

## Mögliche Alternative zu Propranolol bei infantilen Hämangiomen

Der nicht selektive Betablocker Nadolol, der in Deutschland nicht auf dem Markt ist, aber unter anderem in Kanada in kardiovaskulären Indikationen auch in der Pädiatrie zum Einsatz kommt, könnte laut Wissenschaftlern aus Toronto bei der Behandlung von infantilen Hämangiomen von Vorteil sein.

In einer doppelblind geführten Studie haben kanadische Forscher untersucht, ob die Wirksamkeit von Nadolol bei infantilen Hämangiomen (IH) der von Propranolol mindestens ebenbürtig ist. Hierfür wurden 71 Säuglinge randomisiert einer Therapie mit oralem Nadolol oder Propranolol zugeteilt. Alle Kinder im Alter zwischen einem und sechs Monaten hatten komplizierte IH (Tumoren mit einem Durchmesser > 1,5 cm im Gesicht bzw. > 3 cm bei anderen Lokalisationen und mit bestehender/drohender

funktioneller oder ästhetischer Beeinträchtigung oder Ulzeration.

Nach 24 Wochen waren mit Nadolol die IH durchschnittlich um 97,9 %, mit Propranolol um 89,1 % geschrumpft, die rote Farbe war zu 94,5 % beziehungsweise 80,5 % verblasst. Mit Nadolol kam es außerdem bei mehr Patienten zu einer Involution und die Regression wurde schneller erreicht. Das Nebenwirkungsspektrum entsprach den Erwartungen, ohne Unterschiede zwischen den beiden Betablockern.

Die Ergebnisse weisen Nadolol als mögliche Alternative für die IH-Therapie aus, vor allem „bei Nichtansprechen oder Nebenwirkungen von Propranolol oder wenn eine schnellere Involution notwendig ist“, schreiben die Studienautoren. Ob Nadolol der etablierten Therapie tatsächlich überlegen sei, könne aber nur durch weitere Studien festgestellt werden. Die besser vorhersagbare Pharmakokinetik und das geringere Risiko einer Blut-Hirn-Passage machten Nadolol aber „zu einer vorteilhaften Alternative“.

**Fazit:** Bei komplizierten IH im Säuglingsalter könnte der Betablocker Nadolol eine weitere Behandlungsoption werden. Er ist mindestens so wirksam wie das etablierte Propranolol. *Dr. Beate Schumacher*

Pope E et al. Noninferiority and Safety of Nadolol vs Propranolol in Infants With Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2022; 176: 34–41

## Immuntherapie ist nicht geschlechtsneutral

Die Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen muss sich möglicherweise auch am Geschlecht der Krebskranken orientieren. Für Frauen könnte die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab weniger geeignet sein als für Männer.

Das Immunsystem von Männern und Frauen unterscheidet sich: Bei Frauen werden Pathogene schneller eliminiert, Impfstoffe wirken besser und es treten mehr Autoimmunerkrankungen auf – sie bauen also eine stärkere Immunantwort gegen Fremd- und Autoantigene auf als Männer. Die Vermutung liegt daher nahe, dass auch die Wirkung von Immuncheckpointinhibitoren (ICI) geschlechtsspezifisch variieren könnte. Unterstützt wird diese Hypothese durch aktuelle Daten aus dem SEER-Register:

In die Analyse einbezogen wurden 1.369 über 65-Jährige mit Stadium-III- oder -IV-Melanomen, 72 % waren Männer; 88 % hatten eine Anti-PD-1-Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab erhalten, 12 % waren mit Ipilimumab plus Nivolumab behandelt worden. Alle Patienten wurden 24 Monate nachbeobachtet.

Das mediane Gesamtüberleben wurde nur von Frauen in der Kombinations-

gruppe erreicht, es betrug 10,2 Monate. Ihr Mortalitätsrisiko war nach Abgleich anderer Einflüsse 2,8-mal so hoch wie das von Frauen mit einer Anti-PD-1-Therapie. Bei Männern machte es dagegen im Hinblick auf das Überleben keinen Unterschied, ob sie nur mit einem PD-1-Hemmer oder mit Ipilimumab plus Nivolumab behandelt worden waren. Frauen hatten mit der kombinierten Immuntherapie ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko wie Männer. Unter einer Anti-PD-1-Therapie hatten sie jedoch dieselben Überlebenschancen wie Männer, unabhängig davon, ob sie vorher Ipilimumab erhalten hatten oder nicht.

„Die Ergebnisse sprechen dafür, dass bei Frauen mit Ipilimumab in der Anamnese möglicherweise eine Anti-PD-1-Therapie einer Kombinationstherapie vorzuziehen ist“, schreiben die Autoren. Bei Männern in dieser Situation sei dagegen unklar, welche Therapie die bessere sei.

Als Ursache dieses Geschlechtsdimorphismus vermuten die Forscher molekulare Unterschiede in den Tumoren, die auf geschlechtsspezifische Immunreaktionen zurückgehen. Möglich seien auch Östrogen-abhängige Effekte. Unklar ist, warum ein geschlechtsspezifisches Überleben nur mit der Kombinationstherapie festgestellt wurde. Möglicherweise hänge das mit den unterschiedlichen Angriffspunkten von CTLA-4- und PD-1-Inhibitoren zusammen, so die Autoren.

Geschlechtsspezifische Effekte von ICI sind auch beim nicht kleinzelligen Lungenkrebs beschrieben. Die Forscher fordern deswegen, in Studien mit ICI einen stärkeren Fokus auf geschlechtsspezifische Wirkungen zu legen. Wegen der kleinen Patientenzahlen ist die vorliegende Analyse in ihrer Aussagekraft limitiert.

**Fazit:** Nach SEER-Registerdaten haben Frauen unter der Kombination von Ipilimumab und Nivolumab eine doppelt so hohe Zwei-Jahres-Mortalität wie Männer. Das ist bei einer Anti-PD-1-Therapie nicht der Fall. *Dr. Beate Schumacher*

Jang SR et al. Association Between Sex and Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Melanoma. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: e2136823