

Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und Lenvatinib beim metastasierten Melanom – eine monozentrische, retrospektive Analyse von Patientendaten

J. Vimalathanas¹, F. Aghai-Trommeschlaeger¹, A. El Yaouti¹, S. Omo¹, J. Sirokay¹, J. Landsberg¹

¹ Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Hauterkrankungen, Bonn, Deutschland

Fragestellung: Immuncheckpoint-Inhibitoren haben das Überleben von PatientInnen mit metastasiertem Melanom verbessert. Dennoch entwickeln viele Betroffene primäre oder erworbene Therapieresistenzen. Die Kombination des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab und dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib ist ein vielversprechender Ansatz für austerapierte PatientInnen. Die Kombination von Pembrolizumab mit Lenvatinib wurde in mehreren klinischen Studien und Real-World-Analysen auf ihre Wirksamkeit bei fortgeschrittenem malignem Melanom untersucht. In der Phase-Ib/II-Studie von Taylor et al. (2020) zeigte sich eine objektive Ansprechrate (ORR) von 13 % bei vorbehandelten MelanompatientInnen, mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 3,1 Monaten und einem Gesamtüberleben (OS) von 12,4 Monaten¹.

Darauf aufbauend untersuchte die Phase-II-Studie LEAP-004 (Arance et al., 2023) gezielt PatientInnen mit fortgeschrittenem Melanom, die bereits eine Immuncheckpoint-Inhibition (ICI) erhalten hatten. Hier lag die ORR bei 24,3 %, das mediane PFS bei 4,2 Monaten und das mediane OS bei 14,0 Monaten².

In der Phase-III-Studie LEAP-003, die Pembrolizumab und Lenvatinib mit Pembrolizumab allein in der Erstlinie verglich, konnte kein signifikanter Vorteil im OS gezeigt werden. Dennoch war das Sicherheitsprofil der Kombination konsistent mit den vorherigen Studien³.

Trotz vielversprechender Ergebnisse ist die Kombinationstherapie für die Melanomtherapie nicht zugelassen und findet nur off-Label Verwendung.

In der folgenden Arbeit wird das klinische Ansprechen von PatientInnen analysiert, die am Universitätsklinikum Bonn die Kombinationstherapie zwischen 2021 und 2024 erhielten.

Methoden: In der retrospektiven Datenanalyse wurden aus elektronischen Patientenakten demographische und krankheitsspezifische Baseline-Daten extrahiert. Zusätzlich wurden Therapieansprechen und das Nebenwirkungsspektrum erfasst. Die Daten wurden im Hinblick auf das Gesamtansprechen, Gesamt- und progressionsfreies Überleben und die Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 18 PatientInnen und PatientInnen mit malignem Melanom eingeschlossen, die zwischen 2021 und 2024 am Universitätsklinikum Bonn im Rahmen einer Off-Label-Therapie mit der Kombination aus Pembrolizumab und Lenvatinib behandelt wurden. Die Standarddosierung des Lenvatinib betrug dabei 10mg 2-0-0. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Spanne: 38–83 Jahre). Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen mit je 9 männlichen (50 %) und 9 weiblichen (50 %) PatientInnen.

Die Verteilung der Melanomsubtypen zeigte akrale Melanome bei 7 PatientInnen (39 %), mukosale Melanome bei 4 (22 %), thorakale Melanome bei 3 (17 %), urogenitale Melanome bei 2 (11 %) PatientInnen und 2 Fälle mit unbekanntem Ursprung sog. Melanoma of Unknown Primay (MUP) (11 %).

