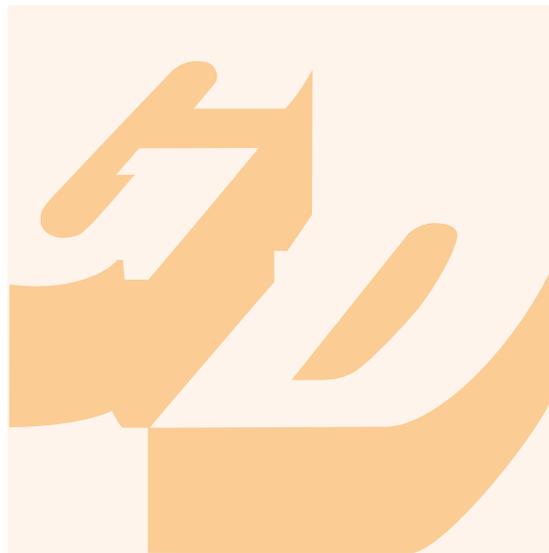


Abstracts

Symposium „Neueste Entwicklungen und Perspektiven in der zielgerichteten Therapie (Targeted Therapy) von Hauterkrankungen“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende: Prof Dr. Hans F. Merk, Aachen
Prof. Dr. Petra Staubach, Main

Symposium: Neueste Entwicklungen und Perspektiven in der zielgerichteten Therapie (Targeted Therapy) von Hauterkrankungen

Zielgerichtete Pharmakotherapie und Immuntherapie des malignen Melanoms

Prof. Dr. Carola Berking

*Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Ludwig-Maximilians-Universität München*

Die Dermato-Onkologie bleibt im Fokus der Dermatologie und der Krebsmedizin insgesamt nicht nur wegen der steigenden Inzidenzraten von Hautkrebs und der verbesserten nicht-invasiven und molekularen Diagnostik, sondern auch und vor allem wegen der vielen neuen Wirkstoffe aus den Bereichen der mutationsbasierten zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie, allen voran der Immun-Checkpoint-Blockade. Da diese Medikamente das Überleben der metastasierten Melanompatienten signifikant und nach den neuesten Studienergebnissen auch nachhaltig verlängern können, hat ein primär kurativer Ansatz den in der Ära der Chemotherapie rein palliativen Ansatz abgelöst. Der Anwendungsbereich dehnt sich aktuell immer weiter auf andere Hautkrebsformen (Merkelzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) und andere Krebsarten (Lungen-, Nieren-, Blasen-Karzinom, Kopf-Hals-Tumoren) aus und der breite Einsatz im adjuvanten Bereich für operierte Hochrisiko-Melanompatienten steht kurz bevor.

Für das inoperabel metastasierte Melanom gibt es seit 2011 insgesamt 8 neu zugelassene Medikamente, die sich grob in zwei Klassen unterteilen lassen: Die zielgerichteten Therapien (BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib, MEK-Inhibitoren Trametinib und Cobimetinib) und die Immuntherapien (Checkpoint-Inhibitor gegen CTLA-4: Ipilimumab; Checkpoint-Inhibitoren gegen PD1: Pembrolizumab, Nivolumab; Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab; viral-onkolytische Therapie intraläsional: T-VEC). Zwei weitere Wirkstoffe der zielgerichteten Therapie, nämlich der BRAF-Inhibitor Encorafenib und der MEK-Inhibitor Binimetinib, stehen als dritte Kombination wahrscheinlich demnächst zur Verfügung. Die Phase-III-Studie (Columbus) hat die Erwartungen bezüglich einer hohen Ansprechrate von rund 70 % erfüllt und bezüglich des progressionsfreien Überlebens mit 14,9 Monaten sogar übertroffen.

Für die bereits zugelassenen Substanzen stellen folgende neue Studiendaten weitere Meilensteine in der Melanomtherapie dar:

