

## Nivolumab plus Ipilimumab: neue Therapieoption bei metastasiertem Darmkrebs mit veränderter Mismatch Reparatur?

**Datum:** 19.02.2018

**Original Titel:**

Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer

Bei einigen Patienten mit Darmkrebs liegen bestimmte Veränderungen des Erbguts (Mutationen) vor, welche die Merkmale (Gene) der sogenannten *Mismatch* Reparatur (MMR) betreffen. MMR-Gene kodieren für Eiweißstoffe (Enzyme), die Fehler bei der Vervielfältigung der Erbsubstanz (DNS) erkennen und ausbessern. Fallen die MMR-Gene durch Mutation aus, kommt es zu einer Anhäufung von neuen Mutationen in der DNS. Als Folge treten oftmals Wiederholungen bestimmter DNS-Bereiche auf, was als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet wird. Patienten mit metastasiertem Darmkrebs und MMR-Mutation sowie hoher MSI sind eine gesonderte Patientengruppe, die generell wenig von einer Behandlung durch Chemotherapie profitiert. Eine mögliche Behandlung könnte daher aus einer Immuntherapie mit den Biologika (biopharmazeutische Wirkstoffe) Nivolumab und Ipilimumab bestehen. In Europa sind Nivolumab und Ipilimumab unter anderem zur Behandlung von Lungen- und Hautkrebs zugelassen.

Um den Patienten eine Therapiemöglichkeit bieten zu können, wurden in einer internationalen Studie eine Kombination der Wirkstoffe Nivolumab und Ipilimumab untersucht. Dazu wurden insgesamt 119 Patienten mit metastasiertem Darmkrebs, die außerdem eine MMR-Mutation und eine hohe MSI trugen, mit Nivolumab und Ipilimumab behandelt. Die Patienten erhielten zunächst viermal alle drei Wochen eine Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab und anschließend alle zwei Wochen nur Nivolumab. Ziel der Studie war, das Ansprechen der Patienten auf diese Behandlung zu ermitteln.

Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von ungefähr 13 Monaten lag die Rate des Ansprechens bei 55 % und bei 80 % der Patienten konnte die Krankheit für mindestens zwölf Wochen unter Kontrolle gehalten werden. Das Gesamtüberleben nach einem Jahr lag bei 85 % und in dieser Zeit hatten 71 % der Patienten keinen Krankheitsfortschritt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Durchfall bei 22 %, Fatigue (Erschöpfungssyndrom) bei 18 % und Juckreiz bei 17 % der Patienten. Patientenangaben zufolge führte die Behandlung außerdem zu Verbesserungen der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität.

Diese Ergebnisse demonstrieren ein sehr gutes Ansprechen von Patienten mit metastasiertem Darmkrebs, MMR-Mutation und hoher MSI auf die Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab. Die hohe einjährige Überlebensrate und die gute Verträglichkeit empfehlen Nivolumab/Ipilimumab als neue Behandlungsoption.

**Referenzen:**

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledezne JM, Cao ZA, Kamble S, Kopetz S, André T. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;36(4):411-420. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. [Epub ahead of print].