

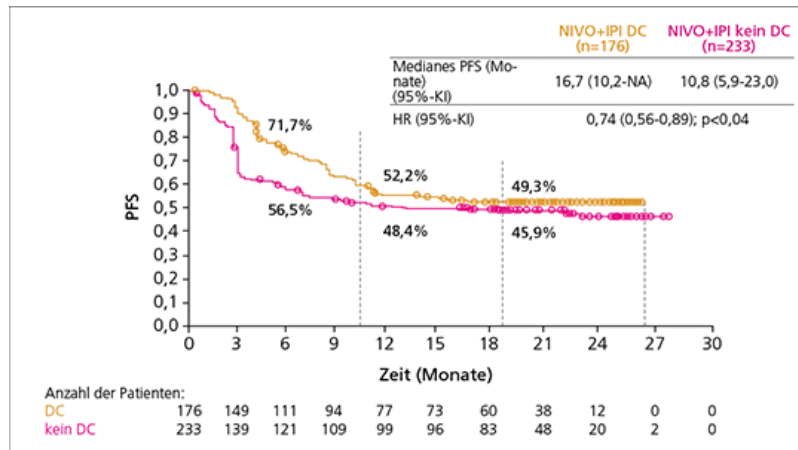
18. Oktober 2016

Fortgeschrittenes Melanom: Von der Mono- zur Kombinationstherapie

Auf dem diesjährigen ADO-Kongress wurden im Rahmen eines Satellitensymposiums Therapieoptionen des malignen Melanoms mit Checkpoint-Inhibitoren diskutiert. Besondere Aufmerksamkeit verdiente dabei eine Analyse der CheckMate-Studien 067 und 069, deren Ergebnisse zeigten, dass Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab abgebrochen hatten, sich in einem günstigeren Tumorstadium befanden als Patienten, die die Therapie fortführten.

Die CheckMate 069-Studie hat mit einer Ansprechrates von 59% erste Signale über die Effektivität der Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab gegeben. „Wenn wir das 2-Jahres-Überleben betrachten, dann haben wir hier mit 64% der Patienten unter Kombinationstherapie zum ersten Mal die 60%-Marke geknackt“, so Prof. Dr. Ralf Gutzmer, Hannover. Auch die Ipilimumab-Monotherapie schnitt mit einer Ansprechrates von 54% erstaunlich gut ab. „Dies könnte auch an den Nachfolgetherapien liegen, da wir nicht nur eine Therapie isoliert betrachten können“, erläuterte Gutzmer. Durch diesen massiven Eingriff in das Immunsystem wird allerdings nicht nur die Effektivität der Therapie erhöht, sondern auch die Nebenwirkungen, erklärte Gutzmer. 56% davon sind Nebenwirkungen vom Grad 3/4 und daher brechen knapp 33% die Therapie ab, etwa 80% davon wegen gastrointestinaler Probleme wie z.B. Kolitis und Diarrhoe. „Hier stellt sich natürlich die Frage, ob diese Patienten auf die Therapie ansprechen, selbst wenn sie diese abbrechen mussten“, so Gutzmer. Hierzu lieferte eine Analyse der zusammengefassten Patientendaten der CheckMate 067- und 069-Studien, die erstmals auf dem diesjährigen EADO-Kongress vorgestellt wurde, sehr interessante Ergebnisse. Ein Vergleich von Patienten, die die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab abbrechen mussten (n=176) mit denen, die die Therapie nicht abbrechen (n=233), zeigte bei Therapieabbruchern ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 16,7 Monaten, während das PFS bei Patienten unter Therapie 10,8 Monate betrug (Abb. 1) (1). Patienten, die die Therapie abgebrochen hatten, waren demzufolge in einem günstigeren Tumorstadium als Patienten, die die Therapie fortführten. Derzeit lässt sich noch nicht beantworten, ob Patienten in einem günstigeren Stadium mehr Nebenwirkungen bekommen oder ob die Therapie in diesen Fällen besser wirkt, schloss Gutzmer.

Abb. 1: PFS von Patienten, die die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen (DC) und Patienten, die die Therapie fortführten (kein DC) (mod. nach (1)).



„Unabhängig von den verschiedenen therapeutischen Optionen, die wir heute haben, ist das Laktatdehydrogenase(LDH)-Level nach wie vor ein starker prognostischer Parameter“, erklärte Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Essen. Unter einer Kombinationstherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib haben beispielsweise Patienten mit einem normalen LDH-Level einen klaren Vorteil im 3-Jahres-Gesamtüberleben gegenüber Patienten, die ein hohes LDH-Level aufweisen (54% vs. 25%) (2). Hinsichtlich der PD-L1-Expression gibt es eine klare Assoziation mit der Ansprechrate und dem PFS, und erste Studien zeigen auch einen Zusammenhang im Hinblick auf das Gesamtüberleben.

Bei Hirnmetastasen ist eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren wirksam, allerdings sollte die Behandlung so früh wie möglich, d.h. bei noch asymptomatischen Patienten, erfolgen, erläuterte Dr. Peter Mohr, Buxtehude. Derzeit bestünden noch massive Datenlücken über die Kombinationstherapie Ipilimumab und Nivolumab bei Hirnmetastasen, auch was die Nebenwirkungen im Hirn, z.B. die Entstehung von Ödemen, anbelangt. Zudem sei die Datenlage zum Langzeitverhalten von Hirnmetastasen derzeit noch nicht ausreichend. „Wir haben heutzutage eine ganze Reihe an Möglichkeiten, um Patienten mit metastasiertem malignen Melanom zu behandeln. Die Situation hat sich in den letzten Jahren maßgeblich verändert und wird sich noch weiter verändern“, fasste Mohr zusammen.

ma

Quelle: Satellitensymposium „Der I-O-Ansatz im fortgeschrittenen Melanom – von der Mono- zur Kombinationstherapie“, im Rahmen des 26. Deutschen Hautkrebskongresses, 22.09.2016, Dresden; Veranstalter: Bristol-Myers Squibb

Literatur:

- (1) Schadendorf D et al. EADO-Kongress, Wien 2016.
- (2) Flathery K et al. ASCO Annual Meeting, Abstract 9502.