

LEHRZIEL:

Der vorliegende DFP-Artikel fasst die aktuelle Datenlage zur adjuvanten Therapie von Melanompatienten zusammen. Rezent zugelassene Substanzen, wie die Anti-PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab oder die BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination Dabrafenib + Trametinib bewirken bei Patienten im Stadium III bzw. Stadium IV nach kompletter Operation eine deutliche Reduktion des Rezidivrisikos.

Adjuvante Therapie beim Melanom

Über Jahrzehnte stand zur adjuvanten Therapie von Melanompatienten mit hohem Rezidivrisiko mit Interferon- α eine einzige zugelassene Substanz, mit nur geringer Wirksamkeit, zur Verfügung. Dies hat sich mit den rezenten Zulassungen für die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sowie für die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination Dabrafenib + Trametinib, welche bei Patienten nach operativer Sanierung von Lymphknotenmetastasen bzw. im Fall von Nivolumab auch nach kompletter Operation von Fernmetastasen nun eine deutlich höhere Reduktion des Rezidivrisiko zeigen, geändert.

Was ist adjuvante Therapie?

Eine adjuvante Therapie bezeichnet den Einsatz einer Therapie mit dem Ziel, nach chirurgisch kompletter Entfernung eines Tumors oder von Metastasen eines Tumors die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs zu senken. Die Therapie zielt daher auf die Eradikation bzw. Kontrolle von klinisch okkulten Mikrometastasen ab. Sie wird üblicherweise bei Patienten mit einem höheren Rezidivrisiko eingesetzt, wobei derzeit kein genereller Konsensus bezüglich eines bestimmten Schwellenwertes für dieses Risiko besteht. Bei manchen Tumorarten, z. B. dem Mammakarzinom, werden adjuvante Therapien aber schon ab einem Rezidivrisiko von 5 % eingesetzt.

Anders als bei inoperabel metastasierten Patienten muss bei adjuvanten Therapien immer darauf Bedacht genommen werden, dass je nach Tumorstadium ein wesentlicher Teil der Patienten auch ohne Thera-

pie rezidivfrei bleiben kann. Daher ist hier eine deutlich kritischere Abwägung hinsichtlich des Verhältnisses von Nutzen und Nebenwirkungen (*Number needed to treat vs. Number needed to harm*) notwendig.

Verfügbare adjuvante Therapien beim Melanom

Interferon- α

Interferon- α , ein Typ-I-Interferon, wird endogen hauptsächlich von Makrophagen produziert. Auf Chromosom 9p22 werden 13 verschiedene Varianten von Interferon- α kodiert. Für die Therapie des Melanoms haben nur Interferon- α (2a) und Interferon- α (2b), welche sich in einer einzigen Aminosäure an Position 23 (Lysin > Arginin) unterscheiden, klinische Bedeutung. Typ-I-Interferone binden an den dimeren, transmembranären Interferon- α/β -Rezeptor, welcher über zytoplasmatische Tyrosinkinase (TYK2, JAK1) Transkriptionsfaktoren der STAT-Familie aktiviert und dadurch die Proteinsynthese von interferonstimulierten Genen aktiviert.¹ Interferon- α wurde in mehreren Dosisschemata von 1–20 Millionen Einheiten pro Injektion sowie auch in pegylierter Form getestet. Aktuell sind für die adjuvante Therapie des Melanoms in Österreich 2 Schemata zugelassen (www.ema.europa.eu/en/medicines):

- Niedrig-Dosis-Schema: 3 Millionen Einheiten (Mio. IE) Interferon- α 3-mal wöchentlich subkutan über 18 Monate. Die Zulassung besteht für Interferon- α (2a) (Roferon®-A) für Patienten im AJCC-Stadium II ab einer Breslow-Tumordicke > 1,5 mm, ohne



Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Höller
Universitätsklinik für Dermatologie,
Medizinische Universität Wien
E: christoph.hoeller@meduniwien.ac.at

Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung, die nach einer Operation tumorfrei sind.

