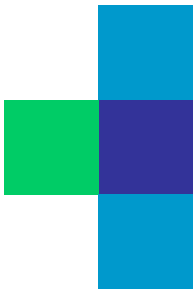


KURZPROFIL – PD DR. MED. LUCIE HEINZERLING, MPH

Ausbildung/Berufserfahrung	Fähigkeiten und Kenntnisse
• Seit 2011: Universitätsklinikum Erlangen • Oberärztin am Kantonsspital St. Gallen (2009-2011) • Principal Investigator bei der Weltbank (seit 2006) • Oberärztin und Privatdozentin an der Charité, Dermatologie und Allergologie (2004-2009) • Habilitation an der Charité (2006): Immuntherapie des Melanoms • Strategische Unternehmensberatung bei McKinsey & Company, Zürich (2003-2004) • Facharztausbildung Unispital Zürich, Dermatologische Klinik (1998-2003), und Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Zürich • Promotion am Institut für Medizinische Immunologie, Charité (<i>magna cum laude</i>)	• Langjährige Tätigkeit in Klinik und Lehre sowie in der Grundlagenforschung (Allergologie und Onkologie) • Organisation und Durchführung zahlreicher klinischer Studien insbesondere Translatationaler Studien (Investigator-driven studies, Kooperationsstudien mit kleinen Biotech-Unternehmen und Studien mit der pharmazeutischen Industrie) • Mitarbeit bei der Krebsliga zur Melanom-Prävention • Umfassende Erfahrung im Projektmanagement durch Tätigkeit bei McKinsey und in der Entwicklungszusammenarbeit • Umfassende betriebswirtschaftliche Kenntnisse durch Industrieerfahrung und mMBA • Projektleitung bei EU-Netzwerk im Qualitätsmanagement
Veröffentlichungen	• <u>Master of Public Health</u>, Harvard University, Cambridge, USA • <u>Zusatzbezeichnungen</u>: • Qualitätsmanagement • Allergologie • Medikamentöse Tumorthherapie
• Wissenschaftliche Artikel in Peer reviewed Journals: 40 Original- und 4 Übersichtsarbeiten (davon 26 als Erst- oder Letztautorin) • Mitherausgeberin eines Buches • Konzeption und Implementierung der Internet-Vorlesung des Unispitals Zürich	

Ipilimumab: Die Blinden werden sehen, die Lahmen gehen...

PD Lucie Heinzerling, MPH



Aus dieser Präsentation wurden große Teile
aufgrund urheberrechtlicher Fragen entfernt



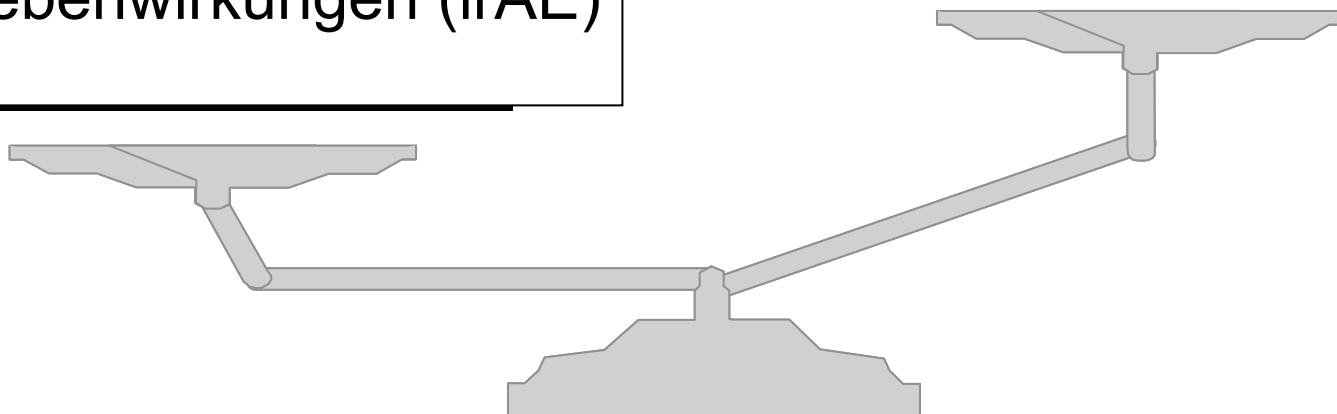
Therapie mit Ipilimumab

Nachteile

- Ansprechen langsam
- Ansprechrate niedrig
- Immun-assoziierte Nebenwirkungen (irAE)

