

Therapie des malignen Melanoms

Ipilimumab: Eine neue Zeit für Patienten mit metastasiertem Melanom

Berlin, 31.8.2011 – Das maligne Melanom der Haut ist die bösartigste Form von Hautkrebs. Es tritt bei Männern am häufigsten am Rücken, bei Frauen bevorzugt an den Unterschenkeln auf. Jedes Jahr erkranken in Deutschland etwa 14.000 Menschen an einem malignen Melanom, darunter ca. 8.000 Frauen und etwa 6.000 Männer. Das Risiko, im Laufe des Lebens ein Melanom zu entwickeln, beträgt in Deutschland etwa 1:200, in Australien bereits 1:50. Besonders oft betroffen sind Menschen im mittleren Lebensalter zwischen 45 und 60 Jahren. Melanome können trotz fehlender Beschwerden und einer relativ geringen Größe bereits frühzeitig Metastasen in Lymphknoten sowie anderen Organen bilden. Entscheidend für die Prognose ist u. a. eine frühzeitige Entfernung des Tumors. Mit Ipilimumab gibt es nun eine neue Therapieoption die nach über 30 Jahren Stillstand einen signifikantem Vorteil beim Gesamtüberleben zeigt.

Da sich jedes dritte Melanom aus einem bereits vorhandenen Leberfleck entwickelt, gilt ein besonderes Augenmerk der Anzahl und dem Aussehen der Leberflecken am Körper. Je mehr Leberflecken vorhanden sind, desto größer ist das Melanomrisiko. Die steigenden Erkrankungszahlen in den letzten drei Jahrzehnten sind in erster Linie auf Veränderungen der Freizeitgewohnheiten zurückzuführen. Die lange Zeit herrschende Vorstellung „Braunsein = Gesundsein“ konnte trotz vieler Aufklärungskampagnen noch nicht ausreichend korrigiert werden. Heute wissen zwar immer mehr Eltern, dass sie ihre Kinder der Sonne nicht ungeschützt aussetzen dürfen, dennoch steigt die Zahl der Neuerkrankungen jedes Jahr weiter an.

Immunologische Therapieansätze in der Onkologie

„Die Immunologische Therapie hat das Ziel, eine Abwehrschwäche zu beheben bzw. eine Abwehrreaktion des Immunsystems gegen Krebszellen zu erreichen“, erläuterte Professor Dr. med. Andreas Mackensen, Universitätsklinikum Erlangen. Dabei geht es im Wesentlichen darum, dem Immunsystem "beizubringen", dass es Krebszellen als fremd erkennt und mittels immunologischer Abwehrreaktion tötet.

Diese Immunreaktion ist abhängig vom Vorhandensein spezifischer Erkennungsmerkmale an der Oberfläche von Krebszellen. Sobald das Immunsystem die Krebszelle als fremd identifiziert hat, werden Killerzellen aktiviert, um die Krebszellen zu zerstören.

Das Konzept der adoptiven zellulären Immuntherapie gegen Tumore verfolgt das Ziel der Elimination bösartiger Zellen durch die Übertragung (Transfer) von T-Lymphozyten. Eine eindrucksvolle Bestätigung der Wirksamkeit transferierter Lymphozyten liefert die allogene Knochenmarktransplantation (KMT). Bei akuten und besonders chronischen myeloischen Leukämien (CML) ist die Spender-gegen-Leukämie Reaktion, die überwiegend von T-Lymphozyten vermittelt wird, das zentrale therapeutische Prinzip der KMT.

Innovativer Therapieansatz

Ein innovativer Therapieansatz im Bereich der Immuntherapie ist der Antikörper Ipilimumab: Der vollständig humanisierte, monoklonale IgG1κ-Anti-CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)-Antikörper verstärkt die körpereigene T-Zell-vermittelte Immunantwort und kann indirekt gegen die immunogenen Tumore wirken (indirekte antitumorale Wirkung). Seit Juli dieses Jahres ergänzt die Immuntherapie mit Ipilimumab die Behandlung von fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben.

In der für die Zulassung von Ipilimumab (Yervoy®) relevanten Phase-III-Studie MDX010-20 zur Therapie von vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, hatten die mit dem CTLA-4-Blocker behandelten Patienten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patienten, die eine Monotherapie mit einem Glykoprotein 100 (gp100)-Peptid-Impfstoff erhielten:

- Bei der Monotherapie mit Ipilimumab (3 mg/kg) betrug das mediane Gesamtüberleben 10,1 Monate gegenüber 6,4 Monaten bei der Monotherapie mit dem gp100-Peptid-Impfstoff (HR 0,66; 95 % KI 0,51–0,87; p=0,003).
- Die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei der Monotherapie mit Ipilimumab betrug 46 % im Vergleich zu 25 % unter der Monotherapie mit gp100.
- Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 24 % (Ipilimumab) gegenüber 14 % (gp100).

