

Diplomarbeit

**Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie beim
Malignen Melanom
Neues Wundermittel oder unkalkulierbares Risiko?**

eingereicht von

Sebastian Eric Haug

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler
Mag. rer. nat. Julia Katharina Kargl, PhD**

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Grenzach-Wyhlen, am 19.03.2020

Sebastian Eric Haug eh

Vorwort

Das Maligne Melanom hat im fortgeschrittenen Stadium IV eine schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von <10%. Durch eine Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie wird die mediane Überlebensrate um mehrere Monate verlängert. Es ist also ein Therapieansatz mit großem Potential und weckt Hoffnungen. Noch gibt es jedoch wenige Daten zu Langzeitkomplikationen. Zudem spricht nicht jeder/jede Patient/in gut auf die mit hohen Kosten verbundene Therapie an.

Außerdem wird durch die Unterbrechung des Checkpoints (anti-PD-1/PD-L1 beispielsweise) an T-Lymphozyten und deren Liganden nicht nur der Tumor angegriffen, es zeigen sich in bis zu 96% der Fälle auch Nebenwirkungen autoimmuner Natur. Diese sind zum Teil schwerwiegend bis lebensbedrohlich.

In dieser Diplomarbeit soll mithilfe einer Literaturrecherche über PubMed eine Übersicht über das Maligne Melanom und die einzelnen Immun-Checkpoint-Inhibitoren, deren Wirkungsweise, Indikationen, Anwendungen und Überlebensrate gegeben werden. Der Fokus soll auf die genaue Analyse der Nebenwirkungen gelegt, die erhöhte Überlebensrate in Bezug auf diese Nebenwirkungen unter der Therapie gesetzt und die neue Therapie anhand dieser beiden Faktoren mit der etablierten Therapie verglichen werden. Es soll ein Fazit gezogen werden, ob die neuen „Hoffnungsträger“ der Melanomtherapie unkritisch eingesetzt werden sollten.

Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie beim Malignen Melanom – Neues Wundermittel oder unkalkulierbares Risiko?

Danksagungen:

Ich möchte mich an erster Stelle herzlich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler und auch natürlich bei meiner Zweitbetreuerin Mag. rer. nat. Julia Katharina Kargl, PhD für die unkomplizierte Aufsicht und den reibungslosen Ablauf dieser Diplomarbeit bedanken. Auch Frau Ao. Univ. Prof.in Dr.in phil. Dr.in h. c. Irmgard Lippe gebührt ein besonderer Dank für den unkomplizierten Ablauf des SFMs, welches ich bei Ihnen absolvieren durfte.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich in jeglicher Hinsicht bei meinem Weg unterstützte, insbesondere meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester. Danke für eure Ratschläge und Hilfe in jeder Lebenslage.

Natürlich möchte ich mich auch bei meinen Freunden bedanken, die die Studienzeit zu etwas Besonderem für mich machten. Ohne euch wäre das Studium ein anderes gewesen.

Zusammenfassung:

Titel

Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie beim Malignen Melanom - Neues Wundermittel oder unkalkulierbares Risiko?

Hintergrund

Die Inzidenz des Malignen Melanoms steigt weltweit an und gehört in Europa mit 15/100000 zu den häufigen soliden Tumoren. Die Prognose im fortgeschrittenen Stadium IV ist mit einer 5-Jahresüberlebensrate unter 10 Prozent schlecht. Seit der Einführung der Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern 2011, welche als Immun-Checkpoint-Inhibitoren bekannt sind, hat sich das Therapiemanagement grundsätzlich verändert. Hohe Ansprechraten und eine verlängerte Überlebensrate stehen schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüber. Indem man die körpereigene Immunabwehr aktiviert, kann es zu schweren überschießenden Immunreaktionen in jedem Organsystem kommen. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich erheblich von konventionellen Chemotherapien und sind einem breiten Spektrum von Ärzten in der ambulanten Versorgung noch wenig bekannt.

Methoden

In dieser Diplomarbeit wird anhand einer Literaturrecherche in der Internetdatenbank PubMed, in Fachliteratur, Fachzeitschriften und Leitlinien von Fachgesellschaften ein Überblick über die aktuell zur Therapie des Malignen Melanom zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren, deren einzelne Überlebensraten und deren unerwünschte Ereignisse mit Fokus auf Grad 3 und 4 Nebenwirkungen gegeben.

Ergebnisse

Die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren, insbesondere die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab, ist der konventionellen Chemotherapie mit einer medianen Überlebensrate von über 60 versus 6-10 Monaten weit überlegen.

Die Nebenwirkungen sind zwar substanzabhängig, betreffen aber vor allem die Organsysteme Haut, das Muskuloskelettsystem, das GI System und die endokrine Achse. Auch neurologische Komplikationen kommen vor und sind oft lebensbedrohlich. In der Regel können die Komplikationen mit Absetzen des Präparates und Steroidgaben behoben werden. Ein sorgfältiges Monitoring-Protokoll und eine Schulung aller involvierter Behandler sind obligat.

Da nicht alle Patienten gleichermaßen profitieren, wären Patientensubgruppenanalysen wünschenswert, um eventuelle „Biomarker“ für das Ansprechen aber auch Risikopatienten für schwerwiegende Komplikationen unter Therapie vorherzusagen.

Abstract

Title

Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Malignant Melanoma - New Miracle Cure or incalculable Risk?

Background

The number of malignant melanomas is increasing worldwide being one of the most common solid tumors in Europe with an incidence of 15/100000. The prognosis in advanced stage IV is poor with a 5-year survival rate below 10 percent. Since the introduction of immunotherapy with monoclonal antibodies in 2010, which are known as immune checkpoint inhibitors, the therapeutic approach has changed fundamentally. High response rates and an extended survival rate contrast with serious side effects.

By activating the immune system of the body, severe and excessive immune reactions can occur in any organ system. These side effects differ significantly from conventional chemotherapy and are still little known to a wide range of doctors in outpatient care.

Methods

This diploma thesis provides an overview of the immune checkpoint inhibitors currently approved for the treatment of malignant melanoma, their individual survival rates and their adverse events based on a literature search, mainly in the Internet database PubMed, but also in specialist literature, specialist journals and guidelines from specialist societies with focus on grade 3 and 4 side effects.

Results

Therapy with immune checkpoint inhibitors, especially the combination of ipilimumab and nivolumab, is far superior to conventional chemotherapy with a median survival rate of over 60 to 6-10 months.

The side effects are substance-dependent, but primarily affect the skin, musculoskeletal system, the GI system and the endocrine axis. Neurological complications also occur and are often life-threatening. Often the complications

can be remedied by stopping the preparation and giving steroids. A careful monitoring protocol and training of all involved practitioners is mandatory. Since not all patients benefit equally, patient subgroup analyzes would be desirable in order to predict possible “biomarkers” for the response as well as risk patients for serious complications during therapy.

Inhaltsverzeichnis

<u>Eidesstattliche Erklärung</u>	<u>i</u>
<u>Vorwort</u>	<u>ii</u>
<u>Danksagungen</u>	<u>iii</u>
<u>Zusammenfassung</u>	<u>iv</u>
<u>Abstract</u>	<u>vi</u>
<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>viii</u>
<u>Abkürzungen</u>	<u>x</u>
<u>Glossar</u>	<u>xi</u>
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	<u>xiii</u>
<u>Tabellenverzeichnis</u>	<u>xiv</u>
<u>1 Einleitung</u>	<u>1</u>
1.1 Das Maligne Melanom	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Risikofaktoren und Ätiologie	3
1.1.4 Formen des Malignen Melanoms	4
1.1.5 Diagnostik	5
1.1.6 Stadien und ihre Klassifizierung	6
1.1.7 Stadien und ihre Therapie	8
<u>2 Immun-Checkpoint-Inhibitoren</u>	<u>10</u>
2.1 Definitionen und Allgemeines	10
2.2 Wirkungsweise	12
2.2.1 CTLA4 AK Ipilimumab	12
2.2.2 PD-1 AK Nivolumab und Pembrolizumab	13
2.2.3 PD-L1 AK Avelumab und Atezolizumab	13
2.3 Zulassung, Indikationen, Dosierungen, Anwendungen und Überlebensrate	14
2.3.1 Ipilimumab	15
2.3.2 Nivolumab	16
2.3.3 Pembrolizumab	17
2.3.4 Avelumab	19
2.3.5 Atezolizumab	20

2.3.6 Kombinationstherapie Ipilimumab und PD-1-AK	21
2.4 Monitoring, Nebenwirkungen und deren Behandlung	24
2.4.1 Allgemeines	24
2.4.2 Nebenwirkungen	
der PD-1 AK Nivolumab und Pembrolizumab	29
2.4.3 Nebenwirkungen des CTLA-4 AK Ipilimumab	35
2.4.4 Nebenwirkungen	
der Kombinationstherapie Ipilimumab plus Nivolumab	38
2.4.5 Monitoring der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie	40
2.4.6 Behandlung der Nebenwirkungen	43
<u>3 Vergleich der etablierten medikamentöse Melanomtherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie in Bezug auf Nebenwirkungen und Überlebensrate</u>	<u>46</u>
<u>4 Diskussion</u>	<u>50</u>
<u>5 Literaturverzeichnis</u>	<u>53</u>

Abkürzungen

AK	Antikörper
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute respiratory distress syndrome, akutes Lungenversagen
BRAF	Proto-oncogene B-Raf
Bzw.	Beziehungsweise
B-Zelle	B-Lymphozyt
c-KIT	Proto-oncogene c-KIT, tyrosine-protein kinase KIT
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
d	Day, Tag
d.h.	Das heißt
ED	Einzeldosis
EU	Europäische Union
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
IgG	Immunglobulin G
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
LDH	Laktatdehydrogenase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NSCLC	Non small cell lung carcinoma, Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
T-Zelle	T-Lymphozyt
UV	Ultraviolettstrahlung
UVA	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm
Va.	Vor Allem
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Glossar

Adjuvant	unterstützend
Adjuvante Chemotherapie	Therapie, die im Anschluss an die operative Behandlung einer Tumorerkrankung durchgeführt wird
Ansprechrate	Gibt in Prozent an, bei wie vielen Patienten und Patientinnen sich eine Erkrankung zurückgebildet hat
Carcinoma in situ	Auf das Gewebe ihres Ursprungs begrenzte Präkanzerose, d.h. Basalmembran intakt, keine Metastasenbildung, nicht invasiv; Melanoma in situ
c-KIT	Protein aus der Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen
Dermatoskopie	Auflichtmikroskopie der Haut
Gesamtüberleben	OS (overall survival); beschreibt die gesamte Zeitspanne zwischen der Randomisierung oder Registrierung im Rahmen einer Studie bis zum Tod des Patienten/ der Patientin
Gesamtüberlebensrate	Gesamtüberleben in Bezug auf alle an der Studie teilnehmenden Patienten und Patientinnen in Prozent
Glykoprotein 100	Transmembranöses Glykoprotein
Inzidenz	Häufigkeit von Ereignissen (insbesondere Erkrankungen) bezogen auf die Zeit; in Medizin meist pro 100000 Menschen/Jahr
Lentigo maligna	Intraepidermale, neoplastische Proliferation atypischer Melanozyten
Median	Zentralwert; Wert in der Mitte einer der Größe nach geordneten Datenreihe, d.h. mindestens 50% der Daten sind kleiner als der Median oder gleich dem Median und mindestens 50% der Daten sind größer als der Median oder gleich dem Median
Mediane Überlebensrate	Wert in Monaten, bei dem genau 50% der PatientInnen bei einer Studie verstorben/ noch am Leben sind

Nävus	Gutartige Fehlbildung der Haut oder Schleimhaut, bei der normale Zellen oder Gewebe vermehrt, vermindert oder ungleichmäßig vorkommen
Präkanzerose	Morphologisch verändertes Gewebe, das sich fakultativ oder obligat in Tumorgewebe umwandelt
Progressionsfreies Überleben	Zeitspanne ab Randomisierung in einer Studie (bzw. Registrierung in nicht-randomisierte Studien) bis zur Krankheitsprogression oder Tod des Patienten/ der Patientin unabhängig von der Todesursache
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden; in der Histopathologie ist kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar
Ratio	Verhältnis
Solide	Durch gute (wissenschaftliche) Bildung und Sachkenntnisse gesichert (Statistik)
Solitär	Einzelnen
Sweets-Syndrom	Akute febrile neutrophile Dermatose; plötzlich einsetzende Erkrankung mit Fieber und multiplen roten Knötchen und Plaques im Gesicht und an den Extremitäten
Tumorreduktion	Reduktion der Tumormasse
Tumorregression	Rückentwicklung eines Tumors als Folge einer onkologischen Therapie (Radiatio, Chemotherapie)
Überlebensrate	Wahrscheinlichkeit, einen definierten Zeitraum ab Diagnosestellung der Krankheit oder einem therapeutischen Eingriff (Operation) zu überleben
Wächterlymphknoten	Sentinel-Lymphknoten; diejenigen Lymphknoten, die im Abflussgebiet der Lymphflüssigkeit eines bösartigen Tumors an erster Stelle liegen
X-Jahresüberlebensrate	Anteil der Patienten mit einer bestimmten Krankheit, die nach X Jahren, nachdem die Krankheit erkannt wurde, noch am Leben sind (beispielsweise 2/5/10-Jahresüberlebensrate)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Immuncheckpoints und ihre Liganden, eigene Darstellung in Anlehnung an (20)11

Abbildung 2: Wirkungsweise Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Inhibitorische Interaktionen zwischen Antigen (Liganden) präsentierenden Tumorzellen und T-Lymphozyten werden an den Checkpoints unterbunden, eigene Darstellung in Anlehnung an (20)12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pathologische Stadieneinteilung des Malignen Melanoms, eigene Darstellung in Anlehnung an (15,16,17)	7
Tabelle 2: Übersicht der zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren und ihre Indikationen, eigene Darstellung in Anlehnung an (23,26)	14
Tabelle 3: Schweregradeinteilung von Nebenwirkungen basierend auf der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) am Beispiel der Kolitis, eigene Darstellung in Anlehnung an (47).....	25
Tabelle 4: Erfasste Nebenwirkungen bei verschiedenen Therapieoptionen des fortgeschrittenen Malignen Melanoms, eigene Darstellung in Anlehnung an (23,43,46,48)	27
Tabelle 5: Dokumentierte Todesfälle (Stand 2019) unter Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie, eigene Darstellung in Anlehnung an (23,43,46,48-51).....	39
Tabelle 6: Therapie der Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie, eigene Darstellung in Anlehnung an (23,52)	44

1 Einleitung

1.1 Das Maligne Melanom

1.1.1 Allgemeines

Sowohl Schönheitsideale als auch Freizeitverhalten haben sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert. Im Zuge der vermehrten Sonnenexposition mit Strandurlaube, knapper Bekleidung und Bräunung in Sonnenstudios ist die Zahl der Hautkrebserkrankungen und auch insbesondere des Malignen Melanoms, einem hochmalignen, von den Melanozyten ausgehenden Tumor, stark gestiegen. Auch höhere UV-Belastungen durch veränderte Umweltbedingungen, beispielsweise durch die Abnahme der Ozonschicht, müssen in Erwägung gezogen werden.