Benefit

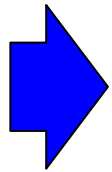
- Medianes und Langzeitüberleben erhöht
- Symptomkontrolle
- Progressionsfreies Überleben erhöht



INHALT

1. Nebenwirkungen von Ipilimumab
2. Fallbeschreibungen
3. Schlußfolgerungen

INHALT



1. Nebenwirkungen von Ipilimumab

2. Fallbeschreibungen

3. Schlußfolgerungen

Dermatitis

Symptome: Pruritus, netzartiger erythematöser Hautausschlag

Abklärung: ggf. Biopsie

Therapie:

Grad 1&2: topische Steroide, wenn keine Besserung nach 2 Wochen, 1 mg/kg KG Prednison.

Grad 3&4: 2 mg/kg KG Methylprednisolon; Grad 4 Dermatitis und Grad 3 Pruritus dauerhaftes Absetzen von Ipilimumab

Diarrhoe und Colitis

Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Blut im Stuhl, Bauchschmerzen, harte Bauchdecke

Abklärung: Albumin (Verlust bei Colitis), Elektrolyte, Kreatinin, BB, CRP; infektiös: im Stuhl (Leukozyten, Clostridium difficile-Toxin, Bakterien, Parasiten); wenn Symptome schwer und persistierend internistisches Konsil mit Coloskopie

Therapie:

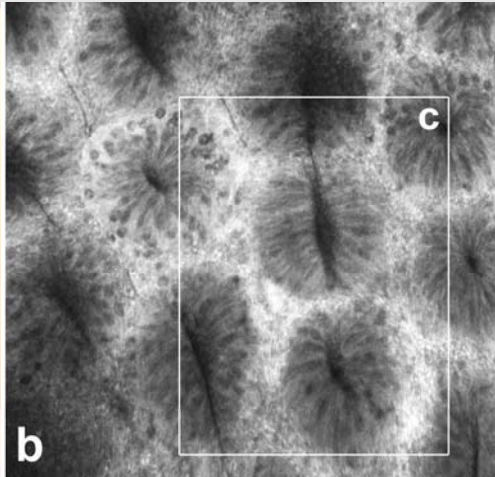
Grad 1&2 (bis 6 Stuhlgänge pro Tag) - Loperamid, Flüssigkeitsersatz; wenn wiederholt oder mehr als 5 Tage Auslassen der nächsten Dosis und 1 mg/kg KG Prednisolon 1 x tägl. per os.

Grad 3&4 - Ipilimumab dauerhaft Absetzen, ggf. stationäre Aufnahme und parenterale Therapie; 2 mg/kg KG Methylprednisolon.

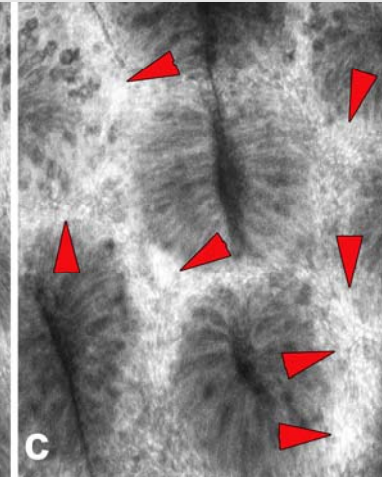
Konfokale Endomikroskopie:



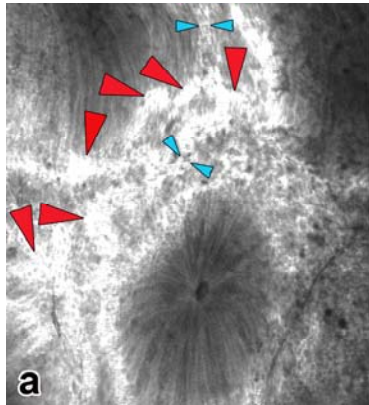
Coloskopie:
Schleimhautödem und Erythem.



