

Melanom: Immuntherapie gegen weiteren Checkpoint erfolgreich

Eine Zusatztherapie mit dem LAG-3-Blocker Relatlimab konnte in einer Phase-II/III-Studie die progressionsfreie Überlebenszeit von Melanompatienten unter Nivolumab verdoppeln. Gerade mit Blick auf die Nebenwirkungen könnte die neue Kombination dem bisherigen Immuntherapiestandard überlegen sein.

Bei fortgeschrittenen Melanomen hat sich eine Kombitherapie mit Immuncheckpointhemmern (ICI) gegen PD-1/PD-L1 und CTLA-4 bewährt. Damit lebt nach fünf Jahren noch etwa die Hälfte der Patienten. Treten dabei Rezidive auf, nutzen die Tumoren jedoch häufig andere Immuncheckpoints, darunter auch das Produkt des Lymphozyten-Aktivierungs-Gen 3 (LAG-3). Das Oberflächenprotein hat eine hohe Affinität zu MHC-II-Komplexen und kann darüber direkt die T-Zell-Aktivität lahmlegen.

In einer Phase-II/III-Studie mit 714 Melanompatienten wurde nun eine Kombination mit dem LAG-3-Hemmer Relatlimab und dem PD-1-Hemmer Nivolumab gegen eine alleinige Nivolumab-Therapie geprüft. Alle Patienten hatten einen Stadium-III- oder -IV-Tumor und waren noch nicht systemisch gegen das fortgeschrittene Melanom behandelt worden, etwa 8 % hatten zuvor jedoch eine adjuvante oder neoadjuvante Behandlung mit Immuntherapeutika

oder Kinasehemmern erhalten. Ein Einschlusskriterium war eine nachweisbare LAG-3-Expression des Tumors. Sämtliche Patienten bekamen 480 mg Nivolumab alle vier Wochen infundiert, die Hälfte zusätzlich 160 mg Relatlimab mit der gleichen Infusionslösung.

Die erste Auswertung fand nach knapp 13 Monaten statt. Zu diesem Zeitpunkt hatten rund zwei Drittel der Patienten die ursprüngliche Therapie abgebrochen, zumeist aufgrund einer Tumorprogression. Mit der Relatlimab-Nivolumab-Kombination ergab sich ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 10,1 Monaten, mit der Nivolumab-Monotherapie von 4,6 Monaten. Nach einem Jahr waren noch 48 % mit der Kombi-, aber nur 36 % mit der Monotherapie progressionsfrei. Insgesamt lag das Progressions- und Sterberisiko mit der Kombitherapie um ein Viertel unter dem einer alleinigen Nivolumab-Behandlung. Angaben zum Gesamtüberleben fehlen aber noch.

PD-L1-positive Patienten zeigten keine relevanten Unterschiede beim PFS: 15,7 Monate mit der Kombi- standen 14,7 Monate unter der Monotherapie gegenüber. PD-L1-negative Melanompatienten profitierten relativ betrachtet deutlich von der Kombitherapie (PFS: 6,4 versus 2,9 Monate). Einen klaren Zusammenhang mit der LAG-3-Expressionsstärke fand sich hingegen nicht – mit der Kombitherapie war das PFS sowohl bei hoher LAG-3-Expression (12,6 versus 4,8 Monate) als auch geringer (PFS 4,8 versus 2,8 Monate) in etwa verdoppelt, absolut betrachtet ergibt sich ein ausgeprägter Nutzen aber nur bei hoher LAG-3-Expression. Die PD-L1/LAG-3-Expression scheinbar für die Prognose, aber wenig für die Therapieentscheidung relevant zu sein, stellen die Studienautoren fest.

Knapp 19 % der Patienten hatte unter der Kombination Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4, mit der Monotherapie waren es nur 10 %.

Fazit: Mit einer Zusatztherapie mit dem LAG-3-Hemmer Relatlimab lässt sich das PFS von Melanompatienten im Vergleich zu einer alleinigen Nivolumab-Behandlung etwa verdoppeln. Angaben zum Gesamtüberleben liegen jedoch noch nicht vor. *Thomas Müller*

Tawbi HA et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022;386:24-34

Gezeichnet von der Hygienemaske? Nein, von der Qualle!

Wer in COVID-Zeiten das Gesicht dieses Teenagers betrachtet, muss vermuten,



Multiple, lineare Erythemstreifen in der unteren Gesichtshälfte.

dass eine Mund-Nasen-Schutzmaske mit Krankheitserregern oder hautschädigenden Chemikalien verunreinigt war und bei Hautkontakt multiple, lineare Erythemstreifen verursacht hat. Der Junge hatte aber keine Maske getragen, vielmehr war er zwei Wochen vor der Arztkonsultation im Meer geschwommen und von einer Qualle unbekanntem Typs gestochen worden. Nun machte er sich wegen der brennenden, juckenden Hautveränderungen Sorgen. Weitere Symptome fehlten, und andere Ursachen eines streifenförmigen Erythems (z. B. die

Einnahme von Bleomycin, Shiitake-Pilzen oder giftigem Efeu) konnten ausgeschlossen werden.

Quallenstiche können wie in diesem Fall zu Hautentzündungen führen, die oft auf eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden ansprechen. Allerdings kann die dunklere Pigmentierung der betroffenen Areale noch Monate bestehen. Darauf sollte man Patienten hinweisen. *Prof. Heinrich Holzgreve*

Zhai R et al. A mask-like rash. *BMJ* 2021;375:n2088