Das Maligne Melanom ist eine sehr alte Erkrankung in der Menschheitsgeschichte. Der Begriff stammt aus dem Altgriechischen (melas = dunkel, oma = Tumor) und ist erstmalig in den Schriften des Hippocrates von Kos 500 vor Christus zu finden. Der erste klinische Nachweis stammt aus Skeletten von peruanischen Mumien, deren Alter auf ca. 2400 Jahre geschätzt wurde. (1)

Bis vor wenigen Jahren gab es jedoch wenige erfolgreiche Therapiemöglichkeiten für Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien. Inzwischen hat sich das Verständnis der Erkrankung deutlich verbessert, insbesondere der Zusammenhang mit verschiedenen genetischen Polymorphismen, welche die Tumorentstehung begünstigen, sodass die Entwicklung individualisierter Therapieansätze wünschenswert wäre.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Malignen Melanoms steigt weltweit an. Nach Schätzungen der WHO treten jedes Jahr mehr als 250000 neue Fälle auf. In Europa sind es etwa 15/100000 pro Jahr. (2)

Es zählt mit ca. 4% aller malignen Erkrankungen in Österreich zu den häufigen Tumoren. Diese Zahlen sind aber eher zu niedrig angesiedelt. Aus einer im Jahre 2016 publizierten Studie mit epidemiologischen Daten aus 2011 geht hervor, dass im Jahre 2011 in Österreich 5246 Melanome histopathologisch diagnostiziert wurden, davon ca. 80% in einem frühen Stadium. (3)

Im Zentralen Krebsregister Österreich Statistik Austria sind allerdings nur 1607 Fälle von invasiven Melanomen für das Jahr 2011 vermerkt. Dies ist wahrscheinlich dadurch begründet, dass die Primärversorgung oft durch niedergelassene Ärzte erfolgt und keine Meldung vorgenommen wird. (3,4)

Die Inzidenz in Deutschland ist im deutschen Krebsregister des Robert-Koch-Institutes hinterlegt. Nach dem Stand vom 17.12.2019 wurden im Jahre 2016 bei rund 12.090 Männern und 11.150 Frauen ein malignes Melanom diagnostiziert. Dies macht 4,5 % aller Tumorerkrankungen in Deutschland aus. Die Inzidenz beträgt somit ca. 20 Fälle / 100 000/ Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter betrug bei Frauen 60 Jahre und bei Männern 67 Jahre. (2)

Seit 1970 haben sich in Deutschland die altersstandardisierten Erkrankungsraten mehr als verfünffacht, wobei die Sterberate sich nur bei den Männern leicht erhöht hat. Dies ist auf die häufige Diagnose im Frühstadium T1 zurückzuführen, seitdem das Hautkrebsscreening mit Auflichtmikroskopie 2008 eingeführt wurde. Der häufigste Typ des Malignen Melanoms ist das oberflächlich spreitende Melanom. Dies ist mit einer günstigen Prognose verknüpft und überwiegend für den Anstieg der Inzidenzraten verantwortlich. Dennoch sind im Jahre 2015 3054 Menschen in Deutschland an einem Malignen Melanom verstorben. (5)

Bei Frauen treten mehr Tumore an den unteren Extremitäten (Beine und Hüfte) auf, bei Männern werden sie deutlich öfter am Rumpf diagnostiziert. (2)

Die höchsten Inzidenzraten weltweit werden in Australien und Neuseeland beschrieben mit 50-60 Fällen / 100 000 Einwohner/Jahr, was bei dieser Bevölkerungsgruppe einen der häufigsten soliden Tumoren darstellt. (6)

1.1.3 Risikofaktoren und Ätiologie

Das Maligne Melanom wird heute als multifaktorielle Erkrankung mit Faktoren wie beispielsweise genetischer Prädisposition und UV-Exposition angesehen. (7)

Der bedeutungsvollste, weil beeinflussbare Risikofaktor ist eine intermittierende hohe UV-Exposition mit Sonnenbränden insbesondere im Kindesalter. Dies wurde durch multiple Untersuchungen gezeigt. Im Gegensatz dazu treten bei chronischer UV-Exposition häufiger aktinische Keratosen und nicht-melanozytäre Hautkrebformen auf. Auch UVA-Bestrahlung durch Sonnenbänke geht mit einem erhöhten Melanom Risiko einher. (7,8)

Ein Patienten-gebundener Risikofaktor ist die Anzahl melanozytärer Nävi. Ungefähr 25 Prozent aller Melanome entstehen auf einem bereits vorhandenen Nävus. Auch Anzahl, Größe und Nävistyp korrelieren mit dem Risiko, ein Malignes Melanom zu entwickeln. So zeigt sich, dass Patienten mit 100 oder mehr Nävi ein 7x erhöhtes Risiko haben, ebenfalls entarten große (> 5mm) Nävi oder sehr große Nävi (>20 cm) deutlich häufiger.

Ein zusätzliches Risiko besteht bei dysplastischen Nävi (>5 mm, irregulär begrenzt, variable Pigmentation, unscharfe Grenzen, atypische Zellen). (7,9)

Maligne Melanome treten häufiger bei hellhäutigen Menschen, dem sogenannten Hauttyp I mit hellblonden oder roten Haaren mit Neigung zur Sommersprossenbildung, auf, die nicht bräunen und sehr leicht einen Sonnenbrand erleiden. Diese Personengruppe entwickelt auch häufiger amelanotische Melanome. (7,10)

Eine positive Familienanamnese für Melanome ist ebenfalls ein starker Risikofaktor, es wurden eine Vielzahl von Genloki beschrieben, bei welchen Gen-Varianten mit einem erhöhten Melanom Risiko einher gehen können. Besonders wichtig hierbei ist das BRAF-Gen, welches für das Protein Serine/Threonin-Protein

Kinase B-Raf codiert und die Zellteilung bzw. Zelldifferenzierung über einen intrazellulären Signalweg beeinflusst, auf den auch die MEK-Kinasen Einfluss haben. Mutationen, welche BRAF und/oder MEK (=Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinasen) betreffen, sind oft bei Malignen Melanomen Grund für die Krebsentstehung. Hierbei betreffen sie oft das Codon BRAF-V600E oder BRAF-V600K. (7,11,12)

1.1.4 Formen des Malignen Melanoms

Man unterscheidet vier Hauptformen, d.h. klassische Formen, des Malignen Melanoms, sowie einige Sonderformen.

Die häufigste Form mit ca. 60-65% ist das superfiziell spreitende Maligne Melanom (SSM). Es wächst relativ lange (ca. 5 bis 7 Jahre) horizontal, d.h. nur oberflächlich, weswegen es oft als Melanoma in situ mit guter Prognose entdeckt wird. Mittleres Erkrankungsalter ist jenseits des 50. Lebensjahres, oft ist es an sonnenexponierten Regionen lokalisiert. (13,14)

Das primär noduläre Maligne Melanom (NMM) ist die aggressivste Form des Melanoms, da es von Anfang an vertikal, d.h. in die Tiefe wächst und so das Potential besitzt, früh zu metastasieren. Es kommt in 15-20% der Fälle vor, ist oft auf sonnenexponierten Arealen zu finden und besitzt die schlechteste Prognose aller Melanom Formen. Mittleres Erkrankungsalter ist ca. das 55. Lebensjahr. (13,14)

Auf das Lentigo maligna Melanom (LMM) entfallen 10% der Melanome. Es kommt meist im Gesicht ältere Patienten und Patientinnen (>65 Jahre) vor, entsteht oft aus einer Lentigo maligna und kann so bis zu Jahrzehnten als horizontal wachsende chronische Präkanzerose vorliegen. Die Prognose ist dementsprechend besser als beim NMM. (13,14)

Die seltenste der vier Hauptformen ist mit ca. 5% das akrolentiginöse Maligne Melanom (ALM), welches vor allem an den Fußsohlen, den Handflächen und unter Nägeln wächst. Es kommt vor allem bei dunkelhäutigen Menschen vor, das Durchschnittsalter bei Erkrankung ist 63 Jahre. Obwohl es lange (2-3 Jahre)

horizontal wächst, hat es, bedingt durch die späte Diagnosestellung aufgrund seiner unzugänglichen Lokalisationen, oft eine schlechte Prognose. (13,14)

Weitere Sonderformen des Malignen Melanoms sind amelanotische maligne Melanome sowie Aderhautmelanome. (14)

1.1.5 Diagnostik

Neben einer ausführlichen Anamnese, Abklärung der Risikofaktoren und einem sorgfältigen Status sind vor allem zwei diagnostische Tests von großer Bedeutung, wenn es um die Früherkennung und Abgrenzung eines Melanoms von einem Nävus oder anderer benignen oder malignen Hauttumoren geht. Dies sind einmal die ABCDE Regel bei der klinischen Untersuchung und die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie). (13,15)

Die ABCDE Regel richtet sich nach den Anfangsbuchstaben der jeweiligen Kriterien, wobei **A** für Asymmetrie der Läsion steht (Punkt für asymmetrische Läsion), **B** für Begrenzung (Punkt für unregelmäßige Begrenzung), **C** für Color (Kolorierung, Punkt für mehrere Farben in der Läsion/ Farbänderungen/ Farbmischungen), **D** für Durchmesser (Punkt für >5mm) und **E** für Erhabenheit und Entwicklung (die Läsion ist erhaben bzw. ist gewachsen im Vergleich zur letzten Kontrolle, Punkt). (13)

Mithilfe einer Dermatoskopie kann die Läsion, wenn mithilfe der ABCDE Regel als verdächtig befunden, weiter abgeklärt werden. (6,13,15)

Die endgültige Diagnose des Malignen Melanoms wird nach Resektion des Tumors mithilfe des Nachweises Melanom-spezifischer Tumorantigene (zum Beispiel S-100 Familie, HMB45 (= human melanoma black), Melan-A/MART-1(= melanoma antigen recognized by T cells 1)) immunhistologisch gestellt. (13)

Je nach Stadium des Melanoms können weitere diverse bildgebende und laborchemische Verfahren zur Ausbreitungs- und Metastasierungsdiagnostik herangezogen werden (6,15), welche jedoch im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht weiter ausgeführt werden.

1.1.6 Stadien und ihre Klassifizierung

Das Maligne Melanom wird in die Stadien I-IV unterteilt, wobei die einzelnen Stadien noch in Unterstadien unterteilt sein können. Die Klassifikation der Stadien des Primärtumors richtet sich nach den T- (Tumordicke, Ulzeration), N- (Anzahl metastatisch befallener Lymphknoten) und M-Werten (Fernmetastasen inklusive des LDH-Wertes). (15,16,17)

Die T-Klassifikation wird folgendermaßen unterteilt: (15,16,17)

Tx: Die primäre Tumordicke ist nicht bestimmbar.

T0: Kein Primärtumor auffindbar.

Tis: Ein Melanoma in situ.

T1: Die Tumordicke ist kleiner oder gleich 1,0mm. Von **T1a** spricht man bei einer Tumordicke <0,8mm ohne Ulzeration, von **T1b** bei einer Tumordicke von <0,8mm mit Ulzeration oder 0,8mm bis 1,0mm mit oder ohne Ulzeration.

T2: Die Tumordicke ist >1,0 bis 2,0mm. Ohne Ulzeration spricht man von **T2a**, mit Ulzeration von **T2b**.

T3: Die Tumordicke ist >2,0 bis 4,0mm. Ohne Ulzeration spricht man von **T3a**, mit Ulzeration von **T3b**.

T4: Die Tumordicke ist >4,0mm. Ohne Ulzeration spricht man von **T4a**, mit Ulzeration **T4b**.

Die N-Klassifikation wird unterteilt wie folgt: (13,15,16,17)

Nx: Es wurde keine Beurteilung der regionalen Lymphknoten durchgeführt.

N0: Es sind keine regionalen Lymphknotenmetastasen gefunden worden.

N1: Ein klinisch „okkult“ (=Mikrometastase) (**N1a**) oder ein klinisch „offensichtlicher“ (=Makrometastase) (**N1b**) metastatisch befallener Lymphknoten. Bei **N1c** ist kein regionärer Lymphknoten metastatisch befallen, aber es sind Intransit (Metastasen in den ableitenden Lymphwegen vor der nächsten Lymphknotenstation) -/Satelliten (in Abstand von 2cm um den Primärtumor) -, und/oder Mikrosatellitenmetastasen vorhanden.

N2: Zwei oder drei Lymphknoten sind klinisch okkult (**N2a**) oder klinisch offensichtlich befallen (**N2b**, mindestens ein Lymphknoten muss klinisch diagnostiziert worden sein). Bei **N2c** gelten die gleichen Kriterien wie bei N1c, dazu muss ein Lymphknoten metastatisch befallen sein.

N3: 4 oder mehr Lymphknoten sind klinisch okkult (**N3a**) oder klinisch offensichtlich befallen (**N3b**, mindestens ein Lymphknoten muss klinisch diagnostiziert worden sein). Bei **N3c** gelten die gleichen Kriterien wie bei N1c, dazu müssen zwei oder mehr Lymphknoten metastatisch befallen sein und/oder es wird ein verbackenes Lymphknotenkonglomerat gefunden.

Die M-Klassifikation wird wie folgendermaßen unterteilt: (15,16,17)

M0: Es wird kein Hinweis auf Fernmetastasen gefunden.

M1: Es sind Fernmetastasen vorhanden, welche in nicht regionalen Lymphknoten, in Weichteilen, Muskeln oder in der Haut gefunden wurden (**M1a**), wobei das LDH bei **M1a(0)** normal und bei **M1a(1)** erhöht ist. Bei **M1b** ist die Lunge von Fernmetastasen mitbetroffen, mit oder ohne der Beteiligung von den Regionen aus M1a und ohne (**M1b(0)**) oder mit LDH Erhöhung (**M1b(1)**). Bei **M1c** sind viszerale Regionen ohne ZNS-Beteiligung von Fernmetastasen betroffen, mit oder ohne Beteiligung von den Regionen aus M1a oder M1b, wobei bei **M1c(0)** das LDH normal und bei **M1c(1)** das LDH erhöht ist. Bei **M1d** ist das ZNS von Fernmetastasen mitbetroffen, mit oder ohne Beteiligung von den Regionen aus M1a, M1b oder M1c und ohne (**M1d(0)**) oder mit LDH Erhöhung (**M1d(1)**).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die pathologische Stadieneinteilung des Malignen Melanoms.

Stadium	T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b–T2a	N1a oder N2a	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0

IIIC	T1a/b–T2a	N1b/c oder N2b	M0
	T2b/T3a	N1a–N2b	M0
	T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0
	T1a–T3a	N2c oder N3a/b/c	M0
	T3b/T4a	Jedes N größer oder gleich N1	M0
	T4b	N1a–N2c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Tis, jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1: Pathologische Stadieneinteilung des Malignen Melanoms, angelehnt an (15,16,17)

1.1.7 Stadien und ihre Therapie

Die Therapie des Malignen Melanoms erfolgt Stadien basiert, d.h. je nach Stadium erfolgt jeweils eine spezifische Therapie. Auf diese wird nun im Folgenden kurz eingegangen.

Stadium 0-IA: Bei einem klinischen Verdacht eines Malignen Melanoms sollte dieses mit einem Sicherheitsabstand von 1cm entfernt werden, um Rezidive zu vermeiden. Auch bei einem Carcinoma in situ sollte eine komplette Exzision durchgeführt werden. Alternativ kann eine primäre Radiotherapie bei nicht zur Resektion geeigneten Tumoren durchgeführt werden. Die 10-Jahresüberlebensrate ist in Stadium IA 95%. (15,16)

Stadium IB-IIA: Eine Resektion mit 1cm Sicherheitsabstand ist bis T2b durchzuführen, ab T3a sind es 2cm. Bei größeren Tumoren bzw. bei Risikofaktoren sollte zur Sicherheit eine Sentinel Node Biopsie (Wächterlymphknotenbiopsie) durchgeführt werden, eventuell ist eine Lymphadenektomie nötig. Adjuvant kann eine niedrig dosierte Interferon Alpha (IFN Alpha) Therapie angeboten werden. Die 10-Jahresüberlebensrate beträgt im Stadium IB 85%, in Stadium IIA ungefähr 65-70%. (15,16)

Stadium IIB-IIC: Eine Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 2cm und eine Wächterlymphknotenbiopsie mit eventuell darauffolgender Lymphadenektomie

sind nötig, eine adjuvante Interferontherapie wird verabreicht. Die 10-Jahresüberlebensrate ist in Stadium IIB 55-60%, in Stadium IIC 40%. (15,16)

Stadium III: Eine Exzision des Malignen Melanoms mit 1cm (bis T2b) bzw. 2cm (ab T3a) Sicherheitsabstand, eine Wächterlymphknotenbiopsie und eine eventuelle Lymphadenektomie sind empfohlen. Adjuvant kommen eine Therapie mit einem PD1-Inhibitor oder, bei einer BRAF V600E/V600K Mutation, mit einem BRAF oder MEK-Inhibitor in Frage. Bei einer Lymphadenektomie kann eine adjuvante Radiotherapie bei entsprechender Indikation angeboten werden. Die 10-Jahresüberlebensrate in Stadium IIIA beträgt 70-75%, in Stadium IIIB 40-45%, in Stadium IIIC/IIID bis zu weniger als 20%. (13,15,16)

Stadium IV: Solitäre Metastasen sollten, wenn eine R0-Resektion zu erwarten ist, entfernt werden, genauso multiple Metastasen. Eine allgemein gültige Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach Metastasektomie bzw. zur Therapie nicht resezierbarer Metastasen gibt es nicht, die Therapie ist von Fall zu Fall unterschiedlich. Bei einer BRAF-V600 Mutation kommen BRAF- oder MEK-Inhibitoren, auch in Kombination, in Frage, sowie Immun-Checkpoint-Inhibitoren, welche auch untereinander kombiniert werden können. Bei einer c-KIT-Mutation kann eine Therapie mit einem c-KIT-Inhibitor gestartet werden, falls eine vorherige Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren erfolglos war. Wenn BRAF oder c-KIT nicht mutiert sind, können nur Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden. Bei fehlendem Erfolg bzw. fehlender Indikation der oben erwähnten Therapieschemata kann bei nicht resezierbaren Metastasen eine Chemotherapie mit Dacarbazin bzw. eine Polychemotherapie angeboten werden. Die Prognose im Stadium IV ist schlecht, die 10-Jahresüberlebensrate gering (ungefähr 3%). (13,15,16)

Auf die medikamentöse Therapie des Malignen Melanoms wird in Kapitel 3 dieser Diplomarbeit ausführlich eingegangen, sie werden zudem mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate, Prognose und den Nebenwirkungen verglichen. Das folgende Kapitel 2 beschäftigt sich nun speziell mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

2 Immun-Checkpoint-Inhibitoren

2.1 Definitionen und Allgemeines

Schon seit einiger Zeit ist bekannt, dass einige solide Tumoren, insbesondere das Maligne Melanom, trotz einer starken Immunantwort, welche durch eine Lymphozyteninfiltration in die primäre Läsion charakterisiert ist, der Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem entgehen. Dabei macht sich der Tumor die Prinzipien des Immunoeditings und der Immunevasion zu Nutzen.