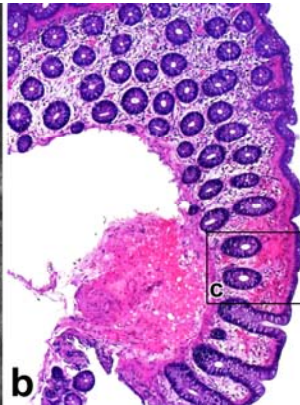
Konfokale Endomikroskopie:
Veränderte Architektur der Krypten
(asymmetrisch, verlängerte Lumen).



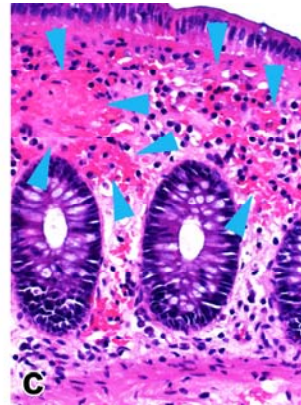
Entzündungsinfiltrat (rote Pfeile).



Fluorescein Extravasation
aus den Gefäßen



Regenerative Krypten
mit leicht veränderten
Lumina



Hämorrhagisches Ödem, Entzündungs-
infiltrat und elongierte Krypten

Hepatitis

GOT/GPT vor jeder Ipi-Gabe kontrollieren !

Symptome: Transaminasenerhöhungen, evtl. Bauchschmerzen, Übelkeit, Ikterus

Abklärung: infektiös? toxisch? Hepatitis B/C, GOT, GPT, AP, GGT, Albumin, Bilirubin (direkt und gesamt), Quick-Wert, ANAs, SMA

Therapie:

GOT/GPT 5-8 ULN oder Gesamtbilirubin 3-5 ULN -> engmaschige Kontrolle, Oberbauch-Sonographie, ggf. internistisches Konsil mit Leberbiopsie, Auslassen der nächsten Dosis, GOT/GPT >8 ULN Ipilimumab dauerhaftes Absetzen, 2 mg/kg KG Methylprednison

Hypophysitis

Symptome: Konfusion, Fatigue, Kopfschmerzen, Libidoverlust, Impotenz, Schwindel, Gesichtsfelddefekte

Abklärung: Serum Cortisol am Morgen, ACTH, fT3, fT4, TSH, Prolaktin, Testosteron (Männer), FSH und LH (Frauen) ggf. endokrinologisches Konsil; MRT-Schädel mit Kontrastmittel: Vergrößerung der Hypophyse vs. Filiae

Therapie: Dexamethason 4 mg alle 6 h und Auslassen der nächsten Dosis Ipilimumab. Bei neurologischen motorischen oder sensorischen Symptomen $\geq$ Grad 3 dauerhaftes Absetzen von Ipilimumab

Zeitpunkt des Auftretens der verschiedenen Nebenwirkungen

Adaptiert aus Kähler KC, und Hauschild A. JDDG, 2011;9(4):277-86.

Behandlung der Nebenwirkungen

- Aufklärung der mitbehandelnden Ärzte und des Patienten
- Ausschluß anderer Ätiologien
- Behandlung abhängig vom Grad der NW:
 - Grad 1/2: symptomatisch
 - Persistierend Grad 1/2: Prednison 1 mg/kg KG
 - Grad 3/4: Methylprednisolon 2 mg/kg KG;
langsam Ausschleichen
 - Persistierend Grad 3/4; steroidrefraktär:
Immunsuppression (Etanercept, Mycophenolat
mofetil)
- Ipilimumab in Fällen hochgradiger NW dauerhaft absetzen

Medikamentenstandard - Ipilimumab

Qualitätsmanagement	Hautklinik	Universitätsklinikum Erlangen
GL: Medikamenten-Standard Ipilimumab		
Version: v02 / 28.11.2011	Ersteller: Heinzerling, Lude	QM-Fach: 12

Ipilimumab (Yervoy®)

(Relative) Kontraindikationen:

- Autoimmun-medierte Erkrankungen: Colitis ulcerosa, M. Crohn, Autoimmunhepatitis, Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, progressive systemische Sklerodermie, Sarkoidose, Autoimmun-Vaskulitiden, Myasthenia gravis, Guillain-Barré Syndrom, Multiple Sklerose,
- Organ-transplantierte Patienten,
- Infektionserkrankungen: Hepatitis B oder C, HIV,
- Hepatopathie (Transaminasen >5 ULN; Bilirubin >3 ULN),
- aktueller Kinderwunsch, Schwangerschaft/Stillzeit

