

Ipilimumab: 30-Minuten-Infusion ist sicher

Ipilimumab kann als Infusion schneller verabreicht werden, als dies in der Fachinformation vorgesehen ist.

Ipilimumab ist mit 3 mg/kg als Infusion über 90 Minuten zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen, wobei bis zu 4 Infusionen (alle 3 Wochen) verabreicht werden. In klinischen Studien wurde der Wirkstoff aber auch mit 10 mg/kg als Infusion über 90 Minuten gegeben. Dabei wurde vermutlich bereits innerhalb der ersten 27 Minuten eine Dosis von 3 mg/kg erreicht. Daher wurde nun in einer Studie untersucht, ob es ausreichend und sicher ist, die reguläre Dosis von 3 mg/kg standardmäßig über 30 Minuten zu geben. Dazu wurde am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York zunächst die Inzidenz infusionsbedingter

Reaktionen (IRR) auf Ipilimumab retrospektiv bei 595 Patienten analysiert, die Infusionen mit Dosen von 3 oder 10 mg/kg über 90 Minuten erhalten hatten.

Die Gruppe mit der höheren Dosierung wies zwar eine höhere Rate an IRR auf als die Gruppe mit 3 mg/kg (4,3 vs. 2,2 %), allerdings war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,22$). Daher wurde angenommen, dass Ipilimumab auch über 30 Minuten sicher infundiert werden könne, was zu einer entsprechenden Änderung der Institutsleitlinien ab Oktober 2013 führte.

Die prospektive Untersuchung von 120 Patienten mit metastasiertem Melanom, die 30-Minuten-Infusionen von 3 mg/kg Ipilimumab erhielten, zeigte bei 5,8 % der Patienten IRR, und zwar alle bei der zweiten Infusion. Damit ist die Rate an IRR bei Ipilimumab-Infusionen über 30 Minuten zwar etwas höher als

bei 90-Minuten-Infusionen (2,2 %), der Unterschied war aber nur grenzwertig signifikant ($p = 0,06$).

6 dieser IRR waren vom Grad 2, 1 vom Grad 3. Allen 7 Patienten konnten die nachfolgenden Ipilimumab-Dosen sicher verabreicht werden, bei den meisten mit Diphenhydramin als Vormedikation. Beim Auftreten von IRR sollte die Infusion abgebrochen und eine geeignete Medikation (Antihistaminika, Kortikosteroide) angewendet werden.

Fazit: Die Infusion von Ipilimumab 3 mg/kg über 30 Minuten ist sicher, die Inzidenz von IRR liegt auf einem akzeptablen, niedrigen Niveau. Nach einer infusionsbedingten Reaktion können weitere Infusionen nach Vormedikation mit einem Antihistaminikum sicher verabreicht werden. *Judith Neumaier*

Momtaz P et al. Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3454-8.

Vismodegib bei Basalzellkarzinom verträglich

Vismodegib ist ein Hedgehog-Signalweg-Inhibitor, bisher zugelassen zur Therapie des fortgeschrittenen, nicht mehr operablen Basalzellkarzinoms. Die Sicherheit wurde jetzt in einer großen Studie untersucht.

Vismodegib ist der erste klinisch eingesetzte Vertreter der Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren und für die Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zugelassen. Der Signalweg spielt normalerweise nur während der Embryonalentwicklung eine Rolle, ist aber in Basalzellkarzinomen häufig aktiviert.

Um die Sicherheit dieses neuartigen „small molecules“ im klinischen Einsatz zu überprüfen, wurde die Studie STEVIE (SafeTy Events in VIsmodEgib) initiiert. Primäres Ziel war die Inzidenz von Nebenwirkungen. Einbezogen in die vorliegende Interimsanalyse wurden 499 Patienten, die 12 Monate oder länger

beobachtet wurden. Zum Analyse-Zeitpunkt war die Behandlung bei 80 % der Patienten beendet – bei 36 % wegen Nebenwirkungen, bei 14 % wegen Progress und bei 10 % auf eigenen Wunsch. Die mediane Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen. Bei 98 % der Patienten traten überwiegend in den ersten Monaten die bereits aus klinischen Studien bekannten Nebenwirkungen auf: Muskelspasmen (64 %), Alopezie (62 %), Geschmacksstörungen (22 %), Diarrhö (17 %), Übelkeit (16 %) und Fatigue (16 %). Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig, schwere Ereignisse zeigten sich bei 22 % der Patienten. 31 Patienten starben, davon 21 vermutlich aufgrund der Nebenwirkungen.

Fazit: Der neue Hedgehog-Signalweg-Inhibitor Vismodegib ist vergleichsweise gut verträglich. Die in der klinischen Routine ermittelten Nebenwirkungen entsprechen den aus klinischen Studien bekannten Daten. *Barbara Kreutzkamp*

Basset-Seguín N et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):729-36.

Tab. 1: Bestes Ansprechen auf die Behandlung mit Vismodegib (Auswahl)

Ansprechen	Alle Patienten (n = 482*)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC	Patienten mit metastasiertem BCC (n = 29)
komplettes Ansprechen	155 (32 %)	153 (34 %)	2 (7 %)
partielles Ansprechen	158 (33 %)	149 (33 %)	9 (31 %)
stabile Erkrankung	128 (27 %)	118 (26 %)	10 (34 %)

BCC = Basalzellkarzinom; *Patienten ohne histologisch bestätigte Erkrankung oder mit nicht messbarer Erkrankung ausgeschlossen