- Hoch-Dosis-Schema („Kirkwood-Schema“): Induktionstherapie mit 20 Mio. IE Interferon- α intravenös über 20 Minuten an 5 Tagen pro Woche über 4 Wochen, gefolgt von 10 Mio. IE/m² Körperoberfläche 3-mal wöchentlich subkutan über 48 Wochen. Die Zulassung besteht für Interferon- α (2b) (Intron A®) als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

Die Wirksamkeit von Interferon- α in klinischen Studien wurde in 2 Metaanalysen zusammengefasst.^{2, 3} In den Metaanalysen wurden je 8.122 bzw. 7.699

Patienten aus 14 bzw. 15 randomisierten, kontrollierten Studien ausgewertet. In beiden Arbeiten zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Rezidivrisikos von 18 % bzw. 14 % (Hazard Ratio [HR] 0,82 bzw. 0,86) durch die Interferontherapie. Das Risiko, am Melanom zu versterben, wurde durch Interferon relativ um 11 % bzw. 10 % gesenkt. In der Metaanalyse von Ives et al. ergab das nach 10 Jahren eine absolute Differenz der Patienten ohne Rezidiv von 2,7 % und der Todesfälle durch das Melanom von 2,8 % (Abb. 1). In beiden Metaanalysen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen unterschiedlichen Dosierungen oder unterschiedlicher Therapiedauer von Interferon- α . In der Arbeit von Ives et al. zeigte sich jedoch, dass der Benefit der Interferontherapie im Wesentlichen bei Patienten mit ulzerierten Primärtumoren gesehen wurde. Eine Studie der EORTC, die zum Ziel hatte, dies prospektiv zu untersuchen, musste mangels ausreichender Rekrutierung beendet werden. In einer gemeinsamen Analyse der adjuvanten Interferon-Studien EORTC 18952 und EORTC 18991 konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Interferon seine Wirksamkeit bei Patienten mit mehr als einer Lymphknotenmetastase (Lymphknoten-Stadium N1 vs. N2) verliert.⁴

Verträglichkeit: Während die Dosis von Interferon keinen signifikanten Unterschied

in Bezug auf die Wirksamkeit zeigt, besteht aber ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Verträglichkeit von niedrig und hoch dosiertem Interferon- α . Die häufigsten Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Interferon sind grippeähnliche Symptome, gastrointestinale Nebenwirkungen, Arthralgien und neuropsychiatrische Veränderungen. In den Zulassungsstudien für niedrig dosiertes Interferon- α (2a) brachen 14 % der Patienten wegen anhaltender Grad-1–2-Nebenwirkungen die Therapie ab. Hingegen hatten 60 % der Patienten unter Hochdosisinterferon Grad-3-Nebenwirkungen, und 25 % brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab (Hauschild et al., JDDG 2008; 6:829–837).⁵ Eine Zulassung für pegyliertes Interferon- α (2b) zur adjuvanten Therapie von Patienten besteht nur in den USA, nicht jedoch in Europa. Dies beruht darauf, dass eine Studie der EADO bei Patienten im Stadium IB–IIIB (AJCC 7. Edition) keinen Vorteil in Bezug auf die Wirksamkeit zwischen 3-mal wöchentlich 3 Mio. IE Interferon- α (2b) über 18 Monate und 1-mal wöchentlich 100 μ g pegyliertem Interferon- α (2b) über 36 Monate bei einer höheren Rate von schweren Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen unter dem pegylierten Präparat gezeigt hat (Grob JJ et al., Eur J Cancer 2013 Jan; 49(1):166–74).⁶ Eine Studie der EORTC verglich wöchentliche Gaben von pegyliertem Interferon- α (2b)

6 μ g/kg für 8 Wochen, gefolgt von 3 μ g/kg für bis zu 5 Jahren bei Patienten im komplett operierten AJCC-Stadium III. In dieser Studie zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich des rückfallfreien Überlebens, dem primären Endpunkt der Studie, was von der FDA als ausreichend für eine Zulassung als Alternative zu dem in den USA gebräuchlichen Hochdosis-Schema angesehen wurde. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des fernmetastasenfreien und des Gesamtüberlebens beobachtet werden.⁷ Aufgrund des fehlenden Vorteils hinsichtlich der Wirksamkeit sowie der schlechteren Verträglichkeit wurde in vielen europäischen Zentren die Anwendung des Hochdosis-Schemas in den letzten Jahren weitgehend eingestellt. Aufgrund der doch sehr geringen Wirksamkeit erhielten in Frankreich, Deutschland und Großbritannien nur noch knapp ein Viertel der laut Indikation mit Interferon adjuvant behandelbaren Patienten eine Therapie.⁸ Es ist anzunehmen, dass sich aufgrund der Verfügbarkeit aktiverer adjuvanter Therapien die Anwendung von Interferon in nächster Zukunft im Wesentlichen auf Patienten mit dickeren, ulzerierten Primärtumoren beschränken wird.

