen, akute Intervention indiziert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie dauerhaft absetzen • Eine Schilddrüsenhormonersatztherapie ist je nach Bedarf einzuleiten 	
Grad der Hyperthyreose	Handhabung	Follow-up
<p>Grad 2 Symptomatisch, Anwendung von Thyreostatika indiziert, schränkt wichtige ATL ein</p> <p>Grad 3 Schwere Symptome, schränkt ATL der Selbstversorgung ein, stationäre Behandlung indiziert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie unterbrechen • Eine Therapie mit Thyreostatika ist je nach Bedarf einzuleiten • Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sind Kortikosteroide in einer Dosierung von 1,0 - 2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht zu ziehen 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Verbesserung kann die Behandlung bei Bedarf nach Ausschleichen der Steroide über mindestens einen Monat fortgesetzt werden • Schilddrüsenfunktion weiterhin überwachen
<p>Grad 4 Lebensbedrohliche Auswirkungen, akute Intervention indiziert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab-/Nivolumab + Ipilimumab-Therapie dauerhaft absetzen • Eine Therapie mit Thyreostatika ist je nach Bedarf einzuleiten • Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sind Kortikosteroide in einer Dosierung von 1,0 - 2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht zu ziehen 	

■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

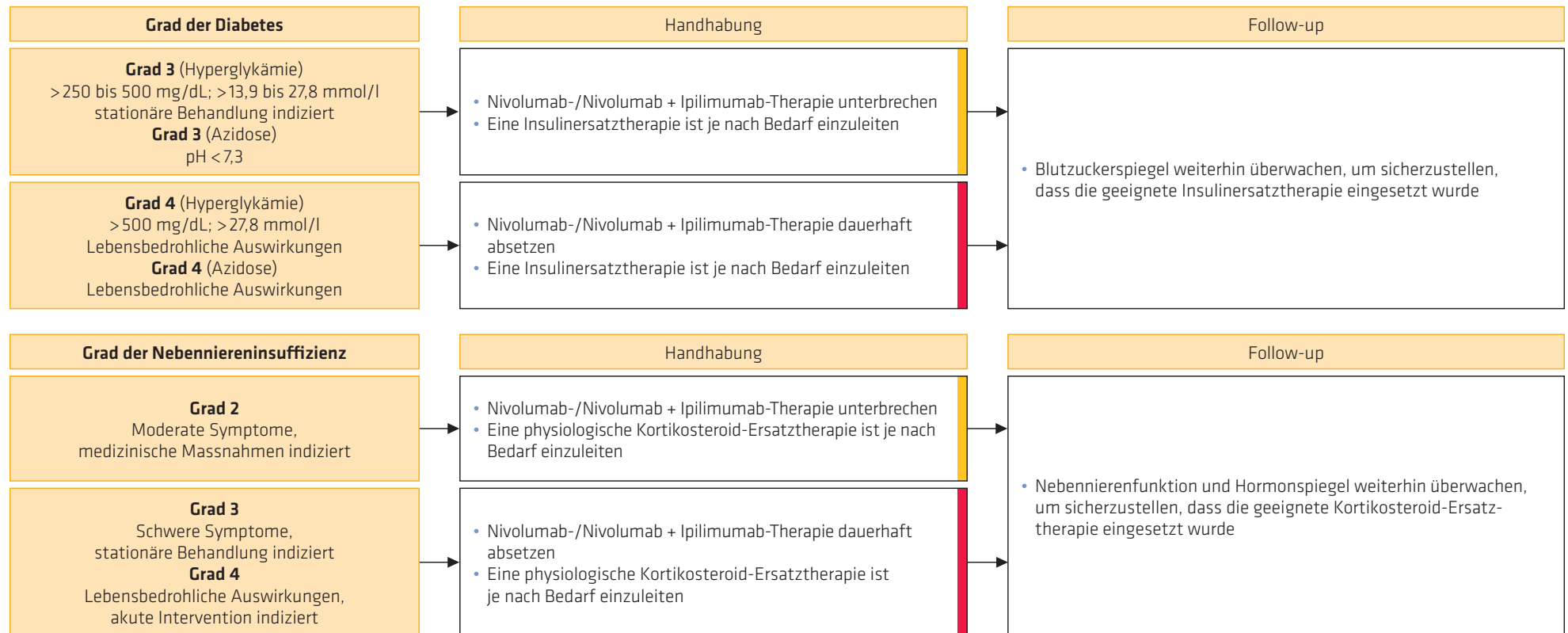
Algorithmus für Endokrinopathien (Hypophysitis)