Patient:

- Aufgeklärt, sich bei allen Symptomen bei uns zu melden; auch am Wochenende. Prompte Behandlung der Nebenwirkungen führt zu geringerer Schwere und schnellerem Abklingen.
- Nebenwirkungen sind häufig reversibel und korrelieren wahrscheinlich mit dem Ansprechen.
- Müdigkeit, Durchfälle, Hautausschläge mit Juckreiz, Leberentzündung, Nervenentzündung, endokrine Störungen, Augensymptome können auftreten.

Besonderheiten: Immun-medierte Nebenwirkungen können prinzipiell in jedem Organsystem auftreten (selten auch Nephritis, Pneumonitis, Meningitis, Pericarditis, hämolytische Anämie!)

Dosierung: 3 mg/kg KG i.v. über 90 min in Woche 1, 4, 7 und 10 unter Überwachung der Vitalparameter und in Notfallbereitschaft

	Vor Therapie	Wo 2	Wo 4*	Wo 7*	Wo 9	Wo 10*	Wo 12	Wo 15
Datum								
Hep B/C, HIV	x							
TSH	x		x	x		x		
ft4, ft3	x							
Quick	x							
LDH, Eiweiß, Albumin, Harnsäure, Amylase, Lipase, Glukose	x							
Diff-BB	x	x	x	x	x	x	x	x
GOT, GPT, GGT, AP, Harnstoff, Bilirubin (direkt/gesamt)	x	x	x	x	x	x	x	x
Elektrolyte (Na, K, Cl, Ca)	x	x	x	x	x	x	x	x
Kreatinin	x	x	x	x	x	x	x	x
U-status	x	x	x	x	x	x	x	x
Schwangerschaftstest	x							

* jeweils vor den Infusionen

Nebenwirkungen und Handling:

Schweregrad anhand der NCI-CTCAE Kriterien

(http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf) bestimmen

Qualitätsmanagement	Hautklinik	Universitätsklinikum Erlangen
GL: Medikamenten-Standard Ipilimumab		
Version: v02 / 28.11.2011	Ersteller: Heinzerling, Lude	QM-Fach: 12

Generell:

Grad 1&2: symptomatisch

Grad 3&4: Steroide und Beenden der Ipilimumab-Therapie (außer Haut- und Labor-NW).

WICHTIG: schnelle Abklärung und unverzügliche Therapie.

Ablauf: Dermatitis nach 3 Wochen, gastrointestinale Nebenwirkungen nach 8 Wochen, Hepatotoxizität nach 3-9 Wochen, Endokrinopathie nach 7-20 Wochen

Autoimmun-Colitis

Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Blut im Stuhl, Bauchschmerzen, harte Bauchdecke

Abklärung: Albumin (Verlust bei Colitis), Elektrolyte, Kreatinin, BB, CRP; Infektios: im Stuhl (Leukozyten, Clostridium difficile-Toxin, Bakterien, Parasiten); wenn Symptome schwer und persistierend Internistisches Konsil mit Colonoskopie

Therapie:

Grad 1&2 (bis 6 Stuhlgänge zusätzlich pro Tag) - Loperamid, Flüssigkeitsersatz; wenn wiederholt oder mehr als 5-7 Tage Auslassen der nächsten Dosis und 1 mg/kg KG Prednisolon 1 x tägl. per os.
Grad 3&4 - Ipilimumab dauerhaft absetzen, ggf. stationäre Aufnahme und parenterale Therapie; 2 mg/kg KG Methylprednisolon.

