

Interview mit Dr. Peter Mohr, Buxtehude.

31. Juli 2015

Immunonkologie und deren Einführung in die Praxis

Auf dem diesjährigen Jahreskongress der ASCO wurden wieder zahlreiche Studien aus dem Bereich der Immunonkologie mit Checkpoint-Inhibitoren vorgestellt. Dr. Peter Mohr, Chefarzt an der Klinik für Dermatologie der Elbe Kliniken in Buxtehude, sprach darüber, was inzwischen in der Klinik angekommen ist, womit in Kürze zu die Praxis verändern wird.



JOURNAL ONKOLOGIE: Herr Dr. Mohr, was ist inzwischen in der Klinik etabliert

und womit ist bald zu rechnen?

Mohr: Zugelassen ist beim metastasierten malignen Melanom der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab. Inzwischen liegen die 5-Jahres-Überlebensdaten von über 1.800 Patienten vor und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 20%. Dies stellt einen deutlichen Sprung gegenüber der Chemotherapie dar, mit der im Stadium IV des metastasierten Melanoms eine 5-Jahres-Überlebensrate von 2-8% erreicht wird. Gerade im Hinblick auf das Langzeitüberleben ist die Immunonkologie der Durchbruch.

Dieses Jahr wurden vornehmlich Daten zu den PD-1-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab vorgestellt. Hier gibt es zwei wichtige und sehr gute Botschaften:

1. Pembrolizumab und Nivolumab wirken auch nach Ipilimumab – also bei Patienten, die Ipilimumab-refraktär sind und einen Progress unter Ipilimumab erlitten haben.
2. Mit beiden Checkpoint-Inhibitoren liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei ca. 70% im Vergleich zu 20-40% unter DTIC.

Nivolumab wurde als erster PD-1-Inhibitor vor kurzem in Europa zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen, unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus. Auch für Pembrolizumab rechnen wir mit einer baldigen Zulassung.

JOURNAL ONKOLOGIE: Hat die Chemotherapie überhaupt noch einen Stellenwert in der Therapie des metastasierten Melanoms?

Mohr: Man kann ganz klar sagen, dass die Chemotherapie keinen Platz mehr in der Firstline und auch nicht mehr in der Secondline hat, sondern nur noch einen Stellenwert in der Last-Line. Denn für Patienten mit einer BRAF-Mutation, deren Anteil bei 40-50% liegt, stehen auch noch die BRAF-Inhibitoren zur Verfügung. Die Diskussion fokussiert sich im Moment darauf, ob Patienten mit einer BRAF-Mutation zuerst einen BRAF-Inhibitor oder zuerst eine Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern erhalten sollen.

JOURNAL ONKOLOGIE: Welche Reihenfolge würde in Ihren Augen mehr Sinn machen?

Mohr: BRAF-mutierte Patienten, die symptomatisch sind, sollten meines Erachtens zunächst einen BRAF-Inhibitor bekommen oder sogar eine Kombination aus BRAF- plus MEK-Inhibitor, um die Tumorlast zu reduzieren. Die Kombination ist zwar noch nicht zugelassen, kann aber schon im Rahmen von zwei verschiedenen Compassionate Use Programmen eingesetzt werden. Die Daten aus der Studie Combi-d, die auf dem ASCO vorgestellt wurden, waren sehr überzeugend. Das mediane Gesamtüberleben liegt für die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren bei 25 bis etwa 28 Monaten und das sind die besten Gesamtüberlebensdaten, die beim metastasierten Melanom jemals erzielt wurden. Wir erwarten die Zulassung der MEK-Inhibitoren bis Ende dieses oder Anfang nächsten Jahres.

Exzellente Daten gab es auch aus den Studien Checkmate-67 und -69 zu den Kombinationen mit Nivolumab plus Ipilimumab. Es konnten Remissionsraten von etwa 60% erzielt werden mit kompletten Remissionsraten von ca. 22%. Auch das progressionsfreie Überleben ist langanhaltend. Ich bin sehr gespannt auf die Langzeitüberlebensdaten. Landmarkanalysen nach einem Jahr weisen darauf hin, dass die Remissionsraten mit der Kombination noch höher liegen als mit Nivolumab alleine. Ein wichtiger Punkt scheint auch zu sein, dass die Kombination unabhängiger vom PD-L1-Status des Tumors ist als die Monotherapie mit Nivolumab.

JOURNAL ONKOLOGIE: Der PD-L1-Status spielt also doch keine Rolle?

