

## Patienten mit Mesotheliom profitieren von Checkpoint-Inhibitoren

Disselhorst MJ et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet* 2019; doi:10.1016/S2213-2600(18)30420-X

**Immun-Checkpoints regulieren die T-Zellaktivität und schützen vor überschießenden Immunantworten. Die Blockade dieser physiologischen Bremse verstärkt die körpereigene Tumorabwehr und war bei verschiedenen Entitäten effektiv. Die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren hatte synergistische Effekte. In der INITIATE-Studie erhielten Patienten mit einem Mesotheliom die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab.**

Die Erstlinienbehandlung inoperabler maligner Pleuramesotheliome besteht in platinbasierten Chemotherapien. In Kombination mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab betrug das mittlere Überleben etwa 19 Monate. An der prospektiven Phase-2-Studie INITIATE (ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma) nahmen 35 vorbehandelte Patienten (65 Jahre median, 77% Männer, 86% epitheloider Subtyp) in einem guten Allgemeinzustand teil. Neben der platinbasierten Chemotherapie hatten die Patienten teilweise andere Chemotherapien, VEGF-Antikörper, Multikinase-Inhibitoren und dendritische Zelltherapie bekommen. Wegen des progredienten oder rezidierten Mesothelioms erhielten die Patienten nun eine kombinierte Immuntherapie mit 6-wöchentlich Ipilimumab (max. 4 Kurse) und 2-wöchentlich Nivolumab (max. 2 Jahre). Ipilimumab richtet sich gegen den Checkpoint CTLA4, das auf den Oberflächen von T-Zellen exprimiert wird und im Sinne einer negativen Rückkopplung die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen reduziert. Nivolumab inhibiert PD1 (Programmed Death 1), stört die Bindung an den Liganden PD-L1 und verhindert damit die negative Regulation der T-Zellaktivität. Aus-

schlusskriterien in INITIATE waren u. a. eine Immunsuppression >10 mg/d Prednisonäquivalent, Gehirnmastasen, Infektionen, aktive Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre Probleme und Aszites. Primärer Endpunkt war die Krankheitskontrolle in der Bildgebung nach 12 Wochen (modifizierte RECIST-Kriterien). Diese war definiert als komplette Remission, partielle Remission und stabile Erkrankung.

34 Patienten erhielten  $\geq 1$  Immuntherapie und hatten eine radiologische Responseevaluation. Wegen Nebenwirkungen, Erkältungen und aus persönlichen Gründen erfolgte die Behandlung bei 13 Patienten mit Unterbrechungen. Verglichen mit den Ergebnissen nach anderen Therapien waren die Ansprechraten nach 3 Monaten hoch:

- Krankheitskontrolle 68 %,
- partielle Remission 29 %,
- stabile Erkrankung 38 %.

3 Patienten wiesen eine verzögerte Response auf. 2 Erkrankte kamen nach 18 Wochen und 1 Betroffener nach 24 Monaten in eine partielle Remission. Durchschnittlich trat ein Ansprechen nach 2,6 Monaten ein. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 6,2 Monate. Das mittlere Gesamtüberleben war nach 14,3 Monaten nicht erreicht. Die Raten nach 6 und 12 Monaten betragen 85% und 64%. Das Ansprechen auf die Immuntherapie war mit der prätherapeutischen PD-L1-Expression assoziiert. 73% der Patienten mit PD-L1-Positivität (>1% exprimierende Tumorzellen) und 32% mit PD-L1-Negativität wiesen nach 6 Monaten eine partielle Remission oder stabile Erkrankung auf.

Nebenwirkungen kamen mit 94% häufig vor. Dabei führten Infusionsreaktionen, Hautprobleme und Erschöpfung. 34% der Patienten hatten Nebenwirkungen vom Grad 3. Dabei handelte es sich um Pleuraergüsse, Dyspnoe, Asthma cardiale, Diarrhoe und Nebenniereninsuffizienz. Bei 1 Patienten stieg die Gamma-glutamyltransferase stark an (Grad 4), fiel aber nach einem verzögerten Nivolumab-Kurs wieder ab.

### FAZIT

Die kombinierte Checkpoint-Blockade verhinderte bei 2 von 3 Patienten eine Progression der Mesotheliome. Der histologische Subtyp spielte dabei keine Rolle. Einige Patienten wiesen prä- und posttherapeutisch einen Switch im PD-L1-Status auf. Ob dies auf die Immuntherapie oder die intratumorale Heterogenität zurückzuführen ist, bleibt laut den Autoren offen. Die Behandlung des Mesothelioms mit Ipilimumab/Nivolumab sei in einer Phase-3-Studie weiter zu überprüfen.

Dr. med. Susanne Krome, Melle