Durch das Immunoediting manipuliert der Tumor seine Mikroumgebung, indem er lokale und regionale immunsuppressive Netzwerke bildet, die aus tumoreigenen Faktoren wie Zytokinen bestehen.

Bei der Immunevasion induziert der Tumor Toleranz gegenüber dem körpereigenen Immunsystem bzw. verhindert die Zerstörung durch aktivierte Immunzellen, indem er direkt in die wichtigen Schaltstellen der Tumor gerichteten Immunantwort des Immunsystems eingreift. Diese Schaltstellen nennt man Immuncheckpoints. (18,19)

Immuncheckpoints sind spezielle Schaltstellen im Immunsystem, die eine laufende Immunreaktionen wieder beenden, um eine Autoimmunreaktion gegen eigenes Gewebe zu verhindern. Sie sind vor allem auf T-Lymphozyten gelegene Rezeptoren bzw. Proteine, die mit ihren zugehörigen Liganden eine Bindung eingehen, sodass sie die Immunantwort von diesen T-Zellen, aber auch die von anderen Immunzellen, modulieren bzw. inhibieren können. Diese „Bremse“ der Immunreaktion gegen körpereigene Strukturen macht sich der Tumor so zu Nutzen, indem er gezielt solche Checkpoints mit bestimmten Antigenen bzw. Liganden aktiviert, die gegen ihn gerichtete T-Zellen inhibieren. (18-21)

Es gibt viele verschiedene Arten dieser Checkpoints, die für das Maligne Melanom relevanten sind CTLA-4 und PD-1 mit seinem Liganden PD-L1. Auf sie wird einzeln später eingegangen.

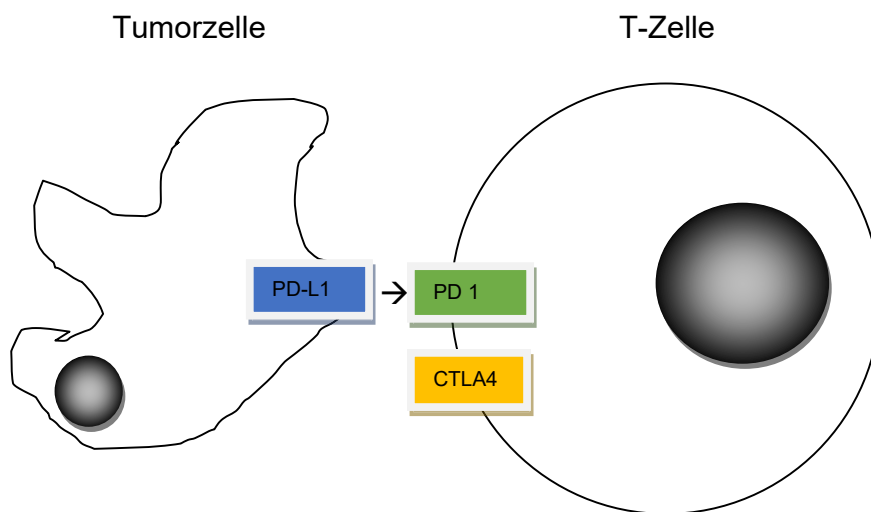


Abbildung 1: Immuncheckpoints und ihre Liganden, angelehnt an (20)

Eine naheliegende Strategie ist es demnach, diese Immun-Checkpoint Aktivierung durch die Tumorzellen zu verhindern, indem man selektiv die einzelnen Immuncheckpoints inhibiert. Hier setzen die sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren an.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind zielgerichtete Medikamente, die in die Immunreaktion eingreifen, indem sie T-Zellen und andere Immunzellen aktivieren, damit so die körpereigene Immunabwehr den Tumor angreift. Es sind monoklonale Antikörper, welche selektiv diese entzündungshemmenden Immuncheckpoints hemmen und somit immunmodulierend wirken. Sie gehören damit zu den immuntherapeutischen Verfahren. (18-21)

Im Folgenden wird die genaue Wirkungsweise der einzelnen Wirkstoffe noch erläutert.

Sie werden ausschließlich in der Tumorthherapie zur Behandlung von diversen Malignomen eingesetzt, in erster Linie jedoch zur Therapie von einem fortgeschrittenen Malignen Melanom.

Dabei handelt es sich um eine vergleichsweise neue Therapieform, der erste Wirkstoff mit dem Namen Ipilimumab wurde erst 2011 für die Therapie des Malignen Melanoms zugelassen (18,22).

Derzeit sind in der EU fünf Wirkstoffe zugelassen, der PD-L1 AK Durvalumab und der PD-1 AK Cemiplimab nur in den USA (Stand 2019) (23). Um den Rahmen dieser Diplomarbeit nicht zu sprengen wird auf diese beiden Wirkstoffe im Folgenden nicht mehr eingegangen, auch die für die Melanom Therapie irrelevanten PD-L1 AK Atezolizumab und Avelumab werden nur am Rande erwähnt.

2.2 Wirkungsweise

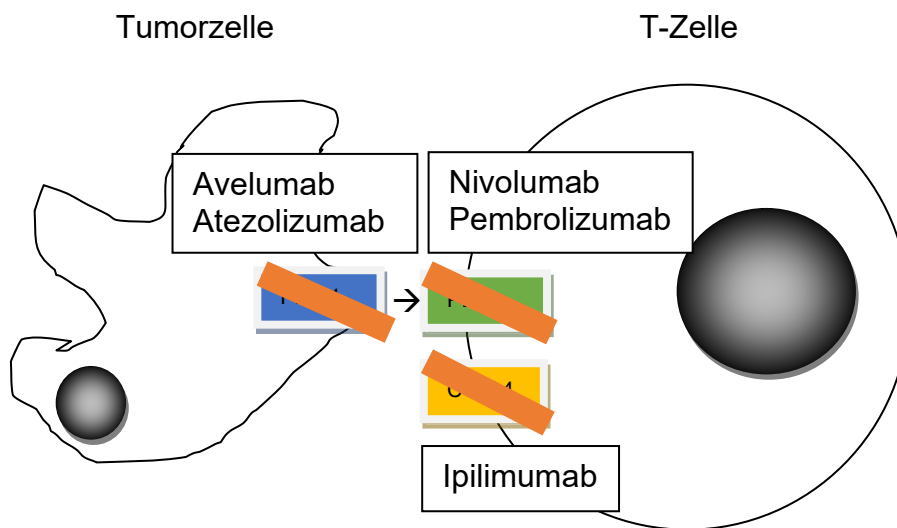


Abbildung 2: Wirkungsweise Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Inhibitorische Interaktionen zwischen Antigen (Liganden) präsentierenden Tumorzellen und T-Lymphozyten werden an den Checkpoints unterbunden; gelb = CTLA4, grün = PD1, blau = Ligand PD-L1; angelehnt an (20)

2.2.1 CTLA4 AK Ipilimumab

CTLA4 oder auch „cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4“, ist ein wichtiger Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen. Es ist ein Protein, welches als inhibitorischer Kontrollpunkt im Immunsystem die T-Zell-Aktivierung über eine homöostatische Rückkopplungsschleife herunterreguliert, um Toleranz gegenüber eigenen Antigenen herzustellen und so Autoimmunität zu verhindern. (19,21)

Die sogenannten CTLA4 Inhibitoren heben eine etwaige tumorbedingte Immunsuppression durch diesen Checkpoint auf, indem sie CTLA4 blockieren.

Dadurch kommt es zu einer verlängerten T-Zell-Aktivierung, die T-Zell-Proliferation ist wiederhergestellt und die T-Zell vermittelte Immunität verstärkt. Dies resultiert in einer verstärkten Immunantwort gegen den Tumor. (19)

Vertreter der CTLA4 Inhibitoren ist bislang nur Ipilimumab.

2.2.2 PD-1 AK Nivolumab und Pembrolizumab

PD 1 oder auch „programmed cell death 1“, also programmierter Zelltod 1, ist ein Rezeptor bzw. Protein auf der Oberfläche von hauptsächlich T-Zellen, es wird aber auch auf aktivierten B- und NK- Zellen sowie auf dendritischen Zellen exprimiert. Bei einer Bindung mit seinen Liganden 1 und 2 (PD-L1 und PD-L2) wird in der T-Zelle ein stark negatives Signal ausgelöst, welches zur Abschwächung der Immunantwort, Anergie der T-Zelle und sogar zum Zelltod führen kann. So wird einer Autoimmunreaktion vorgebeugt. (20,21,24)

PD-1-Inhibitoren heben eine etwaige tumorbedingte Immuninhibition durch diesen Checkpoint auf, indem sie ihn blockieren. So kann das von der Tumorzelle gebildete PD-L1 nicht mehr an seinen Rezeptor PD 1 auf der T-Zelle binden, die tumorbekämpfende T-Zelle bleibt aktiv. (20,21,24)

Vertreter der PD-1-Inhibitoren sind bislang Nivolumab und Pembrolizumab.

2.2.3 PD-L1 AK Avelumab und Atezolizumab

PD-L1 oder auch „programmed cell death 1 ligand“, ist ein Protein, welches als Ligand für PD-1 fungiert. Es wird von bestimmten Makrophagen und auch von Tumorzellen produziert, zudem sind PD-L1 und PD-L2, welches ein weiterer Ligand von PD-1 ist, auch auf vielen normalen Gewebszellen ausgebildet, um an den Immuncheckpoint PD-1 von hauptsächlich T-Zellen zu binden, ihn zu aktivieren und so die T-Zellen und damit die Immunantwort abzuschwächen. Wie oben schon erwähnt führt das zu einer Anergie der T-Zelle. (20,21,24)

Schon eine 2003 publizierte Studie (Brown JA et al), welche sich mit PD-1 und seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 befasst, zeigt auf, dass eine Blockade von

sowohl PD-L2 als auch PD-L1 (da nur schwächer) zu einer T-Zell-Proliferation und Zytokin Produktion im Sinne einer verstärkten Immunantwort führt. Eine Blockade von beiden hätte somit einen additiven Effekt. Die Studie legte einen der Grundsteine für die Entwicklung der PD-1 bzw. PD-L1-Inhibitoren. (25)

Im Gegensatz zu den anderen Immun-Checkpoint-Inhibitoren wirken PD-L1 Inhibitoren direkt an der Oberfläche von Tumorzellen. Sie verhindern eine weitere Produktion von PD-L1 der Tumorzelle, die T-Zelle fährt so mit der Bekämpfung des Tumors fort. (21,24)

Vertreter der PD-L1-Inhibitoren sind bislang Atezolizumab und Avelumab.

2.3 Zulassung, Indikationen, Dosierungen, Anwendungen und Überlebensrate

Zum jetzigen Zeitpunkt (2019) sind fünf Wirkstoffe in der EU zugelassen, zwei weitere zudem in den USA.

Wirkstoff	Zulassung	Zielstruktur	Indikationen	Bemerkung
Ipilimumab	EU	CTLA-4	Melanom	Humanes IgG1
Nivolumab	EU	PD-1	Melanom, Nierenzellkarzinom, Hodgkin-Lymphom, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals- Bereiches, Urothelkarzinom, NSCLC	Humanes IgG4
Pembrolizumab	EU	PD-1	Melanom, NSCLC, Hodgkin-Lymphom, Urothelkarzinom	Humanisiertes IgG4
Avelumab	EU	PD-L1	Merkelzellkarzinom	Humanes

				IgG1
Atezolizumab	EU	PD-L1	Urothelkarzinom, NSCLC	Entwickeltes humanes IgG1
Durvalumab	Nur USA	PD-L1	Lungenkarzinom, Blasenkarzinom	Entwickeltes humanes IgG1
Cemiplimab	Nur USA	PD-1	Plattenepithelkarzinom	Humanes IgG4

Tabelle 2: Übersicht der zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren und ihre Indikationen, angelehnt an (23,26)

2.3.1 Ipilimumab

Der CTLA-4 AK Ipilimumab ist seit 2011 in der EU zugelassen. (18,22)

Ipilimumab ist indiziert als Monotherapie bei fortgeschrittenem, d.h. nicht resezierbarem oder metastasiertem Malignem Melanom der Stadien III-IV. (16,23,27)

Es wird unter dem Handelsnamen Yervoy als Konzentrat 5mg/ml vertrieben. Angewendet wird es als intravenöse Infusion, welche im Abstand von jeweils drei Wochen in einer Dosis von 4 ED zu je 3mg/kg Körpergewicht über 90 Minuten verabreicht werden. Die Dosierungen beziehen sich auf Erwachsene, für Kinder ist Ipilimumab nicht geeignet, auch nicht bei Schwangerschaft und Stillzeit. Bei schweren Nebenwirkungen wird ein Dosisabbruch empfohlen. Wechselwirkungen treten vor allem mit Vemurafenib und systemischen Kortikosteroiden auf, diese sind vor Behandlungsbeginn zu vermeiden, zudem ist die Antikoagulation zu überwachen und auf etwaige Leberschäden bei einer Kombination von Ipilimumab mit Dacarbazin zu achten. (27)

Eine Phase III Studie mit 676 Patienten und Patientinnen (Hodi FS et al 2010 und Schadendorf D et al 2015), welche an einem inoperablen Malignen Melanom Stadium 3 bzw. 4 litten und während einer etablierten Therapie eine weitere Progression der Krankheit erfuhren, ergab eine mediane Überlebensrate bei alleiniger Gabe Ipilimumab von 10,1 Monaten im Vergleich zu 6,4 Monaten bei

Gabe von einem Glykoprotein 100. Damit war eine verbesserte Überlebensrate im Vergleich zu einem Placebo bewiesen. (22,28)

Eine gepoolte Analyse von der Gesamtüberlebensrate aus mehreren Studien ergab bei der Behandlung mit Ipilimumab eine mediane Überlebensrate von 11,4 Monaten und eine 3-Jahresüberlebensrate von 22%, unabhängig von der vorherigen Therapie. (19,28)

2.3.2 Nivolumab

Der PD-1 AK Nivolumab ist seit 2015 in der EU zugelassen. (18)

Nivolumab ist indiziert als Monotherapie bei nicht resezierbarem oder metastasiertem, d.h. fortgeschrittenem Melanom der Stadien III-IV, zudem zur adjuvanten Behandlung des Melanoms. Weitere Indikationen sind ein NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, bei einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches, Hodgkin-Lymphom nach vorheriger Behandlung mit Brentuximab Vedotin und autologer Stammzelltransplantation und bei einem Urothelkarzinom. (16,23,29)

Es wird unter dem Handelsnamen Opdivo 10mg/ml als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vertrieben. Diese intravenöse Infusion wird über 30 bis 60 Minuten bei einer Dosis von 240mg alle zwei Wochen oder von 480mg alle vier Wochen als Monotherapie verabreicht. Bei der adjuvanten Therapie des Melanoms beträgt die Dosierung 3mg/kg Körpergewicht bei einer Infusionsdauer von 60 Minuten, verabreicht wird das Medikament alle 2 Wochen bei einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten. Die Dosierungen beziehen sich auf Erwachsene, bei Kindern und Jugendlichen fehlen ausreichende Daten. Bei Schwangerschaft und Stillzeit sollte streng das Risiko dem Nutzen gegenübergestellt werden. Sollte eine erhöhte Toxizität bzw. schwere Nebenwirkungen festgestellt werden, muss die Dosis angepasst werden. Wechselwirkungen treten vor allem mit systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva auf, darum sind diese vor Behandlungsbeginn zu vermeiden, auf eine erhöhte Myocardtoxizität ist in Kombination mit Ipilimumab zu achten. (29)

In einer ersten Phase I Studie (Brahmer JR et al) zu Nivolumab, welche 2010 veröffentlicht wurde, bekamen 39 Patienten und Patientinnen mit metastasiertem Melanom oder anderen Tumoren eine Einzeldosis anti-PD 1 Nivolumab (damals MDX-1106), wenn sich eine Verbesserung nach drei Monaten zeigte auch eine weiterführende Therapie. Nivolumab wurde insgesamt gut vertragen, auch zeigte sich eine klinische antitumoröse Aktivität bei der Blockade von PD-1. (30)

In einer weiteren Studie (Topalian SL et al 2014) bekamen 107 Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem Malignen Melanom ambulant alle zwei Wochen Nivolumab infundiert, maximale Dauer der Therapie war 96 Wochen, und wurden daraufhin auf die Gesamtüberlebensrate, Langzeitsicherheit und Ansprechrage untersucht. Die mediane Überlebensrate war 16,8 Monate, die 1- und 2 Jahresüberlebensrate war 62% respektive 43%. 31% der Patienten und Patientinnen zeigten ein Ansprechen, die Langzeitsicherheit war akzeptabel, d.h. keine Todesfälle und wenige Grad 3 bzw. Grad 4 Nebenwirkungen (die Einteilung von Nebenwirkungen wird im Verlauf dieser Arbeit noch ausführlich diskutiert). Die Studie zeigt somit ein günstiges Gesamtüberleben bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem therapierefraktärem Malignen Melanom, welche Nivolumab erhalten, das Ansprechen und die Reaktion waren dauerhaft und hielten auch nach Absetzen des Medikaments an. (31)

