

Aus der Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

**„Wirkung und Nebenwirkungsprofil von BRAF- und MEK-Inhibitoren
bei Patienten mit malignem Melanom-eine „Real World“-Analyse am
Hautkrebszentrum Rhein-Main“**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Carolin Amelie Läßle
aus Achim

Mainz, 04.01.2024

Tag der Promotion:

04. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	I
II.	Abbildungsverzeichnis.....	II
III.	Tabellenverzeichnis	III
1	Einleitung	1
2	Literaturdiskussion	3
2.1	Epidemiologie	3
2.2	Ätiologie.....	3
2.3	Diagnostik und Therapie beim malignen Melanom	4
2.3.1	Diagnostik und Therapie des primär malignen Melanoms	4
2.3.2	Adjuvante Therapie des resektablen malignen Melanom	10
2.3.3	Palliative Therapie des nicht resektablen malignen Melanoms	12
2.4	Zielgerichtete Therapien beim malignen Melanom	14
2.5	Fragestellung und Ziel der Arbeit	19
3	Material und Methoden.....	20
3.1	Patientenkollektiv.....	20
3.2	Datenerhebung.....	21
3.3	Statistische Auswertung	22
4	Ergebnisse	24
4.1	Patientenkollektiv.....	24
4.2	Nebenwirkungsprofil.....	25
4.3	Zeitliches Auftreten der Nebenwirkungen	28
4.4	Management der Nebenwirkungen	29
4.5	Analyse des Therapieansprechens	32
4.6	Univariate Analyse des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens.....	34
4.7	Vorerkrankungen	47
4.8	Outcome	47
5	Diskussion.....	50
6	Zusammenfassung.....	68
7	Literaturverzeichnis	70

8	Anhang.....	79
9	Danksagung.....	82

I. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Co-operative of Oncology Group
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Dehydrogenase
HLH	hämophagozytische Lymphohistiozytose
LDH	Laktatdehydrogenase
MAPK Signalweg	„mitogen activated protein kinase" Signalweg
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PD1-Rezeptor	programmend cell death protein 1-Rezeptor
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SND	serous neuroretinal detachment
T-VEC	Talimogene Laherparevec

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Selektion des Patientenkollektivs	20
Abbildung 2: Das zeitliche Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 15\%$).....	29
Abbildung 3: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Exanthem	35
Abbildung 4: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe	36
Abbildung 5: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Übelkeit	37
Abbildung 6: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fatigue	38
Abbildung 7: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fieber	39
Abbildung 8: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung	40
Abbildung 9: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Exanthem ..	41
Abbildung 10: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe...	42
Abbildung 11: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Übelkeit....	43
Abbildung 12: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fatigue.....	44
Abbildung 13: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fieber	45
Abbildung 14: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung	46

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation nach AJCC 2017 (35)	5
Tabelle 2: N-Klassifikation nach AJCC 2017 (35).....	6
Tabelle 3: M-Klassifikation nach AJCC 2017 (35)	8
Tabelle 4: Klinische Stadieneinteilung nach AJCC 2017 (35).....	9
Tabelle 5: Die Charakteristiken des Patientenkollektivs (n=48).....	24
Tabelle 6: Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) der Wirkstoffkombination Dabrafenib und Trametinib (n=39)	26
Tabelle 7: Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) der Wirkstoffkombination Vemurafenib und Cobimetinib (n=9).....	27
Tabelle 8: Die Gründe der Therapieunterbrechungen und Dosisreduktion	30
Tabelle 9: Therapieansprechen und das Auftreten von Nebenwirkungen	33

1 Einleitung

Hautkrebs gehört in Deutschland zu einer der häufigsten Krebserkrankungen (1). Das maligne Melanom ist ein hoch proliferierender Tumor, der von den Melanozyten der Haut ausgeht (2). Eine frühe Diagnose und Behandlung des malignen Melanoms sind entscheidend für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung. Maligne Melanome, die in einem frühen Tumorstadium mit einer geringen Tumordicke diagnostiziert werden, können erfolgreich mit einer Exzision in toto behandelt werden (3, S. 44, 4). Mit zunehmender Tumordicke steigt das Risiko einer lokoregionalen Metastasierung und Fernmetastasierung (5, 6). Die Behandlungsmöglichkeiten des fortgeschrittenen malignen Melanoms waren zunächst auf Chemotherapeutika und unspezifische Immuntherapeutika begrenzt. Der Einsatz dieser Medikamente führte nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (7). Dies änderte sich mit der Einführung der Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapie im Jahr 2011/12. Beide Therapieformen zeigten große Behandlungserfolge beim fortgeschrittenen malignen Melanom mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens (8-10). Die Checkpoint-Inhibitoren binden an die Rezeptoren von Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten und führen über einen komplexen Wirkmechanismus zu einer erhöhten Tumorabwehr (11). Der Wirkmechanismus der zielgerichteten Therapien beruht auf einer Hemmung von molekularen Signalwegen (12).

Die zielgerichteten Therapien, wie BRAF- und MEK-Inhibitoren, werden primär bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom und einer BRAF-Mutation eingesetzt (3, S. 128). Bei ca. 50 % der malignen Melanome liegt eine BRAF-Mutation vor (13). Zudem werden die Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit oder ohne BRAF-Mutation, und fortgeschrittenem Melanom als Erstlinientherapie angewendet. Beim malignen Melanom mit BRAF-Mutation ist der mitogenaktivierende Proteinkinasesignalweg (MAPK-Signalweg) konstitutiv aktiviert. Das führt zu einer erhöhten Proliferation und einem verlängerten Überleben der Tumorzellen. Die BRAF-Inhibitoren binden die BRAF-Kinase und inhibieren den MAPK-Signalweg (14).

Die BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) werden zunächst als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom und einer BRAF-Mutation eingesetzt, jedoch zeigt sich eine rasche Resistenzentwicklung unter der

Monotherapie (15). Neben BRAF-Inhibitoren werden MEK-Inhibitoren (Cobimetinib, Trametinib, Binimetinib) bei der Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms in klinischen Studien geprüft. MEK-Inhibitoren binden an einer späteren Schaltstelle im MAPK-Signalweg die MEK-Kinase (16). Auch bei dieser Behandlung ist die Wirkung aufgrund der Resistenzentwicklung limitiert. Mit dem Ziel die Effektivität der Behandlung zu steigern, werden MEK-Inhibitoren zusätzlich zu den BRAF-Inhibitoren angewendet. Die duale Inhibition verzögert die Resistenzentwicklung und führt zu einer signifikanten Lebenszeitverlängerung im Vergleich zur Monotherapie (17, 18).

In Bezug auf die Nebenwirkungen weisen die zielgerichteten Therapien ein anderes Nebenwirkungsspektrum als konventionelle Chemotherapeutika auf. Das Nebenwirkungsspektrum der zielgerichteten Therapien umfasst insbesondere kutane Nebenwirkungen (Exantheme, erhöhte Photosensitivität), okuläre Nebenwirkung (seröse Retinopathien), kardiovaskuläre Nebenwirkungen (QT-Zeit-Verlängerungen, reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion) und muskuloskelettale Nebenwirkungen (Arthralgien) (19).

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist, das Nebenwirkungsprofil aus der Real World Situation mit dem Nebenwirkungsprofil unter Studienbedingungen zu vergleichen. Anhand des Vergleiches kann die Schwere und das Spektrum der Nebenwirkungen in der klinischen Routine besser beurteilt werden. Mit Hilfe dieser Erkenntnisse können Beratungs- und Aufklärungsgespräche optimiert und angepasst werden. Des Weiteren wird untersucht, ob bestimmte Nebenwirkungsmuster in bestimmten Patientengruppen auftreten. Bei Identifizierung spezifischer Nebenwirkungsmuster können anhand dessen Surrogatparameter entwickelt werden, mit deren Hilfe Nebenwirkungen frühzeitiger erkannt und behandelt werden können. Zudem wird geprüft, ob das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen mit einem besseren Therapieansprechen, einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Bei Frauen ist das maligne Melanom die vierthäufigste Krebserkrankung und bei Männern die fünfhäufigste im Jahr 2016 (1). Rückblickend hat sich die Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland seit 1970 verfünffacht. Die Zahl der Neuerkrankungen beträgt im Jahr 2017 22.900 Fälle. Im europäischen Vergleich hat Deutschland eine hohe Inzidenz, mit 19 Fällen/100.000 Einwohner. Die höchste Inzidenz mit ca. 25 Fällen/100.000 Einwohner haben Dänemark und die Niederlande. Deutlich niedrigere Inzidenzen verzeichnen die Länder Spanien und Portugal mit weniger als 10 Fällen/100.000 Einwohner. Im weltweiten Vergleich haben Australien und Neuseeland die höchsten Inzidenzraten, mit 50-60 Fällen/100.000 Einwohner im Jahr (1, 3, S. 25). Im Vergleich zum Anstieg der Inzidenzen seit 1970 ist die altersstandardisierte Sterberate in Deutschland wenig gestiegen. Die altersstandardisierte Sterberate lag 2016 bei Frauen bei 1,7/100.000 Einwohner und bei Männern bei 3/100.000 Einwohner. Dennoch führte das maligne Melanom im Jahr 2016 zu 2.926 Sterbefällen (1, 3, S. 25).

2.2 Ätiologie

Die Entstehung des malignen Melanoms kann aufgrund von konstitutionellen und erworbenen Risikofaktoren begünstigt werden. Die konstitutionellen Risikofaktoren umfassen den Hauttyp und große kongenitale Nävi, mit einem Durchmesser von 20-40 cm (20, 21). Die Hauttypen I, II und III nach Fitzpatrick neigen zu Sonnenbränden im Vergleich zum Hauttyp IV und es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms bei den Hauttypen I, II und III (22).

Zu den erworbenen Risikofaktoren gehören die intermittierende UV-Exposition, eine positive Familien- und Eigenanamnese und die Anzahl an erworbenen und dysplastischen Nävi. In Bezug auf die intermittierende UV-Exposition weisen mehrere Studien auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten eines malignen Melanoms hin, insbesondere stellen Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend einen wichtigen Risikofaktor dar (23, 24). Die Studie von Pleasance *et al.* liefert weitere Hinweise, dass

UV-induzierte DNA-Schäden einen Risikofaktor darstellen. In der Studie wird das Spektrum aller somatischen Mutationen im Genom von Melanom-Metastasen untersucht und ca. 70 % der Mutationen zeigen charakteristische Merkmale bezüglich einer UV-Induzierten Mutation auf (25).

Im Hinblick auf genetische Faktoren gibt es mehrere Anhaltspunkte, dass das maligne Melanom autosomal-dominant vererbt werden kann. Bei ca. 5-12 % der Patienten mit malignem Melanom liegt bereits eine Erkrankung am malignen Melanom bei einem oder mehreren Verwandten vor (26, 27). In genetischen Untersuchungen von Familien mit einer hohen Melanominzidenz wird der Genabschnitt p16INK4A auf Chromosom 9 identifiziert, der ein Prädispositions-Gen für das maligne Melanom darstellt (28, 29).

Die Anzahl der erworbenen gutartigen Nävi gilt als quantitativer Risikofaktor (30, 31). Zudem können weiteren Studien belegen, dass die Anzahl der erworbenen gutartigen Nävi in der frühen Kindheit (0-6 Jahre) sowie die Anzahl der atypischen Nävi ein Risikofaktor für die Entstehung des malignen Melanoms sind (22, 24).

2.3 Diagnostik und Therapie beim malignen Melanom

Der Verdacht auf ein malignes Melanom wird klinisch anhand von Anamnese und Hautbefund gestellt. Zur Abgrenzung des malignen Melanoms vom melanozytären Nävus hat sich die ABCDE-Regel in der Praxis etabliert. Die ABCDE-Regel mit folgenden Parametern: Asymmetrie, Begrenzung, Colour (Farbe, Pigmentierung), Durchmesser (> 5 mm), Evolution (Erhabenheit, Entwicklung) hat sich zur Ersteinschätzung der auffälligen Pigmentläsion durchgesetzt. Bei auffälligen Pigmentläsionen sollte eine weitere Beurteilung mit einem Auflichtmikroskop erfolgen (32). Bei bestehendem Malignitätsverdacht sollte eine Exzision in toto durchgeführt werden (3, S. 43). Das diagnostische und therapeutische Vorgehen wird entsprechend der Tumorausbreitung in den folgenden Kapiteln beschrieben.

2.3.1 Diagnostik und Therapie des primär malignen Melanoms

Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom sollte primär eine Exzision in toto und eine histopathologische Beurteilung erfolgen (3, S.44, S. 51). Die histopathologische Beurteilung gibt Aufschluss über die vertikale Tumordicke nach Breslow, den Ulzerationsstatus und die Mitoserate. Die Tumordicke und die Ulzeration

sind die wichtigsten Parameter zur prognostischen Einschätzung des primären malignen Melanoms (33). Nach Festlegung der histopathologischen Merkmale erfolgt die Einteilung in die Tumorstadien anhand der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Version 8 von 2017. Die AJCC-Klassifikation wird auf Grundlage der TNM-Klassifikation erstellt. Das TNM-System beurteilt die Tumorgroße (T), die Infiltration der Lymphknoten (N) und die Fernmetastasierung (M).

In der AJCC-Klassifikation wird bei der Tumorgroße (T) zusätzlich der Ulzerationsstatus berücksichtigt. Bei der Beurteilung der Infiltration der Lymphknoten (N) wird untersucht, ob Intransit-, Satellitenmetastasen und/oder Mikrometastasen vorliegen. Bei Satellitenmetastasen handelt es sich um Tumorknoten, die innerhalb von 2 cm Abstand zum Primärtumor liegen. Intransit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm Abstand zum Primärtumor haben (34). Bei der Einschätzung der Fernmetastasierung (M) wird zusätzlich beachtet, ob zum Diagnosezeitpunkt erhöhte Werte der Laktatdehydrogenase (LDH) vorliegen. Anhand dieser Kriterien erfolgt die Einteilung in die Stadien I-IV nach AJCC mittels derer eine Prognoseeinschätzung für den Patienten getroffen wird (35).

In den Tabellen 1-3 ist die TNM-Klassifikation nach AJCC 2017 beim malignen Melanom dargestellt.

Tabelle 1: T-Klassifikation nach AJCC 2017 (35)

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx¹	Keine Angabe	Keine Angabe
T0²	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis³	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤ 1,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	< 0,8 mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0,8 mm	mit Ulzeration
	0,8-1,0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	> 1,0-2,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	> 1,0-2,0 mm	ohne Ulzeration
T2b	> 1,0-2,0 mm	mit Ulzeration

T3	> 2,0-4,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	> 2,0-4,0 mm	ohne Ulzeration
T3b	> 2,0-4,0 mm	mit Ulzeration
T4	< 4,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	< 4,0 mm	ohne Ulzeration
T4b	< 4,0 mm	mit Ulzeration

¹Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, ²Kein Anhalt für einen Primärtumor, ³Melanoma in situ

Tabelle 2: N-Klassifikation nach AJCC 2017 (35)

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatellitenmetastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt	Nein
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten oder Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne einen metastatisch befallenen Lymphknoten	Nein
N1a	Ein klinische „okkult“ metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja

N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten oder Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen, mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten	Nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten oder Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen, mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat ohne Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	Vier oder mehr klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde	Nein

N3c	Zwei oder mehr „okkulte“ oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja
------------	---	----

Tabelle 3: M-Klassifikation nach AJCC 2017 (35)

M-Klassifikation	Anatomische Lokalisation	LDH-Wert
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a	Fernmetastasen im Besonderen der Haut, Weichteile inkl. Muskel und/oder nicht regionale Lymphknoten	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1a (0)		normal
M1a (1)		erhöht
M1b	Fernmetastasen im Besonderen der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisation	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1b (0)		normal
M1b (1)		erhöht
M1c	Fernmetastasen im Besonderen anderer viszeraler Lokalisationen ohne ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1c (0)		normal
M1c (1)		erhöht
M1c	Fernmetastasen im Besonderen des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1c (0)		normal
M1c (1)		erhöht

In Tabelle 4 ist zusammenfassend die klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC von 2017 dargestellt, anhand derer die Prognoseeinschätzung getroffen wird (36).