Die Zulassung von Ipilimumab (YERVOY®) zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie MDX010-20. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die mit

Ipilimumab behandelten Patienten statistisch signifikant länger überlebten als die Patienten im Kontrollarm, die eine Monotherapie mit einem Glykoprotein 100 (gp100)-Peptid-Impfstoff erhalten hatten.

Das metastasierte Melanom – weiterhin eine Herausforderung

Die Häufigkeit der Neuerkrankung (Inzidenz) beträgt bei der hellhäutigen Bevölkerung in Europa und USA etwa 13 bis 15 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner. Daraus ergibt sich ein Lebenszeitrisiko von etwas mehr als 1 %.

Die Inzidenz dieser Erkrankung ist in den letzten 50 Jahren dramatisch gestiegen. 1960 lag das Lebenszeitrisiko noch 1:600, während es gegenwärtig im Bereich von 1:75 bis 1:100 liegt. Diese Werte machen das maligne Melanom zum Tumor mit der am schnellsten ansteigenden Inzidenz. In Deutschland erkrankten im Jahr 2006 15.830 Menschen an einem malignen Melanom der Haut. Im gleichen Jahr verstarben 2.287 Deutsche an den Folgen dieser Krankheit.

Das mittlere Erkrankungsalter von Frauen lag bei 58 und bei Männern bei 64 Jahren. In der Altersgruppe von 25 bis 34 Jahren ist das Melanom in Nordamerika bei Männern die vierthäufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebsart. Frauen erkranken zwar etwas häufiger als Männer an einem malignen Melanom, die Sterberate ist bei Männern dagegen etwas höher als bei Frauen. Als Todesursache hat das maligne Melanom für beide Geschlechter einen Anteil von 1,3 % an allen Krebstodesursachen in Deutschland. Aufklärungsprogramme hielten – trotz deutlicher Zunahme der Erkrankungszahlen – die Sterberate bisher weitgehend konstant.

Abbildung 1: Herausforderungen und Empfehlungen zur Bewertung von Immuntherapien in der Onkologie

Behandlungsbeginn	Immunzellaktivierung und -proliferation	Wirkung auf den Tumor	Wirkung auf das Leben
	Tage bis Wochen	Wochen bis Monate	mehrere Monate
Endpunkt	Zelluläre Immunantwort	Antitumor-Reaktion	Überlebenszeit
Herausforderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Komplexe Assays existieren • Ergebnisse sind hochvariabel und quer durch die Studien nicht reproduzierbar • Assay-Verfahren sind nicht harmonisiert 	<ul style="list-style-type: none"> • Konventionelle und neuartige Ansprechmuster werden beobachtet • Umsetzung von Immunantwort in Antitumor-Reaktion braucht Zeit • Es existieren keine Kriterien, um neue Ansprechmuster zu erfassen 	<ul style="list-style-type: none"> • Umsetzung von Immun- und Antitumor-Reaktionen in eine Wirkung auf das Überleben braucht Zeit • Proportionale Hazard-Annahmen sind nicht zutreffend • Konventionelle statistische Modelle erklären nicht die nicht-proportionalen Hazards und die verzögerte Kurventrennung
Empfehlungen	<ul style="list-style-type: none"> • Assay-Anwendung durch Standardverfahrensvorschriften harmonisieren, die einzelne Assay-Protokolle begleiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Relevante Ansprechmuster identifizieren • Immunbezogene Kriterien verwenden, um neue Muster reproduzierbar zu erfassen 	<ul style="list-style-type: none"> • Statistische Modelle verwenden, die die verzögerte Wirkung erklären • Sorgfältig die Verwendung von frühen Zwischen- und Zwecklosigkeitsanalysen abwägen

Das metastasierte Melanom: Erkrankung & Therapie

Die Therapieoptionen beim fortgeschrittenen malignen Melanom sind seit Jahrzehnten unbefriedigend und beschränken sich im Wesentlichen auf eine Chemotherapie mit Dacarbazin. Deren Ansprechraten sind mit 5 bis 12 Prozent gering und das Gesamtüberleben mit einigen Monaten relativ kurz.

„Die mediane Überlebenszeit beim metastasierten Melanom bleibt liegt bei etwa 9 bis 12 Monaten“, sagte Professor Dr. med. Axel Hauschild, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. In Einzelfällen ist das Langzeitüberleben möglich, die Heilung liegt jedoch bei nur etwa 1 – 2 % aller Patienten.

Das Problem sei, dass es keine prädiktiven Biomarker gibt. Die Therapieoptionen seien grundsätzlich vom Metastasierungsmuster, dem Beschwerdebild, dem Patientenalter und den individuellen Patientenwünschen abhängig.