2.3.3 Pembrolizumab

Der PD-1 AK Pembrolizumab ist seit 2015 in der EU zugelassen. (18)

Pembrolizumab ist indiziert als Monotherapie beim fortgeschrittenen, d.h. nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom des Stadiums III-IV, zudem adjuvant bei einem Melanom des Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vorheriger vollständiger Resektion. Eine andere Indikation ist ein PD-L1 exprimierender Tumor wie das NSCLC, dabei kann es entweder als Erstlinientherapie oder nach Chemotherapie, allein oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapeutika eingesetzt werden. Auch ein Hodgkin-Lymphom und ein Urothelkarzinom sind weitere Indikationen, wenn bei Ersterem ein Therapieversagen mit autologen

Stammzellen vorliegt bzw. wenn Zweiteres PD-L1 exprimiert und ebenfalls ein Therapieversagen mit Cisplatin aufweist. (23,32)

Es wird unter dem Handelsnamen Keytruda 50mg/ml bzw. 25ml/mg als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vertrieben. Angewendet wird es als intravenöse Infusion, welche über 30 Minuten zu 200mg alle 3 Wochen oder zu 400mg alle 6 Wochen verabreicht wird. Die Dosierungen beziehen sich ausschließlich auf Erwachsene, für Kinder und Jugendliche fehlen ausreichende Daten. Bei einer Schwangerschaft ist es nur bei zwingenden Indikationen indiziert, eine Kontrazeption muss dabei bis mindestens 4 Monate nach Therapieende durchgeführt werden. In der Stillzeit ist eine strenge Nutzen/Risiko-Abwägung erforderlich. Sollten schwere Nebenwirkungen festgestellt werden, muss die Behandlung unterbrochen werden. Wechselwirkungen treten vor allem mit systemischen Kortikosteroiden und Immunsuppressiva auf, deshalb diese vor Therapiebeginn vermeiden, jedoch können sie im Falle immunvermittelter Nebenwirkungen zur Behandlung hinzugezogen werden. (32)

In einer früheren Studie (Hamid O et al 2013) wurde Pembrolizumab (damals noch Lambrolizumab) an 135 Patienten und Patientinnen getestet, welche davor mit Ipilimumab therapiert worden waren bzw. kein Ipilimumab bekommen hatten. Das Ergebnis war eine Ansprechrage von 38%, das Ansprechen war dauerhaft, unabhängig davon, ob die Patienten und Patientinnen davor Ipilimumab erhalten hatten oder nicht. Es wurden geringe Nebenwirkungen (Müdigkeit, Durchfall, Juckreiz) verzeichnet, die meisten davon waren nicht schwerwiegend (Grad 1 und 2). Es gab zudem eine hohe Tumorregression, auch bei Patienten, die zuvor unter Ipilimumabtherapie eine Krankheitsprogression erfahren hatten. (33)

In einer weiteren, retrospektiven, Studie (Liu FX et al), die 2019 publiziert wurde, wurden insgesamt 532 Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem Melanom erfasst, welche 5 Monate mit Pembrolizumab als Erst-/Zweit- oder Drittlinientherapie behandelt wurden. Es wurde auf ein heterogenes Patientengut geachtet, d.h. PatientenInnen verschiedenen Alters, mit verschiedenen Melanomtypen und Metastasen, auch wurden Patienten und Patientinnen in die Studie inkludiert, die aus verschiedensten Gründen nicht berechtigt wären daran

teilzunehmen, um möglichst nahe an der realen klinischen Situation zu bleiben. Dabei wurde eine mediane Überlebensrate von 21,8 Monaten festgestellt, die 1 - und 2 Jahresüberlebensrate war 61% respektive 48%.

Die Studie zeigt somit ein günstiges Gesamtüberleben und eine hohe Effektivität bei Behandlung von einem fortgeschrittenem Malignen Melanom mit Pembrolizumab, auch bei PatientenInnen, welche weniger für eine klinische Studie geeignet waren. (34)

2.3.4 Avelumab

Der PD-L1 AK Avelumab wurde 2017 in der EU zugelassen. (35)

Avelumab ist indiziert als Monotherapie beim metastasierten Merkelzellkarzinom. (23,36)

Der Einsatz beim Malignen Melanom wird zurzeit überprüft.

Es wird unter dem Handelsnamen Bavencio 20mg/ml zur Herstellung einer Infusionslösung vertrieben. Diese intravenöse Infusion wird über 60 Minuten zu 10mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen verabreicht. Die Dosierungen beziehen sich auf Erwachsene, an Kindern und Jugendlichen gab es dazu bisher keine Untersuchungen. Bei einer Schwangerschaft ist eine Indikation abzuwägen, eine Kontrazeption muss bis mindestens einen Monat nach der letzten Anwendung eingenommen werden, während der Therapie sollte zudem nicht gestillt werden. Sollten schwere Nebenwirkungen festgestellt werden, muss die Dosis vermindert bzw. die Therapie ganz abgesetzt werden. (36)

In einer Studie (Keilholz U et al), welche 2019 publiziert wurde, erhielten Patienten und Patientinnen mit nicht resezierbarem Malignen Melanom Stadium IIIC bis IV, das unter mindestens einer vorherigen Therapielinie weiter fortgeschritten war, Avelumab. Bewertet wurden Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, Sicherheit und Überlebensrate. Es wurden insgesamt 51 Patienten und Patientinnen behandelt und bis zu zwei Jahre nachbeobachtet, die meisten hatten ein Melanom der Haut oder des Auges, median wurden davor zwei Therapielinien verabreicht, einschließlich Ipilimumab bei einigen Personen. Die Ansprechrate war

21,6%, medianes progressionsfreies Überleben 3,1 Monate und die mediane Überlebensrate 17,2 Monate. Die Sicherheit war akzeptabel, d.h. es hatten zwar 79,5% der Patienten und Patientinnen behandlungsbedingte Nebenwirkungen, diese waren aber meistens leicht (Schüttelfrost, Müdigkeit beispielsweise). Schwere Nebenwirkungen waren selten, behandlungsbedingte Todesfälle gab es keine. Alles in allem hatte Avelumab also vielversprechende Ansätze bei der Therapie des fortgeschrittenen Malignen Melanoms, welche in Zukunft auf eine eventuelle Zulassung zu dessen Therapie deuten könnte. (37)

2.3.5 Atezolizumab

Der PD-L1 AK Atezolizumab wurde 2017 in der EU zugelassen und ist somit das neueste und zugleich letzte Arzneimittel aus der Gruppe der Immun-Checkpoint-Inhibitoren, welches bisher die Zulassung in der EU erhalten hat (Stand 2019). (21)

Atezolizumab ist indiziert als Monotherapie bei lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem NSCLC und Urothelkarzinom, sowie als Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie bei metastasiertem NSCLC. (23,38)

Der Einsatz beim Malignen Melanom wird momentan überprüft.

Es wird unter dem Handelsnamen Tecentriq 1200mg bzw. 840mg zur Herstellung einer Infusionslösung vertrieben. Diese intravenöse Infusion wird über 60 Minuten zu 1200mg alle 3 Wochen bzw. zu 840mg alle 2 Wochen verabreicht. Auch eine Gabe von 1680mg alle 4 Wochen ist möglich. Die Dosierungen beziehen sich auf Erwachsene, bei Kindern und Jugendlichen fehlen Daten. Bei einer Schwangerschaft nur bei zwingenden Indikationen indiziert, eine Kontrazeption muss dabei bis mindestens 5 Monate nach Therapieende betrieben werden. Es ist in der Stillzeit kontraindiziert. Sollten schwere Nebenwirkungen festgestellt werden, muss die Behandlung unterbrochen bzw. dauerhaft abgesetzt werden. Wechselwirkungen treten vor allem mit systemischen Kortikosteroiden und Immunsuppressiva auf, deshalb diese vor Therapiebeginn vermeiden. Bei Kombinationen mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ist auf eine etwaige pulmonale Hämorrhagie zu achten. (38)

In einer Phase I Studie (Hamid O et al) zu Atezolizumab, welche 2019 publiziert wurde, erhielten Patienten und Patientinnen mit einem inoperablen oder metastasiertem Malignen Melanom alle drei Wochen Atezolizumab. Bewertet wurden die Sicherheit, Verträglichkeit, Ansprechrate und Überlebensrate. Die Ansprechrate betrug 30%, die Überlebensrate war mit median 23 Monaten hoch, auch die Nebenwirkungen waren mit beispielsweise Müdigkeit, Juckreiz oder Fieber gering, behandlungsspezifische Tode wurden nicht detektiert. Somit wurde Atezolizumab gut vertragen und zeigte bei Patienten und Patientinnen mit Melanom ein dauerhaftes Ansprechen und Überleben. (39)

2.3.6 Kombinationstherapie Ipilimumab und PD-1 AK

Ipilimumab und Nivolumab

Ipilimumab und Nivolumab sind als Kombinationstherapie seit 2016 für das fortgeschrittene Maligne Melanom, d.h. nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom des Stadiums III-IV, und seit 2019 für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom bei intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil in der EU zugelassen. (23,27,29,40,41)

Beim Malignen Melanom wird per Infusion zuerst 1mg/kg Körpergewicht Nivolumab über 30 Minuten, danach 3mg/kg Körpergewicht Ipilimumab über 90 Minuten verabreicht. Dies wird alle drei Wochen für vier Dosierungszyklen wiederholt. Anschließend wird mit einer alleinigen Nivolumab Monotherapie 240mg über 30 Minuten alle zwei Wochen oder 480mg über 60 Minuten alle vier Wochen fortgeföhren.

Beim Nierenzellkarzinom wird mit Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht über 30 Minuten begonnen, gefolgt von Ipilimumab 1mg/kg Körpergewicht über 30 Minuten. Dieses Schema wird für die ersten vier Dosierungszyklen alle drei Wochen beibehalten, danach folgt eine Nivolumab Monotherapie mit 240mg alle zwei Wochen bzw. 480mg alle vier Wochen.

Diese Dosierungen beziehen sich auf Erwachsene, für Kinder und Jugendliche ist die Ipilimumab und Nivolumab Kombinationstherapie nicht geeignet, auch nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit. Wie oben schon erwähnt besteht die Gefahr einer Myocardtoxizität bei gleichzeitiger Gabe, auch sollten die Medikamente nicht

in Verbindung mit Immunsuppressiva und Kortikosteroiden gegeben werden.
(23,27,29)

Schon im Jahr 2013 wurde eine Phase I Studie (Wolchok et al) publiziert, in der das oben erwähnte Therapieschema mit der oben erwähnten Dosierung 53 Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem Melanom verabreicht wurde. Es sprachen 53% der Patienten und Patientinnen darauf an, die Tumorreduktion war bei ihnen 80%, allerdings auch mit schweren Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) bei 53%, welche jedoch im Allgemeinen reversibel und deshalb akzeptabel waren. In die Kombinationstherapie wurden große Hoffnungen gesetzt, da die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab eine schnellere und tiefere Tumorregression bei einem größeren Teil der Patienten liefere. (42)

Zwei weitere Studien (Wolchok et al 2017 und Larkin et al 2019) zeigen die 3- bzw. 5 Jahresüberlebensrate der Kombinationstherapie auf. Dabei wurden in einer 1:1:1 Ratio nach dem Zufallsprinzip Patienten und Patientinnen mit vorher unbehandeltem Malignen Melanom ausgewählt, welche entweder

1. 3mg/kg Körpergewicht Ipilimumab plus 1mg/kg Körpergewicht Nivolumab alle drei Wochen für vier Termine bekamen, gefolgt von Nivolumab Monotherapie alle zwei Wochen (Gruppe 1)
2. nur 3mg/kg Körpergewicht Nivolumab alle zwei Wochen plus Placebo für vier Termine (Gruppe 2)
3. oder nur 3mg/kg Körpergewicht Ipilimumab alle drei Wochen plus Placebo für 4 Termine bekamen. (Gruppe 3)

Verglichen wurden die drei Gruppen in den Endpunkten hinsichtlich progressionsfreien Überlebens und Überlebensrate.

Ergebnisse nach 3 Jahren in den Gruppen:

1. Die mediane Überlebensrate war noch nicht erreicht worden, d.h. sie war nach einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten größer als 36 Monate, die Gesamtüberlebensrate war 58%, jedoch mit 59% schweren Nebenwirkungen Grad 3 bzw. 4. (Gruppe 1)
2. Die mediane Überlebensrate betrug 37,6 Monate bei einer Gesamtüberlebensrate von 52% und 21% schweren Nebenwirkungen.

(Gruppe 2)

3. Die mediane Überlebensrate betrug 19,9 Monate bei einer Gesamtüberlebensrate von 34% und 28% schweren Nebenwirkungen.

(Gruppe 3)

Ergebnisse nach 5 Jahren in den Gruppen:

1. Die mediane Überlebensrate war nach 60 Monaten Nachbeobachtungszeit noch immer nicht erreicht worden, d.h. sie ist größer als 60 Monate. Die Gesamtüberlebensrate war 52%. (Gruppe 1)
2. Die mediane Überlebensrate betrug 36,9 Monate bei einer Gesamtüberlebensrate von 44%. (Gruppe 2)
3. Die mediane Überlebensrate betrug 19,9 Monate bei einer Gesamtüberlebensrate von 26%. (Gruppe 3)

Es wurden keine anhaltenden gesundheitsbezogenen Verschlechterungen der Lebensqualität in den Gruppen 1 und 2 beobachtet, auch keine neuen spättoxischen Wirkungen.

In beiden Studien war zu sehen, dass eine deutlich längere Gesamtüberlebensrate und eine deutlich längere mediane Überlebensrate in den Gruppen 1 (Ipilimumab plus Nivolumab) und 2 (nur Nivolumab) im Gegensatz zur Gruppe 3 (nur Ipilimumab) bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem Malignen Melanom vorlag, zudem war kein wesentlicher Verlust der Lebensqualität in den Gruppen mit Nivolumab zu erkennen. (43,44)

Ipilimumab und Pembrolizumab

Die Kombinationstherapie von Ipilimumab mit Pembrolizumab ist zurzeit (Stand 2019) noch nicht für das Maligne Melanom zugelassen. (15,16,32)

Es gibt aber einige Studien mit vielversprechenden Ansätzen, beispielweise eine 2017 publizierte Phase Ib Studie (Long GV et al), in welcher aus 12 Zentren in USA, Neuseeland und Australien Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem Malignen Melanom rekrutiert wurden, die davor keine Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie bekommen und keine anderen relevanten Vorerkrankungen hatten. Sie bekamen 2mg/kg Pembrolizumab in Kombination mit 1mg/kg Körpergewicht Ipilimumab intravenös alle drei Wochen für vier Termine, gefolgt von Pembrolizumab 2mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen bei einer Dauer von bis

zu zwei Jahren. Es wurden auf Sicherheit, Verträglichkeit, Tumorregression und Überlebensrate geachtet. 45% der Patienten und Patientinnen hatten behandlungsspezifische Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 (behandlungsspezifische Tode gab es keine), bei einer progressionsfreien 1-Jahres-Überlebensrate von 69% und einer Gesamtüberlebensrate in einem Jahr von 89%. Die Kombinationstherapie hat demnach eine solide Antitumoraktivität bei kontrollierbarem Toxizitätsprofil und kann eine wirksame Behandlungsoption für das Maligne Melanom in Zukunft sein. (45)

2.4 Monitoring, Nebenwirkungen und deren Behandlung

2.4.1 Allgemeines

Durch ihre hohe immunmodulierende, entzündliche und autoimmune Potenz, welche durch die Ausschaltung der Immuncheckpoints gegeben ist, haben Immun-Checkpoint-Inhibitoren neben ihrer tumorsuppressiven Wirkung auch eine außerordentlich hohe Quote an autoimmunen Nebenwirkungen und immunbedingten unerwünschten Ereignissen, teilweise in bis zu 96% der Fälle. Wie oben schon erwähnt, sind die Häufigkeit und Schwere dieser Nebenwirkungen, welche bei der Behandlung des Malignen Melanoms mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren auftreten, abhängig von der Art des Immun-Checkpoint-Inhibitors, der verwendet wird, und ob er als Monotherapie oder in Kombination mit einem anders wirkenden Immun-Checkpoint-Inhibitor eingesetzt wird. So ist die Rate der schweren bzw. lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bei einer Monotherapie mit Pembrolizumab 17%, mit Nivolumab 21% und mit Ipilimumab 28%, bei einer Kombinationstherapie Ipilimumab mit Nivolumab bzw. Ipilimumab mit Pembrolizumab 59%, respektive 45%. (23,43-46)

Diese Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignisse werden nach der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) in die Grade 1 bis 5 eingeteilt. Ab Grad 3 spricht man von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bzw. Nebenwirkungen. (47)

Schweregrad der Nebenwirkungen nach CTCAE	CTCAE Definition	Beispiel Kolitis <i>(Definition: Erkrankung, die durch eine Entzündung des Dickdarms gekennzeichnet ist)</i>
Grad 1	Asymptomatisch bis maximal leichte Symptome, keine Intervention indiziert, klinische und diagnostische Beobachtung	Asymptomatisch
Grad 2	Moderate Symptome bei leichter Alltagseinschränkung, nur lokale oder nichtinvasive Interventionen indiziert	Abdominelle Schmerzen, zudem Schleim oder Blut im Stuhl
Grad 3	Schwere, medizinisch signifikante, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliche Symptome, schwere Alltagseinschränkung, eingeschränkte Selbstversorgung, stationäre Einweisung bzw. Verlängerung einer bereits Bestehenden	Schwere abdominelle Schmerzen bei verändertem Stuhlgangverhalten, eventuell peritoneale Zeichen
Grad 4	Lebensbedrohliche Symptome, eine dringende Intervention ist indiziert	Lebensbedrohliche Folgen
Grad 5	Tod	Tod

Tabelle 3: Schweregradeinteilung von Nebenwirkungen basierend auf der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) am Beispiel der Kolitis, in Anlehnung an (47)

Es kann prinzipiell jedes Organsystem von diesen autoimmunen Nebenwirkungen betroffen sein, jedoch zeigen sich unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Nebenwirkungen, je nach betroffenem Organ und Art des Immun-Checkpoint-Inhibitors.