Mohr: Die Diskussionen darüber sind noch nicht abgeschlossen. Es gibt verschiedene Systeme zur Evaluation des PD-L1-Status. Ein System zeigt mehr oder weniger als 5% Tumorzellen, die PD-L1 tragen und das andere System mehr oder weniger als 1%. Die Daten sind noch nicht einheitlich. Die PD-L1-Bestimmung ist in der Praxis auch noch nicht angekommen. Man kann aber auf alle Fälle sagen, dass auch Patienten, die PD-L1-negativ sind, von Nivolumab und Pembrolizumab profitieren können.

JOURNAL ONKOLOGIE: Welche Secondline-Therapien stehen für nicht BRAF-mutierte Patienten zur Verfügung?

Mohr: Für die Secondline von nicht BRAF-mutierten Patienten (nach einer Therapie mit einem PD-1-Inhibitor) sind Ipilimumab oder Chemotherapie eine Option. Nach den Langzeitüberlebensdaten ist eine Therapie mit Ipilimumab

sinnvoller. Auch Patienten, die zuvor schon mit Ipilimumab behandelt wurden und darauf angesprochen hatten, können noch einmal auf eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab ansprechen. Nach Einzelfallberichten sprechen Patienten auch auf ein Re-Treatment mit Ipilimumab an.

JOURNAL ONKOLOGIE: Worauf ist bei der Therapie mit PD-1-Inhibitoren zu achten?

Mohr: Die PD-1-Inhibitoren sind gut verträglich. Nebenwirkungen von Grad 3-4 treten nur bei etwa 10% der Patienten auf. Das heißt andererseits aber auch, dass man als Arzt um so mehr aufpassen und eine gute Arzt-Patienten-Beziehung herstellen muss. Die Nebenwirkungen sind zwar sehr viel seltener als mit Ipilimumab, doch wenn sie auftreten, dann können sie sehr gravierend sein.

Nebenwirkungen können im Bereich des Gastrointestinaltrakts auftreten. Diese sind noch leicht zu erkennen. Immunhepatitiden hingegen sind schwer zu sehen, insbesondere bei Patienten mit Lebermetastasen. Dann gibt es endokrine Nebenwirkungen im Bereich der Schilddrüse mit Hypo- und Hyperthyreose sowie Hypophysitiden, die sonst sehr selten sind. Endokrine Nebenwirkungen erkennt man nur daran, dass es dem Patienten schlecht geht und das kann natürlich auch Zeichen eines Tumorprogresses sein, so dass man hier sehr aufmerksam sein muss. Bei der Hypophysitis ist der Hormon-ausfall in der Regel nicht reversibel, so dass die Patienten lebenslang substituiert werden müssen.

JOURNAL ONKOLOGIE: Es sind also eine ganze Reihe neuer Substanzen und Therapiemöglichkeiten zu erwarten. Was wird wichtig für die Therapieentscheidungen im klinischen Alltag werden?

Mohr: Ich halte es für wichtig, dass Therapieentscheidungen in einem Tumorboard getätigt werden oder unter Einbeziehung von Hautkrebszentren, weil die Therapie des metastasierenden malignen Melanoms mit den zusätzlichen Optionen Chirurgie und Strahlentherapie so komplex wird, dass dies einer interdisziplinären Entscheidung bedarf.

Vor allem wegen der Nebenwirkung der neuen Substanzen ist der Aufbau einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Endokrinologen, Gastroenterologen und Dermatologen notwendig. Wir brauchen ganz andere Netzwerke. Denn die Patienten leben immer länger und es treten andere Nebenwirkungen auf. Wir müssen viel Neues dazu lernen und die Lernkurve muss steil sein.

Auf den Hautkrebskongressen schulen wir bereits die Ärzte. Jetzt müssen wir auch die Pflegekräfte im Bereich Immunonkologie schulen. In den nächsten 1-2 Jahren haben wir in vielen Entitäten mit Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren zu rechnen. Auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung wurden Daten zu 12 Tumorentitäten vorgestellt, die alle sehr positiv aussehen. Da es eine Zulassung beim Melanom schon gibt, erwarten wir in der Lastline-Therapie von anderen Tumoren eine ganze Reihe von Anträgen aus dem Bereich off-label use.

JOURNAL ONKOLOGIE: Was werden die zukünftigen Entwicklungen sein?

Mohr: Für die Zukunft wären Kombinationen von Immuncheckpoint-Inhibitoren ganz wichtig. Eine Renaissance

wird die Vakzinierung in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erleben – z.B. die Kombinationen mit CAR-T, T-VEC und mit den TiLs (Tumorinfiltrierenden Lymphozyten). Dies alles führt natürlich dazu, dass wir in der Onkologie immer mehr gefordert werden. Die Patienten überleben länger und müssen länger betreut werden. Im ärztlichen Bereich werden deutlich mehr Ressourcen benötigt werden.

Vielen Dank für das Gespräch!