Autoimmun-Hepatitis

Symptome: Transaminasenerhöhungen, evtl. Bauchschmerzen, Übelkeit, Ikterus

Abklärung: Infektios? toxisch? Hepatitis B/C, GOT, GPT, AP, GGT, Albumin, Bilirubin (direkt und gesamt), Quick-Wert, ANAs, SMA

Therapie: GOT/GPT 5-8 ULN oder Gesamtbilirubin 3-5 ULN -> Oberbauch-Sonographie, ggf. Internistisches Konsil mit Leberbiopsie: Auslassen der nächsten Dosis, GOT/GPT >8 ULN Ipilimumab dauerhaftes absetzen, 2 mg/kg KG Methylprednisolon

Hypophysitis

Symptome: Konfusion, Fatigue, Kopfschmerzen, Impotenz, Schwindel, Gesichtsfelddefekte

Abklärung: Serum Cortisol* am Morgen, ACTH, ft3, ft4, TSH*, Prolaktin, Testosteron (Männer), FSH und LH (Frauen) ggf. endokrinologisches Konsil; MRT-Schädel mit Kontrastmittel: Vergrößerung der Hypophyse vs. Filiae

Therapie: Dexamethason 4 mg alle 6 h und Auslassen der nächsten Dosis Ipilimumab.

Bei neurologischen motorischen oder sensorischen Symptomen > Grad 3 dauerhaftes absetzen von Ipilimumab

Thyreoiditis

Symptome: Müdigkeit, Erschöpfung, Hauttrockenheit

Abklärung: TSH*, ft3, ft4, TPO-Antikörper, Thyreoglobulin-Antikörper, ggf. endokrinologisches Konsil

Therapie: ggf. Therapie pausieren, Supplementierung von Schilddrüsenhormonen

* Labor Hautklinik, wird täglich bestimmt

ULN upper limit of normal

Medikamentenstandard - Ipilimumab

Dermatitis

Symptome: Pruritus, Hautausschlag

Abklärung: ggf. Biopsie

Therapie:

Grad 1&2: topische Steroide, wenn keine Besserung nach 2 Wochen, 1 mg/kg KG Prednison.

Grad 3&4: 2 mg/kg KG Methylprednisolon; Grad 4 Dermatitis und Grad 3 Pruritus dauerhaftes Absetzen von Ipilimumab

Motorische oder sensorische neurologische Symptome (Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, Multiple Sklerose)

Symptome: Parästhesien, Schwäche, Neuropathie

Abklärung: Infektös (viral, Borellien), endokrinologisch (Schilddrüse), Medikamente (Opiate), neurologisches Konsil mit EMG und Nervenleitfähigkeit, Filiae (MRT)

Therapie:

Grad 1&2: Auslassen der nächsten Dosis;

Grad 3&4: 2 mg/kg KG Methylprednisolon und dauerhaftes Absetzen von Ipilimumab

Autoimmun-Veränderungen am Auge (Iritis/Uveitis/Retinopathie)

Symptome: Visusveränderungen

Abklärung: Vorstellung in der Augenklinik; Infektiöse Genese ausschließen

Therapie:

Grad 1&2: Dexamethason-Augentropfen (Dexa-Sine® erste 2 Tage 2-5 x tgl. 1 Tropfen und anschließend 3 Tage 3 x tgl. 1 Tropfen), evtl. zur Infektionsprophylaxe Ofloxacin (Floxal®) Augensalbe (3 x tgl.). Bei Uveitis zusätzlich Scopolamin (Boro-Scopol® 1-3 x tgl. 1 Tropfen) ggf. systemische Glukokortikoide. Bei Persistieren trotz Therapie Grad ≥ 2 über 2 Wochen dauerhaftes Absetzen von Ipilimumab

Grad 3&4: 2 mg/kg KG Methylprednisolon und dauerhaftes Absetzen von Ipilimumab

Autoimmun-Pankreatitis (<1%)

Symptome: Bauchschmerzen, fettige Stühle

Abklärung: Amylase, Lipase, intermittisches Konsil mit ggf. Bildgebung (OBS, CT)

Therapie: Therapie pausieren und ggf. systemische Glukokortikoide; bei Grad 3/4 stationäre Aufnahme und parenterale Therapie

Abnorme Laborparameter

Therapie: Grad ≥ 4 Ipilimumab beenden außer bei GOT, GPT oder Bilirubin (s. Autoimmunhepatitis)

- GOT oder GPT 5-8 ULN Auslassen der nächsten Dosis Ipilimumab

- GOT oder GPT > 8 ULN dauerhaftes Absetzen von Ipilimumab, 2 mg/kg KG Methylprednisolon

- Gesamtbilirubin > 5 dauerhaftes Absetzen von Ipilimumab

Gabe von Steroiden:

- 2 mg/kg KG Methylprednisolon für 5 Tage, dann halbieren für 5 Tage

- Reduktion um 20 mg jede Woche bis 20 mg, dann in 15-15-15-10-10-10-7,5-7,5-7,5-5-5-5mg

- In Kombination mit Pantoprazol oder Omeprazol 40 mg 1x täglich,

- In Kombination mit Nystatin (Moronal Dragees® 3x2 pro Tag),

- In Kombination mit Ca-carbonat/Vit D3 (Ideos Kautabletten® 2x1 pro Tag),

- plus Bewegung, wenn möglich.

