

## Malignes Melanom

## CTLA-4- und PD-1-Blockade kombinieren

**PD-1-Inhibitoren verbessern die Therapie des inoperablen metastasierten Melanoms und haben ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab erhöht die Effektivität, aber auch die Zahl und Schwere von Nebenwirkungen.**

Die Immunonkologie hat die Tür zu neuen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen malignen Melanom weit geöffnet. Nach dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab<sup>1</sup> ist die Entwicklung von PD-1-Inhibitoren ein weiterer Schritt. Erreichen lässt sich mit Nivolumab<sup>2</sup> ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 6,9 Monaten. Der nächste Schritt ist die Kombination von PD-1-Blockade und CTLA-4-Blockade, so Prof. Ralf Gutzmer, Hannover, auf dem Hautkrebskongress<sup>3</sup>. Er präsentierte mit Checkmate 067 und Checkmate 069 2 Studien, die die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab auf den Prüfstand stellen. In Checkmate 067<sup>4</sup> erhielten 945 Patienten 1:1:1 randomisiert entweder die Kombination oder Ipilimumab bzw. Ni-

volumab als Monotherapie. Es zeigte sich ein klarer Vorteil für das Duo mit einem medianen PFS von 11,5 Monaten (Nivolumab: 6,9 Monate, Ipilimumab: 2,9 Monate) und einer Gesamtansprechrate (ORR) von 57% (43% bzw. 19%). Gutzmer betonte zudem die sehr gute Rate an Komplettermissionen mit 11,5%.

## Nebenwirkungen vor allem in den ersten Wochen

Die kombinierte Therapie erhöht die Rate der Medikamenten-abhängigen Nebenwirkungen von Grad 3 bis 4 auf 55% (Nivolumab: 16,3%, Ipilimumab: 37,3%). Ähnliche Ergebnisse ergab Checkmate 069<sup>5</sup>, die die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab mit Plazebo/Ipilimumab 2:1 randomisiert bei 142 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom verglich. Unter der Kombination lag die ORR, der primäre Endpunkt, bei 61% gegenüber 11%. Die meisten Patienten sprachen schon sehr früh auf die Behandlung an. Das PFS, unter Ipilimumab bei 4,4 Mo-

naten, war unter der Kombination noch nicht erreicht. Der Blick auf Nebenwirkungen Grad 2–4 zeigt, dass unter der Kombinationstherapie die Anzahl der betroffenen Organe steigt. Aber etwa 80% der Nebenwirkungen bilden sich in den ersten Wochen zurück. „Das ist in den Griff zu bekommen“, so die Einschätzung von Gutzmer. Als Aufgaben für die Zukunft sieht er neben dem Nebenwirkungsmanagement die Suche nach prädiktiven Markern sowie die Untersuchung weiterer Therapieregimes und Kombination und die Prüfung der immunonkologischen Ansätze in der Adjuvans.

*Dr. Beate Fessler, München*

<sup>1</sup> Yervoy®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München

<sup>2</sup> Opdivo®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München

<sup>3</sup> Satellitensymposium „Die Wahl der optimalen Therapiesequenz – die Rolle der Immunonkologie in der Therapie des malignen Melanoms“ im Rahmen des 25. Deutschen Hautkrebskongresses, September 2015, München, Veranstalter: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

<sup>4</sup> Larkin J et al. N Engl J Med 2015; 373: 23–34

<sup>5</sup> Hodi FS et al. ASCO Annual Meeting, 2015, Abstract 9004

## Aktinische Keratosen

## Progression zum Plattenepithelkarzinom verhindern

**Aktinische Keratosen sind Präkanzerosen, aus denen sich ein invasives Plattenepithelkarzinom entwickeln kann. Bei multiplen Läsionen oder Feldkanzerisierung wird Ingenolmebutat<sup>1</sup> von einer aktuellen S3-Leitlinie empfohlen.**

Aktinische Keratosen (AK) können sich zu einem Plattenepithelkarzinom entwickeln. Die Progression kann über den klassischen Transformationsweg in Sinne einer sequenziellen Progression laufen, aber auch über einen raschen, differenziellen Transformationsweg. Alle aktinischen Läsionen sind demnach unabhängig vom Ausmaß der Neoplasie in der Epidermis als potenziell invasiv zu betrachten. Das Risiko für ein Plattenepithelkarzinom ist bei sechs bis 10 AK-Läsionen um das 4-fache, bei mehr AK-Läsionen um das 11-fache erhöht. Die mittlere Zeitdauer für die Progression liegt zwischen 21 und 28 Monaten. Das Risikoprofil im Einzelfall lasse sich aber nur schlecht abschätzen, so Prof.

Thomas Dirschka, Wuppertal, auf dem Hautkrebskongress<sup>2</sup>. Aus seiner Sicht muss das ganze Feld behandelt werden, um auch die rasch progredienten Läsionen zu erfassen.

## Rasche Therapie – langfristige Abheilung

Mit Ingenolmebutat steht eine effektive Therapieoption zur Verfügung, die langfristig wirkt, wie Dirschka anhand von Follow-up-Daten über 12 Monate erläuterte<sup>3</sup>. Nachbeobachtet wurden Patienten nach vollständiger Abheilung von AK-Läsionen nach Ingenolmebutat-Therapie im Gesicht oder der Kopfhaut bzw. am Stamm oder den Extremitäten. Bei 46% bzw. 44% der Patienten waren die Läsionen auch noch nach 12 Monaten vollständig abgeheilt. Die prozentuale Läsionsreduktion im Behandlungsfeld lag bei 87,3% bzw. 86,6%, entsprechend einer Rezidivrate von 13%. Die durchschnittliche Zeit bis

zum Wiederauftreten von Läsionen im Feld lag bei 365 beziehungsweise 274 Tagen. „Für die Mehrzahl der Patienten bedeutet das: 12 Monate nach initialer Abheilung im Behandlungsfeld weniger als eine AK-Läsion“, fasste er zusammen. Auch die sequenzielle Gabe von Ingenolmebutat nach Kryotherapie ist der alleinigen Kryotherapie überlegen. Dies betrifft eine bessere Abheilung und ein selteneres Auftreten von neuen Läsionen. Die aktuelle S3-Leitlinie der International League of Dermatological Societies und des European Dermatology Forum gibt eine starke Empfehlung für Ingenolmebutat bei multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung. Betont wird auch die kurze Behandlungsdauer von 2 bzw. 3 Tagen, bei der von einer überlegenen Adhärenz ausgegangen werden könne.

*Dr. Beate Fessler, München*

<sup>1</sup> Picato®, Leo Pharma GmbH, Neu-Isenburg

<sup>2</sup> Satellitensymposium „Läsionsgerichtete Therapie aktinischer Keratosen – noch zeitgemäß oder obsolet?“ im Rahmen des 25. Deutschen Hautkrebskongresses, September 2015, München, Veranstalter: Leo Pharma GmbH

<sup>3</sup> Lebwohl M et al. JAMA Dermatol 2013; 149: 666–670