PD-1-blockierende Antikörper

PD-1-blockierende Antikörper gehören zur Gruppe der Immun-Checkpoint-Inhi- ▶

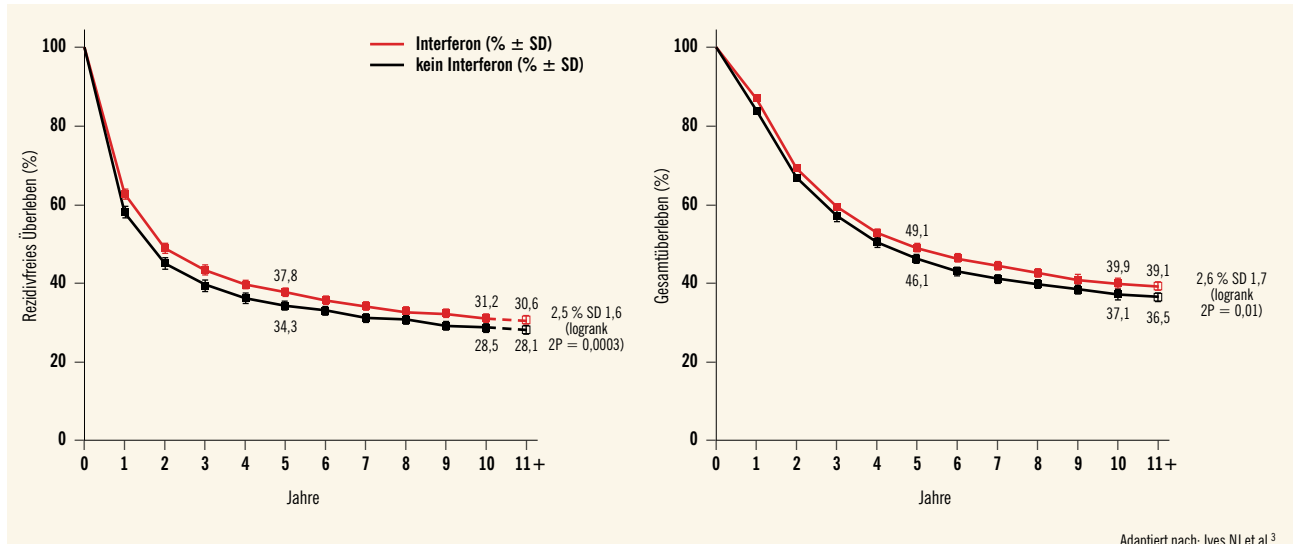


Abb. 1: Überlebenskurve für rezidivfreies Überleben (links) und Gesamtüberleben (rechts)

bitoren und sind bereits seit mehreren Jahren der Goldstandard in der Immuntherapie des inoperabel metastasierten Melanoms. Aufgrund ihrer dort etablierten Wirksamkeit, der Möglichkeit eines lange anhaltenden Ansprechens auch nach dem Absetzen der Therapie, insbesondere aber auch aufgrund ihrer generell guten Verträglichkeit, war es daher ein logischer Schritt, diese Therapien auch im adjuvanten Setting zu testen.

Pembrolizumab: In der in Europa durchgeführten klinischen Studie EORTC1325/KEYNOTE-054 wurden Patienten im Stadium IIIA–IIIC (AJCC 7. Edition) eingeschlossen, wobei im Stadium IIIA eine Sentinel-Node-Metastase von mindestens 1 mm Durchmesser vorliegen musste. Alle Patienten, auch Patienten mit mikroskopischer Metastasierung im Sentinel-Lymphknoten, mussten vor Einschluss eine komplettierende Lymphadenektomie erhalten haben.