Tabelle 4: Klinische Stadieneinteilung nach AJCC 2017 (35)

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Jedes T, Tis	≥ N1	M0	III
Jedes T	Jedes N	M1	IV

Nach Diagnosesicherung des malignen Melanoms wird entsprechend des AJCC-Stadiums eine Ausbreitungsdiagnostik zur Einschätzung der Tumorausbreitung durchgeführt. Ab Stadium IB nach AJCC wird als Ausbreitungsdiagnostik eine Lymphknoten-Sonografie und die Bestimmung des Tumormarkers S100B empfohlen. Zum Ausschluss einer Lymphknotenbeteiligung sollte bei Patienten ab einer Tumordicke von 1,0 mm eine Wächterlymphknoten-Biopsie durchgeführt werden (3, S. 61). Das Risiko eines positiven Wächterlymphknoten steigt mit zunehmender Tumordicke (5, 37). Bei dünneren Tumoren kann auch eine Wächterlymphknoten-Biopsie veranlasst werden, wenn zusätzliche Risikofaktoren wie Ulzerationsstatus, eine erhöhte Mitoserate und jüngeres Lebensalter < 40 Jahre vorliegen (37, 38). Die Wächterlymphknoten-Biopsie dient ausschließlich der diagnostischen Klassifikation (3, S. 61). Bei positivem Befund der Wächterlymphknotenbiopsie besteht eine lokoregionale Metastasierung und es erfolgt die Höherstufung im AJCC-Stadium.

Bei Nachweis einer lokoregionalen Metastasierung liegt das Stadium III nach AJCC vor. Im Stadium III nach AJCC wird als Ausbreitungsdiagnostik eine Schnittbildgebung des Hals, Thorax, Abdomens und Beckens, ein MRT des Kopfes, eine Lymphknotenultraschalluntersuchung und die Bestimmung der Tumormarker S100B und LDH empfohlen (3, S.77-82). In Bezug auf die schnittbildgebenden Verfahren weist die PET-CT die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von extrazerebralen Metastasen auf (39). In Abhängigkeit von der Verfügbarkeit und den ökonomischen Vorgaben kann auch ein Ganzkörper-MRT oder CT erfolgen. Zur Detektion von zerebralen Metastasen ist die MRT das empfohlene schnittbildgebende Verfahren (40). Im Stadium IV nach AJCC wird zusätzlich, zu der genannten Ausbreitungsdiagnostik des Stadiums III nach AJCC, eine Abdomensonographie und Skelettszintigraphie empfohlen (3, S.119). Die Abdomensonographie kann bei Verdacht auf eine Fernmetastasierung erfolgen, ist jedoch in Bezug auf die Spezifität und Sensitivität den anderen schnittbildgebenden Verfahren (CT, MRT und PET/CT) unterlegen (41, 42). Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Melanomerkrankung und bestehenden Knochenschmerzen kann eine Skelettszintigraphie zur Detektion von Knochenmetastasen durchgeführt werden (43). Zudem wird die Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus empfohlen, um die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren zu prüfen (3, S. 125).

2.3.2 Adjuvante Therapie des resektablen malignen Melanom

Im Folgenden wird die adjuvante Therapie des resektablen malignen Melanoms entsprechend der AJCC-Stadien beschrieben. Im Stadium IIA nach AJCC kann eine adjuvante niedrig dosierte Interferontherapie angewendet werden. Ab Stadium IIB sollte eine Interferontherapie aufgrund des höheren Rezidivrisikos erfolgen (3, S.98-99). Der Vorteil der Interferontherapie ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und ein geringeres Auftreten von Metastasen (44, 45). Die Therapie ist jedoch in Deutschland nicht mehr verfügbar, anstelle dessen wurde 2022 die Therapie mit dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab für Patienten mit resektablen malignen Melanom im Stadium IIB und IIC nach AJCC zugelassen.

Die Anti-PD1-Antikörper richten sich gezielt gegen den PD1-Rezeptor (engl. „programmed death 1“), der auf den T-Zellen exprimiert wird. Physiologisch wird durch

die Bindung des Rezeptors der Zelltod ausgelöst und eine überschießende Immunantwort verhindert. Die Tumorzellen des malignen Melanoms exprimieren den PD-L1- und PD-L2-Liganden können somit an den PD1-Rezeptor binden und den Zelltod induzieren. Die PD1-Antikörper führen zu einer therapeutischen Blockade des PD1-Rezeptors und unterbinden dessen inhibitorische Signale. Infolgedessen erkennen die T-Zellen vermehrt die Tumorzellen und die Antitumoraktivität wird erhöht (11).

In klinischen Zulassungsstudien wird die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten mit resektablen malignen Melanom im Stadium IIB/IIC in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben untersucht. In der ersten Interimsanalyse beträgt die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate im Zeitraum von 12 Monaten 90 % (95 % KI 87-93) in der Pembrolizumabgruppe im Vergleich zu 83 % (95 % KI 79-83) in der Placebogruppe. Das Hazard Ratio für ein Rezidiv oder Versterben ergibt 0,65 (KI 0,46-0,92) beim Vergleich von Pembrolizumab vs. Placebo. Die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate im Zeitraum von 18 Monaten beträgt in der Pembrolizumabgruppe 86 % (95 % KI 82-89) und in der Placebogruppe 77 % (95 % KI 73-81). Insgesamt zeigt die Anwendung von Pembrolizumab im fortlaufenden Beobachtungsintervall eine signifikante Risikoreduktion für ein Rezidiv oder das Versterben bei Patienten im Stadium IIB/IIC (46).

Beim fortgeschrittenen resektablen malignen Melanom des Stadiums III nach AJCC können verschiedene adjuvante Therapien erfolgen. Die Wahl der adjuvanten Therapie wird entsprechend des BRAF-Mutationsstatus getroffen. Bei Patienten mit positiven BRAF-Mutationsstatus kann eine adjuvante Therapie mit den BRAF- und MEK-Inhibitoren Dabrafenib und Trametinib oder den Anti-PD1-Antikörpern Pembrolizumab, Nivolumab angewendet werden (47-49). Bei negativen BRAF-Mutationsstatus kann eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab oder Nivolumab bei Patienten mit resektablen malignen Melanom erfolgen (48, 49). Die adjuvante Behandlung von Dabrafenib und Trametinib bei Patienten mit resektablen malignen Melanom des Stadiums III nach AJCC zeigt in den klinischen Zulassungsstudien im Vergleich zum Placebo eine niedrigere Rezidivrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben. Die dreijährige rezidivfreie Überlebensrate beträgt 58 % bei der adjuvanten Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib bei Patienten mit

positiven BRAF-Mutationsstatus im Vergleich zu 39 % bei der Anwendung eines Placebos. Das Hazard Ratio für Rezidiv oder Tod ergibt 0,47 (KI 0,39-0,58) (50).

Die adjuvante Therapie mit den Anti-PD1-Antikörpern Pembrolizumab oder Nivolumab ist sowohl bei Patienten mit resektablen malignen Melanom und positiver BRAF-Mutation als auch bei Patienten mit resektablen malignen Melanom und negativen BRAF-Mutationsstatus zugelassen (48, 49). Die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab kann bei Patienten mit resektablen malignen Melanom des Stadiums III nach AJCC eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine niedrigere Rate an Fernmetastasen erzielen (51). In den klinischen Zulassungsstudien beträgt das 12-monatige progressionsfreie Überleben in der Behandlungsgruppe mit Pembrolizumab 75,4 % im Vergleich zu 61 % in der Placebogruppe. Nach 18 Monaten liegt das progressionsfreie Überleben in der Pembrolizumabgruppe bei 71,4 % und in der Placebogruppe bei 53,2 %. Das kumulative Risiko für eine Fernmetastasierung beträgt nach 18 Monaten 16,7 % in der Pembrolizumabgruppe und 29,7 % in der Placebogruppe (51). In weiteren Zulassungsstudien wird eine Risikoreduktion für ein Rezidiv bei der Anwendung von Pembrolizumab nachgewiesen sowie eine niedrigere Rate an Fernmetastasen im Vergleich zum Placebo beschrieben (52).

Darüber hinaus wird die Anwendung von Nivolumab bei Patienten mit resektablen malignem Melanom des Stadiums IIIB, IIIC und IV untersucht. Für Nivolumab (Anti-PD1-Antikörper) wird im Vergleich zu Ipilimumab (CTLA4-Antikörper) ein verlängertes progressionsfreies Überleben in den klinischen Zulassungsstudien nachgewiesen (53). Die Rate des rezidivfreien Überlebens beträgt nach 12 Monaten 70,5 % in der Nivolumabgruppe und 60,8 % in der Ipilimumabgruppe. Die höhere Rate des rezidivfreien Überlebens bei der Anwendung eines Anti-PD1-Antikörpers setzt sich im Beobachtungsintervall nach 18 Monaten mit einem Anteil von 66,4 % in der Nivolumabgruppe im Vergleich zur 52,7 % in der Ipilimumabgruppe fort (53).

2.3.3 Palliative Therapie des nicht resektablen malignen Melanoms

Beim nicht resektablen malignen Melanoms des Stadiums III oder IV nach AJCC wird eine palliative Therapie angewendet. Die palliativen Behandlungskonzepte haben primär die Verlängerung der Lebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität

zum Ziel. Die medikamentöse Therapie des nicht resektablen malignen Melanoms umfasst die Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib und Trametinib, Vemurafenib und Cobimetinib, Encorafenib und Binimetinib), CTLA4-Antikörper (Ipilimumab) und/oder Anti-PD1-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab) oder Talimogene laherparevec (47-49, 54-57).

Die palliative Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib und Trametinib) bei Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom erzielt ein medianes progressionsfreies Überleben von 11,1 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 25,9 Monaten in den klinischen Zulassungsstudien (9). Bei den weiteren BRAF- und MEK-Inhibitoren Vemurafenib und Cobimetinib beträgt das mediane progressionsfreie Überleben 12,3 Monate und das mediane Gesamtüberleben 22,3 Monate und bei Encorafenib und Binimetinib wird ein medianes progressionsfreies Überleben von 14,9 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 33,6 Monaten bei der palliativen Behandlung erreicht (58, 59). Bei der Anwendung des Anti-PD1-Antikörpers Nivolumab und/oder des CTLA4-Antikörpers Ipilimumab bei nicht resektablen malignen Melanom wird ein medianes progressionsfreies Überleben von 6,9 Monaten bei der Anwendung von Nivolumab, 2,9 Monate bei der Anwendung Ipilimumab und 11,5 Monate bei der Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab beschrieben (60). Die Rate des Gesamtüberlebens beträgt nach 5 Jahren 52 % bei der Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab, 44 % in der Nivolumabgruppe und 26 % in der Ipilimumabgruppe (61).

Zudem kann eine Behandlung mit Talimogen laherparevec bei nicht resektablen malignen Melanom der Stadien IIIB, IIIC und IV M1a nach AJCC erfolgen (54). Bei Talimogene laherparevec (T-VEC) handelt es sich um ein genetisch modifiziertes Herpes simplex Virus 1. Dieses wird in die Tumorerläsionen injiziert und selektiv in den Tumorzellen repliziert. T-VEC beinhaltet die codierende Sequenz des immunstimulierenden Zytokins für GM-CSF (humanes GM-CSF: "granulocyte macrophage colony stimulating factor"). Bei der Replikation von T-VEC wird zusätzlich GM-CSF gebildet. Bei der Lyse der Tumorzellen werden Tumorantigene und GM-CSF freigesetzt. Dies soll die systemische Antitumorimmunantwort und die Effektor-T-Zell-Antwort erhöhen (3, 62, 63). In den klinischen Zulassungsstudien wird die lokale Applikation von T-VEC im Vergleich zu GM-CSF bei Patienten im Stadium IIIB, IIIC und IV M1a untersucht. Es wird ein signifikant erhöhtes anhaltendes Ansprechen

(DRR, engl. durable response) für T-VEC im Vergleich zu GM-CSF nachgewiesen. Die Ansprechrate für T-VEC beträgt 16,3 % im Vergleich zu 2,1 % bei GM-CSF. Unter der Anwendung von T-VEC wird ein medianes Gesamtüberleben von 23,3 Monaten im Vergleich zu 18,9 Monate bei GM-CSF erreicht (64).

Zur lokalen Tumorbehandlung stehen weitere Therapieverfahren wie die intratumorale Injektion mit Interleukin-2 oder die Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin zur Verfügung (65-68). Wenn rasch rezidivierende Hautmetastasen und/oder subkutane Metastasen nicht durch oben genannte Therapieverfahren zu kontrollieren sind, kann eine isolierte Extremitätenperfusion als Therapieoption diskutiert werden (3, S. 115-116). Falls eine Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren, CTLA4- und/oder Anti-PD1-Antikörper und Talimogene laherparevec für den Patienten nicht in Betracht kommen, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin oder eine Polychemotherapie angeboten werden (69, 70). Des Weiteren kann eine Radiatio der Fernmetastasen erfolgen (3, S. 152-156).

2.4 Zielgerichtete Therapien beim malignen Melanom

Die Einführung der zielgerichteten Therapien revolutionierte die Behandlung des metastasierten und nicht resektablen Melanoms. Zuerst wurden die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib (2012) und Dabrafenib (2013) für diese Indikation in der EU zugelassen. Zu diesem Zeitpunkt betrug das mittlere Gesamtüberleben bei nicht resektablen metastasierten Melanom 6-10 Monate (71, 72). Unter der Behandlung mit BRAF-Inhibitoren erreichten die Patienten ein Gesamtüberleben von 16-20 Monaten. Dies war ein großer Therapiefortschritt, da die bisherigen Behandlungen mit Chemotherapien und unspezifischen Immuntherapien nur geringe Therapieerfolge zeigten. Die bisherige Standardtherapie mit Dacarbazin erzielte eine Ansprechrate von 5-28 % und ein Gesamtüberleben von 8-12 Monaten (73, 74). Eine weitere vielversprechende Therapieoption beim fortgeschrittenen Melanom sind die Checkpoint-Inhibitoren im Bereich der Immuntherapie. Zu den Checkpoint-Inhibitoren gehören die CTLA4- und Anti-PD1-Antikörper. Die Checkpoint-Inhibitoren greifen gezielt in die Kommunikation zwischen T-Lymphozyten und Tumorzellen ein. Das Ziel ist es die Immunantwort gegenüber den Tumorzellen zu erhöhen. Bei dem CTLA4-Rezeptor handelt es sich um ein Oberflächenantigen der zytotoxischen T-Zelle, der bei

Aktivierung des Immunsystems supprimiert. Durch eine Blockierung des Rezeptors wird eine erhöhte Aktivität des Immunsystems gegen die Tumorzellen postuliert (11).

Der CTLA4-Antikörper (Ipilimumab) wurde im Jahr 2011 und der Anti-PD1-Antikörper (Pembrolizumab, Nivolumab) im Jahr 2015 für die Therapie des nicht resektablen oder metastasierten malignen Melanoms in der EU zugelassen. In den klinischen Zulassungsstudien beträgt die Ansprechrate für die Anwendung Nivolumab bei Patienten des nicht resektablen malignen Melanoms des Stadiums III und IV nach AJCC 42,9 % im Vergleich zu der Anwendung von Dacarbazin und Placebo mit 14,4 %. Es wird ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,1 Monaten in der Nivolumabgruppe im Vergleich zu 2,2 Monaten unter Anwendung von Dacarbazin und Placebo erreicht (75). Die Behandlung von Ipilimumab bei Patienten mit nicht resektablen Melanom des Stadiums III und IV nach AJCC zeigt eine Ansprechrate von 19 % im Vergleich zu 43,7 % bei Nivolumab und 57,6 % bei Nivolumab und Ipilimumab in den klinischen Zulassungsstudien. Das mediane progressionsfreie Überleben in dieser Indikation beträgt bei Nivolumab 6,9 Monate, bei Ipilimumab 2,9 Monate und bei der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab 11,5 Monate (60). Diese neuen Entwicklungen eröffnen vielversprechende Behandlungsoptionen für Patienten mit metastasiertem Melanom.

Bei den zielgerichteten Therapien handelt es sich um hochselektive Kinase-Inhibitoren, die in den intrazellulären Signalweg, den sogenannten MAPK Signalweg („mitogen activated protein kinase“), eingreifen. Der MAPK-Signalweg reguliert wichtige Zellfunktion wie Proliferation, Zelldifferenzierung und Apoptoseinduktion (76).