Falls erneut Symptome bei Steroidreduktion Erhöhung auf letzte wirksame Dosis

Besondere Therapieoptionen:

- Etanercept bei Colitis (2 x 25 mg s.c.)

- Mycophenolat mofetil bei Hepatitis

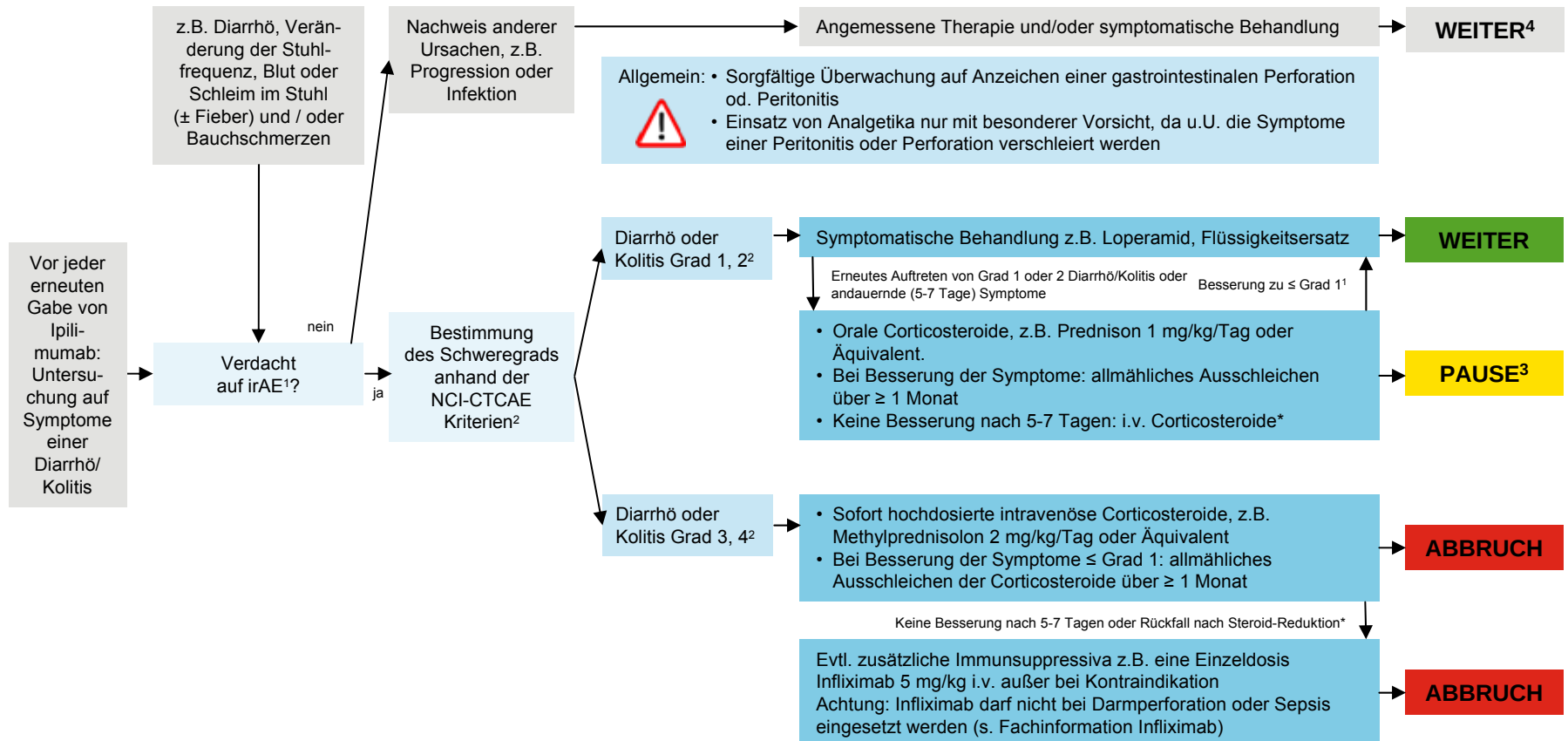
Immunvermittelte **gastrointestinale** Nebenwirkungen