Die Patienten erhielten in dieser doppelblinden, randomisierten Studie in 3-wöchigen Abständen entweder Pembrolizumab 200 mg oder ein passendes Placebo intravenös über 12 Monate verabreicht. Patienten, welche im Placebo-Arm progredient werden, können in einem Cross-over im Rahmen des Studienprotokolls Pembrolizumab für bis zu 2 Jahre erhalten. Eine operative Sanierung des Tumorrezidives – wo möglich – ist dabei erlaubt.

Es wird daher nicht nur die Frage beantwortet, ob eine Therapie mit einem Anti-

PD-1-Antikörper besser ist als Placebo, sondern auch, ob eine Anti-PD-1-Therapie, welche nur bei jenen Patienten durchgeführt wird, die einen Rückfall nach der initialen OP von Lymphknotenmetastasen haben, gleich effektiv wäre.

Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben (RFS), sekundäre Endpunkte das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) und das Gesamtüberleben (OS) der Patienten.

In einer ersten Auswertung des adjuvanten Teils dieses Protokolls mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten zeigte sich bereits eine signifikante Verlängerung des RFS.⁹ Nach 12 Monaten hatten im Pembrolizumab-Arm 75,4 % der Patienten kein Rezidiv vs. 61,0 % im Placebo-Arm (**Abb. 2**). Die Hazard Ratio (HR) lag bei 0,58, was einer 42%igen Reduktion des Risikos eines Tumorrezidivs im Vergleich zum Placebo-Arm entspricht. Der Vorteil war in allen Subgruppen – Patienten wurden nach Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Anzahl der befallenen Lymphknoten, BRAF-Mutationsstatus, PD-L1-Expression und Ulzeration des Primärtumors aufgetrennt – konsistent vorhanden.

Eine explorative Analyse zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen zeigt auch bereits einen Vorteil für den Behandlungsarm. Daten zum Gesamtüberleben liegen aufgrund der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit nicht vor.

Nivolumab: Der zweite beim inoperabel metastasierten Melanom zugelassene Anti-

PD-1-Antikörper, Nivolumab, wurde in der Studie CheckMate 238 in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 2 Wochen gegen den CTLA-4 Antikörper Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg verglichen. Ipilimumab wurde 4-mal im Abstand von 3 Wochen und danach alle 12 Wochen verabreicht. Die Therapiedauer war ebenfalls mit 12 Monaten begrenzt.¹⁰

Der Grund für diesen aktiven Vergleichsarm ist, dass Ipilimumab auf Basis der Studie EORTC 1871¹¹ in den USA bereits eine Zulassung zur adjuvanten Therapie hatte. In dieser Studie wurde im Vergleich zu Placebo eine ca. 10%ige Verbesserung des RFS und des OS beobachtet. Es traten jedoch unter Ipilimumab 10 mg/kg bei mehr als 40 % der Patienten höhergradige, immunvermittelte Nebenwirkungen auf, bei 1,1 % der Patienten kam es zu Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen. Die adjuvante Therapie mit Ipilimumab wurde in Europa nie zur Zulassung eingereicht. Auch in CheckMate 238 zeigt sich nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten eine signifikante Verbesserung des RFS von 50 % unter Ipilimumab auf 63 % bei Patienten unter Nivolumab (**Abb. 3**).¹² Die Ergebnisse waren auch in allen wesentlichen Subgruppen konsistent.

Die HR für das Risiko eines Rezidivs lag für Nivolumab bei 0,66, wobei hier zu bedenken ist, dass in der oben erwähnten Vorstudie bereits eine 24%ige Risikoreduktion für Ipilimumab vs. Placebo gezeigt wurde. Zusätzlich ist die Patientengruppe – ca. 20 % der Patienten hatten komplett resezierte Fernmetastasen – in einer etwas höheren Risikoklasse als in der EORTC1325/CheckMate 054.

Die Effektivität der beiden Anti-PD-1-Antikörper im adjuvanten Setting scheint daher in einem sehr ähnlichen Bereich zu liegen.

Die Nebenwirkungen beider Anti-PD-1-Antikörper in der adjuvanten Therapie entsprechen den bereits bekannten immunvermittelten Nebenwirkungen aus dem metastasierten Setting. Am häufigsten traten unter Nivolumab (N) oder Pembrolizumab (P) Juckreiz (N 23 %, P 18 %) und Exantheme (N 20 %, P 18 %).