Zusammenfassung

- Das metastasierte Melanom bleibt eine schwierig zu behandelnde Erkrankung
- Das Erreichen eines Therapieansprechens ist auch im Stadium IV möglich
- Neue Substanzen (Angiogenesehemmer, „targeted therapies“) scheinen vielversprechend, müssen aber erst in Phase III Studien bestätigt werden
- Eine onkologische Vorstellung zur Besprechung der optimalen Therapie ist sinnvoll (Monotherapie, Kombination, evtl. neuere Substanzen ausserhalb von Studien)

- Berücksichtigung von AZ, Krankheitsdynamik, Toxizitäten

Kombinationstherapie vor allem bei symptomatischen, fitten Patienten, bei denen ein rasches Ansprechen erreicht werden soll

Das Potenzial des Immunsystems, eine Tumorerkrankung zu verhindern bzw. zu kontrollieren, ist sehr groß. Mit zunehmendem Verständnis des Aufbaus des Immunsystems und der Interaktion zwischen Immun-System, normalem Gewebe und Tumor entstehen so weitere therapeutische Ansätze.

Immunologische Therapiestrategien haben heute bereits einen festen Platz in der modernen Onkologie. Kombinationstherapien mit verschiedenen anderen Therapiemodalitäten scheinen derzeit eine weitere vielversprechende Therapieoption zu sein. Die weitere Entwicklung und molekulare Identifizierung wichtiger Schlüsselfunktionen des Immunsystems und der Interaktion desselben mit dem Tumor werden in Zukunft weitere Therapieoptionen und eine individualisierte Therapie ermöglichen.

Zum ersten Mal konnte mit Ipilimumab (YERVOY®) eine Phase-III-Studie eine signifikante Verbesserung des Overall Survival zeigen. Die Überlegenheit der YERVOY®-Monotherapie gegenüber der Monotherapie mit dem gp100-Peptid-Impfstoff zeigte sich auch im besseren objektiven Ansprechen (BORR bis Woche 24) und der besseren Krankheitskontrollrate (DCR = CR, PR, SD). Auch beim progressionsfreien Überleben (PFS) war die YERVOY®-Monotherapie der Monotherapie mit dem gp100-Peptid-Impfstoff signifikant überlegen (HR: 0,64; p < 0,001), obwohl das mediane PFS sehr ähnlich war (Tabelle 1). Ein Platz in der Therapie des metastasierten Melanoms ist dieser Substanz somit gewiss.

Tab. 1: Phase-III-Studie MDX010-20: Ansprechraten, Ansprechdauer und PFS

	YERVOY® (n = 137)	gp100-Peptid- Impfstoff* (n = 136)	YERVOY® + gp100- Peptid-Impfstoff* (n = 403)
BORR bis einschließlich Woche 24; % (95%-KI)	10,9 (6,3-17,4)	1,5% (0,2-5,2)	5,7% (3,7-8,4)
Ansprechraten; %			
CR	1,5	0	0,2
PR	9,5	1,5	5,5
SD	17,5	9,6	14,4
Mediane Ansprechdauer; Monate (Bereich)	NR** (28,1-NR)	NR (2,0-NR)	11,5 (5,4-NR)
Medianes PFS; Monate (95%-KI)	2,86 (2,76-3,02)	2,76 (2,73-2,83)	2,86 (2,73-2,79)
DCR; % (95%-KI)	28,5 (21,1-36,8)	11,0 (6,3-17,5)	20,1 (16,3-24,3)

* Bei dem gp100-Peptid-Impfstoff handelt es sich um eine experimentelle Verumkontrolle.
** Nicht erreicht

Unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren auf die Verstärkung der körpereigenen T-Zell-vermittelten Immunantwort zurückzuführen und konnten durch ein adäquates Nebenwirkungsmanagement kontrolliert werden.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irAE) wurden unter der YERVOY®-Monotherapie bei 61,1 % der Patienten berichtet; unter der Monotherapie mit dem gp100-Peptid-Impfstoff wurden irAE bei 31,8% und unter der Kombinationstherapie mit YERVOY®/gp100 bei 58,2% der Patienten beobachtet. Die meisten irAE betrafen die Haut und den Gastrointestinaltrakt. Die Mehrzahl der irAE war leicht oder mäßig ausgeprägt.

Zu den weiteren häufigen unerwünschten Ereignissen (10 % der Patienten) zählten Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Appetitverlust, Fieber, Kopfschmerzen, Husten, Dyspnoe und Anämie.

Quelle:

Pressekonferenz „Yervoy®: Eine neue Zeit für Patienten mit metastasiertem Melanom“. Berlin, 31. August 2011 – Veranstalter: Bristol-Myers Squibb GmbH, München.

+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++