

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2:
Vortragsreihe „Dermatotherapie“

Aktuelle Strategien in der medikamentösen Therapie des malignen Melanoms

*Prof. Dr. med. Albert Rübben,
Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH, Aachen*

1975 wurde Dacarbazin als Chemotherapeutikum zur Behandlung des fern-metastasierten malignen Melanoms eingeführt und schon im gleichen Jahr zeigten Studien, dass die Kombination von Dacarbazin mit anderen Chemotherapeutika die Ansprechrate der Chemotherapie nicht wesentlich verbessern konnte. Auch wenn sich in der Folge doch mit einigen Kombinationstherapien eine erhöhte Ansprechrate erzielen ließ, so konnte das Gesamtüberleben beim Melanom im Stadium IV weder durch Polichemotherapien noch durch Polichemoimmuntherapien signifikant verlängert werden.

Erst drei Jahrzehnte später eröffneten Erkenntnisgewinne in der Immunologie und der molekularen Medizin neue Strategien zur erfolgreichen medikamentösen Therapie des malignen Melanoms.

Im Juli 2011 erhielt der monoklonale Antikörper Ipilimumab die europäische Zulassung für die Zweitlinientherapie des metastasierten, inoperablen, malignen Melanoms. Ipilimumab blockiert das Molekül CTLA4 auf Lymphozyten. Diese Blockade führt zu einer Verstärkung der T-Zell-Rezeptor vermittelten Immunaktivierung. Erstmals nach drei Jahrzehnten lässt sich mit diesem Medikament als Monotherapie das Gesamtüberleben beim fernmetastasierten malignen Melanoms im Vergleich zur Standardtherapie mit Dacarbazin um ungefähr 6 Monate verlängern. In der Kombinationstherapie Ipilimumab mit Dacarbazin bei allerdings erhöhter Ipilimumab-Dosierung und stärkeren unerwünschten Nebenwirkungen konnte sogar ein Überlebensvorteil von ungefähr 9 Monaten dargestellt werden. In aktuellen Studien wird die Blockierung des Moleküls PD-1 untersucht, die ebenfalls eine T-Zell-Aktivierung induziert und erste positive Ergebnisse beim Melanom zeigt. Die zweite erfolgreiche Therapiestrategie beim fernmetastasierten malignen Melanom ist die pharmakologische Blockierung aktivierender Onkogenmutationen. Ungefähr 50 % aller kutanen Melanome tragen eine aktivierende BRAF-Mutation, bei ungefähr 20 % findet sich eine aktivierende NRAS-Mutation. In Schleimhautmelanomen lassen sich in ca. 20 % CKIT-Mutationen und in okulären Melanomen in ca. 50 % GNAQ-Mutationen finden. Folge all dieser Mutationen ist eine Aktivierung von MAP-Kinasen. Signifikante klinische Wirksamkeit beim fernmetastasierten malignen Melanom zeigte die BRAF-Blockierung mit Vemurafenib. Das progressionsfreie Überleben konnte im Vergleich zu Dacarbazin um ungefähr 5 Monate verlängert werden. In den USA ist Vemurafenib bereits zur Erstlinientherapie zugelassen, die Zulassung in Deutschland wird für Ende Februar erwartet. Weitere BRAF-blockierende Medikamente werden in Studien evaluiert. Erfolgreich in klinischen Studien scheint auch die Blockierung von MEK(1,2) zu sein, welche im MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg durch BRAF aktiviert werden. Neben dem MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg konzentriert sich die Forschung auch auf die PI3K-AKT/mTOR-Kaskade sowie auf Kombinationstherapien. Trotz der aktuellen Fortschritte



mit Immunmodulatoren und zielgerichteten Therapien wird die klassische Chemotherapie nicht überflüssig. Mögliche neue Anwendungen klassischer Chemotherapeutika liegen in der Kombinationstherapie zur Verzögerung von Resistenzentwicklung, wie sie bei der BRAF-Blockierung beobachtet wird. Zudem setzen immunmodulatorische Therapiestrategien auf Grund ihres verspäteten Wirkungseintrittes eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes voraus, der auch durch eine Chemotherapie erreicht werden kann.

