Melanom: erst Nivolumab, dann Ipilimumab

Die Kombination aus Nivolumab plus Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom ist erfolgreicher als die jeweilige Monotherapie. Welchen Nutzen eine Sequenztherapie hat, wurde in der Studie CheckMate 064 geprüft.

An der offenen, randomisierten Phase-II-Studie nahmen insgesamt 140 Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV sowie ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 (maximal 6 Punkte) teil. In der einen Gruppe erhielten die Patienten Nivolumab (3 mg/kg KG i.v.) alle zwei Wochen mit insgesamt sechs Dosen. Danach wurden sie ab der 13. Woche mit Ipilimumab (3 mg/kg KG i.v.) alle drei Wochen mit insgesamt vier Dosen behandelt. In der anderen Gruppe war die Sequenz umgekehrt. Nach dieser Induktionstherapie erhielten alle Patienten ab Woche 25 Nivolumab (3 mg/kg KG i.v.), und zwar alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptablen Toxizitäten der Therapie.

In die Auswertung flossen die Befunde von 68 Patienten mit der Checkpoint-hemmersequenz Nivolumab-Ipilimumab

und von 70 Patienten mit der umgekehrten Sequenz ein. Die Ergebnisse des primären Studienendpunktes – therapieassoziierte Nebenwirkungen – waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Häufigkeit lag bei der Sequenztherapie Nivolumab-Ipilimumab bei 50 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 37,6–62,4 %), in der Vergleichsgruppe bei 43 % (95 %-KI 31,1–55,3 %). Die Nebenwirkungen wurden in beiden Induktionsphasen nur einmal dokumentiert. Am häufigsten waren Kolitis (15 % vs. 20 %), erhöhte Lipasewerte (15 % vs. 17 %) und Diarrhö (12 % vs. 7 %).

Deutliche Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen gab es beim Parameter Gesamtansprechrate. Sie lag in der 25. Woche bei Patienten mit der Sequenz Nivolumab-Ipilimumab bei 41 % (95 %-KI 29,4–53,8 %), in der Vergleichsgruppe bei 20 % (95 %-KI 11,4–31,3 %). Bei einem medianen Follow-up von 19,8

Monaten wurde in der Nivolumab-Ipilimumab-Gruppe der Parameter „Gesamtüberleben“ noch nicht erreicht (95 %-KI zwischen 23,7 % und „not reached“). In der Vergleichsgruppe mit einem medianen Follow-up von 14,7 Monaten lag das Gesamtüberleben bei median 16,9 Monaten (95 %-KI 9,2–26,5 Monate). Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag somit bei der Sequenztherapie Nivolumab-Ipilimumab um 52 % höher als in der Vergleichsgruppe (Hazard Ratio 0,48; 95 %-KI zwischen 0,29 und 0,80).

Fazit: Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im fortgeschrittenen Stadium III oder IV profitieren klinisch mehr von der Therapiesequenz Nivolumab-Ipilimumab als von der umgekehrten Abfolge der Präparate. Allerdings war die Rate von Nebenwirkungen Grad 3 bis 5 höher als in der Vergleichsgruppe.

Peter Leiner

Weber JS et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:943–55

Herpes zoster: Low-Level-Laser soll postherpetische Neuralgie lindern

Neuralgische Schmerzen nach durchgemachter Gürtelrose sind oft schwer zu kontrollieren. Besser wäre allemal, sie träten gar nicht erst auf. Nun wurde getestet, ob das mit einer Low-Level-Lasertherapie zu erreichen ist.

Die Low-Level-Lasertherapie (LLLT) wird allgemein den alternativmedizinischen Verfahren zugerechnet. Dementsprechend wird sie häufig in Indikationsgebieten eingesetzt, in denen Standardtherapien keinen durchschlagenden Erfolg garantieren. Dazu gehören verschiedene Formen von Schmerzerkrankungen. Der therapeutische Wert der LLLT wird kontrovers beurteilt, zumal es keine klare Vorstellung davon gibt, worauf ihre Wirkung beruhen soll.

Eine schmerzhafte Erkrankung, die die Betroffenen samt ihren Ärzten in die Verzweiflung treiben kann, ist die postherpetische oder Post-Zoster-Neuralgie

(PZN). Auch hier sind schon nahezu alle greifbaren Optionen auf ihren schmerzverhindernden Effekt geprüft worden.

Hautärzte aus Taiwan haben Daten von 48 Patienten mit akutem Herpes zoster (Tage 1–5) und von 48 mit subakuter Erkrankung (Tage 6–14) ausgewertet, die mit LLLT behandelt worden waren. Als Kontrollen dienten 154 Patienten mit Herpes zoster, die keine LLLT bekommen hatten.

In der mit LLLT behandelten Gruppe von Patienten mit akutem Herpes zoster war die PZN-Inzidenz nach einem, nach drei und nach sechs Monaten signifikant niedriger als bei den Kontrollen. Die An-

teile betrugen 8,3 % versus 27,3 %, 2,1 % versus 14,3 % und 0 % versus 9,7 % (Odds Ratios 0,21; 0,11; 0,12). Die Gruppe, die eine LLLT im subakuten Stadium des Zoster erhalten hatte, hatte nach drei Monaten seltener eine PZN auf als die Kontrollgruppe (4,2 % vs. 14,3 %; OR 0,19).

Fazit: LLLT scheint das PZN-Risiko zu mindern. Die Autoren folgern, dass der LLLT-Effekt nicht allein auf eine Placebowirkung zurückzuführen sei, weil sonst die subakut Erkrankten ähnlich hätten profitieren müssen wie die akut erkrankten Zosterpatienten. Die Einschränkungen mit Blick auf die Aussagekraft, denen ihre retrospektive Studie unterliegt, sind ihnen bewusst. Sie plädieren daher für randomisierte und kontrollierte Untersuchungen zu LLLT und PZN-Prävention.

Dr. Robert Bublak

Chen YT et al. Early application of low-level laser may reduce the incidence of postherpetic neuralgia (PHN). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75: 572–7