So scheinen beispielsweise anti-CTLA4-spezifische Nebenwirkungen meist schwerer zu sein und eher Kolitis und Hypophysitis zu beinhalten, anti-PD1-spezifische Nebenwirkungen sind eher Thyreoiditis und Pneumonitis. Eine Erklärung dafür könnte der unterschiedliche Zeitpunkt des Eingreifens der beiden Gruppen in die Immunantwort sein. Während CTLA4 früh in die Immunantwort durch Abschwächung von T-Zell-Aktivierung eingreift, spielt PD-1 erst später im peripheren Gewebe eine Rolle, wo es mit PD-L1 die T-Zellen inhibiert und so in Anergie versetzt, die bis zum Zelltod führen kann (siehe oben). Bei Inhibition dieser Checkpoints kommt es demnach zu verschiedenen Arten von Nebenwirkungen, wobei anti-PD1-Nebenwirkungen eingeschränkter und variabler sind. (20,23,26)

Pathophysiologisch könnte man die autoimmunen Nebenwirkungen folgendermaßen erklären (26):

1. Eine erhöhte T-Zellaktivität gegen Antigene, die gleichermaßen sowohl im Tumor als auch in gesundem Gewebe vorhanden sind, zum Beispiel Myokarditis.
2. Kreuzreaktionen zwischen gegen den Tumor gerichtete T-Zellen und Antigene des normalen Gewebes, zum Beispiel Vitiligo.
3. Eine Erhöhung von schon vorhandenen Antikörpern, beispielsweise Thyreoiditis bei anti-PD1-Therapie durch Erhöhung von Antikörpern gegen das Schilddrüsengewebe.
4. Eine Steigerung entzündlicher Zytokine, zum Beispiel Interleukin 17-Erhöhung bei Ipilimumab-induzierter Kolitis.
5. Eine verstärkte Komplement-vermittelte Entzündung aufgrund der direkten Bindung von einem anti-CTLA4-AK wie beispielsweise Ipilimumab an CTLA4, welches auch auf normalem Gewebe, wie zum Beispiel der Hypophyse vorkommt. Folge ist eine Hypophysitis.

Auch scheint die Zusammensetzung des Mikrobioms der jeweiligen Patienten und Patientinnen eine Rolle zu spielen. (26)

Generell häufiger betreffen Nebenwirkungen das Gastrointestinale System (Kolitis, Durchfall beispielsweise), die Leber (Transaminasenerhöhung, Hepatitis), die Haut (Ausschlag, Vitiligo), das Pankreas und endokrine Drüsen (Thyreoiditis, Hypophysitis). Seltener sind die Lunge (Pneumonitis), das kardiovaskuläre System (Myokarditis, ventrikuläre Tachykardie, Kardiomyositis, Vaskulitis), das muskuloskelettale System (Myositis, Arthritis), die Niere (Nephritis, Kreatininerhöhung) und das Nervensystem (GBS, Enzephalopathie) betroffen, wobei speziell bei neurologischen und kardialen Nebenwirkungen häufiger Todesfälle auftreten. (23,26)

Die nachfolgende Tabelle zeigt die aufgezeichneten Nebenwirkungen bei der Monotherapie des fortgeschrittenen Malignen Melanoms Stadium III/IV mit Ipilimumab bzw. Nivolumab oder Pembrolizumab, und der Kombinationstherapie Ipilimumab plus Nivolumab. Dabei wurden nur diejenigen Nebenwirkungen erfasst, die in über 5% der Fälle (in den Gruppen Nivolumab / Ipilimumab und Ipilimumab plus Nivolumab) mit mindestens einem Grad 3 oder 4 Ereignis bzw. in 10% oder >10% (Gruppe Pembrolizumab) der Fälle auftraten. (23,43,46)

	Nivolumab	Ipilimumab	Nivolumab plus Ipilimumab	Pembrolizumab*
Nebenwirkungen	Alle Grade / Grad 3 und 4	Alle Grade / Grad 3 und 4	Alle Grade / Grad 3 und 4	Alle Grade / Grad 3 und 4
Alle Organsysteme	86% / 21%	86% / 28%	96% / 59%	80% / 17%
Führten zum Abbruch	12% / 8%	16% / 14%	39% / 30%	9% / 0%
Führten zum Tode als absolute Anzahl (Grund des Todes)	1 (Neutropenie)	1 (Darmperforation)	2 (Lebernekrose; cardiale Insuffizienz)	1 (Sepsis)
GI-System	22% / 4%	38% / 12%	48% / 15%	*
<i>Diarrhoe</i>	21% / 3%	34% / 6%	45% / 9%	18% / 2%
<i>Kolitis</i>	2% / 1%	11% / 8%	13% / 8%	2% / 1%

Haut (Exanthem, Prurigo, Vitiligo)	46% / 2%	56% / 3%	62% / 6%	*
<i>Exanthem</i>	23% / <1%	22% / 2%	30% / 3%	17% / 0%
<i>Prurigo</i>	21% / <1%	36% / <1%	35% / 2%	20% / 0%
<i>Vitiligo</i>	9% / <1%	5% / 0%	9% / 0%	9% / 0%
Allgemeinsymptome				
<i>Müdigkeit</i>	36% / 1%	29% / 1%	38% / 4%	28% / <1%
<i>Asthenie</i>	8% / <1%	5% / 1%	10% / <1%	*
<i>Fieber</i>	7% / 0%	7% / <1%	19% / 1%	*
<i>Übelkeit</i>	13% / 0%	16% / 1%	28% / 2%	13% / 0%
<i>Erbrechen</i>	7% / <1%	8% / <1%	15% / 2%	*
<i>Bauchschmerzen</i>	6% / 0%	9% / 1%	8% / <1%	*
<i>Kopfschmerzen</i>	8% / 0%	8% / <1%	11% / 1%	*
<i>Arthralgien</i>	10% / <1%	7% / 0%	14% / 1%	13% / 0%
<i>Gewichtsverlust</i>	3% / 0%	1% / <1%	6% / 0%	*
<i>Appetitsverlust</i>	12% / 0%	13% / <1%	19% / 1%	*
Leber (Transaminasenanstieg)	8% / 3%	7% / 2%	33% / 20%	*
Pankreas (Lipasen-/Amylasenanstieg)	15% / 6%	11% / 5%	22% / 14%	*
Respiratorisches System				
<i>Husten</i>	6% / 1%	5% / 1%	8% / 0%	*
<i>Dyspnoe</i>	6% / <1%	4% / 0%	12% / 1%	*
<i>Pneumonitis</i>	2% / <1%	2% / <1%	7% / 1%	*
Niere (Kreatininanstieg, Nephritis)	1% / <1%	2% / <1%	7% / 2%	1% / 1%
Hypersensibilitäts-/Infusionsreaktionen	4% / <1%	3% / <1%	4% / 0%	*
Endokrine Organe	17% / 2%	12% / 3%	34% / 6%	*
<i>Hypothyreose</i>	11% / 0%	5% / 0%	17% / <1%	11% / 0%
<i>Hyperthyreose</i>	4% / 0%	1% / 0%	11% / 1%	5% / 0%
<i>Hypophysitis</i>	1% / <1%	4% / 2%	7% / 2%	*
<i>Adrenalitis</i>	1% / 1%	1% / <1%	4% / 2%	*

* Das Spektrum der Nebenwirkungen von Pembrolizumab und die Häufigkeit deren Auftretens entsprechen denen von Nivolumab. Für Pembrolizumab ist bis jetzt noch keine dreiarmlige Studie in der Art von (43) verfügbar. (23,48)

Tabelle 4: Erfasste Nebenwirkungen bei verschiedenen Therapieoptionen des fortgeschrittenen Malignen Melanoms, angelehnt an (23,43,46,48).

Dabei haben Ipilimumab und PD-1 Inhibitoren das gleiche autoimmune Nebenwirkungsspektrum, unterscheiden sich aber in Manifestationsort

(Organbefall) und Häufigkeit. Die PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind sich zudem relativ ähnlich in Häufigkeit und Auftretens ihrer Nebenwirkungen. Auch steigt die relative Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab, zudem werden die Nebenwirkungen schwerwiegender (Grad 3 und Grad 4 Nebenwirkungen in bis zu 59% der Fälle) im Vergleich zu den anderen Gruppen. Oft kommen unerwünschte Ereignisse in mehr als einem Organsystem gleichzeitig vor.

Deshalb ist das Monitoring von anderen Organsystemen und die Suche nach weiteren Nebenwirkungen bei Auftreten von einem unerwünschten Ereignis unabdingbar.

Unerwünschte Ereignisse unter Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapien können sowohl zu Beginn der Therapie, in ihrem Verlauf als auch nach Absetzen der Therapie auftreten. (23,48-51)

Die häufigsten Nebenwirkungen sind, neben den Allgemeinsymptomen Müdigkeit und Appetitsverlust, die Haut betreffend, gefolgt vom GI-System, dem muskuloskelettalen System und den endokrinen Organen.

Im Folgenden werden nun die Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen und speziell am Beispiel von den PD-1 Inhibitoren genau beschrieben. Der Fokus liegt auf den schwerwiegenden bzw. lebensbedrohlichen (Grad 3 und 4 nach CTCAE) und selteneren Nebenwirkungen.

Zudem werden die selteneren, aber öfters mit Todesfällen verbundenen neurologischen und kardialen Nebenwirkungen erläutert und die Therapie der Ereignisse betrachtet werden. Außerdem wird kurz das Monitoring bei einer Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie erwähnt werden.

2.4.2 Nebenwirkungen der PD-1 AK Nivolumab und Pembrolizumab

Die Nebenwirkungen der PD-1 AK Nivolumab und Pembrolizumab sind sich in ihrem Spektrum, Auftreten und in ihrer Häufigkeit bei einer Monotherapie mit einer der beiden Substanzen sehr ähnlich, deswegen werden sie in Folgendem zusammengefasst.

In einer Studie, die 2016 publiziert wurde (Hofmann et al 2016 und Zimmer et al 2016), wurden aus 15 Hautzentren 496 Patienten und Patientinnen mit

metastasiertem Melanom mit Pembrolizumab bzw. Nivolumab Monotherapie behandelt. Dabei wurden bei 138 Patienten und Patientinnen 242 Nebenwirkungen beschrieben. (48,49)
Diese Studie wird in Folgendem miteinbezogen.

Alles in allem wird eine Anti-PD-1 Monotherapie gut vertragen, in 10-20% der Fälle sind schwerwiegende Nebenwirkungen, d.h. Grad 3 und 4., aufgetreten. Am häufigsten sind Nebenwirkungen der Haut, es wurden auch Komplikationen an endokrinen Organen beschrieben (vor allem Schilddrüse), Arthralgien und Myalgien waren häufiger als bei einer Therapie mit Ipilimumab. (23,48,49,51)

Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Appetitsverlust, Gewichtsverlust, Asthenie, Kopfschmerzen und Bauchschmerzen sind mit bis zu 36% häufiger, aber nur in <1% schwerwiegender und in den meisten Fällen nicht behandlungsbedürftig. (23,43,46)

Dermatologische Nebenwirkungen sind sehr weit verbreitet und die Haut mit Abstand das häufigste betroffene Organsystem (bis zu 62%) und oft auch von kosmetischer Bedeutung für die Patienten. Sie sind häufiger mild (>90%) und können gut mit topischen Cremes oder Steroiden behandelt werden. Leichtere Ereignisse sind beispielsweise Prurigo und Vitiligo.

Schwerere seltenere Komplikationen (2-4%) waren eine TEN (toxische epidermale Nekrolyse), ein bullöses Pemphigoid (2 Fälle), ein Steven-Johnsons-Syndrom oder eine DRESS („drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“). Insbesondere weist das DRESS, ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (Fieber, Transaminasenanstieg beispielsweise) und innerer Organbeteiligung in einigen Fällen (Hepatitis, Myocarditis), eine Letalität bis zu 10% auf. Diese gravierenden Nebenwirkungen müssen meist systemisch mit Kortikosteroiden behandelt, die Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie zudem unterbrochen werden. (23,48,49)

Des Weiteren wurden für die Patienten und Patientinnen sehr störende Psoriasis Exazerbation mit teilweise auftretender Arthritis dokumentiert (vorbestehend oder neu aufgetreten), zudem in bis zu 22% der Fälle lichenoide Hautreaktionen,

welche spezifisch für PD-1 Inhibitoren sind, mit teilweise auftretender Schleimhaut Beteiligung. Auch steigert eine PD-1 Therapie die Radiosensitivität. (23,48,51)
In der oben erwähnten Studie wurden speziell einige Fälle der Alopezie unter Nivolumab Monotherapie dokumentiert, die aber nicht schwerwiegend waren und unter Steroidtherapie zurückgingen. Ein schwerwiegender Psoriasis vulgaris Fall besserte sich zudem nur langsam nach Absetzen von Nivolumab und systemischer Steroidtherapie. Weitere schwerwiegende Fälle waren ein Sweets-Syndrom und ein Lichen ruber mucosae mit gleichzeitiger Hepatitis und Pneumonitis unter Pembrolizumab, die nach Absetzen der Therapie und Behandlung mit systemischen Steroiden remittierten. (48)

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind bei Anti-PD-1 Monotherapie seltener (22%) und leichter als bei Ipilimumab Monotherapie, schwerwiegende Diarrhoe und Kolitis treten in 1-4% der Fälle auf. Trotzdem können diese Nebenwirkungen auch unter anti-PD-1 Therapie zu einer Darmperforation führen und so potenziell lebensbedrohlich sein. Um dem vorzubeugen, ist eine sofortige Steroidgabe indiziert, bei therapierefraktären Fällen Infliximab. (23,48,51)

In der oben erwähnten Studie wurden nur 4 Fälle einer Grad 3 und 4 Diarrhoe, welche mit Kortikosteroiden bzw. Infliximab behandelbar waren, dokumentiert. Kolitiden traten keine auf. (48)

Beteiligungen der Leber bei Anti-PD-1 Monotherapie äußern sich vor allem in Hepatitiden (8%), welche oft asymptomatisch und durch Transaminasen- bzw. Bilirubin Anstieg gekennzeichnet sind. In 1-2% der Fälle sind diese jedoch schwerwiegend und potenziell lebensbedrohlich. Sofortige Steroidtherapie bzw. Mycophenolatmofetil bei Nichtansprechen sind indiziert. (23,48,51)

In der oben erwähnten Studie waren alle dokumentierten 11 Fälle von Hepatitis Grad 3 und 4, welche das Beenden der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie und Steroidgabe nötig machten. (48)

Pankreatitiden bei PD-1 AK Therapie sind seltener, oft asymptomatisch und gekennzeichnet durch einen Amylasen- bzw. Lipasenanstieg. Allerdings beträgt der Schweregrad häufig Grad 3 und 4, mit Pankreasinsuffizienz als Komplikation. Die Therapie besteht aus Kortikosteroiden. (23,48,51)

In der oben erwähnten Studie erlitten 9 Patienten und Patientinnen eine schwere Pankreatitis, welche einen Unterbruch der Therapie und eine systemische Kortikosteroid- bzw. Mycophenolatmofetilgabe erforderten. Fast alle Fälle waren reversibel, ein Patient behielt jedoch eine bleibende Pankreasinsuffizienz. (48)

Endokrine Funktionsstörungen sind häufiger auftretende Nebenwirkungen unter Anti-PD-1 Therapie, wobei Thyreoiditis (15%), Hypophysitis (1%) und Adrenalitis (1%) die häufigsten sind. Sie können, wenn nicht frühzeitig erkannt, lebensbedrohlich werden. Die Diagnose fällt oft schwer, da die Symptome meist unspezifisch sind (Schwächegefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Visusminderung, Schwitzen, Tachykardie, Verwirrtheit, Gewichtsverlust unter anderem). Eine sorgfältige Abklärung ist deshalb unumgänglich. (23,48,51)