Entscheidend für die Entwicklung der zielgerichteten Therapie, ist die Entdeckung der aktivierenden BRAF-Mutation im MAPK-Signalweg. BRAF ist eine Serin/Threoninkinase, die durch Phosphorylierung weitere Signalmoleküle des MAPK-Signalwegs aktiviert wird (77). Bei 50 % aller kutanen Melanome liegt eine BRAF-Mutation vor. Es ist die häufigste Mutation, die beim malignen Melanom auftritt (13). Die BRAF-Mutation ist in 90 % der Fälle am Kodon 600 lokalisiert. Es findet eine Punktmutation statt und es wird die Aminosäure Valin durch Glutamat (Mutation V600 E) oder seltener durch Lysin (Mutation V600 K) ersetzt (78). Das mutierte BRAF-Protein aktiviert konstitutiv den MAPK-Signalweg. Die Folgen sind eine erhöhte Proliferation und ein verlängertes Überleben der betroffenen Zellen. Dies ist

entscheidend für die Progression und Metastasierung des malignen Melanoms (79). Die BRAF-Inhibitoren binden das mutierte BRAF-Protein und hemmen den onkogenen Signalweg. Infolgedessen werden selektiv die Tumorzellen gehemmt und das Tumorwachstum gestoppt. Als weiterer Angriffspunkt im MAPK-Signalweg wird das MEK-Protein identifiziert. Das MEK-Protein reguliert weiter fortgeschritten in der Signalkaskade die Zellproliferation und Apoptose. Somit führt auch die MEK-Inhibition zur Hemmung des Tumorwachstums (80). Die Monotherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib kann bei Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom des Stadiums III oder IV nach AJCC mit positiven BRAF-Mutationsstatus eine Ansprechrate von 50 % sowie ein geschätztes medianes progressionsfreies Überleben von 5,1 Monaten in den klinischen Zulassungsstudien erreichen (81). Die Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib kann in der klinischen Zulassungsstudie bei Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom des Stadiums IV nach AJCC und positiven BRAF-Mutationsstatus eine Ansprechrate von 53 % und medianes progressionsfreies Überleben von 6,8 Monaten erzielen (82). Für die Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Trametinib beträgt das mediane progressionsfreie Überleben 4,8 Monate in der klinischen Zulassungsstudie bei Patienten mit einem nicht resektablen malignen Melanom des Stadiums IIIC und IV nach AJCC sowie positiven BRAF-Mutationsstatus (83). In den oben genannten Zulassungsstudien der BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) entwickeln die Patienten mit einer Monotherapie nach 5-6 Monaten einen Tumorprogress (81, 82). Der Grund dafür sind neue oder erworbene Resistenzmechanismen der Tumorzellen. Die unterschiedlichen Resistenzmechanismen führen zu einer Erhöhung der Aktivität der Umgehungssignalwege des MAPK-Signalwegs, beispielsweise durch eine Mutation im NRAS oder MEK-Protein, und bedingen somit eine wieder erhöhte Zellaktivität, Proliferation und schließlich einen erneuten Tumorprogress (82, 84, 85).

Um der Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, wird die Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitoren eingeführt. Die Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitoren zeigt eine Überlegenheit gegenüber der Monotherapie in Bezug auf das Therapieansprechen, progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom (9, 17, 86). Jedoch entwickeln viele Patienten auch unter der Kombinationstherapie Resistenzen, die in einem Tumorprogress resultieren (87). Das mediane progressionsfreie Überleben bei

Patienten mit nicht resektablen malignen Melanoms des Stadiums IIIc und IV nach AJCC beträgt 11,1 Monate und mehr als die Hälfte der Patienten entwickeln innerhalb eines Jahres nach Behandlungsbeginn einen Tumorprogress (88). Im Vergleich zur Monotherapie verzögert sich die Resistenzentwicklung bei der Kombinationstherapie auf ca. 12 Monate im Gegensatz zu 6-7 Monate bei der Monotherapie bei Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom. Zudem wird in klinischen Zulassungsstudien beim nicht resektablen malignen Melanom eine Subgruppe von Patienten identifiziert, die ein lang andauerndes Ansprechen unter der Behandlung zeigen (9). Besonders Patienten mit einem kompletten Ansprechen nach den „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) unter BRAF- und MEK-Inhibitoren profitieren langfristig von der Behandlung. 71 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen erreichen ein Gesamtüberleben von 5 Jahren (9). Bisher können als Faktoren für ein langfristiges Therapieansprechen unter der Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren ein niedriger Wert der Eastern Co-operative of Oncology Group (ECOG), ein normwertiger LDH-Wert im Serum und eine Metastasierung in weniger als 3 Organen identifiziert werden (7, 9). Der ECOG-Status dient der Fremdeinschätzung des Allgemeinzustandes von onkologischen und geriatrischen Patienten. Auf der Skala von 0 bis 5 entspricht der Wert 0 einem normalen uneingeschränkten Allgemeinzustand, mit zunehmendem Wert ist der Patient in seiner Selbstständigkeit eingeschränkt und benötigt zusätzliche Hilfe bei der alltäglichen Versorgung.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der zielgerichteten Therapien sind die Nebenwirkungen. Bei nahezu jedem Patienten mit einem nicht resektablen malignen Melanom ($\geq 97\%$) treten Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib, Vemurafenib und Cobimetinib oder Encorafenib und Binimetinib auf. Stark ausgeprägte Nebenwirkungen von Grad 3-4 gemäß den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Kriterien Version 4.0 erleiden 46-56 % der Patienten mit Dabrafenib und Trametinib, 69 % der Patienten mit Vemurafenib und Cobimetinib und 58 % der Patienten mit Encorafenib und Binimetinib (19). Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie zählen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen, Übelkeit und Diarrhöe, muskuloskeletale Nebenwirkungen wie Myalgie und Arthralgie, allgemeine Nebenwirkungen wie Fieber und Fatigue, kutane Nebenwirkungen wie Exantheme, kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, okuläre Nebenwirkungen und

laborchemische Nebenwirkungen wie Kreatinkinase- und Transaminasenerhöhungen (19).

Einige Nebenwirkungen können als Klasseneffekte der BRAF- oder MEK-Inhibitoren gesehen werden. Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen, Arthralgien, Transaminaseerhöhungen und kutane Nebenwirkungen sind mit den BRAF-Inhibitoren assoziiert (19). Die kutanen Nebenwirkungen wie Keratoakanthome oder Plattenepithelkarzinome sind unter der Kombinationstherapie seltener. Als Ursache dafür wird die paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs gesehen, die unter der Kombinationstherapie weniger auftritt (89). Bei der Behandlung mit BRAF-Inhibitoren wird gezielt das mutierte BRAF in den Tumorzellen gehemmt. Beim Einsatz der BRAF-Inhibitoren kann auch eine Aktivierung des nicht mutierten BRAF in nicht malignen Körperzellen auftreten. Wenn zusätzlich genetische Veränderungen beispielsweise in Form einer HRAS-Mutation vorliegen, kann bei der Anwendung von BRAF-Inhibitoren eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in Zellen mit normalen BRAF erfolgen. Dies kann insbesondere in Keratinozyten die Keratinozytenproliferation und in melanozytären Nävi Zweitmelanome ohne BRAF-Mutation induzieren (90). In molekulargenetischen Untersuchungen weisen die Keratoakanthome und Plattenepithelkarzinome, die unter der Behandlung von BRAF-Inhibitoren entstehen, am häufigsten eine HRAS-Mutation auf. Die HRAS-Mutation wird häufig in Zellen an sonnenexponierten Körperteilen nachgewiesen und kann eine Prädisposition für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms oder Keratoakanthoms darstellen (91). Bei der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren wird die paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs aufgrund der zusätzlichen MEK-Inhibition begrenzt (59, 92). Die MEK-Inhibitoren können gastrointestinale Nebenwirkungen, Transaminaseerhöhungen, periphere Ödeme, okuläre, kardiovaskuläre und kutane Nebenwirkungen, insbesondere das makulopapulöse Exanthem induzieren (19). Als charakteristische Nebenwirkung wird für Dabrafenib Fieber und bei Vemurafenib eine starke UVA-Photosensitivität identifiziert (81, 82). Im Allgemeinen ist das Nebenwirkungsspektrum von den 3 Kombinationstherapien ähnlich und die Verträglichkeit ist insgesamt gut. Bei einigen Nebenwirkungen ist eine symptomatische Behandlung oder Therapieunterbrechung notwendig. Nebenwirkungen gehören, jedoch neben dem Progress, zu den häufigsten Gründen für einen Therapieabbruch (10, 58).

2.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Diese Doktorarbeit stellt einen Vergleich des Nebenwirkungsprofil aus der Real World Situation und des Nebenwirkungsprofil unter Studienbedingungen dar, um anhand dessen die Schwere der Nebenwirkungen in der klinischen Routine besser einordnen zu können. Zudem wird untersucht, welche Nebenwirkungen zu Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen führen, um gegebenenfalls die Behandlung bestimmter Nebenwirkungen zu optimieren. Darüber hinaus wird geprüft, ob bestimmte Nebenwirkungsmuster in bestimmten Patientengruppen auftreten. Wenn spezifische Nebenwirkungsmuster identifiziert werden, ließen sich mit Hilfe derer Surrogatparameter zur schnellen Beurteilung des Therapieansprechens nach Behandlungsbeginn entwickeln. Zudem wird untersucht, ob das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen mit einem besseren Therapieansprechen, einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist.

Die Fragestellungen sind:

- Welche Nebenwirkungen führen zu Therapieunterbrechungen und/oder Dosisreduktionen?
- Treten bestimmte Nebenwirkungsmuster in bestimmten Patientengruppen auf?
- Ist das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen mit einem besseren Therapieansprechen, verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert?
- Verschlechtern sich Vorerkrankungen unter der zielgerichteten Therapie?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es wird retrospektiv ein Datensatz von 177 Patienten untersucht, die am Hautkrebszentrum Rhein-Main aufgrund eines fortgeschrittenen nicht resektablen malignen Melanoms behandelt wurden. Die Einschlusskriterien sind ein AJCC Stadium III-IV und eine Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitor mit den Wirkstoffgruppen Vemurafenib und Cobimetinib, Dabrafenib und Trametinib.

Die Ausschlusskriterien sind eine Monotherapie mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor oder eine parallele Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren, eine auswärtige Weiterbehandlung nach Behandlungsbeginn am Hautkrebszentrum Rhein-Main und die Teilnahme an einer klinischen Studie. Nach Prüfung der Voraussetzungen werden 48 Patienten mit einem nicht resektablen malignen Melanom und einer Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor für die Datenerhebung eingeschlossen. Der Behandlungsbeginn befindet sich im Zeitraum von Januar 2014 bis August 2018. Die Selektion des Patientenkollektivs erfolgt wie in Abbildung 1 dargestellt.

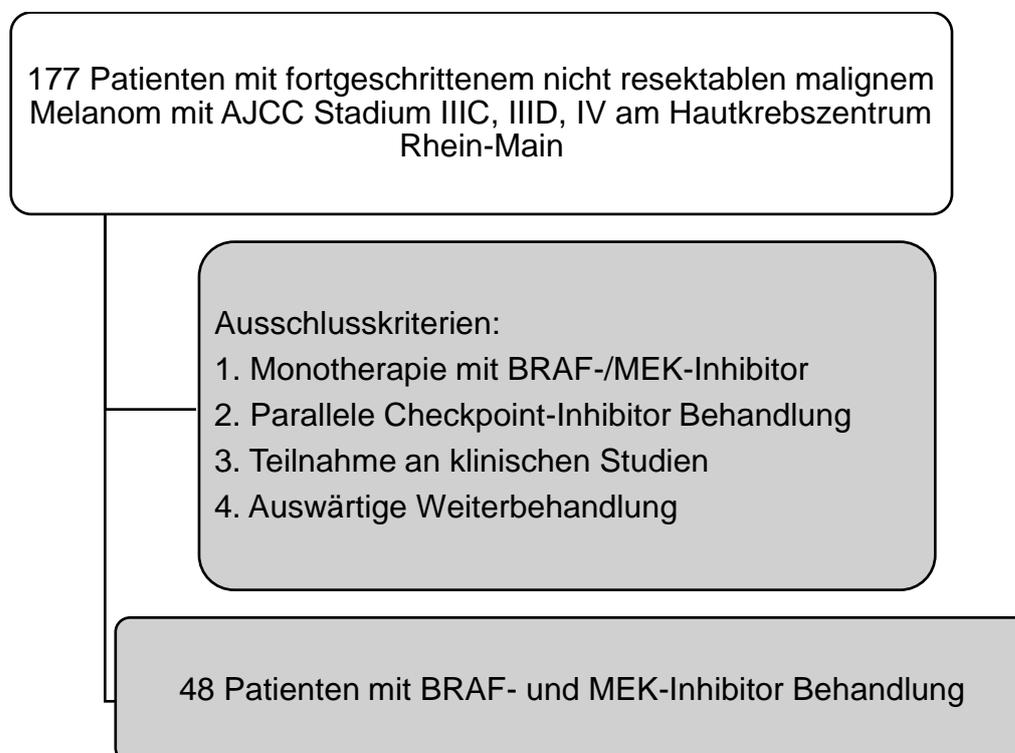


Abbildung 1: Selektion des Patientenkollektivs

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgt digital anhand der elektronischen Patientenakte des Hautkrebszentrums Rhein-Main in dem Zeitraum vom 01.11.2018 bis 31.12.2019. Diese Daten werden anonymisiert erfasst. Zunächst werden allgemeine Merkmale wie Geschlecht, Alter, TNM-Stadium, Behandlungsbeginn/-ende und die einzelnen Staging-Untersuchungen erhoben. Die Einteilung des Tumorstadiums zu Behandlungsbeginn wird mittels der TNM-Klassifikation festgelegt. Anhand der TNM-Klassifikation erfolgt die Stadieneinteilung nach der AJCC-Klassifikation von 2017 mit der Version 8. Die AJCC-Stadien beschreiben die anatomische Ausbreitung des malignen Melanoms und ermöglichen eine Prognoseeinschätzung entsprechend der Stadieneinteilung für den Patienten. Die Nebenwirkungen werden nach den CTCAE-Kriterien Version 4.0 vom 27. Mai 2016 erfasst. Die CTCAE-Klassifikation unterteilt die Nebenwirkungen entsprechend den Systemorganklassen und gibt eine Schweregradeinteilung der Nebenwirkungen von Grad 1-5 an. Bei Grad 1 handelt es sich um geringe Symptome, bei Grad 2 um mäßige und lokale Symptome, bei Grad 3 liegen schwere Symptome von medizinischer Signifikanz vor, bei Grad 4 bestehen lebensbedrohliche Auswirkungen der Nebenwirkungen und es ist eine dringende medizinische Intervention indiziert. Bei Grad 5 tritt der Tod in Zusammenhang mit einem unerwarteten Ereignis ein (93). Das Therapieansprechen (Komplett- und Teilremission) wird anhand der Staging-Untersuchungen, in Anlehnung an die RECIST-Klassifikation Version 1.1, beurteilt. Die RECIST-Klassifikation dient der Bewertung des Therapieansprechens von soliden Tumoren in schnittbildgebenden Verfahren. Die RECIST-Klassifikation soll eine möglichst objektive Beurteilung des Therapieansprechens ermöglichen. Zu Beginn der Behandlung werden Tumorherde in dem entsprechenden schnittbildgebenden Verfahren in Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen (Target- und Non-Target-Läsionen) unterteilt. Die Target-Läsionen sollen repräsentativ für die Tumorlast ausgewählt werden und eine hohe reproduzierbare Messbarkeit aufweisen. Die Mindestgröße für Target-Läsionen beträgt min. 10 mm im Spiral CT oder 20 mm in konventionellen Röntgenverfahren. Für Lymphknoten gelten gesonderte Richtlinien. Des Weiteren sollten maximal 2 Läsionen pro Organ und insgesamt nicht mehr als 5 Läsionen festgelegt werden. Alle weiteren Tumorherde werden als Non-Target-Läsionen bezeichnet, deren Größe nicht ausgemessen werden muss, aber dessen Anwesenheit präzise beschrieben werden sollte.

Entsprechend der Größenveränderung der Target-/Non-Target-Läsionen, und unter Berücksichtigung gegebenenfalls vorhandener neuer Läsionen, erfolgt die Bewertung des Therapieansprechens. Das Therapieansprechen wird unterschieden in Komplettremission (engl. complete response, CR), Teilremission (engl. partial response, PR), Progress (engl. progressive disease, PD) und stabile Erkrankung (engl. stable disease, SD). Nach abschließender Beurteilung der Läsionen wird das Therapieansprechen klassifiziert (94).