■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

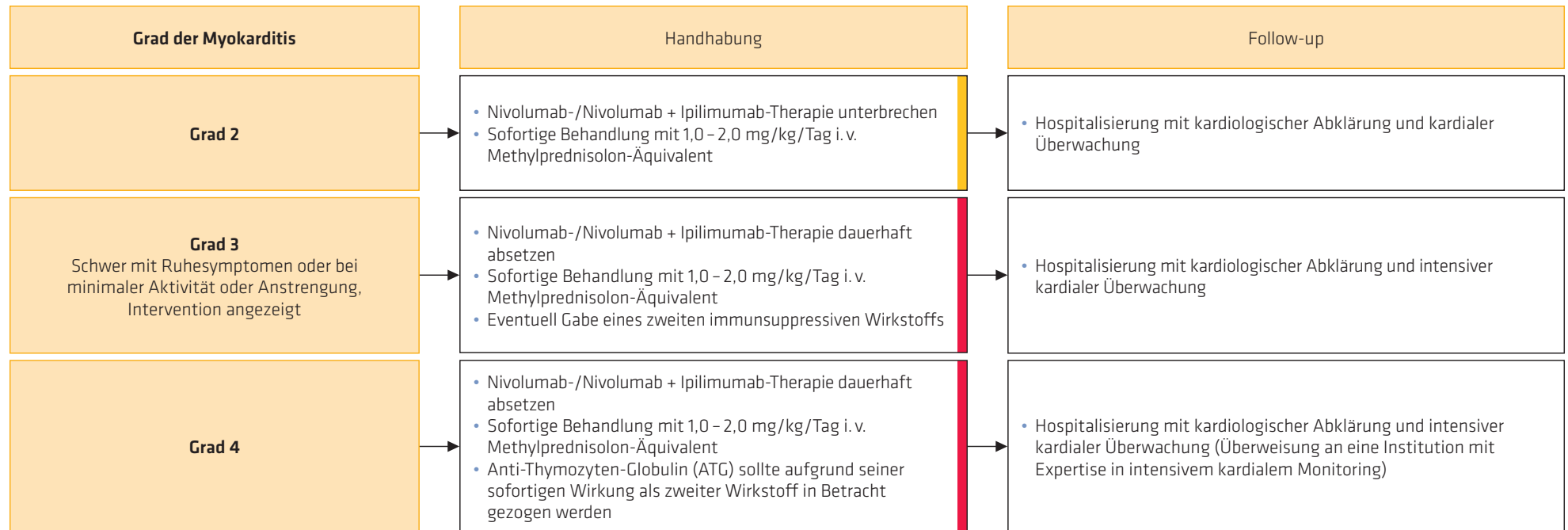
Algorithmus für Endokrinopathien (Diabetes & Nebenniereninsuffizienz)



■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

Algorithmus für Myokarditis



In manchen Fälle kann Myokarditis asymptomatisch verlaufen, so dass ein hoher Grad an Aufmerksamkeit für die Diagnose benötigt wird.² Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten deshalb sorgfältig überwacht werden sowie einer sofortigen diagnostischen Abklärung auf Myokarditis unterzogen werden.

■ Therapie fortführen
 ■ Therapie unterbrechen
 ■ Therapie dauerhaft absetzen

Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®; jeweils aktueller Stand

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

<1%: **Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmun Neuropathie (einschliesslich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz, Myasthenia gravis, Myasthenia-Syndrom, Enzephalitis, Sarkoidose, aseptische Meningitis, Myositis, Abstossung von soliden Organtransplantaten, Gastritis und Duodenitis, Rhabdomyolyse, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, graft-versus-host-disease (GVHD) bei allogenen hämatopoietischen Stammzell-Transplantaten (HSCT).**

Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen: adäquate Anamnese durchführen zur Ursachen-beseitigung und Ausschluss anderer Gründe. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung: Behandlung mit Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab aufschieben und bei Bedarf Kortikosteroide geben. Bei Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide fortgesetzt werden. Bei Wiederauftritt einer schweren immunvermittelten Nebenwirkung sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