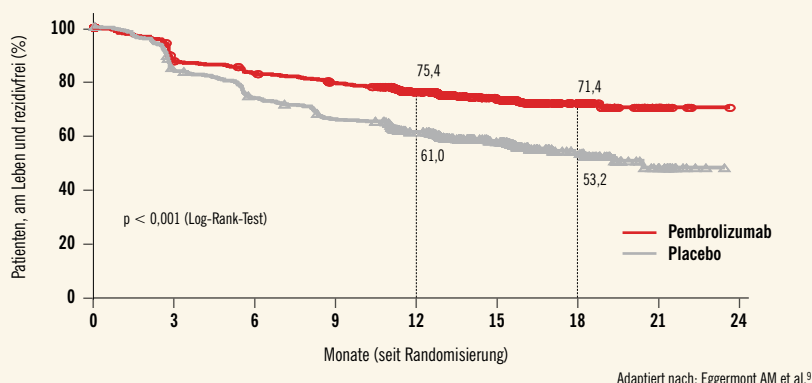


Abb. 2: EORTC1325/KEYNOTE-054: Die adjuvante Therapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab verlängerte das RFS signifikant

P 16 %) auf. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Durchfälle, Übelkeit, Arthralgien und Schilddrüsenentzündungen, welche oft zu einer Hypothyreose führten. Allerdings traten auch im Placebo-Arm der EORTC-1325-Studie bei jeweils 10 % der Patienten Juckreiz und/oder ein Exanthem auf. Auch die Rate an Durchfällen war mit 20 % vs. 17 % in der Pembrolizumab- und in der Placebo-Gruppe nicht wesentlich unterschiedlich.

An seltenen, jedoch klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen finden sich aber auch eine autoimmune Pneumonitis (N 1,3 %, P 3,3 %), Nephritis (N 1,3 %, P 0,4 %), Hypophysitis (N 1,8 %, P 2,2 %), Diabetes mellitus (N 0,4 %, P 1 %) und seltene Fälle von Myositis oder Myokarditis.

Generell war die Therapie mit beiden Anti-PD-1-Antikörpern bei der Mehrheit der Patienten aber gut verträglich, und nur 10–13 % der Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Im Gegensatz zu den Einschlusskriterien der Studien umfasst die Zulassung beider Anti-PD-1-Antikörper alle Patienten nach operativer Sanierung von Lymphknotenmetastasen ohne eine Begrenzung durch eine Größe der Lymphknotenmetastase. Für Patienten nach kompletter Operation von Fernmetastasen wurde aber nur Nivolumab zur adjuvanten Therapie zugelassen. Insbesondere bei Patienten im Stadium IIIA mit weniger als 1 mm Durchmesser der Sentinel-Node-Metastase sollte aber das Risiko von schwerwiegenden oder dauerhaften immunmedierten Nebenwirkungen gegen das individuelle Risiko des Patienten, ein Tumorrezidiv zu erleiden, kritisch abgewogen werden.

BRAF/MEK-Inhibitoren

Die kombinierte Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren wird seit mehreren Jahren erfolgreich in der Behandlung von metastasierten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom eingesetzt und zeigt einen klaren Vorteil sowohl hinsichtlich der Effektivität als auch der Verträglichkeit im Vergleich zur BRAF-Inhibitor-Monotherapie. Sie zeichnet sich vor allem durch ein rasches Ansprechen und sehr hohe Ansprechraten aus.

Dabrafenib + Trametinib: Von den derzeit 3 zugelassenen Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren wurde die Kombination aus Dabrafenib 150 mg 2-mal tgl. und Trametinib 2 mg 1-mal tgl. p. o. in der COMBI-AD-Studie bei Melanompatienten im Stadium IIIA–IIIC (AJCC 7. Edition) gegen Placebo getestet, wobei auch hier im Stadium IIIA eine Sentinel-Node-Metastase von mindestens 1 mm Durchmesser vorliegen musste. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten war das 4-Jahres-RFS-Überleben mit 38 % vs. 54 % unter Dabrafenib + Trametinib und einer HR von 0,49 signifikant besser (Abb. 4).¹³ Aufgrund der deutlich längeren Nachbeobachtungszeit liegen auch schon Daten zum fernmetastasenfreien Überleben