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt unter Verwendung des Programms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 23.0. Die Daten werden anonymisiert in Excel erfasst und für die statistische Auswertung und Berechnung in SPSS übertragen.

Die Daten werden zunächst deskriptiv ausgewertet. Für die numerische Variable „Alter“ wird der Median bestimmt. Für die kategorialen Variablen wie Geschlecht, AJCC-Stadium, Metastasenstatus sowie die jeweilige Nebenwirkung werden die absolute Anzahl (n) und die prozentuale Verteilung ermittelt. Zur Darstellung der relativen und absoluten Häufigkeiten werden Tabellen gewählt. Es werden bivariate Zusammenhänge zwischen der dichotomen Variable Therapieansprechen und der jeweiligen Nebenwirkung mittels Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Der Chi-Quadrat-Test überprüft den Zusammenhang zwischen qualitativen Merkmalen ausgehend von der Nullhypothese (H_0), was bedeutet, dass beide Merkmale unabhängig voneinander sind. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt dabei bei 5 %. Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ wird die Nullhypothese abgelehnt und das statistische Testergebnis ist signifikant. Als Effektstärkemaß für den Zusammenhang der untersuchten Variablen wird die Odds Ratio verwendet. Das Therapieansprechen wird definiert als ein komplettes oder teilweises Ansprechen in Anlehnung an die RECIST-Kriterien Version 1.1. Dem explorativen Charakter dieser Arbeit entsprechend, wird auf eine Korrektur für die multiple Testsituation verzichtet. Des Weiteren erfolgt die Überlebenszeitanalyse nach der Methode von Kaplan und Meier. Es wird untersucht, ob das Auftreten einzelner Nebenwirkungen zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben und/oder Gesamtüberleben führt. Bei der Kaplan-Meier-Methode wird zu jedem Todesfall der Anteil der Lebenden ermittelt und im Vergleich zu den am

malignen Melanom verstorbenen Patienten betrachtet. Dadurch kann geschätzt werden, wie viele Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt überlebten. Als Zeitintervall für das progressionsfreie Überleben wird der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bis zum Progress betrachtet. Ein Progress wird mittels der schnittbildgebenden Verfahren in Anlehnung an die RECIST-Kriterien der Version 1.1 definiert. Zudem wird das Versterben des Patienten aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung als Progress gewertet. Die Patienten, die vor dem Eintreten eines Progresses die Behandlung abbrechen, werden zensiert. Für die Auswertung des Gesamtüberlebens wird das Zeitintervall vom Behandlungsbeginn bis zum Versterben des Patienten betrachtet. Wenn der Todeszeitpunkt nicht bekannt ist, wird der letzte ärztliche Kontakt als Zeitpunkt für die Berechnung des Gesamtüberlebens verwendet. Diese Patienten werden zensiert.

Anschließend wird der Log-Rank-Test durchgeführt, um zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven vorliegt. Der Log-Rank-Test untersucht, ob über dem gesamten Beobachtungszeitraum ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. Ein p-Wert $\leq 0,05$ im Log-Rank-Test wird als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die Tabelle 5 zeigt die Charakteristiken des Patientenkollektivs. In das Patientenkollektiv wurden ausschließlich Patienten mit einem nicht resektablen malignen Melanom eingeschlossen. Die Patienten waren im Median 57 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Bei 30 (62,5 %) Patienten lag der LDH-Wert über dem oberen Referenzbereich. Das AJCC-Stadium IIIC hatten 2 (4,2 %) Patienten, IIID 2 (4,2 %) Patienten und IV 44 (91,7 %) der Patienten. Bei 44 (91,7 %) Patienten lag zu Behandlungsbeginn eine Fernmetastasierung vor und 22 (45,8 %) Patienten hatten eine zerebrale Metastasierung.

Tabelle 5: Die Charakteristiken des Patientenkollektivs (n=48)

Merkmale	Anzahl n (%)
Median in Jahren	57
Geschlecht	
Weiblich	24 (50)
Männlich	24 (50)
LDH	
LDH \geq oberer Referenzwert	30 (62,5)
LDH \leq oberer Referenzwert	13 (27,1)
Keine Angaben	5 (10,4)
AJCC	
IIIC	2 (4,2)
IIID	2 (4,2)
IV	44 (91,7)
Metastasen	
M0	4 (8,3)
M1a	4 (8,3)
M1b	4 (8,3)
M1c	13 (27,1)
M1d	22 (45,8)

4.2 Nebenwirkungsprofil

Insgesamt traten bei 46 (95,8 %) Patienten Nebenwirkungen im Behandlungsverlauf auf. 9 (18,7 %) Patienten erlitten schwerwiegende Nebenwirkungen, die eine medizinische Intervention indizierten und einem Nebenwirkungsgrad 3-4 nach den CTCAE-Kriterien entsprachen. Bei einem Patienten gab es 2 klinische Ereignisse einer Nebenwirkung des Grades 3 unter der Behandlung. Bei den weiteren betroffenen Patienten wurde ein Ereignis einer Nebenwirkung des Grades 3 im gesamten Behandlungsverlauf berichtet. Die Nebenwirkungen Diarrhoe und Fieber waren die einzigen Nebenwirkungen, die unter der Behandlung rezidierten.

Bei der Auswertung der Nebenwirkungshäufigkeit wurden die beiden Wirkstoffkombinationen getrennt betrachtet, um Unterschiede dieser darzustellen. In der Tabelle 6 werden die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 10 %) der Wirkstoffgruppe Dabrafenib und Trametinib dargestellt. Gastrointestinale Nebenwirkungen, allgemeine, muskuloskelettale, kutane und laborchemischen Nebenwirkungen waren besonders häufig vertreten. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3-4 nach den CTCAE-Kriterien) wurden bei wenigen Patienten beschrieben. Es traten Übelkeit Grad 3 bei 1 (2,6 %) Patienten, Diarrhoe Grad 3 bei 2 (5,1 %) Patienten, Fatigue Grad 3 bei 1 (2,6 %) Patienten, Fieber Grad 3 bei 2 (5,1 %) Patienten, Exanthem Grad 3 bei 1 (2,6 %) Patienten, andere kutane Nebenwirkungen (Zweitmelanome) Grad 3 bei 2 (5,1 %) Patienten, GPT-Erhöhungen Grad 3 bei 1 (2,6 %) Patienten und Grad 4 bei 1 (2,6 %) Patienten, GOT-Erhöhungen Grad 3 bei 2 (5,1 %) Patienten, GGT-Erhöhungen Grad 3 bei 5 (12,8 %) Patienten, Lipaseerhöhungen Grad 3 bei 1 (2,6 %) Patienten und Grad 4 bei 2 (5,1 %) Patienten, Hypokalzämie Grad 3 bei 1 (2,6 %) Patienten, Hypokaliämie Grad 3 bei 2 (5,1 %) Patienten und eine Hyponatriämie Grad 3 bei 1 (2,6 %) der Patienten auf. Bei 3 Patienten führten besonders schwere Nebenwirkungen (Grad 3-4 nach den CTCAE-Kriterien) zum sofortigen Therapieabbruch. Es sind eine akut toxische Hepatitis, eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) und eine MEK-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis unter der Behandlung zu nennen.

Tabelle 6: Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) der Wirkstoffkombination Dabrafenib und Trametinib (n=39)

Nebenwirkung	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)
Gastrointestinale Nebenwirkungen		
Diarrhoe	11 (28,2)	2 (5,1)
Übelkeit	9 (23,1)	1 (2,6)
Allgemeine Nebenwirkungen		
Fatigue	15 (38,5)	1 (2,6)
Fieber	14 (35,9)	2 (5,1)
Schüttelfrost	4 (10,3)	
Muskuloskelettale Nebenwirkungen		
Arthralgien	5 (12,8)	
Kutane Nebenwirkungen		
Exanthem ¹	6 (15,4)	1 (2,6)
Andere kutane Nebenwirkungen ²	13 (33,3)	2 (5,1)
Laborchemische Nebenwirkungen		
GPT-Erhöhungen ³	17 (43,6)	2 (5,1)
GOT-Erhöhungen ⁴	30 (76,9)	2 (5,1)
AP-Erhöhungen ⁵	23 (59)	
GGT-Erhöhungen ⁶	20 (51,3)	5 (12,8)
Anämie	11 (28,2)	
Kreatinkinaseerhöhungen	19 (48,7)	
Lipaseerhöhungen	6 (15,4)	3 (7,7)
Hyperurikämie	6 (15,4)	
Hypokalzämie	4 (10,3)	1 (2,6)
Hypokaliämie	5 (12,8)	2 (5,1)
Hyponatriämie	4 (10,3)	1 (2,6)

¹ makulopapulöses, akneiformes, rosaceaartiges Exanthem, ² Follikulitis, Hyperkeratosen, seborrhoisches Ekzem, Fibrome ³ Glutamat-Pyruvat-Dehydrogenase, ⁴ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, ⁵ Alkalische Phosphatase, ⁶ Gamma-Glutamyltransferase

In Tabelle 7 werden die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) der Wirkstoffkombination Vemurafenib und Cobimetinib dargestellt. Das Patientenkollektiv war kleiner als das Patientenkollektiv der Wirkstoffkombination mit Dabrafenib und Trametinib. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Übelkeit, Fatigue, Exanthem, Anämie, Transaminasen- und GGT-Erhöhungen. Nebenwirkungen des Grad 3-4 nach den CTCAE-Kriterien traten im Bereich der laborchemischen Nebenwirkungen auf. Als Nebenwirkungen des Grades 3 wurde eine AP-Erhöhung (1 (14,3 %) Patient), GGT-Erhöhungen (3 (42,8 %) Patienten), Anämie (2 (28,6 %) Patienten) und eine Kreatinkinaseerhöhung (1 (14,3 %) Patient) beschrieben.

Tabelle 7: Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) der Wirkstoffkombination Vemurafenib und Cobimetinib (n=9)

Nebenwirkung	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)
Gastrointestinale Nebenwirkungen		
Diarrhoe	1 (11,1)	
Übelkeit	2 (22,2)	
Allgemeine Nebenwirkungen		
Fatigue	4 (44,4)	
Muskuloskelettale Nebenwirkungen		
Arthralgien	1 (11,1)	
Pulmonale Nebenwirkungen		
Dyspnoe	1 (11,1)	
Husten	1 (11,1)	
Kutane Nebenwirkungen		
Exanthem ¹	2 (22,2)	
Verschiedene Nebenwirkungen		
Andere okuläre Nebenwirkungen	1 (11,1)	
Akutes Nierenversagen	1 (11,1)	
Laborchemische Nebenwirkungen		
GPT-Erhöhungen ²	3 (33,3)	
GOT-Erhöhungen ³	4 (44,4)	
AP-Erhöhungen ⁴	4 (44,4)	1 (14,3)
GGT-Erhöhungen ⁵	6 (66,6)	3 (42,8)

Anämie	5 (55,5)	2 (28,6)
Kreatinkinaseerhöhungen	2 (22,2)	1 (14,3)
Kreatinin erhöht	1 (11,1)	
Lipase	1 (11,1)	
Hyperurikämie	1 (11,1)	
Hypoalbuminämie	1 (11,1)	
Hypokalzämie	2 (22,2)	
Hyponatriämie	1 (11,1)	

¹ makulopapulöses, pustulös, akneiformes, erythematöses Exanthem, ² Glutamat-Pyruvat-Dehydrogenase, ³ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, ⁴ Alkalische Phosphatase, ⁵ Gamma-Glutamyltransferase

4.3 Zeitliches Auftreten der Nebenwirkungen

Für die Auswertung des zeitlichen Auftretens der Nebenwirkungen wurde ausschließlich der Nebenwirkungsbeginn berücksichtigt. Es lagen nicht ausreichende Daten vor, um die Dauer der Nebenwirkungen auszuwerten. Das gesamte Patientenkollektiv wurde zusammen ausgewertet, da keine wirkstoffspezifischen Unterschiede zu erwarten waren. Es wurde dabei ein Fokus auf die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 15\%$) gelegt, die innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate auftraten. Im Bereich der laborchemischen Nebenwirkungen wurden die Kreatinkinaseerhöhungen ausgewertet, da diese am häufigsten symptomatisch wurden und eine Behandlungsunterbrechung notwendig war. Das zeitliche Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 15\%$) wird in der Abbildung 2 dargestellt.

Bei den Nebenwirkungen Diarrhoe und Fieber wurde ein gehäuftes Auftreten in den ersten 2 Wochen der Behandlung verzeichnet. Fatigue war die häufigste Nebenwirkung zu Behandlungsbeginn mit einer Nebenwirkungsrate von 7 Ereignissen. Die Nebenwirkung Übelkeit trat vermehrt in den ersten 6 Wochen der Behandlung auf und zeigte sich im Verlauf rückläufig. Die Nebenwirkung Exanthem trat erst nach 4 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und wies eine niedrige Nebenwirkungsrate auf. Bei den Kreatinkinaseerhöhungen wurde kein Trend verzeichnet.

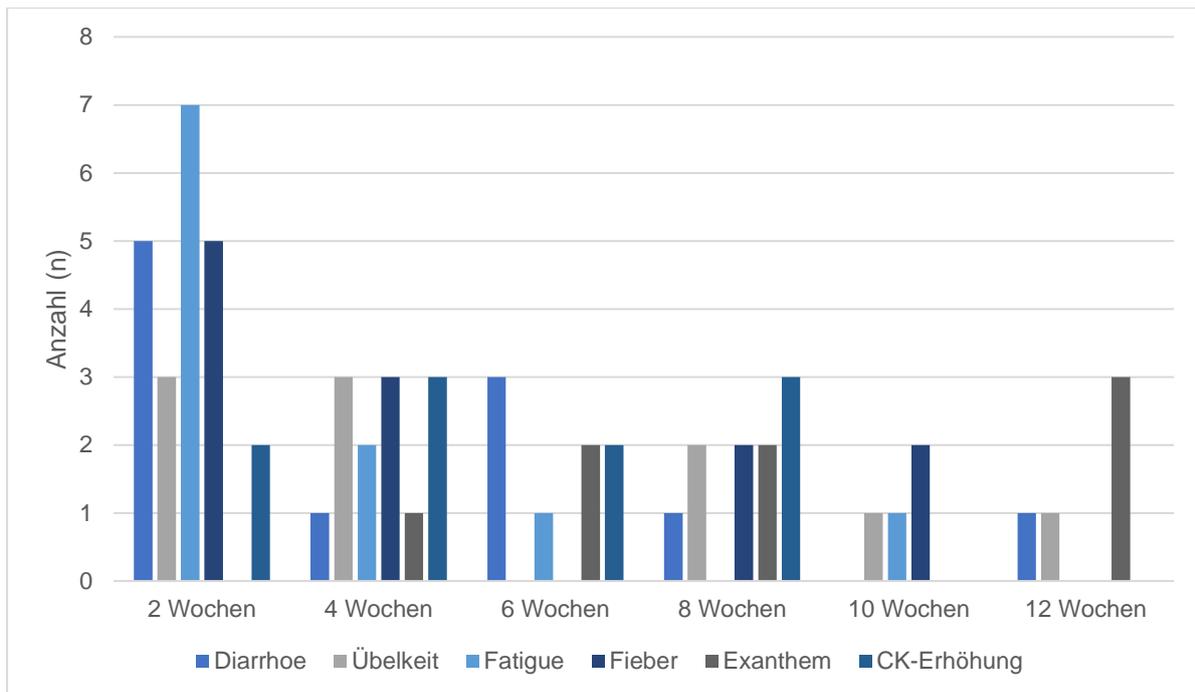


Abbildung 2: Das zeitliche Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 15\%$)

4.4 Management der Nebenwirkungen

In Bezug auf das Management der Nebenwirkungen wurde betrachtet, welche Nebenwirkungen zu einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktionen führten sowie welche medikamentöse Behandlung eingeleitet wurde. Anschließend wurde untersucht bei welchen Nebenwirkungen die Behandlung abgebrochen wurde.

