

BRAF-V600-Melanom: Kombinationstherapie verringert Rezidivrisiko

— Etwa die Hälfte aller malignen Melanome weisen Mutationen im BRAF-Gen auf, meist assoziiert mit einer schlechten Prognose. Doch „wir können unseren Patienten mittlerweile mehr bieten als jemals zuvor“ griff Prof. Axel Hauschild, Kiel, vorweg.

Prof. Georgina Long, Sydney, stellte Daten der weltweiten Phase-III-Studie COMBI-AD zur Wirksamkeit der adjuvanten Kombinationstherapie aus Dabrafenib (Tafinlar®) und Trametinib (Mekinist®) vor, nach denen 58% der Stadium-III-Patienten mit BRAF-Mutation drei Jahre nach vollständiger Resektion rezidivfrei lebten [Long GV et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1813–23].

Eine neue Follow-up-Auswertung dieser Studie nach 44 Monaten zeigte ebenfalls eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um über 50% gegenüber Placebo [Hauschild A et al. J Clin Oncol. 2018; <http://doi.org/czm4>]. Eine Modellrechnung zur Wahrscheinlichkeit, dass auch zukünftig kein Rezidivereignis eintreten wird, schätzt den Anteil unter der Kombinationstherapie auf 54% gegenüber 37% im Placeboarm. Bereits seit 2015 ist die Kombination aus Dabrafenib mit Trametinib für das nicht resezierbare oder metastasierende Melanom mit BRAF-V600-Mutation zugelassen. Aufgrund der neuen Daten ist die Kombination nun seit August 2018 als

bislang einzig zugelassene adjuvante Therapie für Melanompatienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion verfügbar. Die Therapie bringe „hervorragende Behandlungsmodalitäten mit sich, mehr Lebensqualität und gute Verträglichkeit“, betonte Hauschild.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie bei mindestens 20% der Patienten in der Kombinationstherapie auftraten, waren im Allgemeinen gut behandelbar. *Marie Fahrenhold*

Pressekonferenz „Adjuvant treatment of melanoma: Combination therapy Tafinlar® (Dabrafenib) + Mekinist® (Trametinib) gives new perspectives to patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma“ im Rahmen des ESMO-Kongresses am 22. Oktober 2018 in München; Veranstalter: Novartis

Psoriasis: kleine Moleküle – große Wirkung

— Der Einsatz von „small molecules“ ist nichts Neues in der Immunologie, erklärte Prof. Michael Wolzt, Wien. Man denke an Kortikosteroide, Gold, Methotrexat oder D-Penicillamin. In den vergangenen Jahren seien etliche weitere antientzündlich wirksame niedermolekulare Verbindungen entwickelt worden, so Januskinase-Inhibitoren, RORγ-Antagonisten, Adenosin-A3-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-(PDE)-4-Hemmer.

Als ein besonders vielversprechendes Medikament nannte Wolzt den selektiven PDE-4-Hemmer Apremilast (Otezla®), der bei Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis ein sehr gutes therapeutisches Ansprechen gezeigt habe. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine Therapie mit konventionellen Basistherapeutika nicht angesprochen haben, können vom PDE-4-Hemmer profitieren, der die Entzündungskaskade direkt in der Zelle unterbricht. Anders als der aus der COPD-Therapie bekannte Substanzvertreter Roflumilast zeige Apremilast sehr günstige pharmakokinetische Eigenschaften und erreiche hohe Plasmaspitzen- sowie halbmaximale Hemmkonzentrationen. Ein weiterer Vorteil sei, dass das Molekül die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße durchdringt, was wesentlich seltener zu Übelkeit und Erbrechen führt. Wolzt kann sich den Einsatz von PDE-4-Inhibitoren künftig bei zahlreichen anderen

Erkrankungen vorstellen, zum Beispiel bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, zystischer Fibrose, pulmonaler Hypertonie, Lymphomen, der tropischen Schlafkrankheit oder bei Altersdemenz. Darauf weisen Untersuchungen mit Knock-out-Mäusen hin, bei denen bestimmte PDE-4-Isoenzyme ausgeschaltet werden können. So zeigten Tiere, bei denen selektiv die

Isoform PDE-4D blockiert wurde, eine bessere Gedächtnisfunktion. Denkbar sei es auch, kleine Moleküle mit monoklonalen Antikörpern zu kombinieren. Wolzt räumte aber ein, dass es bis dato erst wenig Langzeiterfahrungen mit „small molecules“ gibt.

Dr. Martina-Jasmin Utzt

Vortrag „Small molecules und ihr Potenzial in der Immunologie!“ im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung „Insight Immunology“ am 9. November 2018 in München; Veranstalter: Celgene

Neu bewertet: Adalimumab während Schwangerschaft und Stillzeit

— Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat einer Aktualisierung der Fachinformation für Adalimumab (Humira®) bezüglich Aussagen zu Schwangerschaft und Stillzeit zugestimmt.

Die Auswertung von 2.100 prospektiv erfassten Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1.500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt. Die neue Datenlage, basierend auf Pharmakovigilanzdaten sowie Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie

bildete die Grundlage für die Entscheidung der EMA. Basis für die Neubewertung der Stillzeit unter Adalimumab bildete die Analyse relevanter Literatur. Adalimumab kann demnach in der Stillzeit verwendet werden, während einer Schwangerschaft jedoch nur dann, wenn es eindeutig erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie trotzdem geeignete Empfängnisverhütungsmethoden erwägen und für mindestens fünf Monate nach der letzten Injektion fortsetzen. *red*

Nach Informationen von AbbVie