PD Dr. Bastian Schilling
bastian.schilling@uk-essen.de

Liebe Leserin, lieber Leser,

erfreulicherweise ist es in den letzten 5 Jahren zu erheblichen Innovationen in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms gekommen. Dabei sind die sogenannten Immun-Checkpoint-Blocker – also Moleküle, die die Antitumorimmunität induzieren und/oder verstärken können – von großem klinischem Interesse. Aus dieser Substanzklasse stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms Ipilimumab, ein Anti-CTLA-4-Antikörper, und seit Ende Juni 2015 nun auch der erste Anti-PD-1-Antikörper, Nivolumab, zur Verfügung; sie sind jeweils als Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Die Zulassung eines weiteren Anti-PD-1-Antikörpers, Pembrolizumab, wird erwartet. Über das Melanom hinaus konnte für die PD-1-Blockade eine Wirksamkeit in weiteren soliden und nichtsoliden malignen Tumoren gezeigt werden.

Der in dieser Ausgabe des KARGER KOMPASS DERMATOLOGIE enthaltene Übersichtsartikel von Romano und Michielin gibt einen präzisen Einblick in die Wirkungsweise der Immun-Checkpoint-Blockade und beleuchtet zudem auch die zielgerichtete Therapie bei Melanompatienten mit Nachweis der Mutation V600E in BRAF (deutsche Übersetzung siehe S. 65). Auch wenn die PD-1-Blockade in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Ansprechrate Ipilimumab überlegen ist, muss bedacht werden, dass Ipilimumab nachweislich zu langfristigem Ansprechen und Überleben bei Melanompatienten führen kann. Für die PD-1-Blockade fehlen diese langfristigen Daten aktuell noch. Dass die Blockade von CTLA-4

ebenfalls eine signifikante Tumorregression verursachen kann, zeigt eindrücklich der Fallbericht von Spethmann et al. (deutsche Übersetzung siehe S. 99). Die Entwicklung im Bereich der Immun-Checkpoint-Blockade schreitet nun jedoch kurz nach der Zulassung des ersten PD-1-Antikörpers weiter voran. Auf dem ASCO in Chicago wurden jüngst auch Daten zur Kombination von Ipilimumab und Nivolumab (CA209-067) vorgestellt und publiziert [1]. Diese scheint in Bezug auf die Ansprechrate und das PFS der jeweiligen Monotherapie überlegen, führt jedoch auch bei mehr als 50% der behandelten Patienten zu schweren Nebenwirkungen. Solche können aber auch unter der Monotherapie mit Ipilimumab auftreten, wie der Fallbericht von O’Kane et al. deutlich macht (deutsche Übersetzung siehe S. 94). Das Auftreten solcher Nebenwirkungen ist insbesondere von Interesse, da translationale Biomarkeranalysen im Rahmen der Studie CA209-067 darauf hindeuten, dass bei Patienten, bei denen mindestens 1% der Tumorzellen PD-L1 exprimieren, eine Monotherapie mit Nivolumab ausreichend ist, die mit den wenigsten hochgradigen Nebenwirkungen einhergeht. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob diese Erkenntnis weiterhin Bestand hat, wenn Daten zum Gesamtüberleben verfügbar sein werden. Translationale Studien haben zudem dazu geführt, die Wirkmechanismen der Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockern besser zu verstehen. So konnte das Labor von T. Ribas [2] zeigen, dass die PD-1-Blockade dann zur Remission führte, wenn in den Metastasen der behandelten

Patienten CD8⁺ T-Zellen sowie eine PD-L1-Expression auf den Tumorzellen zu finden war. Dies stützt die Annahme, dass eine bereits vor der Therapie vorhandene Immunantwort gegen den Tumor die Wirkung begünstigt oder vielleicht sogar Voraussetzung ist. Wenn keine spezifische Immunantwort vorhanden ist, scheint diese durch die zusätzliche Blockade von CTLA-4 induziert zu werden, wie es im Mausmodell gezeigt wurde [3]. Eine Personalisierung der Immun-Checkpoint-Blockade erscheint damit möglich, muss aber in prospektiven Studien weiter untersucht werden, um Nebenwirkungen und Kosten zu reduzieren

und gleichzeitig die optimale Wirksamkeit zu erhalten. Es bleibt abzuwarten, wie sich die PD-1- und CTLA-4-Blockade sowie deren Kombination bei Vorliegen langfristiger Studiendaten in das Portfolio der Melanomtherapie einordnen und welche neuen, bereits in der frühen klinischen Prüfung befindlichen Immunonkologika in Zukunft als Therapieoption zur Verfügung stehen werden.

Neben dem Schwerpunkt «Immunonkologie» haben die Experten für die vorliegende Ausgabe eine facettenreiche Auswahl an interessanten weiteren Themen getroffen. Außerdem erwartet Sie in diesem Heft die

neue Rubrik «Steckbrief Forschung», in der ein preisgekrönter Nachwuchsforscher vorgestellt und mit Blick auf die praktische Relevanz seiner Arbeit interviewt wird (siehe S. 93). Mit diesem Ausblick wünsche ich Ihnen eine informative und spannende Spätsommerlektüre.

Ihr

Referenzen

- 1 Larkin J, et al: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373:23–34.
- 2 Tumei PC, et al: PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature 2014;515:568–571.
- 3 Gubin MM, et al: Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. Nature 2014;515:577–581.