Eine Thyreoiditis, welche eher bei PD-1 AK vorkommt, ist oftmals charakterisiert durch eine Hyperthyreose gefolgt von einer Hypothyreose, welche bei 1% der betroffenen Patienten schwerwiegend sein kann. (23,48,51)

Hypophysitis und Adrenalitis kommen eher bei Ipilimumab Monotherapie und bei der Kombinationstherapie vor. (23,48,51)

Behandelt werden diese endokrinen Nebenwirkungen durch eine Hormonersatztherapie und Kortikosteroidgabe. Die Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie kann oftmals weitergeführt werden. (23,48,51)

Spezifisch für die Anti-PD-1 Therapie ist als sehr viel seltenere Komplikation ein teilweise fulminant verlaufender Diabetes mellitus Typ 1, der sich in Symptomen wie Erbrechen, Verwirrtheit, Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust, Ketoazidose und schwerer Hyperglykämie bis zu einem ANV äußert. Blutglukosemessungen und frühzeitige symptomatische Therapie sind angezeigt. (48,51)

In der oben erwähnten Studie hatten 6% des Patientenguts endokrine Nebenwirkungen, 25% davon waren Grad 3 und 4. Thyreoiditis war das häufigste Ereignis, zudem trat erstmalig ein Fall von schwerem Diabetes mellitus auf, welcher mit einem Insulin-Perfusor behandelt werden musste. (48)

Renale Ereignisse sind seltener, können aber schon nach der ersten Infusion mit Nivolumab oder Pembrolizumab auftreten, und sind vor allem definiert als Nephritis und ihre Folge ANV. Sie treten in bis zu 1% der Fälle auf, 0,4-0,9% sind

schwerwiegende Nephritiden. Medikamente der Wahl sind Kortikosteroide und Pausieren der Checkpoint Therapie. (23,48,51)

In der oben erwähnten Studie wurden 3 ANV auf Basis einer Nephritis dokumentiert. (48)

Kardiale Ereignisse sind bei PD-1 Inhibitoren seltenere, aber lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Oftmals treten sie bei Patienten und Patientinnen auf, die davor schon herzkrank waren bzw. an einer pAVK litten. Sie umfassen Perikardtamponaden, Kardiomyopathien, Perikarditis und die lebensbedrohliche Autoimmunmyokarditis, die mit 1% Auftreten die häufigste, und mit bis zu 50% Letalität durch akutes Herzversagen gleichzeitig die gefährlichste kardiale Nebenwirkung ist. Sie ist teilweise mit Myositis und Rhabdomyolyse assoziiert. Wegen ihrem lebensbedrohlichen Potenzial sollten deshalb selbst kleinste Erhöhungen von Troponin oder der Kreatinkinase genaustens kardial abgeklärt werden. Sofortige Therapie mit Kortikosteroiden und Monitoring können entscheidend sein. (23,49,51)

In der oben erwähnten Studie wurden bei 5 Patienten und Patientinnen 8 kardiale Nebenwirkungen festgestellt. Ein Patient mit einer Asystolie nach Nivolumab Gabe aufgrund einer Kardiomyopathie wurde erfolgreich wiederbelebt, ein anderer Patient starb nach Pembrolizumab Gabe an einer ventrikulären Arrhythmie aufgrund einer Myokarditis trotz vorheriger Steroidtherapie. (49)

Neurologische unerwünschte Ereignisse unter Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie gehören zu den selteneren (1-5%), aber schwer zu diagnostizierenden und potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Die Symptome können unspezifisch (beispielsweise Kopfschmerzen, Asthenie, Lethargie) oder spezifisch (Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Myoklonien, Gedächtnisverlust Paresen, Krampfanfälle) sein. Dabei handelt es sich bei Ipilimumab und Anti-PD-1 Therapie um die gleichen Symptome und Krankheitsbilder, nur sind sie bei Anti-PD-1 weniger dokumentiert. Sie umfassen aseptische Meningitis, GBS, Tolosa-Hunt-Syndrom, granulomatöse Entzündung des ZNS, Enzephalopathie, Myasthenia Gravis, Neuritis der Sehnerven, Abducens-/Fazialisparese und periphere Neuropathien bzw. Radikulopathien. Auch noch seltenere Krankheitsbilder wie Meningitis oder Hirnödeme können, wenn nicht rechtzeitig erkannt, zum Tod führen.

Speziell Myasthenia Gravis endet in 33% der Fälle tödlich. Spezifisch unter Nivolumab wurde eine bilaterale Neuritis der Sehnerven dokumentiert, unter Pembrolizumab GBS. Bei Diagnose ist eine sofortige Therapie mit Kortikosteroiden, intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese und ein Absetzen der Immun-Checkpoint-Therapie unerlässlich. (23,49,51)

In der oben erwähnten Studie wurden 3 Personen mit Polyneuropathie, 2 mit Krampfanfällen und jeweils ein Patient mit GBS und Aphasie dokumentiert. Trotz sofortiger Therapie blieben bei allen Patienten/Patientinnen Folgeschäden zurück. Auch ein Fall mit Myasthenia Gravis unter Pembrolizumab wurde leitliniengerecht behandelt, trotzdem starb die Patientin wenig später an den Folgen dieses Ereignisses. (49)

Nebenwirkungen im respiratorischen System sind meistens Husten und Dyspnoe in 18-38%, wobei sie seltener schwerwiegend sind (5% respektive 1%). Eine lebensbedrohliche Nebenwirkung kann jedoch, neben einer Sarkoidose, eine Pneumonitis sein, die in 5-12% bei Anti-PD-1 Therapie auftritt, ein Zehntel dieser Patienten und Patientinnen sterben daran. Ein sorgfältiges Monitoring ist unerlässlich, da eine Pneumonitis sich mit unspezifischen Symptomen äußern kann, zum Beispiel Husten, Fieber, Brustschmerz, als Folge kann eine Pneumonie und eine Lungenfibrose auftreten. Behandelt wird sie durch eine hochdosierte Steroidtherapie und eventuell Antibiotika, ab Grad 3 auch mit Cyclophosphamid, Infliximab oder Mycophenolatmofetil. Die Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie ist zu pausieren. (23,49,51)

In der oben erwähnten Studie erkrankten 8 Patienten/Patientinnen an einer Pneumonitis, teilweise mit folgender Pneumonie und Lungenfibrose. (49)

Muskuloskelettale Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Pembrolizumab sind mit am häufigsten, v.a. Myalgien (36% respektive 14%) und Arthralgien (5-13% respektive 9-20%) welche seltener schwerwiegend sind (<1% bei Arthralgien, 1-6% bei Myalgien), aber falls doch, zu bleibenden Gelenksveränderungen führen können. Schwerwiegender, aber seltener sind Myositis bzw. Kardiomyositis, Dermatomyositis, Polyarthritits, Rhabdomyolyse und Arteriitis temporalis. Vor allem bei Beteiligung des Zwerchfells kann eine Myositis zu Atemproblemen führen und

lebensbedrohlich werden. Normalerweise können leichte Ereignisse sehr gut mit NSAR, schwerere mit Steroiden behandelt werden. (23,49)

In der oben erwähnten Studie wurden mehrere Fälle seltener und lebensbedrohlicher muskuloskelettaler Nebenwirkungen registriert, welche jedoch sehr erfolgreich mit Steroiden behandelt werden konnten. (49)

Weitere, seltenere Nebenwirkungen bei Anti-PD-1 Therapie betreffen die Augen (Uveitis anterior, Iritis, Konjunktivitis und trockene Augen), Infusionsreaktionen (auch Grad 3 und 4 Ereignisse), Infektionen und hämatologische Komplikationen inklusive einer tödlichen Neutropenie. (23,49,51)

In der oben erwähnten Studie gab es, neben den erwähnten sonstigen Nebenwirkungen, auch schwere Infektionen, welche vor allem die Lunge betrafen und mit Antibiotika behandelt werden mussten. Trotzdem endeten zwei solcher Ereignisse tödlich. Auch Blutbildveränderungen wie Anämie und schwere Leukopenie, Thrombozytopenie unter Pembrolizumab und Neutropenie inklusive einer Staphylokokkus Aureus Infektion unter Nivolumab wurden beschrieben. (49)

2.4.3 Nebenwirkungen des CTLA-4 AK Ipilimumab

Unerwünschte Ereignisse bei Ipilimumab Monotherapie sind von ihrem Spektrum gleich und von ihrer Häufigkeit ähnlich zu denen bei Anti-PD-1 Monotherapie, nur ihre Verteilung ist anders (Ipilimumab eher Kolitis, Diarrhoe und Hypophysitis; Nivolumab bzw. Pembrolizumab eher Arthralgien, Myalgien und Schilddrüsendysfunktionen) und sie sind öfters schwerwiegender (27% Grad 3 und 4 im Vergleich zu 10-20%). Ihre Behandlung ist die Gleiche. (23,50,51)

Allgemeinsymptome treten regelmäßig auf, in der Art ähnlich zu denen von PD-1 Inhibitoren, sind seltener schwerwiegend und oft nicht behandlungsbedürftig. (23,43)

Dermatologische Nebenwirkungen sind, wie bei PD-1 Inhibitoren, die häufigsten unter Anti-CTLA-4 Therapie (bis zu 56%) und seltener schwerwiegend (1-4%). Häufiger sind Exanthem, Prurigo und Vitiligo, seltener ist die TEN, das Steven-Johnson Syndrom, Morbus Grover, bullöses Pemphigoid und das DRESS.

Allgemein sprechen sie gut auf Steroidtherapie und Immunsuppressiva an.
(23,50,51)

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufiger unter Ipilimumab Monotherapie und viel schwerwiegender (12% Grad 3 und 4 im Vergleich zu 1-4% bei PD-1 Inhibitoren). Vor allem Kolitiden und Diarrhoe sind weit verbreitet, wobei eine Kolitis, wenn schwerwiegend, in einer Darmperforation mit einer hohen Letalitätsrate enden kann. Weitere Fälle von einem toxischen Megakolon, Sigmaperforationen, Kolonperforationen und Dünndarmperforationen wurden dokumentiert. Die schweren Nebenwirkungen waren unter sofortiger intravenöser Steroidtherapie bzw. Infliximab gut kontrollierbar, bei Absetzen der Steroide bzw. von Infliximab jedoch kam es zu einer sofortigen Verschlimmerung des Ereignisses, was das Pausieren der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie nötig machte. Auch wurden Therapie-refraktäre Fälle bei beiden Medikamenten dokumentiert. Bei sorgfältigem Monitoring und sofortiger Therapie können jedoch auch diese Nebenwirkungen alles in allem kontrolliert werden. (23,48,50,51)

Beteiligungen der Leber sind ungefähr so häufig wie bei PD-1 Inhibitoren (7%), Grad 3 und 4 Hepatitiden äußern sich in 1-2% der Fälle unter Ipilimumab Monotherapie. Eine Hepatitis äußert sich vor allem in einem Transaminasen- und eventuellem Bilirubinanstieg. Da eine Autoimmunhepatitis potenziell lebensbedrohlich sein und zu akutem Leberversagen führen kann, sollten hohe Kortikosteroiddosen dagegen verabreicht werden. (23,48,50,51)

Eine Pankreatitis mit Lipasen- bzw. Amylasenanstieg ist seltener, weniger gravierend als bei PD-1 Inhibitoren und oft asymptomatisch, sie benötigt meist keine Behandlung. (23,48,50,51)

Endokrine Funktionsstörungen sind häufiger, aber seltener als bei PD-1 Inhibitoren. Thyreoiditis tritt eher bei PD-1 Inhibitoren, Hypophysitis eher bei Ipilimumab und Adrenitis mit primärer Nebenniereninsuffizienz bei beiden Therapieformen auf. Vor allem die Hypophysitis kann bei Ipilimumab Monotherapie schwerwiegend sein (bis zu 4%) und ist oft schwer zu diagnostizieren. Sie tritt durchschnittlich 10-12 Wochen nach Therapiebeginn auf

und betrifft eher den Hypophysenvorderlappen. Eine genaue Abklärung ist nötig (Labor, MRT), da sie auch zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz führen kann. Therapiert wird mit Kortikosteroiden und einer Hormonersatztherapie. (23,48,50,51)

Renale Ereignisse sind seltener (2%), es wurden einige schwerwiegende Fälle mit Nephritis, Lupus-Nephritis und folgendem ANV unter Ipilimumab Monotherapie dokumentiert (<1%). Sie sprechen jedoch sehr gut auf Kortikosteroide an und heilen meist ohne Folgen ab. (23,48,50,51)

Kardiale Ereignisse sind seltener (<1%), aber meistens lebensbedrohlich. Ipilimumab Monotherapie ist in einzelnen Fällen assoziiert mit Perikarditis, Perikarderguss, Perikardtamponade, Kardiomyopathie, Myokarditis (Letalität bis zu 50%) und myokardialer Fibrose (auch in Kombination mit einer Hepatitis). Diese Nebenwirkungen können als Folge zu Arrhythmien und zu einem Herzstillstand führen. Genaues Monitoring, sofortige symptomatische Therapie und Kortikosteroide sind unerlässlich. (23,49,50,51)

Neurologische Nebenwirkungen bei Ipilimumab Monotherapie haben das Spektrum und die Symptome von PD-1 Inhibitoren, jedoch sind sie etwas häufiger. Insgesamt sind sie seltener (1%), aber potenziell lebensbedrohlich. Spezifisch für Ipilimumab sind aseptische Meningitis, Tolosa-Hunt-Syndrom, granulomatöse Entzündung des ZNS, Myelitis und enterische Neuropathie. Bei Myasthenia Gravis und GBS wurden Tode dokumentiert, auch trat eine Paraplegie unter Ipilimumab Monotherapie 5 Monate nach Therapieende auf. Normalerweise jedoch helfen Kortikosteroide bei rechtzeitiger Diagnose. (23,49,50,51)

Es wurden einige Ipilimumab induzierte schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen auf das respiratorische System dokumentiert, darunter Sarkoidose, (atypische) Pneumonie, pulmonale Granulomatose, ARDS („acute respiratory distress syndrome“) und am häufigsten die Pneumonitis (5-12%). Eine Pneumonitis kann, wie oben erwähnt, letal enden (0,2%-2%) und bedingt sofortige Abklärung und Behandlung. (23,49,50,51)

Muskuloskelettale Nebenwirkungen sind häufiger unter Ipilimumab Monotherapie und vor allem Arthralgien, Myalgien und Muskelspasmen, seltener sind Arthritis, Myositis, Dermatomyositis, Tenosynovitis und Polymyalgien. Vor allem eine Arthritis kann jedoch zu bleibenden Gelenksveränderungen führen. Sie sind insgesamt jedoch seltener als bei Anti-PD-1 Monotherapie und gut mit Kortikosteroiden behandelbar. (23,49,51)

Weitere seltenere, unerwünschte Ereignisse sind Augenbeteiligungen in Spektrum und Häufigkeit von PD-1 Inhibitoren, Infusionsreaktionen und Anaphylaxie in Grad 3 und 4, sowie Infektionen und hämatologische Nebenwirkungen. Speziell unter Ipilimumab Monotherapie wurden schwere autoimmune Neutropenien, Panzytopenien und auch eine erworbene Hämophilie beschrieben. Eine Tumormassenverflüssigung endete aufgrund einer Sepsis tödlich. (23,50,51)

2.4.4 Nebenwirkungen der Kombinationstherapie Ipilimumab plus Nivolumab

Die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie sind, abgesehen von ihrer Häufigkeit und Schwere, im Wesentlichen gleich zu denen von Ipilimumab und PD-1 Inhibitoren, weswegen im Folgenden nur ihre Besonderheiten aufgezeigt werden.

Unerwünschte Ereignisse treten bei der Kombinationstherapie des CTLA-4 AK Ipilimumab und des PD-1 AK Nivolumab fast immer auf, in nahezu 96% der Fälle. Auch sind diese viel häufiger schwerwiegend, d.h. Grad 3 und 4, in bis zu 59% der Fälle. Sie führen häufiger zu einem Therapieabbruch (39% im Vergleich zu Ipilimumab 16% und 9-12% PD-1 Inhibitoren) und zu Todesfällen.