In Tabelle 8 werden die Gründe für eine Therapieunterbrechungen und Dosisreduktion bei den jeweiligen Wirkstoffkombinationen dargestellt. Bei 4 Dosisreduktion und 5 Therapieunterbrechungen führte das parallele Auftreten von mehreren Nebenwirkungen zur Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung. Diese Nebenwirkungen wurden einzeln in der Auswertung berücksichtigt. Bei der Wirkstoffkombination von Dabrafenib und Trametinib wurden 19 (48,7 %) und bei Vemurafenib und Cobimetinib 2 (22,2 %) Therapieunterbrechungen dokumentiert. Bei der Wirkstoffkombination Dabrafenib und Trametinib wurden 11 (28,2 %) Dosisreduktionen und 1 (11,1 %) Dosisreduktion bei Vemurafenib und Cobimetinib durchgeführt. Der häufigste Grund für eine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion bei Dabrafenib und Trametinib war Fieber aus dem Bereich der allgemeinen Nebenwirkungen. Bei der Wirkstoffgruppe Vemurafenib und Cobimetinib zeigte sich kein Trend.

Tabelle 8: Die Gründe der Therapieunterbrechungen und Dosisreduktion

Nebenwirkung	Dabrafenib und Trametinib (n=39)		Vemurafenib und Cobimetinib (n=9)	
	Pause	Reduktion	Pause	Reduktion
Kardiale Nebenwirkung				
Bigeminus	1 (2,6)			
Okuläre Nebenwirkungen				
Makulaödem (v.a. medikamenteninduziertes)	1 (2,6)			
Bilaterale multifokale zentrale Chorioretinopathie	1 (2,6)	1 (2,6)		
Sonstige Augenbeschwerden	1 (2,6)			
Gastrointestinale Nebenwirkungen				
Diarrhoe	1 (2,6)	1 (2,6)		
Übelkeit	2 (5,1)			
Colitis (Verdacht auf)	1 (2,6)	1 (2,6)		
Akut toxische Hepatitis	1 (2,6)			
Allgemeine Nebenwirkungen				
Fieber	8 (20,5)	6 (15,4)	1 (11,1)	
Fatigue	1 (2,6)			
Asthenie	1 (2,6)			
Muskuloskelettale Nebenwirkungen				
Arthralgien	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (11,1)	
Myalgie	1 (2,6)	1 (2,6)		
Kutane Nebenwirkungen				
Exanthem			1 (11,1)	1 (11,1)
Infektionen				
Unspezifischer Infekt	1 (2,6)			
Harnwegsinfekt	1 (2,6)			
Laborchemische Nebenwirkungen				
Kreatinkinaseerhöhung	5 (12,8)	1 (2,6)		

Lipaseerhöhung	1 (2,6)
GGT-Erhöhung	1 (2,6)
Sonstiges	
Hirnblutung bei zerebralen Metastasen	1 (11,1)
Radiatio	1 (2,6)

Die Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren wurde bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen des Grades 1-2 und Grad 3-4 nach den CTCAE-Kriterien unterbrochen. Nicht tolerierbare Nebenwirkungen des Grades 1-2 wie Fieber, Augenbeschwerden, Kreatinkinaseerhöhungen und gastrointestinale Nebenwirkungen waren die Gründe für eine Therapieunterbrechung bei der Wirkstoffkombination Dabrafenib und Trametinib. Nebenwirkungen des Grades 3-4 wie Kreatinkinaseerhöhungen, Diarrhoe und Lipaseerhöhungen führten bei der Wirkstoffkombination Dabrafenib und Trametinib zur Unterbrechung der Behandlung. Eine Therapieunterbrechung aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen erfolgte bei Exanthem (keine Klassifikation nach CTCAE-Kriterien erfolgt) und einer Hirnblutung bei zerebralen Metastasen bei der Wirkstoffkombination Vemurafenib und Cobimetinib. Bei 7 Patienten wurde trotz vorheriger Therapieunterbrechung eine Dosisreduktion durchgeführt.

Die Analyse der Nebenwirkungsprofils veranschaulicht, dass die Nebenwirkungen vorwiegend mild waren (Grad 1-2 nach CTCAE) (s. Tabelle 6 und 7). Die meisten Nebenwirkungen remittierten im Verlauf entweder mit oder ohne Behandlungsunterbrechung. Bei persistierenden oder schwerwiegenden Nebenwirkungen erfolgte eine medikamentöse Behandlung zur Linderung der Symptomatik. Im Folgenden werden die Nebenwirkungen des Patientenkollektivs aufgeführt, bei denen eine medikamentöse Behandlung nötig wurde.

Eine Chorioretinopathie wurde mit einem Cyclooxygenase-Hemmer und Augentrockenheit mit panthenolhaltigen Salben behandelt. Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen wurden Granisetron oder Dimenhydrinat eingesetzt. Bei persistierender Diarrhoe wurde Loperamid verordnet. Im Bereich der allgemeinen Nebenwirkungen wurde Fieber bis zu einer erhöhten Körpertemperatur von 39° C mit

antipyretischer Medikation wie Paracetamol und Metamizol behandelt und bei Fieber > 39°C wurden zusätzlich Antibiotika eingesetzt. Bei einer Konjunktivitis erfolgte eine Behandlung mit Ofloxacin. Die aufgetretenen Infektionen wie Pneumonie und Harnwegsinfekt wurden entsprechend antibiotisch behandelt. Bei den muskuloskelettalen Nebenwirkungen wurde bei Arthralgien oder arthritischen Beschwerden NSAR verordnet. Bei den kutanen Nebenwirkungen wurde das akneiforme Exanthem mit Doxycyclin behandelt. Bei 2 Patienten wurde dieses zusätzlich mit Benzoylperoxid oder Azelainsäure-Präparaten behandelt. Das makulopapulöse Exanthem wurde mit cortisonhaltigen Präparaten therapiert. Ein Hand-Fuß-Syndrom wurde mit einer Antioxidantiensalbe, einem Antimykotikum und Gabapentin behandelt. Die Behandlung einer Hypertonie des Grades 3 nach den CTCAE-Kriterien erforderte die Behandlung durch einen Notarzt.

Des Weiteren wurde untersucht, welche Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führten. Bei insgesamt 10 (20,8 %) Patienten wurde die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, waren u.a. eine akut toxische Hepatitis, MEK-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, eine HLH, Kreatinkinaseerhöhungen, Asthenie und der Verdacht auf ein medikamenteninduziertes Makulaödem.

4.5 Analyse des Therapieansprechens

In diesem Kapitel wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und dem Therapieansprechen besteht. Es wurden exemplarisch die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) des gesamten Patientenkollektivs für diese Untersuchung verwendet. Im Patientenkollektiv wurden die Patienten eingeschlossen, die min. 8 Wochen unter der Behandlung überlebten. Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgte in Anlehnung an die radiologischen RECIST-Kriterien Version 1.1. In der RECIST Klassifikation werden vor Behandlungsbeginn bestimmte Tumorherde als radiologische Zielläsionen festgelegt. Im Behandlungsverlauf wurde anhand dieser Zielläsionen das Therapieansprechen des Patienten beurteilt. Hierbei war entscheidend, ob sich die Zielläsionen im Behandlungsverlauf zurückbilden, vergrößern oder ob neue Tumorkläsionen in der Bildgebung nachweisbar waren. Eine Teilremission (engl. partial response, PR) oder Komplettremission (engl. complete

response, CR) in Anlehnung an die RECIST-Kriterien von Version 1.1, unter der Behandlung mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor, wurde als Therapieansprechen gewertet. Kein Therapieansprechen entsprach einer stabilen Erkrankung (engl. stable disease, SD) oder einer progressiven Erkrankung (engl. progressive disease, PD) in Anlehnung an die RECIST-Kriterien von Version 1.1.

Die Tabelle 9 stellt das Therapieansprechen in Bezug auf das Auftreten der Nebenwirkungen dar. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test zwischen Therapieansprechen und dem Auftreten der untersuchten Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Die p-Werte der untersuchten Nebenwirkungen lagen oberhalb des Signifikanzniveaus von $p \leq 0,05$. Als Effektstärkemaß für den untersuchten Zusammenhang wurde die Odds Ratio mit dem jeweiligen Konfidenzintervall bestimmt. Bei jeder untersuchten Nebenwirkung enthielt das zugehörige Konfidenzintervall den Wert 1 und war somit als nicht statistisch signifikant zu werten.

Tabelle 9: Therapieansprechen und das Auftreten von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Kein Therapieansprechen (n)	Therapieansprechen (n)	p-Wert	Odds Ratio (95 % KI¹)
Keine Diarrhoe	17	16	0,12	3,7 (0,7-20,6)
Diarrhoe (Grad 1-4)	2	7		
Keine Übelkeit	16	18	0,63	1,5 (0,3-7,2)
Übelkeit (Grad 1-4)	3	5		
Keine Fatigue	14	20	0,28	0,42 (0,1-2)
Fatigue (Grad 1-4)	5	3		
Kein Fieber	15	19	0,76	0,79 (0,2-3,7)
Fieber (Grad 1-4)	4	4		
Keine Arthralgie	18	21	0,67	1,7 (0,1-20,5)
Arthralgie (Grad 1-4)	1	2		
Kein Exanthem	18	18	0,13	5 (0,5-47,2)
Exanthem (Grad 1-4)	1	5		
Keine GPT-Erhöhung	12	17	0,45	0,6 (0,2-2,3)
GPT-Erhöhung	7	6		

(Grad 1-4)				
Keine GOT-Erhöhung	10	9	0,38	1,7 (0,5-5,9)
GOT-Erhöhung (Grad 1-4)	9	14		
Keine AP- Erhöhung	15	12	0,07	3,4 (0,8-13,6)
AP-Erhöhung (Grad 1-4)	4	11		
Keine GGT-Erhöhung	14	13	0,25	2,1 (0,6-8)
GGT-Erhöhung (Grad 1-4)	5	10		
Keine Anämie	15	19	0,76	0,8 (0,2-3,7)
Anämie (Grad 1-4)	4	4		
Keine Kreatinkinaseerhöhung	14	18	0,73	0,8 (0,2-3,2)
Kreatinkinaseerhöhung (Grad 1-4)	5	5		

Chi-Quadrat-Test Signifikanzniveau $p \leq 0,05$, ¹Konfidenzintervall

4.6 Univariate Analyse des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens

In diesem Kapitel wurde geprüft, ob das Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert war. Für die einzelnen Nebenwirkungen wurden Überlebenszeitanalyse nach der Methode von Kaplan und Meier erstellt. Für die Überlebenszeitanalyse wurden die Überlebenszeitdaten von 42 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs verwendet. Die Überlebenszeitdaten von 6 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs konnten für die univariate Analyse nicht berücksichtigt werden, da sie weniger als 8 Wochen mit BRAF- und MEK-Inhibitoren behandelt wurden.

In den Abbildungen 3-8 wird das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der jeweiligen Nebenwirkungen und ohne das Auftreten der untersuchten Nebenwirkung dargestellt. Die Überlebenskurven, die in der Farbe Grün dargestellt werden, entsprechen dem progressionsfreien Überleben beim Auftreten der untersuchten Nebenwirkungen und die Überlebenszeitkurven in der Farbe Blau dem progressionsfreien Überleben ohne das Auftreten der untersuchten Nebenwirkung.

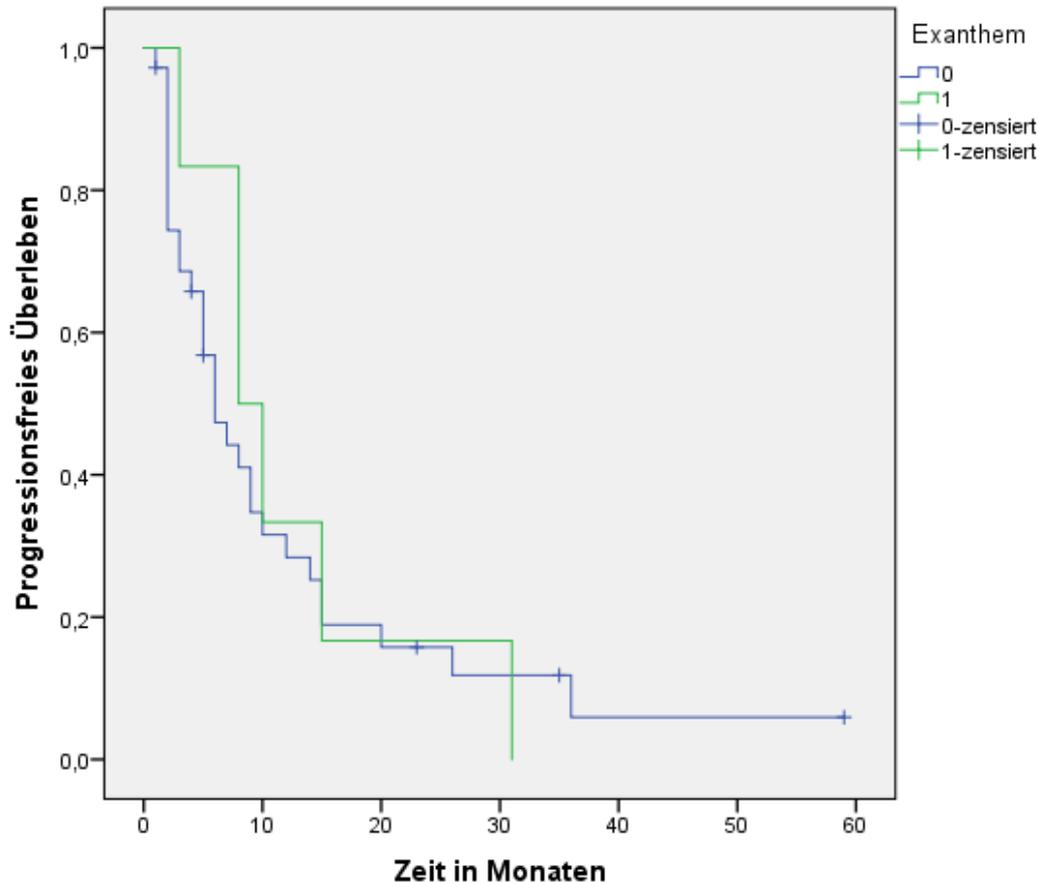


Abbildung 3: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Exanthem

Nach der Kaplan Meier Methode wurde das mediane progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Exanthem bestimmt und betrug 8 Monate (KI 2,4-13,6). Trat hingegen die Nebenwirkung Exanthem nicht auf, wurde ein progressionsfreies Überleben von 6 Monate (KI 3,3-8,7) verzeichnet. Anschließend wurde der Log Rank Test durchgeführt. Der p-Wert betrug 0,76 und war als statistisch nicht signifikant zu werten.

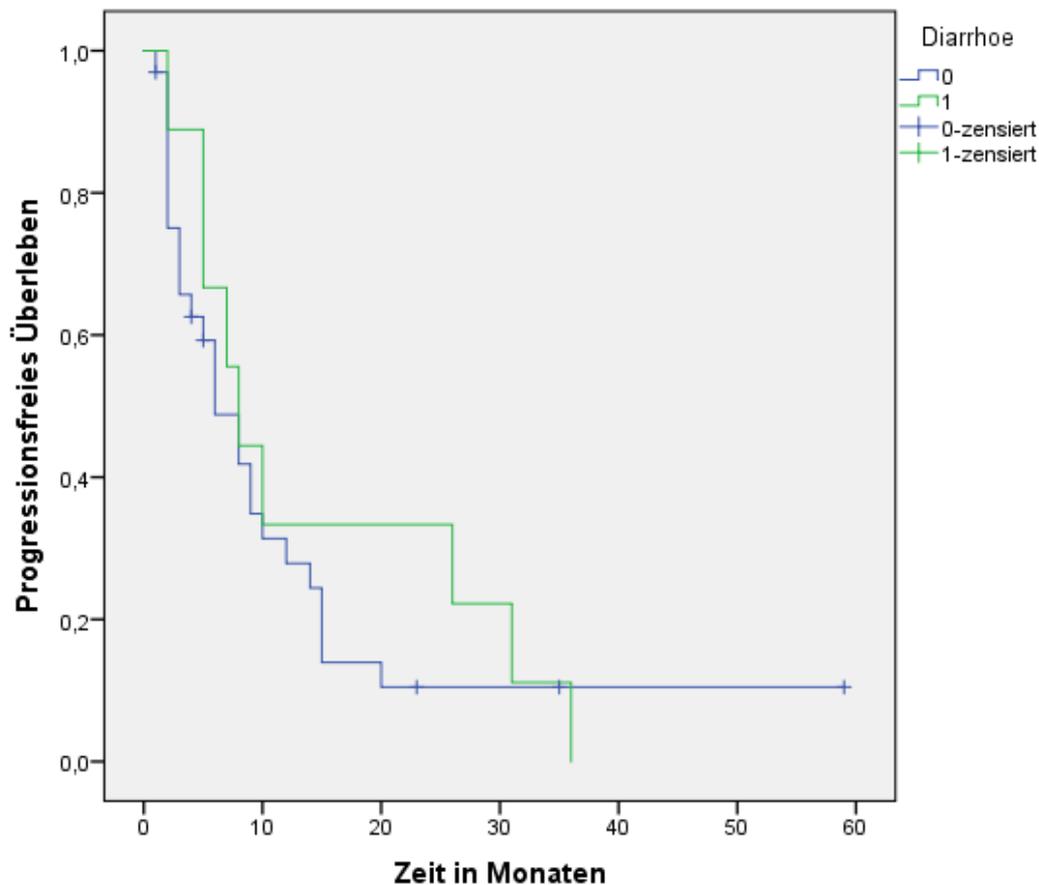


Abbildung 4: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe

In der Abbildung 4 wird das progressionsfreie Überleben von 9 Patienten beim Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe und von 33 Patienten ohne das Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe dargestellt. Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan Meier Methode wurde ein medianes progressionsfreies Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe von 8 Monate (KI 5-11) errechnet. Dem Gegenüber stand bei Nichtauftreten der untersuchten Nebenwirkung ein medianes progressionsfreies Überleben von 6 Monaten (KI 2,9-9,1). Der Log Rank Test berechnete einen p-Wert von 0,6. Das bedeutet, dass der Unterschied zwischen den Merkmalen nicht statistisch signifikant war.

