

Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms

Simone M. Goldinger

Einführung

Die Inzidenz des Melanoms ist in der Schweiz mit ungefähr 1700 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr eine der höchsten Europas [1]. In den vergangenen Jahrzehnten wurden keine bedeutenden Fortschritte in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erzielt, das Gesamtüberleben wurde durch die verfügbaren Therapien nicht verlängert [2]. Erst der immunmodulatorische Wirkstoff Ipilimumab zeigte zum ersten Mal einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasierendem Melanom [3]. Gemäss «Updated Swiss Guidelines for the Treatment and Follow-up of Cutaneous Melanoma» kann Ipilimumab bei vorbehandelten Melanompatienten erwogen werden, wenn eine systemische Behandlung angezeigt ist [4].

Wirkmechanismus

Aktivierete T-Zellen spielen bei der körpereigenen, immunvermittelten Abwehrreaktion gegen Tumorzellen eine wichtige Rolle [5]. Eine optimale T-Zell-Aktivierung erfordert zwei Signale: 1. Bindung von T-Zell-Rezeptoren an Tumor-assoziierte Antigene auf Antigen-präsentierenden Zellen; 2. Bindung von CD28-Oberflächenrezeptoren der T-Zellen an B7-Rezeptoren auf der Antigen-präsentierenden Zelle.

Die komplette Aktivierung resultiert in einer T-Zell-Proliferation und in der Freisetzung von Zytokinen, was eine Immunreaktion auslöst und verstärkt. Andererseits kann die T-Zell-vermittelte Reaktion gegen Tumorzellen auch via Cytotoxice T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) auf der T-Zell-Oberfläche gebremst werden [6–8].

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der CTLA-4 blockiert, die Downregulation der T-Zellen hemmt und so schliesslich die Immunantwort der T-Zellen gegen den Tumor verstärkt [3].

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Ipilimumab bei metastasierendem Melanom wurde in einer grossangelegten, randomisierten Phase-III-Studie mit 676 Patienten mit inoperablem Stadium-III- oder Stadium-IV-Melanom untersucht, die unter einer vorgängigen Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt hatten [9]. Die Patienten erhielten Ipilimumab in Kombination mit dem Peptidvakzin gp100 (n = 403), Ipilimumab allein (n = 138) oder gp100 allein (n = 136). Der primäre Endpunkt war das Gesamtüber-

leben. Bei Patienten unter Ipilimumab plus gp100 betrug das mediane Gesamtüberleben 10,0 Monate (95% CI, 8,5–11,5). Bei Patienten unter Ipilimumab allein lag es bei 10,1 Monaten (95% CI, 8,0–13,8) im Gegensatz zu 6,4 Monaten (95% CI, 5,5–8,7) bei Patienten unter gp100 allein. Die Hazard Ratio für Tod fiel signifikant zugunsten der Ipilimumab-haltigen Therapieregimes aus ($p \geq 0,003$). Zwischen den beiden Ipilimumab-Gruppen gab es keine Unterschiede im Gesamtüberleben. Eine weitere Phase-III-Studie, die den Einsatz von Ipilimumab in Kombination mit Dacarbazin bei behandlungsnaiven Patienten mit metastasierendem Melanom untersuchte, zeigte ebenfalls ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Dacarbazin plus Placebo [10]. Es gilt anzufügen, dass dieser First-Line-Ansatz von Swissmedic noch nicht zugelassen ist.

Spezifische behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkungen

Der besondere Wirkmechanismus von Ipilimumab ist mit immunvermittelten unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert, die ein spezifisches Management erfordern [11].

Andere Behandlungen

Vemurafenib ist eine weitere Substanz, die beim fortgeschrittenen Melanom zugelassen ist und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt hat [12]. Allerdings ist Vemurafenib nur bei Patienten mit einer nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation indiziert. Direkte Vergleichsdaten zwischen Ipilimumab und Vemurafenib sind nicht verfügbar. Die langanhaltende Wirkung von Ipilimumab auf die Gesamtüberlebenskurve wird allerdings erst vier bis sechs Monate nach Behandlungsbeginn sichtbar. Unter Vemurafenib weicht die Überlebenskurve von Beginn weg von derjenigen der Kontrollgruppe ab; dieser Effekt hält jedoch wegen der Resistenzbildung nicht dauerhaft an.

Verabreichung

Ipilimumab wird als Infusion in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen bis zu vier Mal verabreicht (Induktion) [11]. Patienten mit Progression, die im Rahmen der Induktion partielles Ansprechen, komplettes Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung

Die Autorin hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

während mindestens drei Monaten gezeigt haben, qualifizieren sich für eine erneute Behandlung mit Ipilimumab (Reinduktion). Diese verläuft nach dem gleichen Schema wie die Induktion.

Zulassungsinformation

Ipilimumab ist zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben [11].

Behandlungskosten

Bei einem Patienten mit 80 kg Körpergewicht belaufen sich die Kosten für eine Ipilimumab-Infusion auf etwa 27 000.– Schweizer Franken [11].

Korrespondenz:

Dr. med. Simone M. Goldinger
University Hospital Zurich
Gloriastrasse 31
CH-8091 Zürich
[simone.goldinger\[at\]usz.ch](mailto:simone.goldinger[at]usz.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Korrigendum

In der Ausgabe 27/28-2012 des SMF hat sich beim Artikel «Neue Klassifikationskriterien für Frühdiagnostik und Frühtherapie der rheumatischen Arthritis» ein Fehler eingeschlichen. Der auf dem Foto abgebildete Autor ist Dr. Christoph Boller, nicht Prof. Burkhard Möller. Wir bitten die beiden Autoren um Entschuldigung.



Prof. Burkhard
Möller



Christoph Boller