Fast jedes Organsystem ist öfter betroffen als bei den Monotherapien, teilweise doppelt bis viermal so häufig (siehe Tabelle 4), am meisten, neben der Haut, im GI-System, bei dem fast jeder/jede Zweite organspezifische Symptome zeigt und bei nahezu jedem/jeder Fünften diese schwerwiegend sind. Autoimmunhepatitiden sind weitaus häufiger anzutreffen (bis zu 20% schwerwiegend). In 33% der Fälle sind zudem mehr als ein Organsystem von den autoimmunen Nebenwirkungen betroffen. Führend sind die endokrinen Funktionsstörungen, bei denen eine

Hypophysitis (7% der Fälle) oft einhergeht mit einer Thyreoiditis (28%) und zusätzlich einer oder mehrerer autoimmuner Nebenwirkungen in einem anderen Organsystem. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Pneumonitis und cardiale bzw. neurologische Ereignisse sind häufiger, auch wurde von einem Fall berichtet, bei dem unter der Kombinationstherapie eine Hirnstammenzephalitis innerhalb einer Woche zum Tod führte. (23,43,48,49,51)

Da die Kombinationstherapie Ipilimumab plus Nivolumab jedoch auch massive Vorteile gegenüber der Ipilimumab Monotherapie und Vorteile gegenüber der PD-1 Inhibitor Monotherapie in Sachen medianer Überlebensrate und Gesamtüberleben bringt (siehe oben), ist es wichtig, bei diesen Nebenwirkungen ein engmaschiges Monitoring zu gewährleisten und im Fall sofort reagieren zu können. Auf das Monitoring und die genaue Therapie wird weiter unten noch genauer eingegangen.

Abschließend werden in der folgenden Tabelle noch einmal die dokumentierten Todesfälle (Stand 2019) unter Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie aufgezeigt.

Organsystem	Tödliche Nebenwirkung
Haut	<i>Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)</i>
Gastrointestinales System	<i>Kolitis</i>
	<i>Diarrhoe</i>
	<i>Darmperforation</i>
Leber	<i>Hepatitis inklusive Lebernekrose und Leberversagen</i>
Endokrines System	<i>Hypophysitis mit Hypopituitarismus</i>
Niere	<i>ANV</i>
Herz	<i>Kardiomyopathie</i>
	<i>Myokarditis</i>
	<i>Ventrikuläre Tachykardie</i>
	<i>Herzstillstand</i>
Nervensystem	<i>Enzephalopathie</i>

	<i>Guillain-Barré-Syndrom (GBS)</i>
	<i>Hirnstammenzephalitis</i>
	<i>Paralyse</i>
	<i>Neurologische Verschlechterung</i>
	<i>Myasthenia Gravis</i>
Respiratorisches System	<i>Acute respiratory distress syndrome (ARDS)</i>
	<i>Pneumonitis</i>
	<i>Pneumonie</i>
Muskuloskelettal	<i>Rhabdomyolyse</i>
Hämatologisches System	<i>Hämolytische Anämie</i>
	<i>Neutropenie</i>
	<i>Knochenmarksaplasie</i>
	<i>Thromboembolie</i>
Sonstiges	<i>Angiopathie</i>
	<i>Sepsis</i>
	<i>Tumormassenverflüssigung</i>

Tabelle 5: Dokumentierte Todesfälle (Stand 2019) unter Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie, angelehnt an (23,43,46,48-51).

2.4.5 Monitoring der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie

Da Immun-Checkpoint-Inhibitoren ein großes Nebenwirkungsspektrum in nahezu allen Organsystemen auslösen können, ist ein sorgfältiges und engmaschiges Monitoring der Therapie unumgänglich, um schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse schnell zu erkennen und Folgen bzw. Todesfälle abzuwenden.

Das Basismonitoring umfasst ein gängiges Labor mit Blutbild und Differentialblutbild, Elektrolyte wie Kalium, Natrium und Calcium, Werte der Creatin-Kinase (CK), Laktatdehydrogenase (LDH) und des C-reaktiven Proteins (CRP). Die Leber wird durch Messungen der Transaminasen, des Gamma-GTs (GGT) und des Bilirubins überwacht. Endokrine Funktionsstörungen sollen durch das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH), das Thyroxin und das 8-Uhr Cortisol

bestimmt werden. Das Pankreas wird durch die Bestimmung der Lipase und der Amylase, die Niere durch die des Kreatinins und des Harnstoffs und das Herz durch die Bestimmung des Troponins überwacht. Zusätzlich sollte bei speziellen Indikationen, wie beispielsweise Kolitis oder Hepatitis, eine Serologie bestimmter Viren wie HAV, HBV, HCV (Hepatitis A/B/C-Virus), CMV (Cytomegalievirus), EBV (Epstein-Barr-Virus) und HIV (Humanes Immundefizienz Virus) durchgeführt werden. (23,52)

Bei der Kombinationstherapie Ipilimumab mit Nivolumab sollten ein Blutbild und ein Differentialblutbild, sowie die Elektrolyte, das LDH, die CK und die Werte der Niere, Leber, des Pankreas und die endokrinen Werte aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate einmal pro Woche bzw. mindestens vor jedem Therapiezyklus einmal kontrolliert werden. (23)

Bei schon aufgetretenen Nebenwirkungen müssen zusätzliche Maßnahmen für das Monitoring bzw. die Diagnostik ergriffen werden.

Bei Kolitis bzw. Diarrhoe sollte das Calprotectin im Stuhl gemessen und der Stuhl auf Keime untersucht, bei schwereren Fällen eine Koloskopie mit Biopsie und CMV Färbung (wird oft reaktiviert bei einer Kolitis) sowie ein Abdomen-Leerröntgen und eventuell CT, um eine Darmperforation ausschließen zu können, durchgeführt werden. (23,52)

Hepatitisen sollten eine Oberbauchsonographie nach sich ziehen, eine infektiöse bzw. vaskuläre Genese der Hepatitis muss ausgeschlossen werden. CT und MRT sind weitere Optionen zur Kontrolle, bei schwerwiegenderen Fällen kann eine Leberbiopsie mit einer anschließenden CMV/EBV-PCR sinnvoll sein, (23,52)

Pankreatitiden werden ebenfalls durch einer Oberbauchsonographie abgeklärt, ein CT, MRT oder eine MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie) können sinnvoll sein. (23,52)

Bei endokrinen Funktionsstörungen müssen bei einer Thyreoiditis Laborwerte wie das TSH, fT4 (freies Tetraiodthyronin, Thyroxin), TSH-Rezeptor-AK und TPO-AK (AK gegen thyreoidale Peroxidase) bestimmt werden, eventuell könnte eine

Schilddrüsen-sonographie- bzw. Szintigraphie mehr Informationen erbringen. Bei einer Hypophysitis müssen die Hormone TSH, fT4, ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), Prolaktin, FSH (Follikel-stimulierendes Hormon), LH (Luteinisierendes Hormon), Östradiol, Testosteron, SHBG (Sexualhormon-bindendes-Globulin), Cortisol und Somatomedin C bestimmt werden, teilweise ist ein MRT der Sella turcica indiziert. (23,52)

Bei renalen Nebenwirkungen muss ein Urinstatus, eine Urinmikroproteinanalyse durchgeführt bzw. eine Urinkulturanalyse angelegt werden, ein 24h Sammelurin muss abgegeben werden. Eventuell kann eine Nierenbiopsie nötig werden. (23,52)

Kardiale Ereignisse sollten mittels EKG (Elektrokardiographie), Echokardiographie und Koronarangiographie abgeklärt werden, eine Myokardbiopsie kann bei Indikation ebenfalls eine Rolle spielen. Troponin, CK und pro-BNP (Brain Natriuretic Peptide) sollten gemessen werden. (23,52)

Bei neurologischen Ereignissen sollten ein sorgfältiger neurologischer Status, ein Schädel MRT, eine Liquorbiopsie, ein EMG (Elektromyographie) und ein EEG (Elektroenzephalographie) angeordnet werden. (23,52)

Eine Pneumonitis wird mittels Thoraxröntgen oder Thorax CT und Lungenfunktionstest abgeklärt. Eine Bronchoskopie mit einer bronchoalveolären Lavage und transbronchialer Biopsie können indiziert sein. (23,52)

Eine Myositis wird mittels einer Muskelbiopsie diagnostiziert, wichtig ist hier eine Kardiomyositis auszuschließen. Wichtige Laborwerte sind zudem CK, Troponin, Myoglobin, Kalium, Calcium und Harnsäure. (23,52)

Bei rheumatischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Arthritis oder Arteriitis temporalis, werden vor allem die Gelenke und die Temporalarterie untersucht und sonographiert, eventuell wird ein MRT der betroffenen Gelenke veranlasst. Nötige Laborwerte sind Rheumafaktoren, ANA (antinukleäre AK), ENA (AK gegen extrahierbare nukleäre Antigene), und dsDNA-AK (AK gegen doppelsträngige DNA). (23,52)

Wird das Monitoring wie oben geschildert durchgeführt, können die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen schneller diagnostiziert und somit schneller mit der richtigen Therapie behandelt werden.

2.4.6 Behandlung der Nebenwirkungen

In der Regel können die meisten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, wie oben geschildert, bei sorgfältigem Monitoring mit der richtigen Therapie gut behandelt werden. Therapie der Wahl sind hierbei hochdosierte Kortikosteroide, meist Prednison, Methylprednisolon und Hydrocortison. Bei schwerwiegenderen Nebenwirkungen werden zusätzlich Mycophenolatmofetil, Infliximab oder andere Immunsuppressiva benötigt. Zusätzlich dazu muss die Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie pausiert bzw. teilweise ganz abgesetzt werden. (23,52)

Je nach betroffenem Organsystem kann das Management und die Therapie variieren, nach dem Grad der Nebenwirkung (nach CTCAE) gibt es jedoch im Allgemeinen einen Konsens:

Grad 1: Weiterführen der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie (ICIT) unter genauem Monitoring, mit Ausnahme von einigen kardialen, neurologischen und hämatologischen Ereignissen. (52)

Grad 2: Pausieren der ICIT und eine eventuelle Gabe von Kortikosteroiden ist nötig; bei einer Abschwächung der Nebenwirkungen auf Grad 1 kann die Wiederaufnahme der ICIT in Betracht gezogen werden. (52)

Grad 3: Eine Aufschiebung der ICIT und eine Gabe von hochdosierten Kortikosteroiden, welche über 4-6 Wochen ausgeschlichen werden sollten, wird empfohlen. Therapierefraktäre Fälle machen eine andere immunsuppressive Therapie nötig. (52)

Grad 4: Mit Ausnahme von endokrinen Funktionsstörungen, die durch eine Hormonsubstitution kontrolliert werden können, wird ein dauerhaftes Absetzen der ICIT inklusive einer Gabe von Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva empfohlen. (52)

In der folgenden Tabelle wird die Therapie der Nebenwirkungen je nach Organsystem aufgezeigt. Vorausgesetzt wird dabei ein Pausieren bzw. Absetzen der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie je nach Schweregrad des entsprechenden Ereignisses.

Nebenwirkungen	Medikamentöse Therapie
Dermatologische Nebenwirkungen	<p>Topische indifferente Cremes oder Salben, topische Kortikosteroide</p> <p>Kortikosteroide (Prednison oder Methylprednisolon 0.5-2mg/kg Körpergewicht/d)</p> <p>Kortikosteroide auch i.v. bei schwereren Fällen</p>
Kolitis und Diarrhoe	<p>Kortikosteroide (Prednison oder Methylprednisolon 1-2mg/kg Körpergewicht/d)</p> <p>Infliximab 5-10mg/kg/d i.v. bei schwereren oder therapierefraktären Fällen</p>
Hepatitis	<p>Kortikosteroide (Prednison oder Methylprednisolon 0,5-2mg/kg/d)</p> <p>Mycophenolatmofetil 1-2g/d oder Azathioprin bei schwereren Fällen</p> <p>Bei therapierefraktären Fällen Versuch mit Tacrolimus oder Antithymozytenglobulin (ATG)</p>
Pankreatitis	<p>Methylprednisolon 1mg/kg/d symptomatisch</p> <p>Mycophenolatmofetil bei schwereren Fällen erwägen</p>
Endokrine Funktionsstörungen	<p>Hormonsubstitution (Thyroxin bei Hypothyreodismus, Thyroxin und Testosteron bei Hypophysitis), Hydrocortison (etwa 15mg-5mg-0mg)</p> <p>Beta-Blocker eventuell symptomatisch</p>
Renale Nebenwirkungen	<p>1-2mg/kg/d Methylprednisolon, Mycophenolatmofetil bei schweren bzw. therapierefraktären Fällen</p>

Kardiale Nebenwirkungen	Methylprednisolon oder Prednison 1-2mg/kg/d Bei schwereren bzw. therapierefraktären Fällen bisher unklar, Versuche mit 1g Methylprednisolon/d, dazu Infliximab, ATG oder Mycophenolatmofetil Bereitschaft zur Versorgung auf einer Intensivstation
Pneumonitis	Methylprednisolon oder Prednison 1-2 mg/kg/d, eventuell Antibiotika Bei schwerwiegenden oder therapierefraktären Fällen Infliximab 5 mg/kg i.v., Mycophenolatmofetil 1–2 g/d, Cyclophosphamid oder intravenöse Immunglobuline
Neurologische Nebenwirkungen	Methylprednisolon oder Prednison 1-2mg/kg/d Bei schwereren bzw. therapierefraktären Fällen Dosissteigerung der Kortikosteroide zusammen mit Plasmapherese und intravenösen Immunglobulinen, Bereitschaft zur Versorgung auf einer Intensivstation
Muskuloskelettale Nebenwirkungen	NSAR, Kortikosteroide 1-2mg/kg/d Arthritis Methotrexat bei schweren Fällen Arteriitis temporalis Tocilizumab bei schweren Fällen

Tabelle 6: Therapie der Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie, angelehnt an (23,52)

Auch okuläre und hämatologische Nebenwirkungen werden mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva behandelt. (52)

3 Vergleich der etablierten medikamentösen Melanomtherapie mit der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie in Bezug auf Nebenwirkungen und Überlebensrate

In den Vergleich werden nur diejenigen Medikamente eingebracht, deren Indikation ebenfalls, wie bei den Immun-Checkpoint Inhibitoren, das fortgeschrittene d.h. nicht resezierbare oder metastasierte Maligne Melanom der Stadien III und IV ist.

Eines der ersten Zytostatika, das zur Behandlung eines fortgeschrittenen Melanoms zugelassen wurde, war das Alkylantium Dacarbazin (= DTIC). Es wird als Einzelsubstanz oder in Verbindung mit weiteren Substanzen (siehe unten) eingesetzt und galt lange Zeit als Standardtherapie. DTIC hat je nach Studie Ansprechraten von 10-20%, ein progressionsfreies Überleben von 1-3 Monaten und eine mediane Überlebensrate von 6 bis 10 Monaten, wobei <2% der Patienten und Patientinnen nach 6 Jahren noch am Leben sind. Bei relativ schweren Nebenwirkungen, welche Hämatotoxizität, Leber- und Nierenschäden miteinschließen, liefert es eine schlechte Kontrolle des Tumors und verbessert nicht das Gesamtüberleben. (20,16,53,54)

In einer Studie (Robert C et al 2015 und Long GV et al 2015), welche Nivolumab mit DTIC verglich, war das Überleben signifikant besser mit Nivolumab als mit DTIC (Ansprechrate 40% zu 13,9%, mediane Überlebensrate nach 17 Monaten noch nicht erreicht zu 10,8 Monaten, progressionsfreies Überleben 5,1 zu 2,2 Monaten, 1-Jahresüberlebensrate 73% zu 42%, respektive) bei weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen (12% bei Nivolumab, 18% bei Dacarbazin). Dabei waren die Werte unabhängig von einer BRAF-V600-Mutation. (55,56)

Andere Zytostatika, beispielsweise Platinderivate wie Cisplatin/Carboplatin, Nitrosoharnstoffe wie Fotemustin, Vinca-Alkaloide wie Vinblastin oder Toxane wie Paclitaxel, bewiesen bei schweren Nebenwirkungen keine Verbesserung des

Überlebens und sind als Monotherapie keine Option. Einzig Temozolomid kann bei ZNS-Metastasen Vorteile gegenüber DTIC zeigen. (16,53,54)

Die Kombinationstherapien Dacarbazin mit anderen Chemotherapeutika (Platinderivaten, Vinca-Alkaloiden, Nitrosoharnstoffe, Toxane) zeigen keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, teilweise sind jedoch die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben gegenüber DTIC erhöht. Sie wurden oft aus Mangel an Alternativen gewählt. Das sogenannte „Darthmouth-Regime“, eine Kombination aus Cisplatin, DTIC, Carmustin und Tamoxifen erzielt Ansprechraten von bis zu 30-46%, was vor allem durch das Tamoxifen erreicht wird, da die Ansprechrate von den anderen drei Medikamenten zusammen nur um die 10% ist. Andere Studien jedoch sprechen nur von 18,5% Ansprechrate bei den vier Wirkstoffen zusammen. Das mediane Überleben ist jedoch bei viel höherer Toxizität (Myelosuppression, Hämatotoxizität) im Vergleich zu DTIC nur 7 Monate, das Gesamtüberleben wird nicht verbessert. Zusammengefasst haben die Polychemotherapien keinen Vorteil gegenüber DTIC und sollten heutzutage erst als eine der letzten Möglichkeiten verabreicht werden. (15,16,53,54)