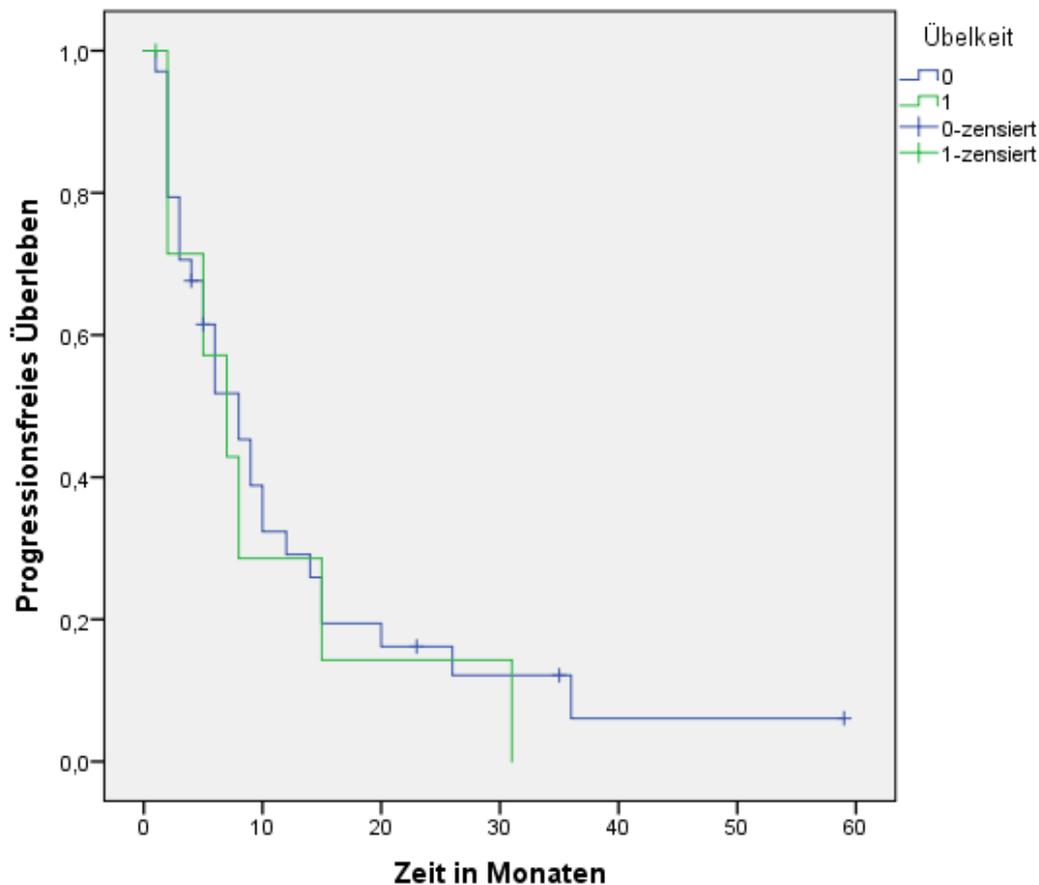


Abbildung 5: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Übelkeit

Die Abbildung 5 veranschaulicht das progressionsfreie Überleben von 8 Patienten, bei denen die Nebenwirkung Übelkeit auftrat und von 34 Patienten, die nicht diese Nebenwirkung im Behandlungsverlauf erlitten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug beim Auftreten der Nebenwirkung Übelkeit 7 Monate (KI 1,9-12,1) und 8 Monate (KI 4,9-11) ohne das Auftreten der Nebenwirkung Übelkeit. Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,66 und war damit nicht signifikant.

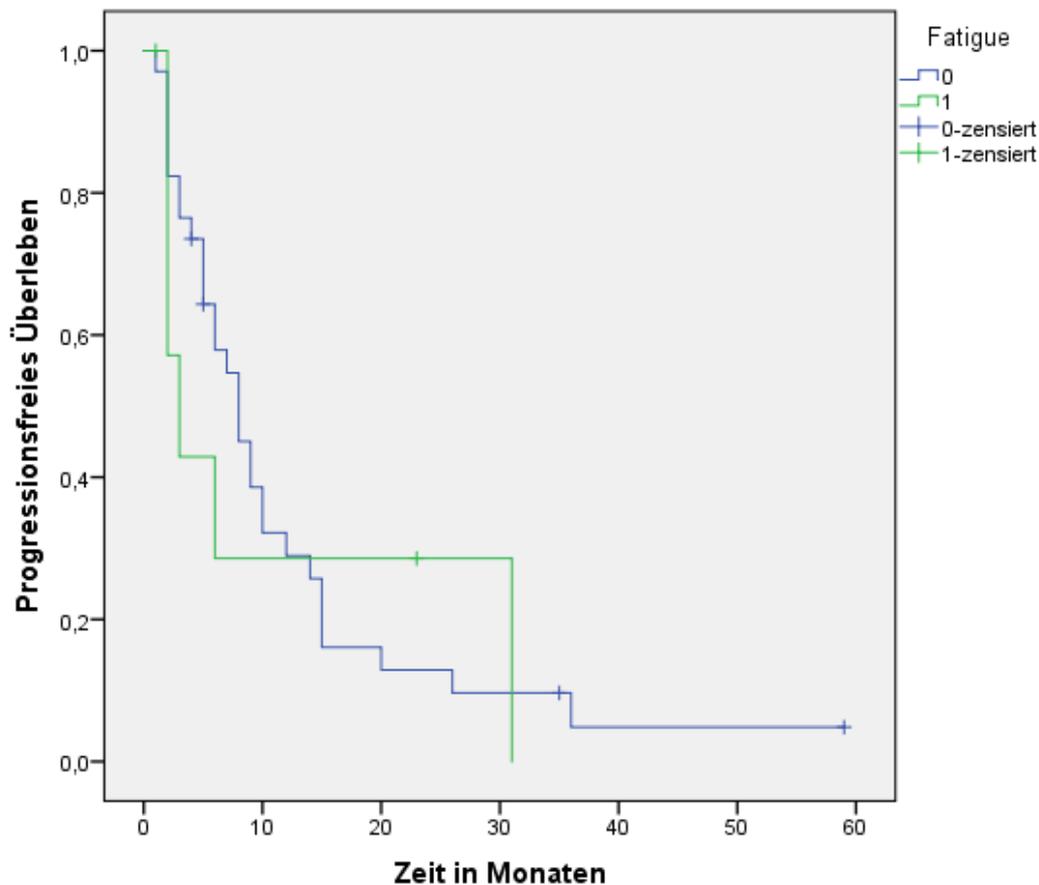


Abbildung 6: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fatigue

Nach der Kaplan Meier Methode wurde das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fatigue und ohne das Auftreten der Nebenwirkung bestimmt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug beim Auftreten der Nebenwirkung Fatigue 3 Monate (KI 0,4-5,6) und 6 Monate (KI 5,3-10,6) ohne das Auftreten der Nebenwirkung Fatigue. Der Unterschied zwischen den Merkmalen war nicht statistisch signifikant (Log Rank Test: p-Wert = 0,78).

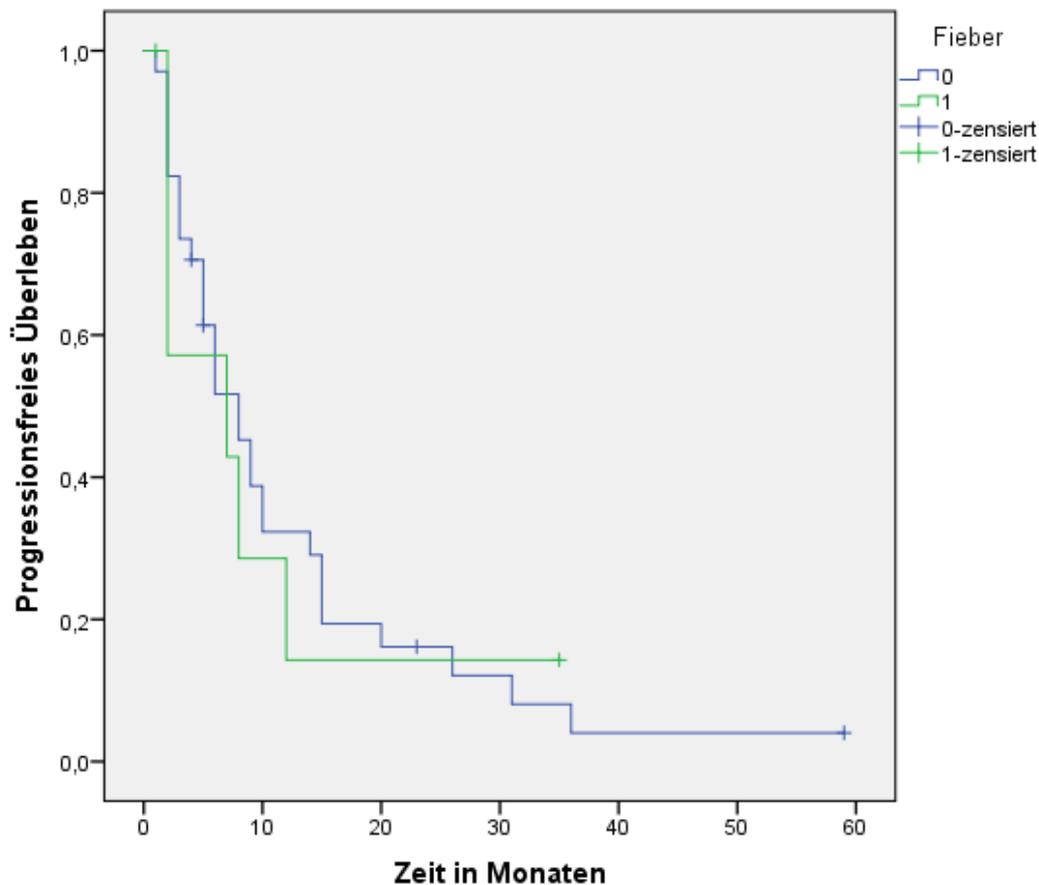


Abbildung 7: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fieber

Des Weiteren wurde untersucht, ob das Auftreten der Nebenwirkung Fieber das progressionsfreie Überleben beeinflusst. Es wurde ein medianes progressionsfreies Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fieber von 7 Monaten (KI 0-19,8), beziehungsweise von 8 Monaten (KI 5-11) bei Patienten ohne das Auftreten der Nebenwirkung Fieber bestimmt. Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,78 und war damit nicht statistisch signifikant.

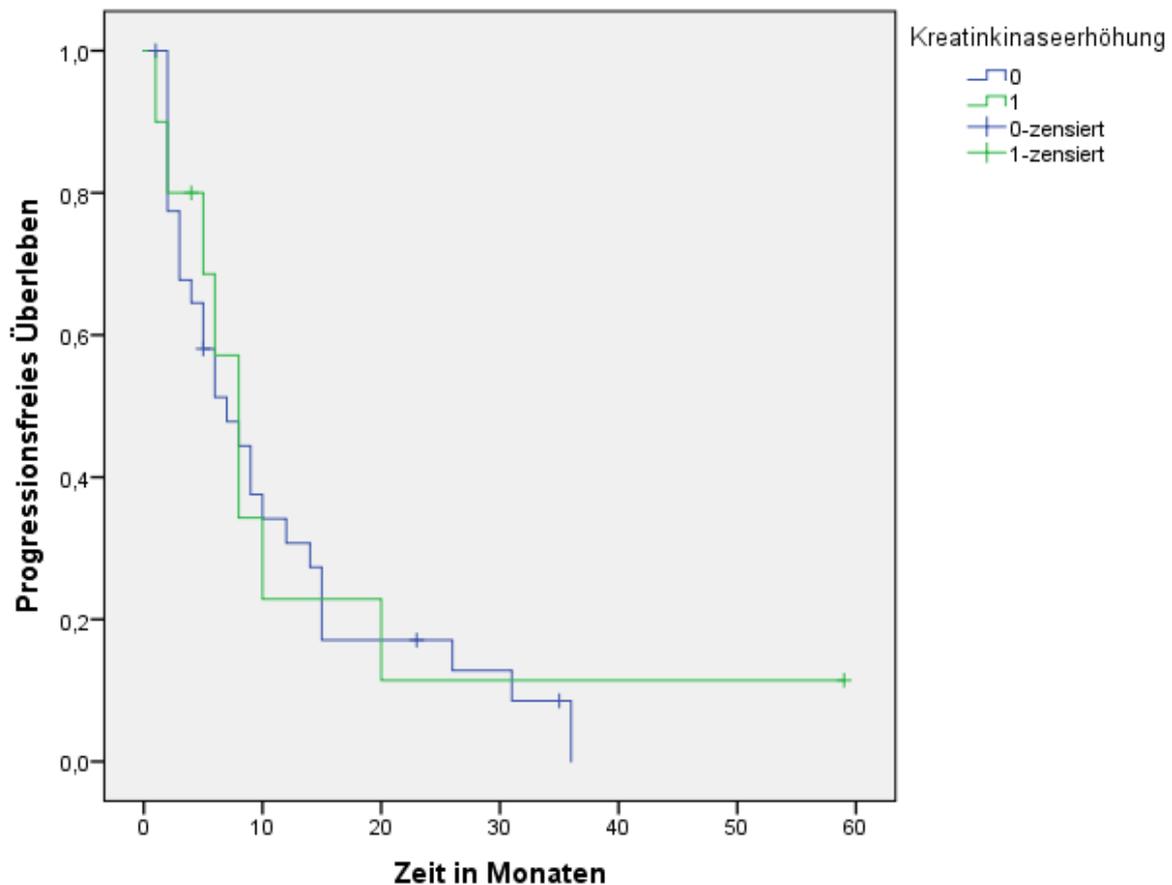


Abbildung 8: Das progressionsfreie Überleben beim Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung

Darüber hinaus wurde das progressionsfreie Überleben von 10 Patienten beim Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung, mit dem von 32 Patienten verglichen, bei denen diese Nebenwirkung nicht auftrat. Nach der Kaplan Meier Methode wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 8 Monaten (KI 5,3-10,7) beim Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung und von 7 Monaten (KI 3,1-10,9) ohne das Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung bestimmt. Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,78. Somit ist das Ergebnis bezüglich der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung nicht statistisch signifikant.

In den folgenden Abbildungen 9-14 wird das Gesamtüberleben in Bezug auf das Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) dargestellt.