1) Frühzeitiger Einsatz in der adjuvanten Situation von Hochrisikopatienten

Die neuen für das inoperabel metastasierte Melanom zugelassenen Substanzen werden in klinischen Studien jetzt auch adjuvant eingesetzt, d.h. zur Verhinderung eines Rezidivs nach operativer Entfernung aller Melanommetastasen im Stadium III und/oder IV. Nachdem bereits 2016 in einer verblindeten Phase-III-Studie (EORTC18071) ein Überlebensvorteil von Hochdosis-Ipilimumab im Vergleich zu Placebo dargelegt werden konnte, konnten auf dem ESMO2017-Kongress ein Vorteil für Nivolumab gegenüber Ipilimumab (Checkmate-238-Studie), ein Vorteil für Dabrafenib+Trametinib gegenüber Placebo (COMBI-AD-Studie) und ein Vorteil von Vemurafenib gegenüber Placebo (BRIM8-Studie) gezeigt werden. Zulassungen für diese Substanzen werden



erwartet. Bis dahin stehen Studienprogramme für geeignete Patienten aktuell zur Verfügung (Checkmate 915 Studie; IMMUNED-Studie). Aufgrund der positiven Studienergebnisse kann in absehbarer Zeit mit einer Veränderung des klinischen Standards in dem Sinne gerechnet werden, dass bereits Hochrisiko-Melanompatienten in der adjuvanten Situation eine zielgerichtete Therapie oder eine Immuntherapie angeboten bekommen werden.

2) Langzeitaussichten für Patienten mit metastasiertem Melanom

Für die zielgerichtete Therapie wurden die 5-Jahres-Verlaufsdaten der Phase-II-Studie zum Einsatz von Dabrafenib und Trametinib vorgestellt. Nach 5 Jahren waren in dem Arm der zugelassenen Dosierung noch 13 % der Patienten progressionsfrei und das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 28 %. Obwohl Langzeitdaten der Phase-III-Studien noch ausstehen, deutet sich auch bei der zielgerichteten Therapie an, dass eine Untergruppe von Patienten langfristig profitiert.

Für die Immuntherapien wurden neue Langzeitdaten der Keynote-006-Studie (Pembrolizumab versus Ipilimumab) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,9 Monaten vorgestellt. Nach dieser Zeit lag die Rate des progressionsfreien Überlebens für Pembrolizumab bei 31 % und die Überlebensrate bei 50 %. 104 Patienten beendeten planmäßig nach 2 Jahren die Therapie, 24 davon hatten zum Beendigungszeitpunkt eine komplette Remission, 68 eine partielle Remission und 12 eine stabile Erkrankung. In 9,7 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit nach Therapieende hatten 7 Patienten einen Progress. Dies deutet darauf hin, dass die PD1-Inhibition eventuell nicht dauerhaft, sondern nur bis zu einem bestimmten Ansprechen durchgeführt werden muss.

3) Erfolgsaussichten bei Patienten mit schlechter Ausgangslage, insbesondere Hirnmetastasen

Patienten mit Hirnmetastasen haben eine besonders schlechte Prognose und sind in der Regel von den Phase-III-Studien/Zulassungsstudien ausgeschlossen. Auf dem ASCO2017-Kongress wurden mehrere Phase-II-Studien gezielt für Patienten mit Hirnmetastasen vorgestellt. Die BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination Dabrafenib+-Trametinib zeigte ein intrazerebrales Ansprechen von 56-59 %, aber nur vereinzelt komplette Remissionen. Die mediane Ansprechdauer betrug 6,5-7,3 Monate bei asymptomatischen Patienten und 4,5 Monate bei symptomatischen Patienten. Mit der Immuntherapie konnte in der australischen ABC-Studie und in der Checkmate-204-Studie eine intrazerebrale Remissionsrate von 50 % bzw. 55 (davon 15 % bzw. 21 % komplette Remissionen) unter Verwendung der Kombination Nivolumab + Ipilimumab gezeigt werden. Die mediane Ansprechdauer war in beiden Studien noch nicht erreicht worden und unerwartete Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Weitere Entwicklungen in der Therapie des malignen Melanoms werden erwartet. Aktuell rekrutierende oder in Planung befindliche Studien konzentrieren sich auf Kombinationen aus verschiedenen Therapieansätzen, wie BRAF- + MEK- + PD1/PDL1-Inhibitor (Trilogy-Studie; Combi-i-Studie), festgelegte Sequenzen aus BRAF- + MEK-Inhibitor + PD-L1-Inhibitor (ImmunoCobiVem-Studie; ImmunoTarget-Studie) sowie Kombinationen aus verschiedenen Immuntherapeutika (Masterkey-Studie: Pembrolizumab+-T-VEC; PD1-Inhibitoren+-IDO-Inhibitoren; PD1-Inhibitor+-LAG3-Inhibitor).



