

## Malignes Melanom

# Gegen PD1 gerichtete Therapie als letzte Hoffnung?

Mit dem CTL4-Inhibitor Ipilimumab sowie den MEK- und BRAF-Inhibitoren hat sich das progressionsfreie Überleben beim fortgeschrittenen Melanom deutlich verbessert. Wenn diese Therapie versagt, könnten sog. Anti-PD1-Antikörper (Programmed Death Receptor 1, PD1) das Überleben verlängern. Lancet 2014; 384: 1109–1117

In der randomisierten Studie von C. Robert et al. wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Pembrolizumab in einer Dosis von 2 mg/kg oder 10 mg/kg i.v. alle 3 Wochen bei 173 Patienten mit einem Ipilimumab-refraktären fortgeschrittenen Melanom untersucht. Patienten mit einer BRAF-Mutation (n=31) mussten zuvor auch mit einem MEK- oder BRAF-Inhibitor behandelt worden sein. Die Behandlung mit Pembrolizumab sollte bis zum Progress, der nicht tolerierbaren Toxizität oder der Rücknahme des Einverständnisses des Patienten erfolgen. Das Ansprechen wurde zentral und unabhängig nach den RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) beurteilt.

## Anhaltendes Ansprechen bei günstigem Sicherheitsprofil

Im Rahmen der Studie erhielten 89 Patienten Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg und 84 in einer Dosis von 10 mg/kg i.v. Die mediane Beobachtungszeit betrug 8 Monate, alle Patienten wurden mindestens 6 Monate beobachtet. Zum Zeitpunkt der Analyse erhielten noch 42% der Patienten die Behandlung. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war ein Progress (34%). Die Gesamtansprechrate (ORR, primärer Endpunkt, definiert als bestes Ansprechen mit bestätigtem kompletten oder partiellen Ansprechen) betrug bei beiden Dosierungen 26%: 21 von 81 Patienten der Niedrigdosis- und

20 von 76 Patienten der Hochdosis-Gruppe sprachen auf die Therapie an (95%-Konfidenzintervall -14 bis 13; p=0,96). Deutlich mehr (73% der 2-mg- und 68% der 10-mg-Gruppe) wiesen eine Reduktion der Zieltumorgröße auf. Ein Ansprechen trat im Mittel nach 12 Wochen auf, konnte in einigen Fällen aber auch noch bis zur 36. Behandlungswoche auftreten. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag in der Niedrigdosis- bei 58%, in der Hochdosis-Gruppe bei 63%.

Die Behandlung wurde gut vertragen, es kam zu keinen behandlungsbedingten Todesfällen und die Sicherheitsprofile der Dosierungen waren ähnlich. Am häufigsten trat Fatigue auf (33% im 2-mg- und 37% im 10-mg-Arm), gefolgt von Pruritus (26 vs. 19%) und Hautausschlägen (18 vs. 18%). Die einzige Nebenwirkung des Grads 3 oder 4, die bei mehr als einem Patienten beobachtet wurde, war eine Fatigue des 3. Grads bei 3 Patienten des 2-mg-Arms.

## Fazit

Die Ergebnisse der Phase-I-Studie deuten darauf hin, dass Pembrolizumab in beiden Dosierungen eine wirksame und sicherere Option für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sein kann, für die nach Ausschöpfen aller verfügbaren Therapien kaum mehr wirksame Behandlungen zur Verfügung stehen.

Friederike Klein, München

## Psychische Probleme

## Jeder Dritte Hautkranke ist betroffen

Hauterkrankungen wie Neurodermitis oder Schuppenflechte sind zu Volkskrankheiten geworden. Meistens sind die Leiden genetisch veranlagt. Doch darüber, ob und wann sie ausbrechen, entscheiden viele Faktoren – vor allem auch die psychische Verfassung. Dies belegt eine neue europäische Studie, in der die Wissenschaftler um F. Dalgard in 13 Staaten insgesamt rund 3600 Menschen mit Hautkrankheiten befragt und untersucht haben. Die Studie, die im Dezember vorab online im Journal of Investigative Dermatology veröffentlicht wurde, kam zu dem Ergebnis, dass 29% der Hautkranken gleichzeitig auch an einer psychischen Erkrankung litten. Zum Vergleich: In der Kontrollgruppe (n=1400) lag dieser Anteil bei nur 16%. Die Forscher stellten außerdem fest, dass der Anteil an

Menschen mit Depressionen unter den Hautkranken mehr als doppelt so hoch war, und Angsterkrankungen oder Suizidgedanken 1,5-mal so häufig vorkamen wie in der Kontrollgruppe.

## „Überdruckventil“ der Seele

„Wenn eine Hauterkrankung auf psychische Probleme zurückgeht, ist die Behandlung nur adäquat, wenn die psychischen Probleme erkannt und mitbehandelt werden“, sagt Prof. U. Gieler von der Universitätshautklinik in Gießen, der maßgeblich an der Studie beteiligt war. Vor allem bei allergischen Hauterkrankungen gebe es zunehmend Hinweise auf seelische Ursachen. „Neurodermitis kann

sich durch belastenden Stress verschlimmern, unterdrückte Wut in Nesselsucht äußern“, erläutert Gieler. Ursache sind höchstwahrscheinlich Neuropeptide. Diese könnten durch die Nervenbahnen bis zu den Organen gelangen und dort Entzündungen verstärken.

„Gerade die Haut reagiert häufig als Überdruckventil der Seele“, sagt Gieler. In der deutschen Leitlinie Allergieprävention, an der Gieler als Experte der DGPM mitarbeitete, findet sich seit diesem Jahr erstmals der Bezug zu psychischen Leiden: Schwere Lebensereignisse, wie die Trennung der Eltern oder der Tod eines Elternteils, in der Schwangerschaft oder in der frühen Kindheit, erhöhen das Risiko für spätere allergische Erkrankungen bei Kindern.

Nach einer Mitteilung der AG der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Frankfurt a. M.