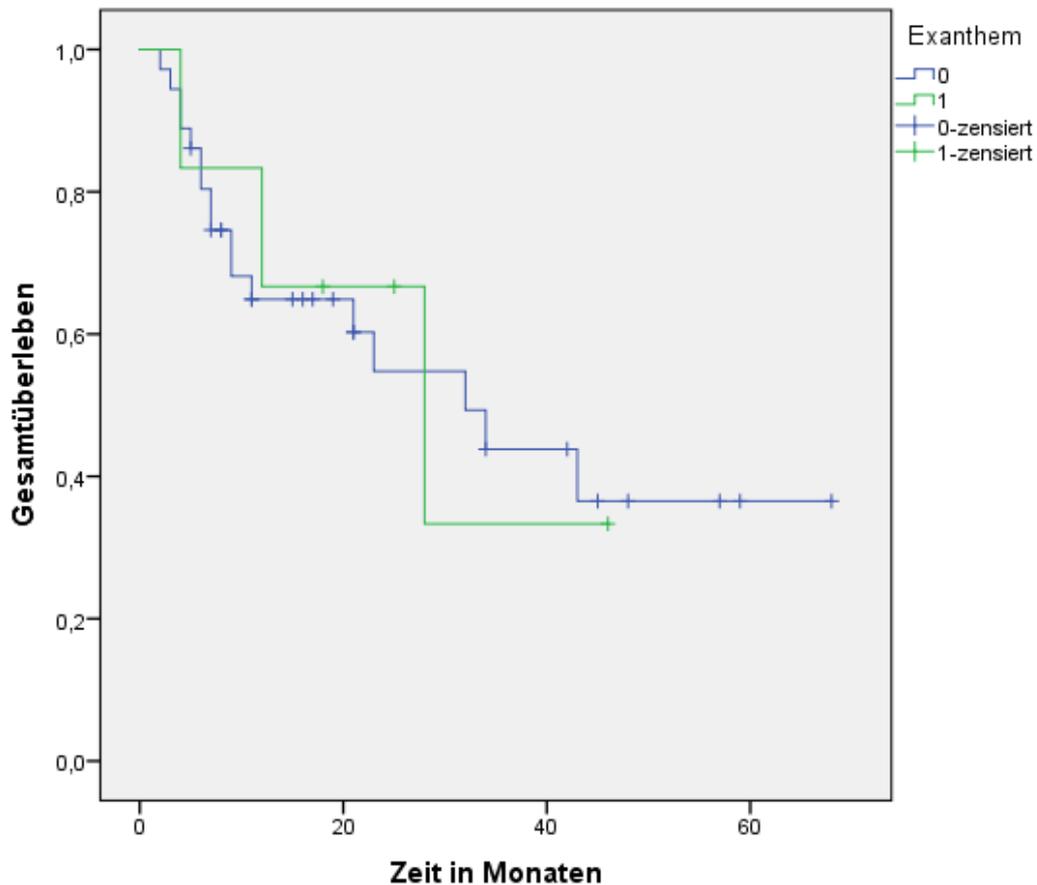


Abbildung 9: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Exanthem

Das mediane Gesamtüberleben betrug beim Auftreten der Nebenwirkung Exanthem 28 Monate (KI 4-51,9) und ohne das Auftreten der Nebenwirkung Exanthem 32 Monate (KI 16,3-47,6). Der Unterschied war nicht signifikant (Log Rank Test: $p= 0,94$).

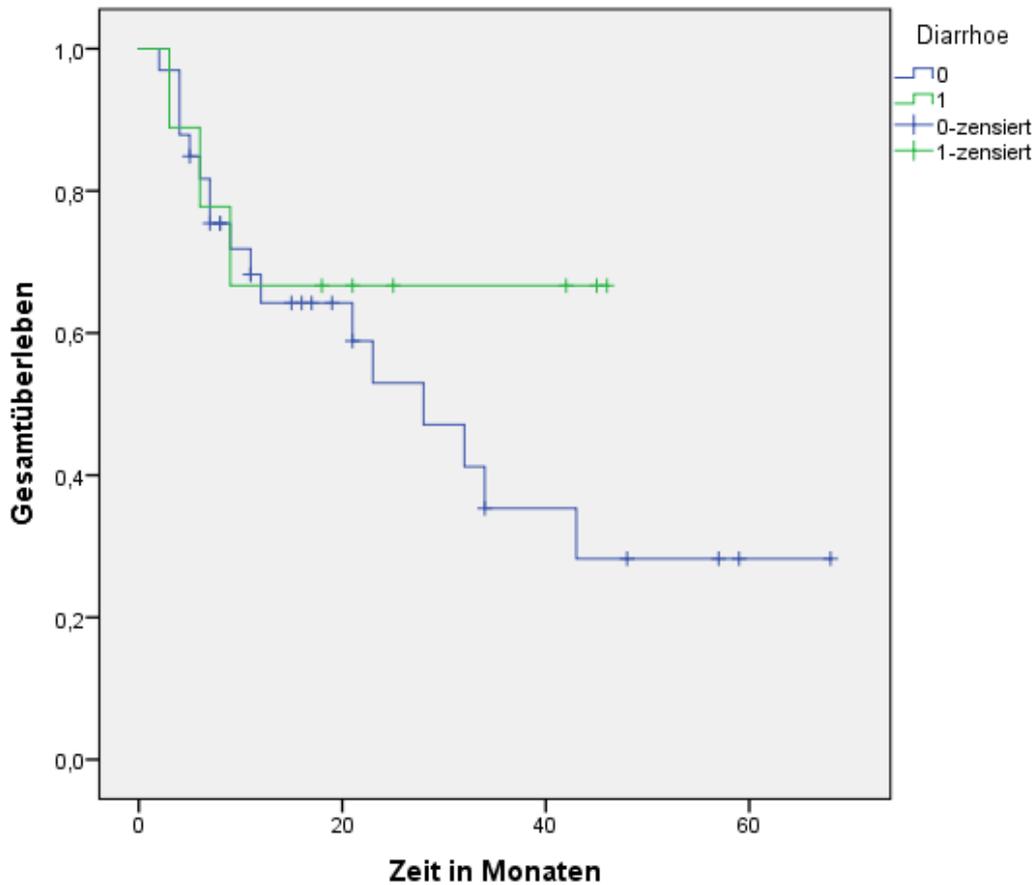


Abbildung 10: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe

Nach der Kaplan Meier Methode wurde das mediane Gesamtüberleben bestimmt und betrug ohne das Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe 28 Monate (KI 14-41). Das mediane Gesamtüberleben konnte beim Auftreten der Nebenwirkung Diarrhoe nicht bestimmt werden, da weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis (Tod) im maximalen Beobachtungszeitraum hatten. Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,34 und somit ist der Unterschied zwischen den Merkmalen nicht statistisch signifikant.

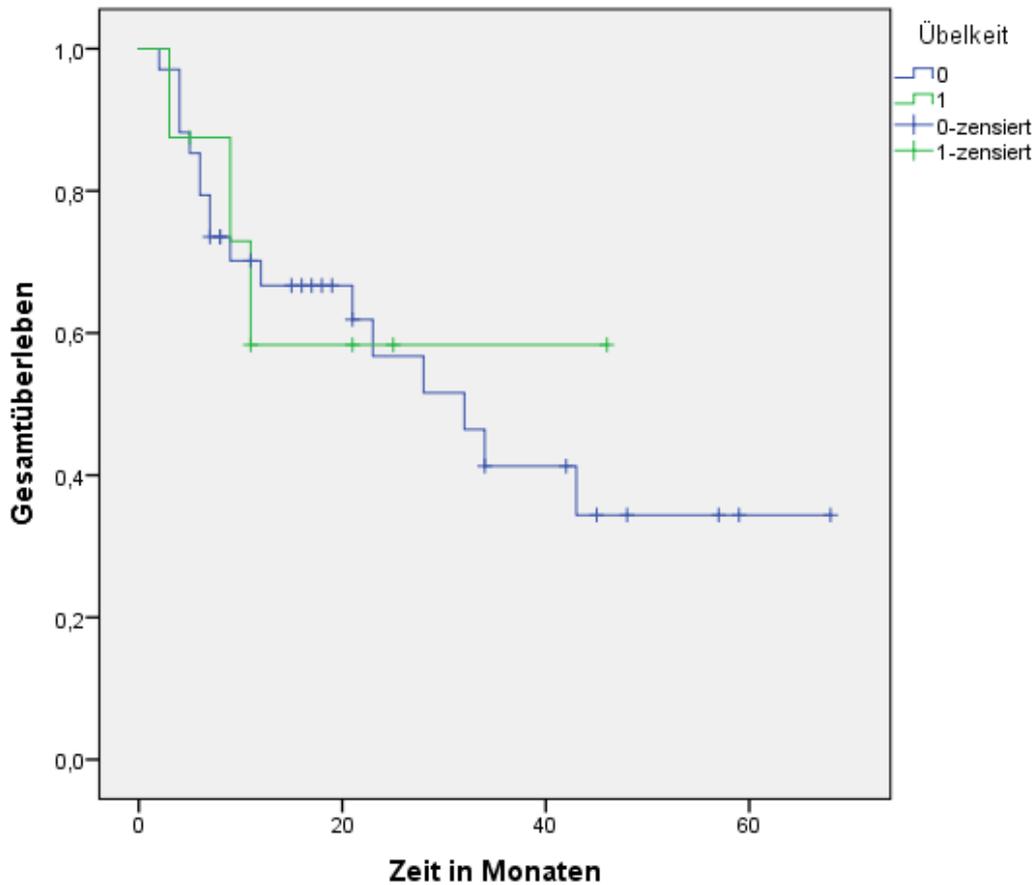


Abbildung 11: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Übelkeit

Daneben wurde das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Übelkeit und ohne das Auftreten dieser Nebenwirkung untersucht. Das mediane Gesamtüberleben betrug ohne das Auftreten der Nebenwirkung Übelkeit 32 Monate (KI 17,7-46,3). Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,86. Für die Patientenkohorte, die die Nebenwirkung Übelkeit im Behandlungsverlauf erlitten, konnte das mediane Gesamtüberleben nicht berechnet werden, da weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis (Tod) im maximalen Beobachtungszeitraum hatten.

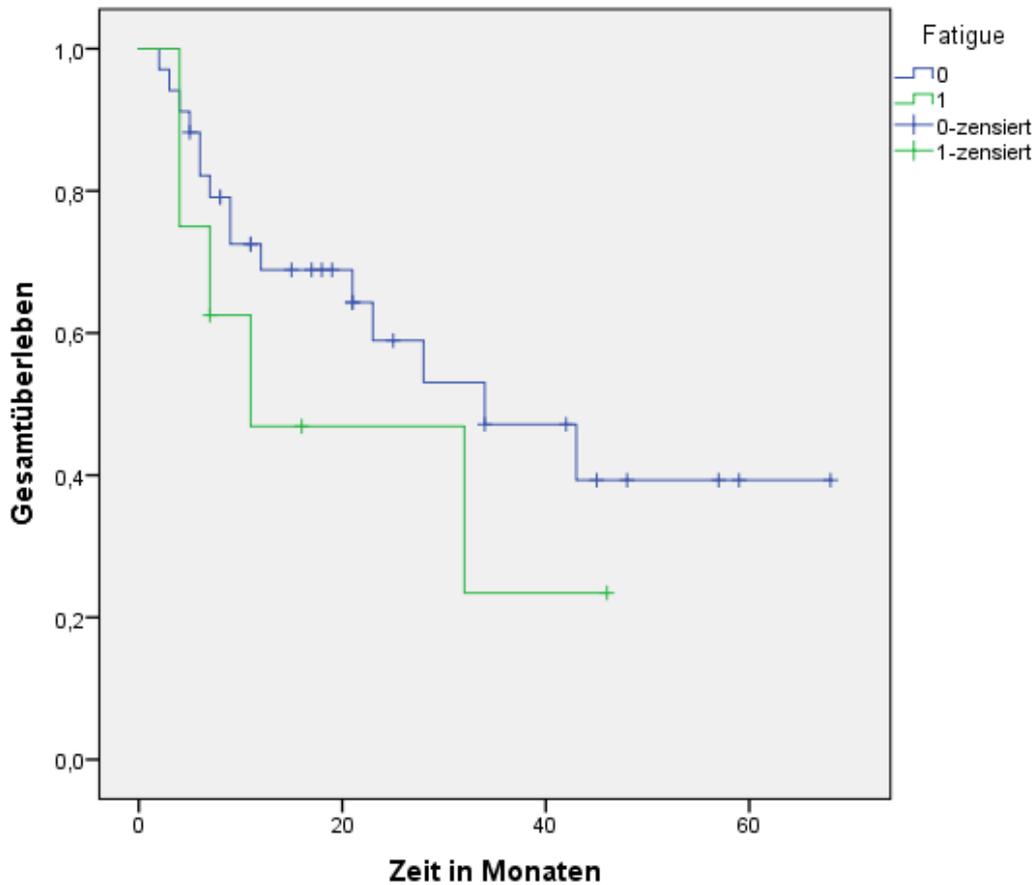


Abbildung 12: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fatigue

Dazu wurde das Gesamtüberleben von 8 Patienten beim Auftreten der Nebenwirkung Fatigue und von 34 Patienten, die nicht die Nebenwirkung Fatigue im Behandlungsverlauf erlitten, verglichen. In der Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan Meier Methode wurde ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten (KI 0-34) beim Auftreten der Nebenwirkung Fatigue und von 34 Monaten (KI 12-55,4) ohne das Auftreten dieser Nebenwirkung bestimmt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant (Log Rank Test: p-Wert = 0,29).

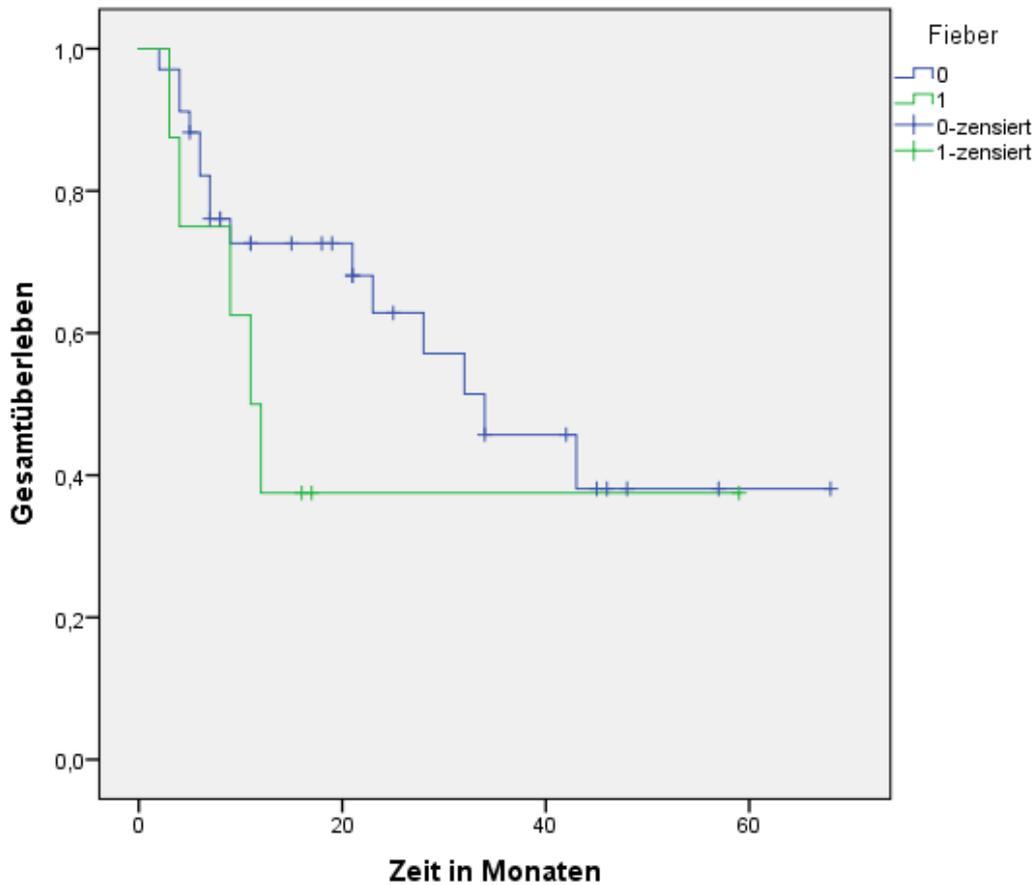


Abbildung 13: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Fieber

Nach der Kaplan Meier Methode wurde ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monate (KI 6,8-15,2) bei Patienten, die im Behandlungsverlauf die Nebenwirkung Fieber erlitten und 34 Monate (KI 17,3-50,7) bei Patienten ohne das Auftreten der Nebenwirkung Fieber berechnet. Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,24 und war damit statistisch nicht signifikant.