Die Kombinationen DTIC mit einer Biochemotherapie (Interferon Alpha, Interleukin 2) oder Hormontherapie (Tamoxifen) können Ansprechraten bis zu 60% erzielen, zeigen jedoch kaum Unterschiede in der medianen Überlebensrate (10,5 Monate) und 2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate (20% und 10% respektive) bei höherer Toxizität (vor allem Myelosuppression, Hepatotoxizität) und sind nicht mehr empfohlen, auch nicht als Monotherapie. Einzig bei Beteiligung von Interleukin 2 gibt es kleine Gruppen von Patienten und Patientinnen, die bei einer kompletten Remission lange Überlebenszeiten haben. (16,53,54)

DTIC mit einer gezielten Therapie wie den Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib und Imatinib zeigten nach vielversprechenden Anfängen keine ausreichende Überlegenheit gegenüber DTIC allein. (16,53,54)

Imatinib als Monotherapie kann bei einer c-KIT Mutation in 50% der Fälle eine Krankheitskontrolle erreichen und ist in diesem speziellen Fall off-label indiziert, jedoch erst nach einem Therapieversuch mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor. (15,16)

Eine neuartige Therapie ist die Behandlung des fortgeschrittenen, nichtresezierbaren Malignen Melanoms mit einem BRAF/MEK-Inhibitor bei einem Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation. Die Monotherapien mit den BRAF-Inhibitoren Dabrafenib, Vemurafenib und Encorafenib zeigen Ansprechraten von 50-58%, ein progressionsfreies Überleben von 7,3-9,6 Monaten, ein medianes Gesamtüberleben von 17,4-23,5 Monaten und 2-bzw.3-Jahresüberlebensraten von bis zu 49% und 32%, respektive. Es entstehen jedoch relativ schnell Resistenzen (nach 6 Monaten) gegen das Medikament, wodurch es zu Rezidiven und zu einem erneuten Progress des Tumors kommt. Aus diesem Grund sind neuerdings die Kombinationstherapien mit den MEK-Inhibitoren Trametinib und Cobimetinib zugelassen, welche, ähnlich wie bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren, große Fortschritte in Bezug auf das Überleben auf Kosten von schweren Nebenwirkungen zeigen. Dabrafenib und Trametinib haben kombiniert Ansprechraten von 64-68%, ein medianes progressionsfreies Überleben von 11-11,4 Monaten, ein medianes Gesamtüberleben von 25,1 Monaten und eine 3-Jahresüberlebensrate von 44% bei bis zu 45% schwerwiegenden Nebenwirkungen. Vemurafenib und Cobimetinib haben, ebenfalls kombiniert, noch besser Werte in Bezug auf Überleben, mit einer Ansprechrate von bis zu 70%, ein medianes progressionsfreies Überleben von 12,3 Monaten, ein medianes Gesamtüberleben von 22,3 Monaten und einer 2-Jahresüberlebensrate von 48,3% bei einer Rate von schwerwiegenden Nebenwirkungen von bis zu 37%. Diese Nebenwirkungen der Therapie sind vor allem Pyrexie mit schweren Fieberschüben, seröse Retinopathien, kardiale Toxizität und sekundäre Neoplasien wie Keratokanthom und kutane Plattenepithelkarzinome, die in der Kombinationstherapie in bis zu 13% der Fälle auftreten können. Zudem darf die Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren, im Gegensatz zu Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie, nicht abgesetzt werden, da sonst die Gefahr von Rezidiven besteht. (15,16,20,57-60).

Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben, wie oben erwähnt, in Form von der Kombinationstherapie in diesem Melanomstadium die höchste Ansprechrate (bis 75%), die höchste mediane Überlebensrate (>60 Monate) und eine 3-bzw. 5 Jahresüberlebensrate von 58% respektive 52% bei schwerwiegenden Nebenwirkungen von 59%. Auch die PD-1 Inhibitoren fallen wenig ab in dem

Vergleich, mit weniger Nebenwirkungen, Ipilimumab ist in allen Belangen der Kombinationstherapie und den PD-1 Inhibitoren hinten an zu stellen (siehe oben). (43,44)

Abschließend zu diesem Vergleich ist zu sagen, dass sowohl die Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren als auch die Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie der alten Chemotherapie mit Dacarbazin, Polychemotherapien sowie diversen Kombinationstherapien (wie oben beschrieben) signifikant überlegen in Bezug auf Ansprechrate, Gesamtüberleben und mediane Überlebensrate sind, bei vergleichbaren schweren Nebenwirkungen. Die 3-Jahresüberlebensrate von 58% von Ipilimumab und Nivolumab ist bisher unerreicht, genauso aber das Maß an schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Die BRAF/MEK-Inhibitoren sind in Überleben und Häufigkeit der Nebenwirkungen vergleichbar mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren, jedoch können sie nur eingesetzt werden, wenn auch eine BRAF-V600-Mutation vorliegt, was in 40-50% der Patienten und Patientinnen der Fall ist. (16,20)

4 Diskussion

Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie beim Malignen Melanom – Neues Wundermittel oder unkalkulierbares Risiko?

Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind Potential und Risiko in einem. Wie oben schon ausgeführt, hat ein fortgeschrittenes Malignes Melanom eine schlechte Prognose bezüglich Langzeitüberleben, sodass große Hoffnungen in neue Therapieansätze, wie beispielsweise Immun-Checkpoint-Inhibitoren oder BRAF/MEK-Inhibitoren, gesetzt werden, da die Betroffenen und TherapeutInnen das Gefühl haben, die letzten verbliebenen Möglichkeiten auszuschöpfen. Zudem erkranken im Vergleich zu anderen soliden Malignomen jüngere Patienten und Patientinnen, die normalerweise weniger Begleiterkrankungen haben, sodass man ihnen in der Regel eine aggressivere Therapie zumuten zu kann.

Wundermittel? – In der Diplomarbeit konnte mittels verschiedenster oben erwähnter Studien gezeigt werden, dass Immun-Checkpoint-Inhibitoren, vor allem in Form von PD-1-Inhibitoren und der Kombinationstherapie Ipilimumab und Nivolumab, etablierten Therapien wie Chemotherapie, Polychemotherapien und Immuntherapien weit überlegen sind in Bezug auf Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, mediane Überlebensrate und Gesamtüberleben bei der Behandlung des fortgeschrittenen Malignen Melanoms. Einzig die BRAF/MEK-Inhibitoren kommen auf einen ähnlichen Outcome wie Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Bezug auf diese Faktoren, haben aber entscheidende Nachteile, wie Resistenzbildung, Sekundärkarzinome, Rezidive, sowie Einschränkungen in der Anwendung.

Wenn nun aber diese Datenlage genauer betrachtet wird, ist erkennbar, dass absolute Langzeitstudien zu Immun-Checkpoint-Inhibitoren, vor allem für die vielversprechenderen, neueren Mittel und die Kombinationstherapien, fehlen. 5 Jahre maximaler Beobachtungszeitraum ist zu kurz, um Langzeitüberlebensrate und Langzeitfolgen abzuschätzen, Daten zu Beobachtungszeiträumen größer oder gleich 10 Jahre fehlen größtenteils. Zudem deutet vieles darauf hin, dass bestimmte Subgruppen besonders profitieren, die Identifikation dieser Subgruppen

wäre wünschenswert, um eine individualisierte Therapie zu ermöglichen, wie bereits beispielsweise beim Mammakarzinom versucht.

Ein weiterer Punkt ist, dass noch keine bzw. wenig Daten zur Lebensqualität unter der Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie erhoben wurden, was sicherlich in die Betrachtung mit einbezogen werden sollte. Wollen die Patienten und Patientinnen unter bestmöglicher Palliativ Care mit besserer Lebensqualität, auf Kosten geringerer Lebenszeit ihre letzten Tage verbringen, oder ist es umgekehrt, mit entsprechenden Nebenwirkungen. Auch werden die Betroffenen durch diese Therapie nicht geheilt, lediglich das Überleben mit der Krankheit wird verlängert.

Unkalkulierbares Risiko? – Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben ein sehr großes Nebenwirkungsprofil von teilweise schwerwiegenden, häufigen Nebenwirkungen, welche alle Organsysteme betreffen können. Hierbei haben jedoch Studien gezeigt, dass insbesondere die neueren PD-Inhibitoren ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu haben scheinen, wenngleich die in Bezug auf Gesamtüberleben vielversprechendste Kombinationstherapie Ipilimumab und Nivolumab mit Abstand die höchste Nebenwirkungsrate hat. Wie oben schon erwähnt, muss ein engmaschiges Monitoring Pflicht sein, die Patienten und Patientinnen sollten die Therapie im stationären Setting in geeigneten, interdisziplinären und spezialisierten Zentren mit umfangreichem Wissen um diese Nebenwirkungen erhalten, mit standardisierten Sicherheitsprotokollen und Algorithmen bei Komplikationen.

Die PrimärversorgerInnen und AllgemeinmedizinerInnen sollten bezüglich dieser neuen Medikamente geschult werden und auf „Red flags“ hingewiesen werden, auch in Bezug auf Langzeitkomplikationen und Therapieoptionen.

Zudem sollte man Patienten und Patientinnen mit gewissen Vorerkrankungen gegebenenfalls mit einem hohen Risikoprofil für Grad 3 und 4 Nebenwirkungen selektieren, bzw. auch Betroffene selektieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht profitieren werden. Studien dazu stehen noch aus.

Abschließend zu dieser Diplomarbeit kann gesagt werden, dass Immun-Checkpoint-Inhibitoren sowohl neue Wundermittel sind als auch teilweise ein unkalkulierbares Risiko darstellen, sodass sie nicht unkritisch eingesetzt werden sollten. Jedoch kann dieses Risiko mit den entsprechenden oben erwähnten

Maßnahmen kalkulierbarer werden, sodass man auf die meisten unerwünschten Ereignisse vorbereitet ist. Schwerwiegendere, nicht vorhersehbare Ereignisse gibt es, wie auch bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren, bei fast jedem Medikament, nur sind sie bei diesen Substanzen häufiger. Auch sind sie vergleichbar mit den Nebenwirkungen der anderen Therapiemöglichkeiten in diesem Melanomstadium. Die Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind zudem bei den Patienten und Patientinnen das letzte verfügbare therapeutische Mittel in diesem Stadium der Erkrankung, also eine letzte Hoffnung, was einen Sonderfall darstellt. Lebensqualität und Lebenszeit sollten abgewogen werden, was ein Thema zukünftiger Studien werden könnte.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind also ein Therapieansatz mit sehr viel Potential, der mit dem richtigen Management, interdisziplinärer Aufklärung und weiteren spezialisierten Studien zu einem Eckpfeiler der zukünftigen Therapie des fortgeschrittenen Malignen Melanoms werden kann.

5 Literaturverzeichnis

1. Urteaga O, Pack G. On the Antiquity of Melanoma. *Cancer* 1966; 19(5):607-610
2. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2019. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2019.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html (Zugriff am 09.02.2020)
3. Monshi B, Vujic M, Kivaranovic D et al. The burden of malignant melanoma -lessons to be learned from Austria. *Eur J Cancer*. 2016; 56: 45-53
4. Malignes Melanom (C43) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983
https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html (Zugriff am 09.02.2020)
5. Friedrich S, Kraywinkel K. Faktenblatt: Epidemiologie des Malignen Melanoms in Deutschland. *Der Onkologe*. 2018; 24; 447-452).
6. AWMF S3 – Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.2, Oktober 2019, Langfassung.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-024OL.html> (Zugriff 20.11.2019)
7. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014; 28(6): 1005-1011
8. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies *Int J Cancer* 1997; 73(2):198-203
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41(1):28-44
10. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, et al. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer* 2005; 116(1):144-149
11. Law MH, Bishop DT, Lee JE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies five new susceptibility loci for cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet*. 2015; 47(9):987-995
12. https://www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/genetik/braf-v600_mutationsstatus/index.html (Zugriff am 15.02.2020)

13. Terhorst D: BASICS Dermatologie. 4. Auflage, Elsevier GmbH, München, 2016.
14. https://www.amboss.com/de/wissen/Malignes_Melanom (Zugriff am 12.01.2020)
15. AWMF S3 – Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.2, Oktober 2019, Kurzversion.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-024OL.html> (Zugriff 20.11.2019)
16. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html#litID0E5HBG> (Zugriff am 24.06.2019)
17. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al.: Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67:472-492.
18. <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2015/fk7-pd1-hemmer-bei-krebspatienten.php> (Zugriff am 18.11.2019)
19. Tarhini AA, Kirkwood JM. CTLA 4 Blocking Immunotherapy with Ipilimumab for Advanced Melanoma. *Oncology (Williston Park)* 2010; 24(14): 1302, 1304.
20. Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T. The systematic treatment of melanoma: The place of immune checkpoint inhibitors and the suppression of intracellular signal transduction. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116(29-30): 497-504.
21. <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2017/fk24-checkpointhemmer-atezolizumab.php> (Zugriff am 26.11.2019)
22. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363:711–723.
23. Heinzerling L, de Toni EN, Schett G et al. Checkpoint inhibitors – The diagnosis and treatment of side effects. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116: 119-126.
24. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clin Ther.* 2015; 37: 764-82.
25. Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol.* 2003; 170:1257–1266.

26. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018; 378:158–168.
27. <https://www.pharmazie.com/scripts3/api.dll?pgm=CDQ32&p1=OEAVMSDP3&p2=1574195861&p3=EB5426B33078679A1E58249D0459DD49&cmd=A1D17D0&par0=ST&match0=Ipilimumab> (Zugriff am 19.11.2019)
28. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(17): 1889-94.
29. <https://www.pharmazie.com/scripts3/api.dll?pgm=cdq32&p1=oeavmsdp3&p2=1574264231&p3=b157b054f98a88112bfd51e7424c872e&cmd=a1d27d0id12195&hl=nivolumab&lstid=040> (Zugriff am 20.11.2019)
30. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3167–3175.
31. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1020–1030.
32. <https://www.pharmazie.com/scripts3/api.dll?pgm=cdq32&p1=oeavmsdp3&p2=1574695874&p3=41a8cc95507702b61d90aacc3a838f5f&cmd=a1d27d0id12253&hl=pembrolizumab&lstid=056> (Zugriff am 25.11.2019)
33. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-pd-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369:134–144.
34. Liu FX, Ou W, Diede SJ, et al. Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(30): e16542. doi: 10.1097/MD.00000000000016542
35. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/09/21/neuer-checkpoint-inhibitor-avelumab-erhaelt-eu-zulassung> (Zugriff am 26.11.2019)
36. <https://www.pharmazie.com/scripts3/api.dll?pgm=CDQ32&p1=OEAVMSDP3&p2=1574803423&p3=7BFE75E88AEF25B795979DE0C728E4CD&cmd=A1D17D0&par0=ST&match0=avelumab> (Zugriff am 26.11.2019)

37. Keilholz U, Mehnert JM, Bauer S et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic melanoma: phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 12.
38. <https://www.pharmazie.com/scripts3/api.dll?pgm=cdq32&p1=oeavmsdp3&p2=1574797812&p3=5a41625de8ed883c178c0e0dcc7ea8bd&cmd=a1d27d0id13618&hl=atezolizumab&lstid=040> (Zugriff am 26.11.2019)
39. Hamid O, Molinero L, Bolen CR et al. Safety, clinical activity, and biological correlates of response in patients with metastatic melanoma: Results from a phase I trial of atezolizumab. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(20): 6061-6072.
40. <https://www.oncotrends.de/europaeische-kommission-erteilt-zulassung-fuer-opdivo-nivolumab-in-kombination-mit-yervoy-ipilimumab-zur-behandlung-des-fortgeschrittenen-nicht-resezierbaren-oder-metastasierten-mela-425066/> (Zugriff am 27.11.2019)
41. <https://www.oncotrends.de/zulassung-fuer-nivolumab-plus-ipilimumab-als-erstlinientherapie-fuer-patienten-mit-fortgeschrittenem-nierenzellkarzinom-mit-intermediaerem-oder-unguenstigem-risikoprofil-427535/> (Zugriff am 27.11.2019)
42. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 122–133.
43. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377:1345–1356.
44. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16): 1535-1546.
45. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:1202–1210.
46. Schachter J, Ribas A, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390(10105): 1853-1862.

47. U.S. Department of Health and Human Services (2017): Common terminology criteria of adverse events (CTCAE), version 5.0
48. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016; 60:190–209.
49. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016; 60:210–225.
50. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C. The price of tumor control: An analysis of rare side effects of Anti-CTLA-4 Therapy in Metastatic Melanoma from the Ipilimumab Network. *PLoS One* 2013; 8(1): e53745 doi: 10.1371/journal.pone.0053745
51. Heinzerling L, Goldinger SM. A review of serious adverse effects under treatment with checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*. 2017; 29:136–144.
52. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36:1714–1768.
53. Lui P, Cashin R, Machado M, et al. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33(8):665-80.
54. Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? *Cancer*. 2007; 109(3):455-64.
55. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372:320–330.
56. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, et al. Nivolumab improved survival vs dacarbazine in patients with untreated advanced melanoma. *J Transl Med*. 2015; 13(Suppl 1): O6 doi: 10.1186/1479-5876-13-S1-O6
57. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1248-60.
58. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-

- mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(7): 1631–1639.
59. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5):603-615.
60. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(10): 1315-1327