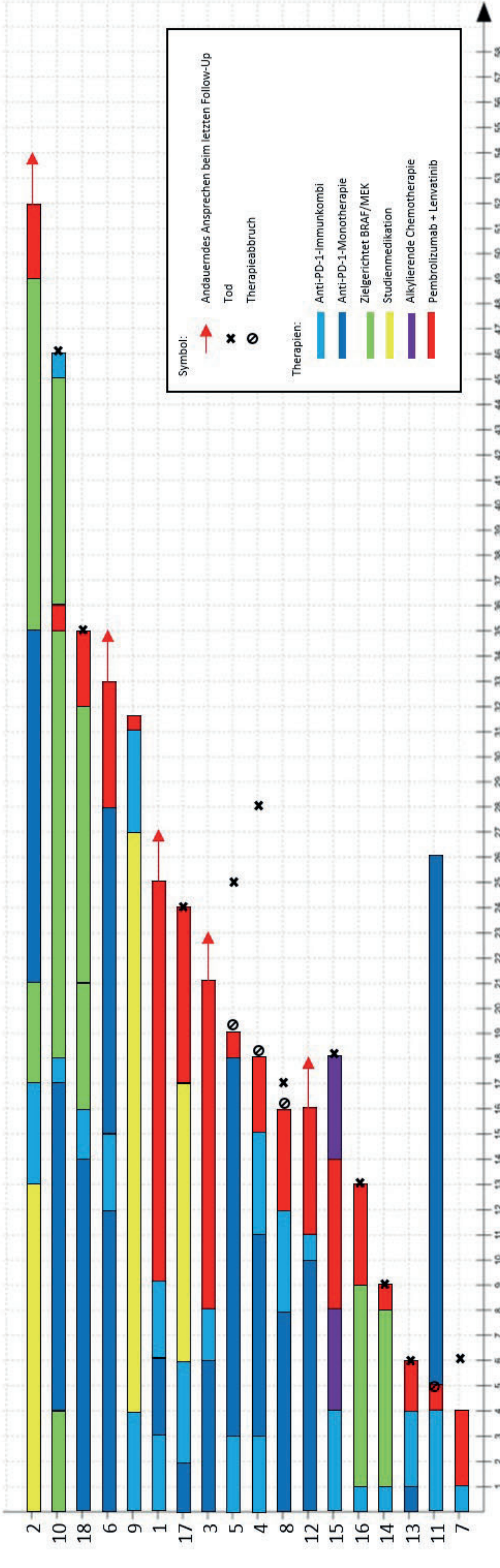


Abbildung 1: Swimmer-Plot der untersuchten PatientInnen-Kohorte inkl. der Vortherapien und ggf. Folgetherapien

Literatur:
Taylor MH et al. J Clin Oncol. 2020 Apr 10;38(11):1154-1163.
Arance A et al. J Clin Oncol. 2023 Jan 1;41(1):7-35.
Juni et al. J Clin Oncol. 2025 43 :9553-9555.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 0 Monate, der Mittelwert lag bei 2,3 Monaten.
Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 4,5 Monate, mit einem Mittelwert von 5,2 Monaten.

Nebenwirkungen wurden bei allen der 18 PatientInnen dokumentiert (s. Abb. 3).

Ein Therapieabbruch erfolgte bei 7 PatientInnen (39 %), davon bei 4 aufgrund von Nebenwirkungen. Bei diesen PatientInnen konnte auch kein Therapieansprechen beobachtet werden.

Bei 3 PatientInnen wurde die Therapie auf eigenen Wunsch abgebrochen.

Bei 3 der untersuchten PatientInnen war eine Dosisreduktion auf 10 mg Lenvatinib 1-0-0 erforderlich, bei einem weiteren Patienten kam es zu einer verzögerten Einnahme im Schema 10 mg 1-0-1.

Gruppe	Nebenwirkung	n	%
1. Gastrointestinale Nebenwirkungen	Appetitlosigkeit (mit/ohne Gewichtsverlust)	2	11%
	Obstipation	3	17%
	Erbrechen	1	6%
	Gastritis	1	6%
	Übelkeit	4	22%
	Aphthen	1	6%
	Gesamt	12	68%
2. hämatologisch / immunologisch	AIHA	1	6%
	Eosinophilie	1	6%
	Zoster unter Immunsuppression	1	6%
	Gesamt	3	18%
3. hepatisch	Erhöhte Leberwerte	1	6%
	Gesamt	1	6%
4. infektiös	Fieber	2	11%
	Gesamt	2	11%
5. neurologisch / psychiatrisch	Wortfindungsstörungen	2	11%
	Fatigue	8	44%
	Drehschwindel	1	6%
	Kälteempfindung	2	11%
6. kardiovaskulär	Erhöhter Blutdruck	13	72%
	Gesamt	1	6%
7. endokrinologisch	Hypothyreose	1	6%
	Gesamt	1	6%
8. Muskuloskelettal	Gelenk-/Knochenschmerzen	1	6%
	Gesamt	1	6%

Abbildung 3: Übersicht der berichteten Nebenwirkungen

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib eine vielversprechende Option zur Überwindung von Therapieresistenz darstellen kann. Trotz der insgesamt als sicher einzustufenden Anwendung können Nebenwirkungen auftreten, die zu Therapieabbrüchen führen. Es ist zu beachten, dass es sich hierbei um eine kleine Patientenkohorte handelt. Zur Validierung dieser Ergebnisse sind weitere Studien mit größeren Kohorten sowie der Einbezug von Biomarkern erforderlich, um eine gezieltere Therapie zu ermöglichen.