Anzeichen und Symptome

Bestimmung von Ursache und Schweregrad²

Vorgehensweise bei unerwünschten Ereignissen

Ipilimumab



¹ irAE: immune-related adverse event; immunvermittelte Nebenwirkung

² Die Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

³ Aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden.

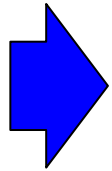
⁴ Weitere Behandlung mit Ipilimumab nach klinischen Gesichtspunkten abwägen.

Seltene Nebenwirkungen

- Nephropathie
- Myopathie/Myokarditis
- Sarkoidose
- Guillain-Barré Syndrom
- Neuropathie
- Hämophilie
- Uveitis
- Pancreatitis
- Toxische epidermale Nekrolyse
- DRESS
- Hauttoxizität
- Pyoderma gangraenosum
- ...

INHALT

1. Nebenwirkungen von Ipilimumab



2. Fallbeschreibungen

3. Schlußfolgerungen

Fall 1

„Die Guten“

Fall 2

„Die Bösen“

Fall 3

„Die Blinden“

Fall 4

„Die Lahmen“

Neben-
wirkung

Vitiligo/
Ekzem

Hepatitis
Nierenversagen

Taubheit/
Blindheit

Hypophysitis

Follow-up
Neben-
wirkung

andauernd

Multiorgan-
versagen

regredient

Hormon-
substitution

Clinical
Response

PR

PD

PR

SD

Erfassung der Nebenwirkungen

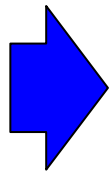
- Case Reports
- Register seltener Nebenwirkungen:
 - 13 deutsche Zentren (vor allem Ipilimumab-Referenzzentren)
 - 5 Zentren in der Schweiz, Österreich und Frankreich
 - Aktuell 122 Berichte

[illegible]

INHALT

1. Nebenwirkungen von Ipilimumab

2. Fallbeschreibungen



3. Schlußfolgerungen

Nebenwirkungs-Management

1. Sowohl Patient als auch alle behandelnden Ärzte müssen beim Auftreten von Symptomen an Ipilimumab-Nebenwirkungen denken.
2. Eine andere Ätiologie vermeintlich typischer Ipilimumab-Nebenwirkungen muß ausgeschlossen werden.
3. Immun-assoziierte Nebenwirkungen müssen prompt und ausreichend behandelt werden, je nach Ausprägung unter Fortführung der Ipilimumab-Therapie.

Offene Fragen

1. Wie sieht das Nebenwirkungsprofil in Kombinationstherapien z.B. mit Vemurafenib aus?
2. Unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil zwischen Anwendung im Stadium IV und adjuvanter Anwendung?
3. Korrelieren die immun-assoziierten Nebenwirkungen mit der Wirkung?
4. Gibt es Marker, die mit schweren Nebenwirkungen korrelieren (Polymorphismen)?

Herausforderungen

1. Ipilimumab ist ein wirksames Medikament. Einen Biomarker, um das Ansprechen vorherzusagen, gibt es jedoch derzeit nicht.
2. Auch Patienten, die nicht ansprechen, können Nebenwirkungen bekommen. Bei einer nichtkurativen Therapie muß dies abgewogen werden.
3. Hinsichtlich der Lebensqualität wurde bisher kein Zugewinn durch die Therapie mit Ipilimumab gezeigt.

Zusammenfassung

1. Nebenwirkungen müssen prompt erkannt, abgeklärt und behandelt werden.
2. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis moderat und bilden sich nach Behandlung vollständig zurück. Eine Unterbrechung der Behandlung ist insbesondere bei den häufigen Dermatitiden nicht notwendig.
3. Seltener sind die Nebenwirkungen schwer. Insbesondere komplexe Nebenwirkungen z.B. Hepatitiden und Hypophysitiden erfordern ein interdisziplinäres Vorgehen.

DANKE !