OPDIVO® (Nivolumab): i: Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierter) Melanoms bei Erwachsenen als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab. Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierter) Nierenzellkarzinoms bei vorher unbehandelten erwachsenen Patienten mit Intermediärem/Lungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Ipilimumab. Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin. Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit fehlhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Imnotecan oder Oxaliplatin. Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach zwei oder mehr vorangegangenen systemischen Therapien. **D:** Die empfohlene Dosierung von OPDIVO® als Monotherapie ist 240 mg verabreicht als intravenöse (i.v.) Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen. Melanom Kombinationstherapie mit Ipilimumab: Die empfohlene Dosierung von OPDIVO® ist 1 mg/kg verabreicht als i.v. Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen, gefolgt von einer Monotherapie-Phase mit OPDIVO®. **RCC, dMMR/MSI-H mCRC Kombinationstherapie mit Ipilimumab:** Die empfohlene Dosierung von OPDIVO® ist 3 mg/kg verabreicht als i.v. Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen, gefolgt von einer Monotherapie-Phase mit OPDIVO®. **Eine Erhöhung der Dosis wird nicht empfohlen. Die maximale Behandlungsdauer mit OPDIVO® als adjuvante Monotherapie beim Melanom nach vollständiger Resektion beträgt 12 Monate. Bei allen anderen zugelassenen Indikationen sollte die Behandlung mit Ipilimumab so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr toleriert wird. Für weitere Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **WGV:** OPDIVO® wird mit immunvermittelten unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf dem Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind und in Kombination mit Ipilimumab häufiger auftreten. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Lunge, Herz, Verdauungstrakt, Leber, Haut, Muskulatur, Niere, endokrines System, Gehirn oder andere Organsysteme betreffen. Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für OPDIVO® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation beschrieben. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation. **UAW:** Infekt der oberen Atemwege. Pneumonie. Bronchitis. Aseptische Meningitis. Hämoglobinwerte vermindert. Thrombozytenzahl vermindert. Eosinophilie. Lymphozytenzahl vermindert. Neutrophilenzahl vermindert. Infusionsbedingte Reaktion. Überempfindlichkeit. anaphylaktische Reaktion. Sarkoidose. Abstossung eines soliden Organtransplantats, graft-versus-host-disease, hämorrhagische Lymphohistiozytose, Hypothyreose, Hyperthyreose, Hyperglykämie, Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose, vermindertes Appetit, Hyponatämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Gewichtsverlust, Dehydratation, Hypokalzämie, Hypermagnesiämie, metabolische Azidose, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalitis, Guillain-Barré Syndrom, Myasthenia gravis, Uveitis, verschommenes Sehen, Tachykardie, Myokarditis, Hypertonie, Pneumonitis, Atemnot, Husten, Pleuraerguss, Diarrhö, Übelkeit, Kolitis, Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, intestinale Perforation, Duodenitis, erhöhte Lipasewerte, erhöhte Amylasewerte, Pankreatitis, erhöhte AST, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Gesamt-Bilirubin, Hepatitis, Cholelithase, Rash, Pruritus, Verrillige, trockene Haut, Erythem, Alopecia, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse, Arthralgie, Schmerzen im Bewegungsapparat, Arthritis, Rhabdomyolyse, Myositis (inkl. Polymyositis), erhöhtes Kreatinin, Nierenversagen (inkl. akuter Nierenschädigung), tubuläre interstielle Nephritis, Müdigkeit, Pyrexie, Ödeme (inkl. periphere Ödeme), autoimmun hämolytische Anämie. **Dr:** 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Durchstechflaschen zu 40 mg/4 ml, 100 mg/10 ml und 240 mg/24 ml (A). **Z:** siehe Fachinformation. **ZI:** Bristol Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Stand der Information:** Januar 2021. www.swissmedicinfo.ch**

