

Re-Induktion der Immunkombinationstherapie mit Ipilimumab/Nivolumab beim metastasierten Melanom: eine monozentrische retrospektive Studie



Shukran Omo¹, Jennifer Landsberg, Judith Sirokay
Zentrum für Hauterkrankungen Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland



Hintergrund: Die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab erzielt beim metastasierten Melanom anhaltende Langzeitüberleben – mit einer 10-Jahres-Überlebensrat von 43 % (CheckMate-067). **Doch was tun bei erneutem Progress?** Zur Re-Induktion dieser Immuntherapie existieren bislang nur wenige retrospektive Daten. Erste Studien zeigen ein erneutes Ansprechen bei einzelnen Patienten, berichten jedoch auch über relevante Toxizität. Ziel dieser Arbeit ist es, **Wirksamkeit** und **Sicherheit** der Re-Induktion systematisch zu untersuchen: Kommt es erneut zu einem **klinischen Ansprechen**? **Wie wirkt sich** die Re-Induktion auf das **Gesamtüberleben** aus? **Wie verändert sich** das **Nebenwirkungsprofil** im Vergleich zur Ersttherapie?

Studiendesign & Kollektiv: Diese retrospektive Analyse schloss 36 Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV ein. Alle erhielten nach einem therapiefreien Intervall (im Mittel 16,1 Monate) eine Re-Induktion mit Ipilimumab und Nivolumab. Bemerkenswert ist, dass **61 % eine ZNS-Beteiligung** und **56 % eine BRAF/MEK-Mutation** aufwiesen.

Krankheitsverlauf und Subgruppenbildung:

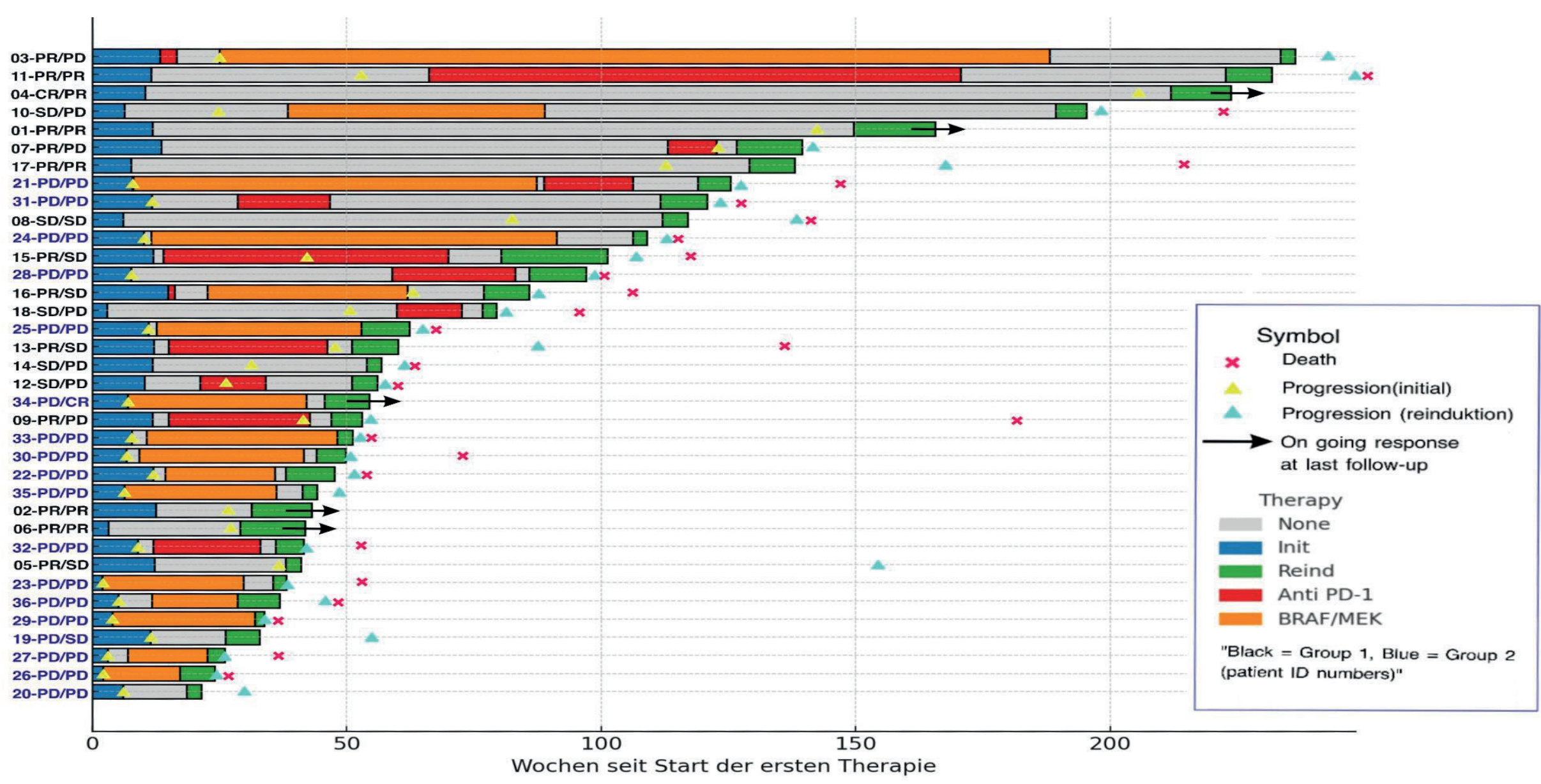


Abbildung 1: Swimmer-Plot der individuellen Therapieverläufe und des Zeitpunkts der Re-Induktion mit Ipilimumab/Nivolumab

Die Krankheitsverläufe und eingesetzten Zwischentherapien wurden mittels Swimmer-Plot visualisiert, wobei erhebliche Unterschiede im primären Therapieansprechen sowie im Zeitpunkt des Krankheitsprogresses beobachtet wurden. Auf Grundlage dieser klinischen Heterogenität erfolgte die Einteilung in zwei Subgruppen: **Sekundäre Resistenz** (Gruppe 1), charakterisiert durch ein initiales Ansprechen mit nachfolgender Progression, und **Primäre Resistenz** (Gruppe 2), definiert als kein Ansprechen von Anfang an auf die initiale Ipi/Nivo-Therapie. Die Zuordnung der Patienten zu den Subgruppen ist im Flussdiagramm dargestellt. Die Re-Induktion wurde getrennt für beide Gruppen ausgewertet