(56 % vs. 67 % nach 4 Jahren, HR 0,53) vor. Der Unterschied zwischen Placebo und Dabrafenib + Trametinib ist wieder in allen untersuchten Subgruppen konsistent. Für Dabrafenib + Trametinib wurde bei einer Auswertung nach 3 Jahren Nachbeobachtung auch schon eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber dem Placebo-Arm gezeigt.¹⁴

Nebenwirkungen: Auch in COMBI-AD zeigten sich keine neuen unerwarteten Nebenwirkungen. Die häufigste Nebenwirkung mit 63 % waren die unter dieser Kombination auftretenden Fieberschübe, welche bei 5 % der Patienten schwerwiegend waren und unter Placebo nur bei 11 % der Patienten beobachtet wurden. ▶

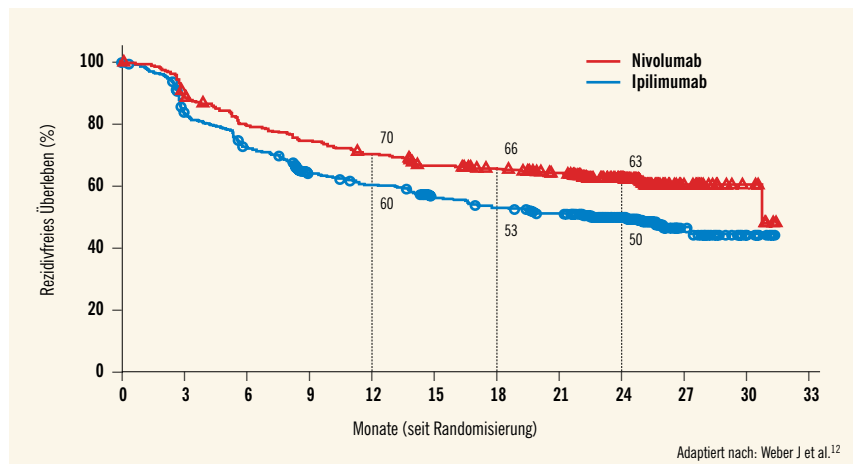


Abb. 3: CheckMate 238: Nach 24 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des RFS unter Anti-PD-1-Therapie mit Nivolumab versus Ipilimumab (Anti-CTLA-4)

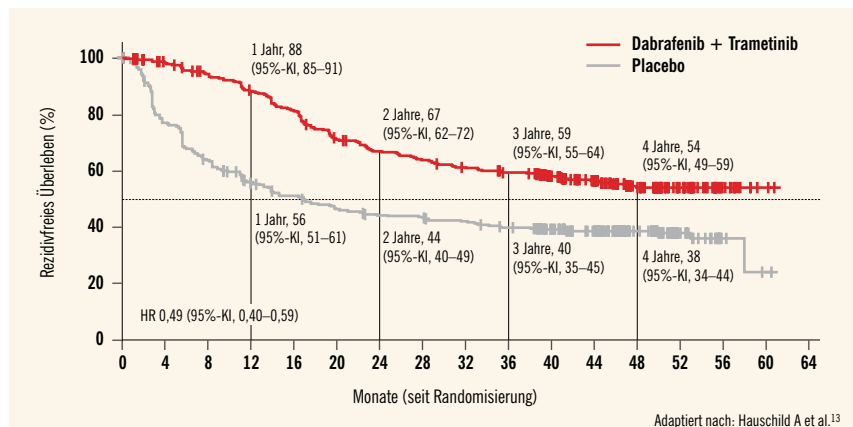


Abb. 4: COMBI-AD: Das 4-Jahres-RFS-Überleben zeigte sich unter Dabrafenib + Trametinib deutlich verlängert im Vergleich zu Placebo

Weitere häufige Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Übelkeit, Kopf- oder Gelenkschmerzen, Exantheme und Durchfälle. 26 % der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Im Vergleich zu den Anti-PD-1-Antikörpern ist dies zwar einerseits eine höhere Abbruchrate, jedoch klingen die Nebenwirkungen unter BRAF/MEK-Inhibitoren nahezu immer nach dem Absetzen völlig ab.

Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ist ebenfalls für alle Patienten nach operativer Sanierung von Lymphknotenmetastasen ohne eine Begrenzung durch eine Größe der Lymphknotenmetastase zugelassen.

PD-1- oder BRAF/MEK-Inhibitoren?

Gibt es Daten, die eine Entscheidung zwischen PD-1- oder BRAF/MEK-Inhibitoren erlauben würden?

Momentan gibt es abgesehen vom Vorliegen der BRAF-Mutation und dem Nebenwirkungsprofil kein Kriterium, das eine klare Entscheidung zwischen einer Therapie mit Dabrafenib + Trametinib oder den Anti-PD-1-Antikörpern bei sehr ähnlicher Wirksamkeit erlaubt. Allerdings fehlen derzeit noch wesentliche Daten, wie z. B. das Ansprechen auf Folgetherapien, insbesondere das Ansprechen auf dieselbe Therapie nach einem neuerlichen Progress. Zusätzlich zeigen sich in ersten, noch an geringen Patientenzahlen durchgeführten, Biomarker-Analysen Hinweise darauf, dass z. B. die Mutationslast im Tumor in Zukunft als ein Diskriminationsfaktor dienen könnte.

Weiterentwicklung der adjuvanten Melanom-Therapie

Derzeit sind 2 Studien in der Behandlungs- bzw. Rekrutierungsphase, welche weitere Neuerungen in der adjuvanten Melanom-Therapie bringen könnten.

In der Studie CheckMate 915 wurden Melanompatienten im komplett resezierten Stadium IIIB–D sowie im Stadium IV (AJCC 8. Edition) zu einer Therapie mit Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen oder Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg alle 6 Wochen eingeschlossen. Die Therapiedauer beträgt wieder 12 Monate. Diese Studie folgt also der Entwicklung im inoperablen, metastasierten Setting zur kombinierten Immuntherapie. Das Schema mit der geringeren Dosis von Ipilimumab in längeren Abständen wurde entworfen, um nach Möglichkeit die höhere Wirksamkeit der Kombination, aber nicht das volle Ausmaß der höheren Nebenwirkungsraten zu erhalten.

In der aktuellen AJCC-Klassifikation zeigt sich, dass Patienten im Stadium IIB und IIC ein vergleichbares Rezidivrisiko zu Patienten im Stadium IIIB aufweisen und dieses sogar höher ist als im Stadium IIIA. Es ist daher naheliegend, Patienten mit vergleichbarem Risiko auch gleich zu behandeln. Im Protokoll KEYNOTE-716 werden daher Patienten im Stadium IIB und IIC zu gleichen Teilen zu einer Therapie mit Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen über 12 Monate vs. Placebo randomisiert, wobei die Teilnahme an dieser Studie den österreichischen Mela-

nomzentren leider nicht angeboten wurde. Generell ist hier auch anzumerken, dass bei dieser doch sehr deutlichen Ausweitung der Indikation ein Studienarm mit einer kürzeren Behandlungsdauer oder eine parallele Austestung von genetischen Markern für ein höheres Rezidivrisiko wünschenswert gewesen wäre, um in Zukunft die Behandlung möglichst auf die tatsächliche Risikogruppe beschränken zu können.

Resümee

Zusammenfassend stehen uns seit letztem Herbst drei hervorragend wirksame adjuvante Therapien für Patienten im Stadium III bzw. im Stadium IV nach kompletter Operation zur Verfügung, welche die Zahl der Patienten, bei denen eine weitere Metastasierung auftritt, halbieren können. Der Vorteil, einem wesentlichen Teil unserer Patienten effektiv eine inoperable Metastasierung ersparen zu können, kann nicht hoch genug eingeschätzt werden, daher sollten diese Therapien allen dafür in Frage kommenden Patienten angeboten werden. ■