YERVOY® (Ipilimumab) : Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinoms (RCC) bei vorher unbehandelten erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Nivolumab. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit fehlhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in Kombination mit Nivolumab nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin. **D:** Melanom; Monotherapie. Das empfohlene Induktionsregime für YERVOY® liegt bei 3 mg/kg, intravenös (i.v.) über einen Zeitraum von jeweils 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Melanom: Kombinationsstrategie mit Nivolumab: Die empfohlene Dosierung ist 1 mg/kg Nivolumab verabreicht als i.v. Infusion über 30 Minuten in Kombination mit i.v. YERVOY® 3 mg/kg über 90 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen. Im Anschluss folgt eine Monotherapie-Phase, bei welcher 240 mg Nivolumab i.v. über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. RCC, dMMR/MSI-H mCRC Kombinationsstrategie mit Nivolumab: Die empfohlene Dosierung ist 3 mg/kg Nivolumab verabreicht als i.v. Infusion über 30 Minuten in Kombination mit i.v. YERVOY® 1 mg/kg über 30 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen. Im Anschluss folgt eine zweite Phase, bei welcher 240 mg Nivolumab i.v. über 30 Minuten alle zwei Wochen verabreicht wird. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Für weitere Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation. **Ki:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **WEG:** YERVOY® wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermässigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftraten, wurde auch Monate nach der letzten YERVOY®-Dosis über deren Auftreten berichtet. Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für YERVOY® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation beschrieben. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation. **UAW:** Sepsis, Septischer Schock, Pneumonie, Infekt der oberen Atemwege, Bronchitis, aseptische Meningitis, Infusionsbedingte Reaktion, Gift-versus-Host Disease, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion (Schock), Tumorschmerzen, Anämie, Lymphopenie, Lymphozytenzahl vermindert, Hämoglobinwerte vermindert, Neutrophilenzahl vermindert, Hypopituitarismus (einschliesslich Hypophysitis), Hypothyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Thyreoiditis, Diabetes mellitus, Hypertension, Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose, vermindelter Appetit, Dehydratation, Hypoparathormie, Hypokalzämie, Hyperkalzämie, Hypermagnesiämie, Gewichtsabnahme, metabolische Azidose, Verwirrtheit, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, Masthenia gravis, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Myokarditis, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Hautrötungen, Hitzewallungen, Angiopathie, Pneumonie, Atemnot, Pleuraerguss, Husten, Dyspnoe, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, erhöhte Lipasewerte, erhöhte Amylasewerte, gastrointestinale Hämorrhagie, Kolitis, Verstopfung, Mundtrockenheit, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bauchschmerzen, Stomatitis, Pankreatitis, gastrointestinale Perforation, intestinale Perforation, infektiöse Peritonitis, Leberfunktionsstörungen, erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhtes Gesamt-Bilirubin, Hepatitis, erhöhte alkalische Phosphatase, Leberversagen, Ausschlag, Pruritus, Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Alopezie, Nachtschweiss, trockene Haut, toxische epidermale Nekrolyse, Arthralgie, Myalgie, Muskel- und Skelettschmerzen, Schmerzen im Bewegungsapparat, Muskelspasmus, Arthritis, Myositis, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, erhöhtes Kreatinin, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie, Schüttelfrost, Asthmie, Ödeme, Schmerzen, grippeähnliche Krankheit (Symptome), Thoraxschmerzen, **DF:** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflaschen zu 50 mg/10 ml und 200 mg/40 ml (A). **Z:** siehe Fachinformation. **Zi:** Bristol Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Stand der Information:** November 2019. www.swissmedinfo.ch

*** Nicht-entzündliche Ursachen ausschliessen. Bei nicht-entzündlicher Ursache entsprechend behandeln und Nivolumab-/Ipilimumab-Therapie fortsetzen. Patienten auf i. v. Steroiden können zu Beginn des Ausschleichens oder früher, nachdem eine nachhaltige klinische Verbesserung beobachtet wurde, auf eine gleichwertige Dosis oraler Kortikosteroide (z. B. Prednison) umgestellt werden. Die geringere Bioverfügbarkeit oraler Kortikosteroide muss beim Umstellen auf die äquivalente Dosis oraler Kortikosteroide berücksichtigt werden.**

1. Die Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Effects) Version 4.0. 2. Agrawal N, Khunger A, Vachhani P, et al. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Case Series and Review of the Literature. Case Rep Oncol. 2019;12(1):260–276.



Quellen: Fachinformationen OPDIVO®, YERVOY®, jeweils aktueller Stand