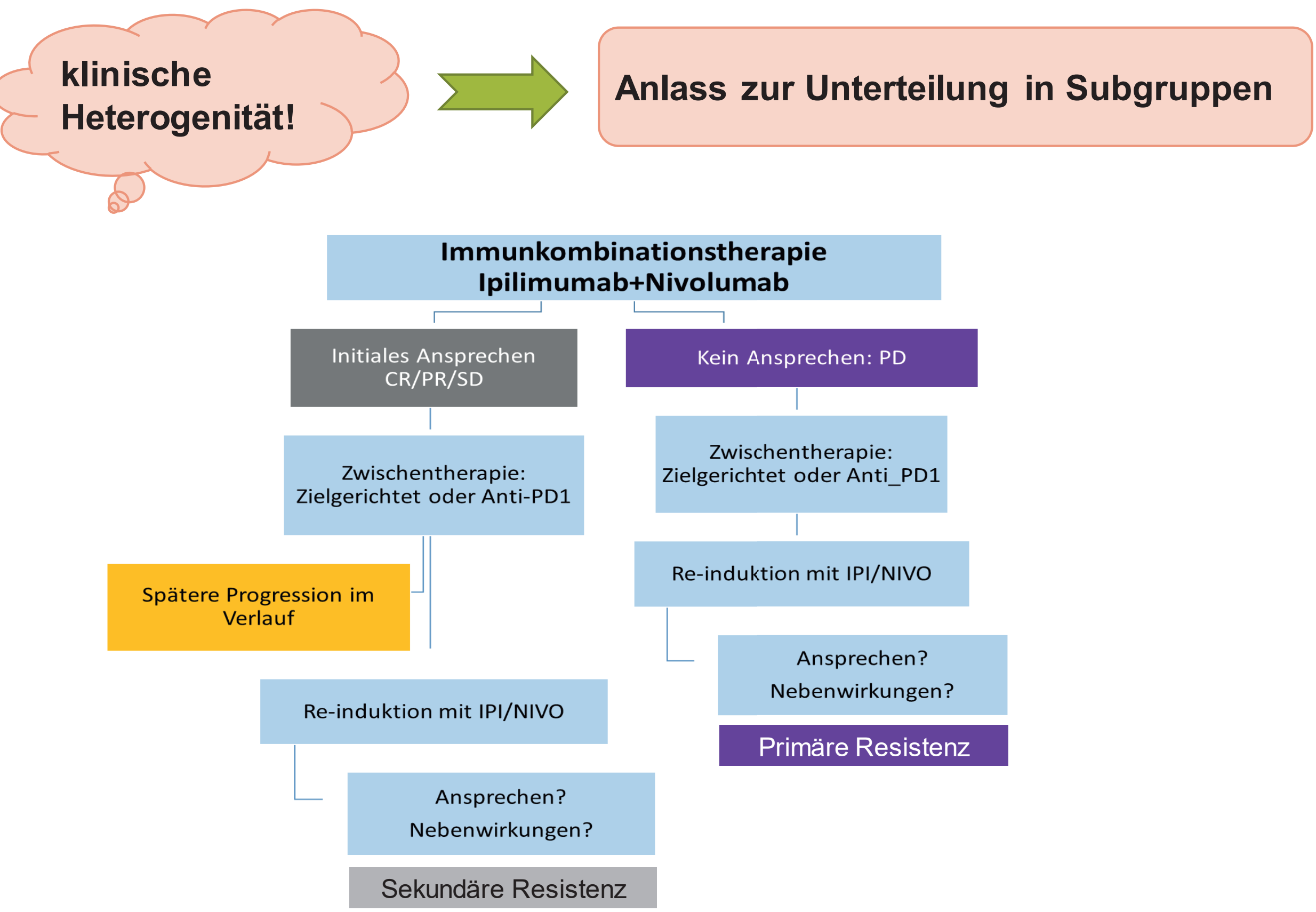


Abbildung 2: Definition der Resistenztypen basierend auf initialem Ansprechen und Krankheitsprogression

Ergebnisse:

Objektives Ansprechen (OR), Gesamtüberleben (OS) & Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Re-Induktion:

Die Abbildungen zeigen das objektive Ansprechen (OR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) nach Re-Induktion mit Ipilimumab/Nivolumab. Patienten mit **sekundärer Resistenz** erreichten in 33,3 % der Fälle ein erneutes objektives Ansprechen (CR + PR). Das mediane PFS betrug 5,0 Monate, das mediane OS 17,0 Monate. Im Gegensatz dazu sprachen Patienten mit **primärer Resistenz** nur in einem Fall (5,6 %) an; hier lag das mediane PFS bei 1,0 Monat und das mediane OS bei 3,0 Monaten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Re-Induktion bei Patienten mit vorangegangenen Krankheitskontrollintervall von Nutzen sein kann, während sie bei primärer Resistenz aufgrund der geringen Wirksamkeit vermieden werden sollte.