Symposium: Neueste Entwicklungen und Perspektiven in der zielgerichteten Therapie (Targeted Therapy) von Hauterkrankungen

Zielgerichtete Psoriasis­therapie mit Biologika und anderen innovativen Arzneimitteln – Update 2018

Dr. med. Sandra Philipp

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

In den letzten 20 Jahren wurde die Pathogenese der Psoriasis sehr intensiv erforscht. Die Psoriasis wird nicht mehr nur als bloße Hauterkrankung betrachtet, sondern als chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die neben der Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis) auch mit Erkrankungen des metabolischen Formenkreises assoziiert ist.

Zusätzlich kam es seit 2002 zu einer revolutionären Veränderung der Therapie. Neben den klassischen Systemtherapien (MTX, CyA, Acitretin, Fumarsäureester) kamen die ersten Biologika zum Einsatz, zunächst die TNF-Inhibitoren Etanercept und Infliximab, dann folgte Adalimumab, für die Psoriasis-Arthritis später noch Golimumab und Certolizumab. In 2009 kam mit Ustekinumab ein monoklonaler Antikörper gegen die p40-Untereinheit von IL12 und IL23 auf den Markt. Und allein in den letzten 2 Jahren sind weitere 4 Biologika (IL17-Inhibitoren, IL23-Blocker) sowie eine neue kleinmolekulare Substanz (PDE4-Inhibition) zur Therapie der Psoriasis vulgaris zugelassen worden. Außerdem kam ein Dimethylfumarat-Monopräparat auf den Markt, ebenso wie Biosimilars für die TNF-Inhibitoren Infliximab und Etanercept.

Weitere neue Substanzen sowie Biosimilars befinden sich in der Pipeline. Somit steht uns zurzeit ein breites und sich rasant veränderndes Armamentarium an Systemtherapien zur Verfügung. Auf der einen Seite eröffnet sich damit eine wunderbare Option, unseren Patienten eine bestmögliche individualisierte Therapie zukommen zu lassen, aber es bedeutet auch eine Herausforderung für die Behandelnden. Welches ist die beste, d.h. wirksamste und sicherste Therapie für den einzelnen Patienten? Was ist vor Therapieeinleitung und unter Therapie zu beachten?

Einen Überblick über den derzeitigen Stand der Therapieoptionen gibt das aktuelle Update der S3-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Therapie der Psoriasis vulgaris



Symposium: Neueste Entwicklungen und Perspektiven in der zielgerichteten Therapie (Targeted Therapy) von Hauterkrankungen

Neue Ansätze in der Therapie von autoinflammatorischen Syndromen

*Priv.-Doz. Dr. med. Karoline Krause
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité Universitätsmedizin Berlin*

Kennzeichnend für autoinflammatorische Erkrankungen sind abnorme systemische Entzündungsreaktionen, die vorwiegend durch Störungen von Signalwegen des angeborenen Immunsystems vermittelt werden.

Erkenntnisse zur Pathophysiologie autoinflammatorischer Erkrankungen haben in den letzten Jahren eine Reihe zielgerichteter Therapien hervorgebracht, die insbesondere auf einer Blockade des Schlüsselmediators Interleukin-1 β (IL-1 β) beruhen. Die kontinuierliche Inflammasom-Aktivierung mit nachfolgender IL-1 β -Sekretion ist bei vielen autoinflammatorischen Erkrankungen, wie dem Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrom oder dem Schnitzler-Syndrom, für die systemische Entzündung von entscheidender Bedeutung, und die therapeutische Blockade von IL-1 β führt zur effektiven Kontrolle klinischer Symptome wie Fieber, Exanthem, Arthralgien.

Es stehen aktuell drei verschiedene IL-1-Blocker zur Verfügung: der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra, das IL-1-Transfusionsprotein Rilonacept sowie der monoklonale IL-1 β -Antikörper Canakinumab. Neben IL-1-Blockern haben sich auch IL-6-Antagonisten als effektiv in der Therapie einiger autoinflammatorischer Erkrankungen erwiesen. Nach wie vor stellt die fehlende Verfügbarkeit zugelassener Therapien in vielen Indikationen ein Problem dar.

Zukünftige Therapieansätze zielen auf eine spezifische Inflammasom-Blockade ab. Inflammasom-Inhibitoren haben sich in präklinischen Modellen klassischer autoinflammatorischer Erkrankungen bereits als effektiv gezeigt. Zusätzlich könnten Letztere auch für andere häufige chronisch entzündliche Erkrankungen der Haut, wie die allergische Kontaktdermatitis, von großem Interesse sein