- 1 Borden EC, Nat Rev Drug Discov 2019; DOI: 10.1038/s41573-018-0011-2
- 2 Mocellin S et al., J Natl Cancer Inst 2010; 102:493–501
- 3 Ives NJ et al., Eur J Cancer 2017; 82:171–183
- 4 Eggermont AM et al., Eur J Cancer 2012; 48(2):218–25
- 5 Hauschild A et al., J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6:829–37
- 6 Grob JJ et al., Eur J Cancer 2013 Jan; 49(1):166–74
- 7 Eggermont AM, Lancet 2008; 372:117–26
- 8 Harries M et al., Int J Clin Pract 2017; 71:e12946
- 9 Eggermont AM et al., N Engl J Med 2018; 378:1789–801
- 10 Weber J et al., N Engl J Med 2017; 377(19):1824–35
- 11 Eggermont AM et al., N Engl J Med 2016; 375(19):1845–55
- 12 Weber J et al., ASCO 2018; Abstract #9502
- 13 Hauschild A et al., J Clin Oncol 2018; 36(35):3441–9
- 14 Long GV et al., N Engl J Med 2017; 377(19):1813–23

Lecture Board:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kunstfeld
OA Dr. Felix Wehsegruber

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:

Universitätsklinik für Dermatologie,
Medizinische Universität Wien

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **4 von 6 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig** beantwortet, wenn **alle** möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkte.at/melanom-adjuvant oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. (FH) Nicole Kaeßmayer, MedMedia Verlag und Media-service Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43 1/522 52 70

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter www.medmedia.at/home/daten-schutz/, wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|
| <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;">1</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">9</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Geburtsdatum</p> | | | | | 1 | 9 | | | | | <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;">-</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">ÖÄK-Arztnummer</p> | | | | | | - | | | | |
| | | | | 1 | 9 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | - | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Name <input style="width: 90%;" type="text"/></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Telefon oder E-Mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Ordinationsstempel <input style="width: 90%;" type="text"/></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.) Welche Therapien sind derzeit für die adjuvante Therapie von Melanompatienten zugelassen? (1 richtige Antwort)

- A) Interferon-α
- B) Pembrolizumab
- C) Dabrafenib + Trametinib
- D) Nivolumab
- E) alle genannten Substanzen

2.) Bei welchen Patienten kann die adjuvante Therapie mit Dabrafenib + Trametinib zulassungsgemäß angewandt werden? (1 richtige Antwort)

- A) bei BRAF-V600-mutierten Patienten nach kompletter Operation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen
- B) bei c-KIT-mutierten Patienten nach kompletter Operation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen
- C) bei NRAS-mutierten Patienten nach kompletter Operation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen
- D) bei allen Melanompatienten nach kompletter Operation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen, unabhängig vom Mutationsstatus
- E) bei BRAF-V600-mutierten Patienten nach kompletter Operation eines Primärtumors von über 2 mm Tumordicke und einer negativen Sentinel-Node-Biopsie

3.) Bei welchen Patienten kann die adjuvante Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab zulassungsgemäß angewandt werden? (1 richtige Antwort)

- A) bei BRAF-V600-mutierten Patienten nach kompletter Operation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen
- B) bei c-KIT-mutierten Patienten nach kompletter Operation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen
- C) bei NRAS-mutierten Patienten nach kompletter Operation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen
- D) Bei allen Melanompatienten nach kompletter Operation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen, unabhängig vom Mutationsstatus. Nivolumab kann zusätzlich auch bei Patienten mit komplett operierten Fernmetastasen eingesetzt werden.
- E) bei BRAF-V600-mutierten Patienten nach kompletter Operation eines Primärtumors von über 2 mm Tumordicke und einer negativen Sentinel-Node-Biopsie

4.) Über welchen Zeitraum soll die adjuvante Therapie mit Dabrafenib + Trametinib bzw. Nivolumab oder Pembrolizumab verabreicht werden? (1 richtige Antwort)

- A) 3 Monate
- B) 6 Monate
- C) 12 Monate
- D) 18 Monate
- E) 36 Monate

5.) Welche Nebenwirkungen wurden unter der adjuvanten Therapie mit den Anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab beobachtet? (3 richtige Antworten)

- A) Exantheme
- B) Alopezie
- C) Arthralgien
- D) Hand-Fuß-Syndrom
- E) Thyreoiditis

6.) Welche Nebenwirkungen wurden unter der adjuvanten Therapie mit Dabrafenib + Trametinib beobachtet? (3 richtige Antworten)

- A) Pyrexie
- B) Kolitis
- C) Hypophysitis
- D) Exantheme
- E) Diarrhö