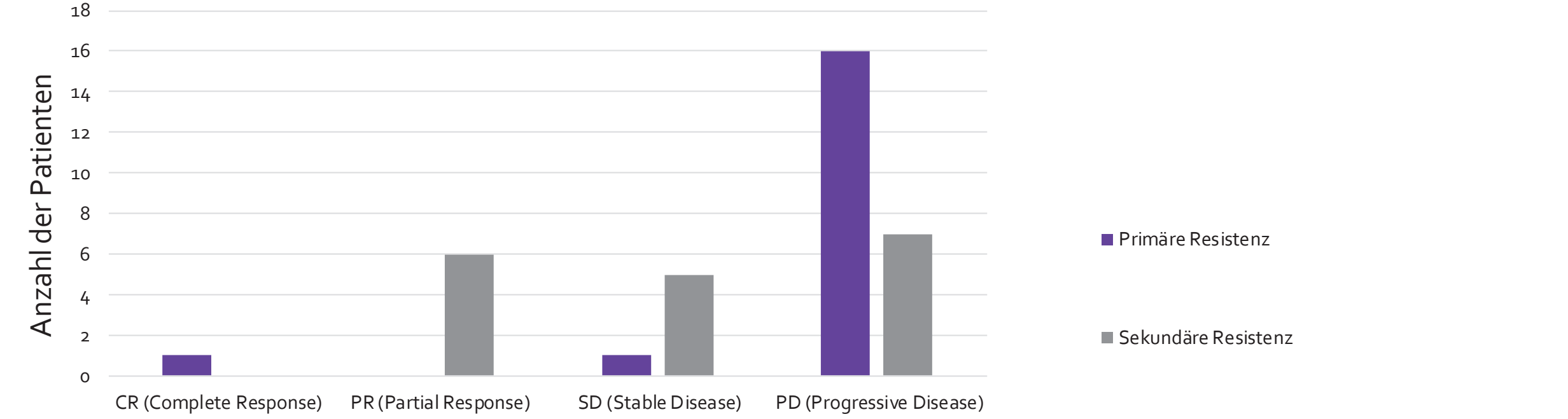


Abbildung 3: Ansprechen auf die Re-Induktion mit IPI/NIVO nach Resistenztyp

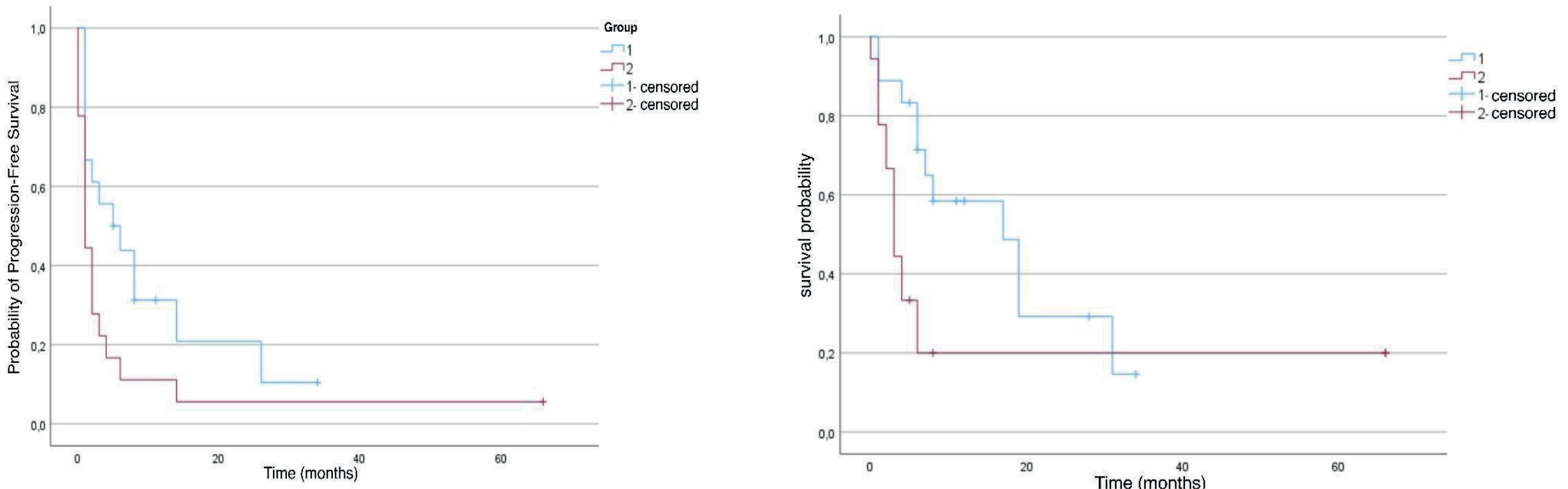


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben (PFS2) unter Re-Induktionstherapie – Gruppenvergleich

Abbildung 5: Gesamtüberleben (OS) ab Beginn der Re-Induktionstherapie – Gruppenvergleich

Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs):

Unter Re-Induktion traten bei 46 % der Patienten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, deutlich weniger als während der initialen Therapie (75 %). Schwere Toxizitäten waren jedoch unter Re-Induktion etwas häufiger (Grad 3/4: 33 % vs. 28 %). Besonders häufig waren gastrointestinale Toxizitäten in beiden Therapiephasen. Zur Veranschaulichung wurde eine Heatmap erstellt (Abb. 6), die Art und Schweregrad der irAEs für jeden Patienten während der Initialtherapie und der Re-Induktion darstellt. Sie zeigt zudem, dass ein schweres unerwünschtes Ereignis in der initialen Phase nicht zwangsläufig in der Re-Induktion erneut auftritt.

