

Checkpoint-Inhibitor trotz Autoimmunerkrankung Wie sicher ist Ipilimumab?

Fortgeschrittene Melanome können unter besonderen Kautelen offenbar auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen mit dem CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4“)-Inhibitor Ipilimumab behandelt werden. In einer retrospektiven Fallserie waren immunbezogene Nebenwirkungen und/oder Verschlechterungen der Grunderkrankung zwar häufig, aber meistens gut zu beherrschen. Johnson und Kollegen haben die Daten von 30 Patienten im Alter zwischen 30 und 80 Jahren ausgewertet. Sie litten an Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis, chronisch-entzündlicher Darmerkrankung u. a. 13 Patienten standen deswegen zu Beginn der Ipilimumabtherapie unter immunsuppressiver Behandlung.

Exazerbationen der Autoimmunerkrankung wurden bei acht Patienten (27 %) beobachtet, meistens waren es erneute oder verstärkte Manifestationen

früherer Symptome. Alle konnten mit systemischem Prednison erfolgreich behandelt werden.

Durch Ipilimumab induzierte immunassoziierte Nebenwirkungen vom Grad 3–5 betrafen zehn Patienten (33 %). Diese Quote liegt nicht höher als in klinischen Studien. Fünf Patienten entwickelten eine Kolitis, drei eine Hypophysitis und jeweils einer eine Thyreoiditis bzw. ein akutes Glaukom. Bei sieben Patienten waren diese Nebenwirkungen durch ein Kortikosteroid reversibel, zwei benötigten Infiximab. Eine Autoimmunkolitis bei einem Psoriasispatienten endete allerdings tödlich, vermutlich weil der Betroffene erst nach einer Woche wegen Diarrhö einen Arzt aufsuchte.

Objektiv sprachen sechs Patienten (20 %) auf die Therapie an. Bei einem Patienten kam es sogar zu einem vollständigen und mittlerweile fast zwei Jahre anhaltenden Ansprechen. Die mediane Gesamt-



Bei einem malignen Melanom kann ein Checkpointinhibitor das Leben verlängern.

überlebenszeit betrug 12,5 Monate. Johnson und seine Mitarbeiter ziehen daraus eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz: „Wir schließen daraus, dass eine Ipilimumabtherapie bei vielen Patienten mit bestehender Autoimmunerkrankung nach ausführlicher Aufklärung und enger Überwachung in Betracht gezogen werden kann.“ Dies gelte aber wahrscheinlich nicht für Patienten mit besonders schwerer oder lebensbedrohlicher Grunderkrankung.

Beate Schumacher

Johnson DB et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. JAMA Oncol. 2015; Dec 3 [Epub ahead of print].

kurz notiert

Forschungsstandort Deutschland

Ort der Metastasierung vorhersagen +++

Die Zusammensetzung der Exosomen, die von Tumorzellen abgegeben werden, könnten Aufschluss über den Ort der Metastasierung geben. Das fanden Wissenschaftler des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf heraus. Ausschlaggebend sind die exosomalen Integrine. Die Integrine $\alpha_6\beta_3$ und $\alpha_6\beta_1$ sind z. B. mit Lungenmetastasen assoziiert, das Integrin $\alpha_4\beta_5$ dagegen mit Lebermetastasen. Damit könnten die Integrine zur Vorhersage des Metastisierungsmusters genutzt werden [Hoshino A et al. Nature. 2015;527(7578):329-35]. red.

Keimzentrumsreaktion bei Lymphom +++

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung des B-Zell-Lymphoms spielt die Keimzentrumsreaktion, bei der B-Lymphozyten durch unterschiedlich dichte Zusammenlagerung dunkle und helle Zonen innerhalb des Keimzentrums organisieren. Forscher vom Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin entdeckten nun, dass der Transkriptionsfaktor FOXO1 ein Schlüsselement für die Ausbildung der dunklen Zone ist. Damit ist er maßgeblich an der Abwehr von Krankheitserregern beteiligt [Sander S et al. Immunity. 2015; 43(6): 1075-86]. red.

Mantelzelllymphom

Bortezomib neu kombiniert

Bei der Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Mantelzelllymphom ist eine auf dem Proteasom-inhibitor Bortezomib basierende Kombinationschemotherapie effektiver als das bewährte R-CHOP-Regime (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison). Die Kombination geht aber mit einer erhöhten hämatologischen Toxizität einher.

Das zeigt eine aktuelle Phase-III-Studie mit 487 Erwachsenen. Sie erhielten keine Stammzelltransplantation, weil sie dafür nicht infrage kamen oder eine solche nicht in Erwägung gezogen wurde. Die Patienten bekamen entweder sechs bis acht 21-Tage-Zyklen R-CHOP (intravenös an Tag 1 und Prednison oral verabreicht an den Tagen 1–5) oder aber VR-CAP (also das R-CHOP-Regime ohne Vincristin, aber dafür 1,3 mg/m² Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8 und 11). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 40 Monaten lag das mittlere progressionsfreie Überleben einer unabhängigen radiologischen Analyse zufolge bei 14,4 Monaten in der R-CHOP-Gruppe und bei 24,7 Monaten in der VR-CAP-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,63; p < 0,001).

Auch in den sekundären Endpunkten bestand in der VR-CAP-Gruppe durchgängig ein Vorteil für die Patienten, z. B. in der vollständigen Ansprechrate (42 vs. 53 %), in der mittleren Dauer einer vollständigen Antwort (18,0 vs. 42,1 Monate), im mittleren behandlungsfreien Intervall (20,5 vs. 40,6 Monate) sowie in der 4-Jahres-Gesamtüberlebensrate (54 vs. 64 %). Allerdings kam es im VR-CAP-Arm auch häufiger zu Neutropenien und Thrombozytopenien.

Christina Berndt

Robak T et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(10):944-53.