Checkpoint-Inhibitor trotz Autoimmunerkrankung

Fortgeschrittene Melanome können unter besonderen Kautelen offenbar auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab behandelt werden. In einer retrospektiven Fallserie waren immunbezogene Nebenwirkungen und/oder Verschlechterungen der Grunderkrankung zwar häufig, aber meistens gut zu beherrschen.

Das auf T-Zellen exprimierte Antigen CTLA-4 ist entscheidend daran beteiligt, dass die Toleranz gegenüber Selbstantigenen in der Peripherie erhalten bleibt. Wird diese Kontrolle durch das Medikament Ipilimumab ausgeschaltet, hat das den angestrebten Effekt, dass die T-Zell-Reaktion gegen Tumorzellen verstärkt wird – was sich bei fortgeschrittenen Melanomen in einem verlängerten Überleben niederschlägt. Da aber gesundes Gewebe ebenfalls zum Ziel des Immunsystems werden kann, resultieren aus dem Wirkmechanismus auch die unerwünschten Effekte der Therapie wie Kolitis, Hepatitis, Dermatitis oder Hypophysitis. Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind daher aus klinischen Studien mit dem CTLA-4-Inhibitor ausgeschlossen. Aus Angst vor immunbezogenen Nebenwirkungen und Exazerbationen der Grunderkrankung erhalten diese Patienten auch im Alltag nur selten Ipilimumab zur Therapie eines fortgeschrittenen Melanoms. Ärzte aus den USA haben sich jetzt einige dieser Patienten rückblickend angesehen.

Dazu werteten sie die Daten von 30 Patienten im Alter zwischen 30 und 80 Jahren aus. Diese litten an Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis (RA, sechs Patienten), Psoriasis (fünf), chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (sechs), systemischem Lupus erythematoses (zwei), multipler Sklerose (zwei) und Autoimmun-Thyreoiditis (zwei). 13 Patienten standen deswegen zu Beginn der Ipilimumabtherapie unter immunsuppressiver Behandlung, meistens mit niedrig dosiertem Prednison oder Hydroxychloroquin.

Exazerbationen der Autoimmunerkrankung wurden bei acht Patienten (27 %) beobachtet. Sie traten innerhalb von drei Tagen bis sieben Monaten nach Beginn der Ipilimumabtherapie auf. Alle

konnten mit systemischem erfolgreich behandelt werden.

Durch Ipilimumab induzierte immunoassoziierte Nebenwirkungen vom Grad 3–5 betrafen zehn Patienten (33 %), diese Quote liegt nicht höher als in klinischen Studien. Bei sieben Patienten waren die Nebenwirkungen durch ein Kortikosteroid reversibel, zwei benötigten Infliximab. Eine Autoimmunkolitis bei einem Psoriasispatienten endete allerdings tödlich, vermutlich weil der Betroffene erst nach einer Woche wegen Diarrhö einen Arzt aufsuchte. 10 % der Patienten erfuhren sowohl eine Verschlechterung der Autoimmunerkrankung als auch immunoassoziierte Nebenwirkungen. 50 % blieben von beidem verschont.

Ein objektives Therapieansprechen wurde bei sechs Patienten (20 %) registriert. Bei einem Patienten (mit Exazerbation der RA und Hypophysitis) kam es sogar zu einem vollständigen und mittlerweile fast zwei Jahre anhaltenden Ansprechen. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 12,5 Monate.

Fazit: Zwar habe jeder zweite Patient Autoimmunexazerbationen oder immunoassoziierte Nebenwirkungen entwickelt, die seien aber in den meisten Fällen einfach zu behandeln gewesen und hätten den klinischen Nutzen nicht verhindert, so die Autoren. Unter engem klinischem Monitoring könne daher auch bei diesen Patienten eine Ipilimumabtherapie in Betracht gezogen werden. Dies gelte aber wahrscheinlich nicht für Patienten mit besonders schwerer oder lebensbedrohlicher Grunderkrankung wie einer unkontrollierten chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. *Dr. Beate Schumacher*

Johnson DB et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol* 2016; 2: 234–40

Hier steht eine Anzeige.

Springer