Patienten mit Sekundärer Resistenz (Gruppe 1)			Patienten mit Primärer Resistenz (Gruppe 2)		
Patienten	Nebenwirkungen Initial	Nebenwirkungen Re-Induktion	Patienten	Nebenwirkungen Initial	Nebenwirkungen Re-Induktion
Patient 17	Colitis	Hypophysitis	Patient 31	Hepatitis	Hepatitis
Patient 8	Kardiomyositis / Colitis	Kardiomyositis / Colitis	Patient 28	Pankreatitis	Keine
Patient 18	Colitis	Colitis	Patient 20	Hepatitis	Hypophysitis / Hepatitis
Patient 11	Thyroiditis	Colitis	Patient 22	Polyneuropathie	Keine
Patient 10	Hepatitis	Hepatitis	Patient 23	Thyroiditis	Keine
Patient 1	Hypophysitis	Colitis	Patient 29	Pneumonitis	Keine
Patient 14	Meningitis	Keine	Patient 33	Colitis	Colitis
Patient 5	Hypophysitis / Vitiligo	Colitis	Patient 36	Thyroiditis / Dermatitis	Keine
Patient 4	Hypophysitis	Keine	Patient 19	Thyroiditis	Colitis
Patient 6	Hypophysitis	Keine	Patient 27	Hepatitis	Keine
Patient 13	AIHA	Keine	Patient 35	Dermatitis	Colitis / Mucositis
Patient 16	Pneumonitis	Keine	Patient 34	Keine	Hepatitis
Patient 7	Thyroiditis	Colitis	Patient 24	Keine	Keine
Patient 2	Thyroiditis / Vitiligo	Keine	Patient 25	Keine	Keine
Patient 9	Dermatitis	Keine	Patient 26	Keine	Keine
Patient 15	Keine	Colitis	Patient 30	Keine	Keine
Patient 3	Keine	Keine	Patient 21	Keine	Keine
Patient 12	Keine	Keine	Patient 32	Keine	Keine

Abbildung 6: Heatmap der immunvermittelten Nebenwirkungen (irAEs) während der initialen Therapie und der Re-Induktion

Schlussfolgerung:

Die Re-Induktion mit Ipilimumab und Nivolumab kann bei ausgewählten Patienten zu einem erneuten klinischen Ansprechen führen insbesondere bei jenen, die während der initialen Therapie eine Krankheitskontrolle erreicht hatten (**Sekundäre Resistenz**). Das progressionsfreie und das Gesamtüberleben waren in dieser Gruppe ebenfalls günstiger. Während die Gesamtinzidenz immunvermittelter Nebenwirkungen (irAEs) unter Re-Induktion niedriger war, traten schwere Toxizitäten häufiger auf. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung. Prospektive Analysen und Biomarker sind notwendig, um Patienten besser identifizieren zu können, die potenziell von einer Re-Induktion profitieren.

Clinical Takeaway:

- ✓ Re-Induktion kann eine sinnvolle Option sein bei Patienten mit initialem Ansprechen und späterer Progression (sekundäre Resistenz).
- ⚠ Bei primär resistenten Patienten sind die Ansprechraten auf eine Re-Induktion mit Ipi/Nivo gering, gleichzeitig können immunvermittelte Toxizitäten erheblich ausfallen.
- 🩺 irAEs können erneut auftreten: insgesamt seltener, aber oft schwerer, eine enge Überwachung ist entscheidend
- 📌 Empfehlung: Re-Induktion sollte nicht routinemäßig, sondern selektiv angeboten werden, basierend auf dem bisherigen Ansprechen, dem klinischen Verlauf und der Vorgeschichte immunvermittelter Nebenwirkungen (irAE).