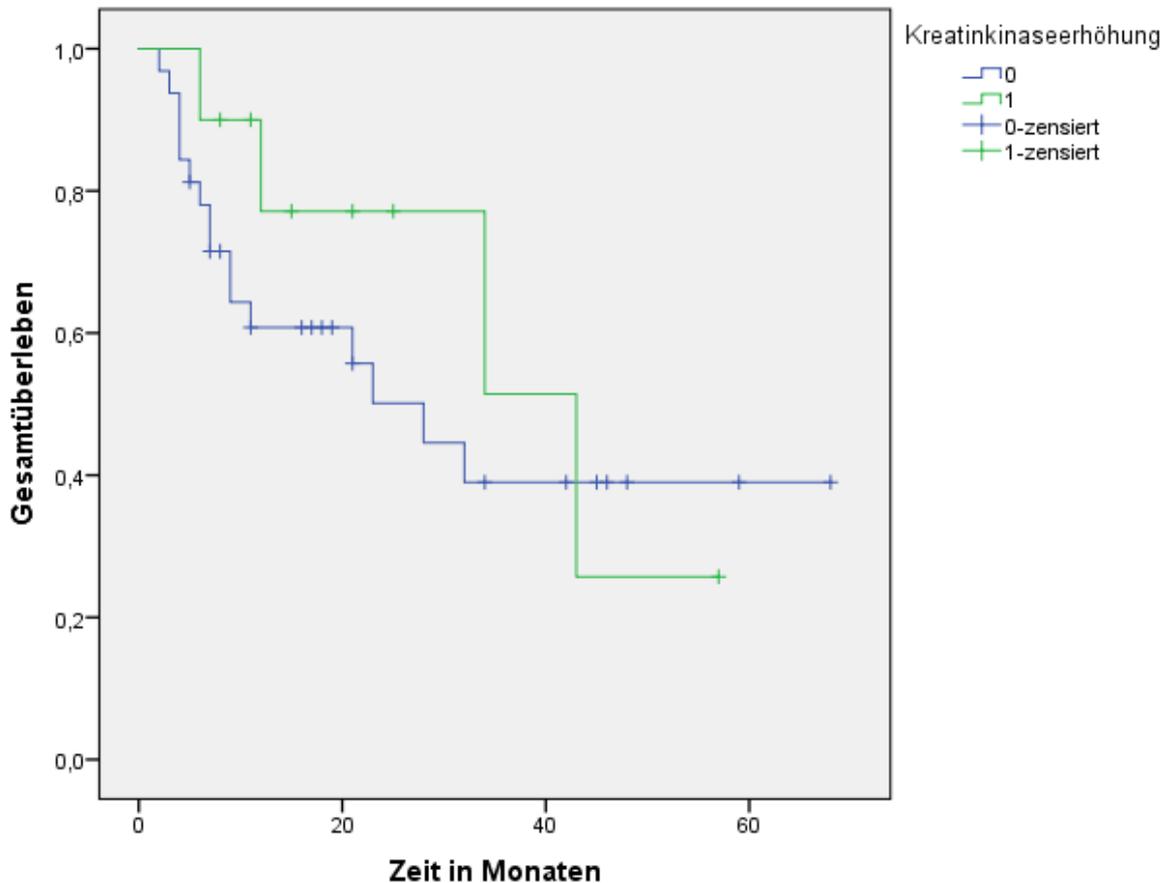


Abbildung 14: Das Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung

Zudem wurde das Gesamtüberleben von 10 Patienten beim Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung und von 32 Patienten ohne das Auftreten dieser Nebenwirkung im Behandlungsverlauf nach der Kaplan Meier Methode bestimmt. Das medianes Gesamtüberleben beim Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung betrug 43 Monate (KI 17,5-68,4) und 28 Monate (KI 15,2-40,8) ohne das Auftreten der Nebenwirkung Kreatinkinaseerhöhung. Der Log Rank Test berechnete einen p-Wert von 0,45 und war damit statistisch nicht signifikant.

4.7 Vorerkrankungen

Im Patientenkollektiv wurde untersucht, ob sich bestehende Vorerkrankungen unter der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren verschlechtern. Hierbei wurde ein Fokus auf Autoimmunerkrankungen, Gelenk- und Augenerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen unter der Behandlung gelegt.

In diesem Patientenkollektiv waren die Autoimmunerkrankungen Morbus Crohn und Multiple Sklerose vertreten. Bei einem Patienten mit Morbus Crohn kam es zu einem erneuten Schub mit persistierenden Diarrhoen und die Behandlung wurde abgebrochen. Ein Patient mit einer Multiplen Sklerose hatte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn Parästhesien in den Händen. Im weiteren Behandlungsverlauf wurden keine weiteren MS-spezifischen Nebenwirkungen berichtet. Bei keinem Patienten bestand vor Behandlungsbeginn eine Gelenkerkrankung. In dem Patientenkollektiv hatten 10 Patienten eine bekannte arterielle Hypertonie ohne spezifische Beschwerden unter der Behandlung. Bei 3 Patienten des Patientenkollektivs waren Vorerkrankungen der Augen wie Makuladegeneration, Iridokorneales endotheliales Syndrom oder Glaukom bekannt. Unter der Therapie berichtete ein Patient mit bekanntem Glaukom vermehrt Augenbeschwerden und es wurde im Behandlungsverlauf ein beginnender Katarakt beidseits festgestellt.

4.8 Outcome

In diesem Kapitel wurde das Outcome der Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom unter der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib und Trametinib, Vemurafenib und Cobimetinib) in Hinsicht auf das Therapieansprechen und die Überlebenszeitdaten, den vorangegangenen sowie nachfolgenden Therapien betrachtet. Vor der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren wurde bei 7 (18,7 %) Patienten eine Radiatio und bei 13 (27,1 %) eine Immuntherapie aufgrund des malignen Melanoms durchgeführt. Insgesamt wiesen 29 (60,4 %) Patienten ein Therapieansprechen und 15 (31,2 %) Patienten kein Therapieansprechen auf die Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren auf. Das mediane progressionsfreie Überleben des Patientenkollektivs betrug 8 Monate (KI 4,7-11,3) und das mediane Gesamtüberleben 32 Monate (KI 17,8-46,2). Nach Progress des malignen Melanoms unter der zielgerichteten Therapie wurde eine nachfolgende Therapie mit Checkpoint-

Inhibitoren bei 22 (45,8 %) Patienten und eine Radiatio bei 9 (18,7 %) Patienten durchgeführt. 4 (8,3 %) Patienten erhielten eine Behandlung mit einer anderen Wirkstoffgruppe der zielgerichteten Therapie (Dabrafenib und Trametinib, Vemurafenib und Cobimetinib, Encorafenib und Binimetinib) und 13 (27,1 %) der Patienten nahmen keine weitere Therapie in Anspruch. Die Tabelle 11 stellt das Outcome in Bezug auf das Therapieansprechen, die Überlebenszeit sowie die vorangegangene und nachfolgende Therapie dar.

Tabelle 11: Das Outcome (n=48)

Therapieansprechen	n (%)
CR	3 (6,2)
PR	21 (43,7)
SD	6 (8,3)
PD	15 (31,2)
Unbekannt ¹	3 (6,2)
Ansprechrate (CR oder PR)	24 (50)
Progressionsfreies Überleben in Monaten	
Median	8,0
Konfidenzintervall	4,7-11,3
Gesamtüberleben in Monaten	
Median	32
Konfidenzintervall	17,8-46,2
Vorangegangene Therapie	
Radiatio	7 (14,6)
Immuntherapien ²	13 (27,1)
Keine vorherige Behandlung	28 (58,3)
Nachfolgende Therapie	
Radiatio	9 (18,7)
Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD1- und CTLA4-Antikörper)	22 (45,8)
Zielgerichtete Therapien (BRAF- und MEK-Inhibitoren)	4 (8,3)

Keine weitere Therapie

13 (27,1)

¹ Diese Patienten hatten während der Behandlung keine Staging-Untersuchung und konnten nicht nach RECIST klassifiziert werden.² Unter den Immuntherapien werden die Behandlung mit Interferon, RNA-Impfstoffen und Immuncheckpoint-Inhibitoren zusammengefasst.

5 Diskussion

Gegenstand dieser Doktorarbeit ist die systematische Untersuchung der Wirkung und des Nebenwirkungsprofils der zielgerichteten Therapie (BRAF- und MEK-Inhibitoren) bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom des Hautkrebszentrums Rhein-Main im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2019. Das Ziel ist, die Unterschiede im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil und das Management der Nebenwirkungen bei der Anwendung von zielgerichteten Therapien in der klinischen Praxis, im Vergleich zu klinischen Zulassungsstudien darzustellen. Zudem wird untersucht, ob das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen mit einem besseren Therapieansprechen, verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist.

Zur Untersuchung der Fragestellungen werden die Daten retrospektiv aus dem klinischen Praxisalltag des Hautkrebszentrum Rhein-Main analysiert. Die Dokumentation der Behandlungsverläufe der einzelnen Patienten unterliegt nicht den Richtlinien der klinischen Zulassungsstudien, so dass keine streng systematische Erfassung beispielsweise des Nebenwirkungsbeginns und -endes erfolgt. Des Weiteren sind die Datensätze der Patienten aufgrund des lost to follow-up teilweise unvollständig. Dies stellt neben der geringen Patientenzahl eine Limitation in der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen aus klinischen Zulassungsstudien dar. In Bezug auf die Merkmale Alter, Geschlechterverteilung und AJCC-Stadien weist unser Patientenkollektiv eine vergleichbare Häufigkeitsverteilung (s. Tabelle 5), wie die Patientenkollektive der klinischen Zulassungsstudien auf (10, 59, 86). Unser Patientenkollektiv unterscheidet sich im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien in den Merkmalen Metastasenstatus und LDH-Werte. Im Hinblick auf den Metastasenstatus ist die Besonderheit, dass Patienten mit zerebraler Metastasierung in unserem Patientenkollektiv eingeschlossen werden. Es besteht bei 22 (45,8 %) unserer Patienten zu Behandlungsbeginn eine zerebrale Metastasierung (s. Tabelle 5). In den genannten klinischen Zulassungsstudien werden Patienten mit zerebraler Metastasierung nicht eingeschlossen. Bezüglich der LDH-Werte weisen 30 (62,5 %) Patienten in unserem Patientenkollektiv erhöhte LDH-Werte außerhalb des Referenzbereichs auf im Vergleich zu 34-46 % in den klinischen Zulassungsstudien (10, 95). Die LDH ist ein Indikator für eine hohe Tumorlast (96) und zeigt, dass sich ein

hoher Anteil der Patienten in unserem Patientenkollektiv in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden. Der Vergleich mit den klinischen Zulassungsstudien veranschaulicht, dass unser Patientenkollektiv einen hohen Anteil an prognostisch ungünstigen Markern wie Metastasenstatus und LDH-Werte aufweist. Die zielgerichteten Therapien werden in der klinischen Praxis besonders bei Patienten mit einer symptomatischen Erkrankung oder multiplen Metastasen und einem hohen ECOG-Status angewendet, da sie ein verlässliches und schnelles Therapieansprechen zeigen (96). Diese „Real World“-Analyse liefert wichtige Informationen aus der klinischen Praxis bezüglich der Verträglichkeit der zielgerichteten Therapien und der Therapieadhärenz, die zu einer Optimierung der klinischen Patientenversorgung beitragen.

In dieser systematischen Untersuchung wird das Nebenwirkungsprofil der Wirkstoffkombination von Dabrafenib und Trametinib mit den klinischen Zulassungsstudien verglichen. Die Auswertung der Nebenwirkungen unter Vemurafenib und Cobimetinib wird nicht berücksichtigt, da das Patientenkollektiv zu klein ist und die Daten nicht repräsentativ sind. In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil der Wirkstoffkombination Dabrafenib und Trametinib weist diese Untersuchung ein geringeres Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu den Daten aus großen klinischen Zulassungsstudien auf (10, 59, 86). Ein Grund dafür könnte sein, dass in den klinischen Zulassungsstudien größere Patientenkollektive mit über 300 Patienten pro Studie untersucht werden und somit die Wahrscheinlichkeit höher ist ein größeres Nebenwirkungsspektrum abzubilden. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil der BRAF- und MEK-Inhibitoren werden Übereinstimmungen und Unterschiede im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien festgestellt (19, 86).

Im Folgenden werden zunächst die Unterschiede in der Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien dargestellt. Anschließend werden die schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in diesem Patientenkollektiv beobachtet wurden, im Einzelnen beschrieben. In unserem Patientenkollektiv ist Diarrhoe eine häufige Nebenwirkung, die bei 11 (28,2 %) der Patienten auftritt und die Nebenwirkungsrate ist vergleichbar mit der Nebenwirkungsrate in den klinischen Zulassungsstudien, in denen 18-34 % der Patienten von Diarrhoe berichten (19, 86). Die Nebenwirkung Übelkeit wird bei 9 (23,8 %) unserer Patienten beschrieben und ist vergleichbar mit der Nebenwirkungsrate in

den klinischen Zulassungsstudien, in denen bei 20-36 % der Patienten Übelkeit auftritt (19, 86). Fieber ist in unserem Patientenkollektiv eine häufige Nebenwirkung mit einer Nebenwirkungsrate von 35,9 %. In den klinischen Zulassungsstudien erleiden 52-55 % der Patienten Fieber, folglich wird die Nebenwirkung Fieber in unserem Patientenkollektiv deutlich seltener beobachtet (19, 86). Die Nebenwirkung Fieber ist mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib assoziiert und wird häufig bei der Einnahme von Dabrafenib beschrieben (47). Die Varianz der Nebenwirkungsrate von Fieber im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien kann durch die eingeschränkte Vergleichbarkeit aufgrund der niedrigeren Patientenanzahl in unserem Patientenkollektiv bedingt sein. Fatigue tritt bei 15 (38,5 %) unserer Patienten auf und die Nebenwirkungsrate von Fatigue ist höher als in den klinischen Zulassungsstudien, in denen die Nebenwirkungsrate von Fatigue 27-31 % beträgt (19, 86). Grund hierfür könnte sein, dass die Nebenwirkung Fatigue häufig erst im späteren Verlauf der Tumorerkrankung auftritt und ein hoher Anteil unserer Patienten bereits Therapien zur Behandlung des malignen Melanoms vor der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren erhielten. Im Bereich der muskuloskelettalen Nebenwirkungen sind Arthralgien bei 5 (12,8 %) unserer Patienten aufgetreten und verglichen mit der Nebenwirkungsrate von 25-38 % in den klinischen Zulassungsstudien, werden Arthralgien in unserem Patientenkollektiv deutlich seltener beobachtet (19, 86). In Bezug auf die kutanen Nebenwirkungen wird ein Exanthem bei 6 (15,5 %) unserer Patienten beschrieben. Die Nebenwirkungsrate des Exanthems ist im unteren Bereich der Nebenwirkungsrate von 14-40 % von Exanthem oder Ausschlag, die in den klinischen Zulassungsstudien berichtet wird (19). Der Begriff Ausschlag wird in den klinischen Zulassungsstudien nicht einheitlich definiert, was die Vergleichbarkeit einschränkt und die große Varianz bei der Nebenwirkungshäufigkeit erklären könnte. In den klinischen Zulassungsstudien wird häufig unter dem Begriff Ausschlag (engl. rash) eine Vielzahl von kutanen Nebenwirkungen wie beispielsweise Akne, allergische Dermatitis, Furunkel und verschiedene Exantheme (makulopapulös, akneiform, erythematös, multiform) zusammengefasst. In dieser Untersuchung wird das Exanthem nach akneiform oder makulopapulös unterschieden. Andere Erkrankungen werden nicht dazugezählt. Ein Grund für die niedrigere Nebenwirkungsrate des Exanthems in unserem Patientenkollektiv könnte sowohl die engere Begriffsdefinition des Exanthems in unserem Patientenkollektiv sein als auch die größere Streuung der

Nebenwirkungen in den größeren Patientenkollektiven der klinischen Zulassungsstudien sein.

In unserem Patientenkollektiv werden andere kutane Nebenwirkungen wie beispielsweise Hyperkeratosen, Pruritus und Hand-Fuß-Syndrom seltener als in den klinischen Zulassungsstudien beobachtet. Als Besonderheit ist zu erwähnen, dass bei 2 Patienten während der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren ein Zweitmelanom diagnostiziert und mittels chirurgischer Exzision entfernt wird. Bereits bei der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren wird das Auftreten von Keratoakanthomen, Plattenepithelkarzinomen und Zweitmelanomen beschrieben (90, 97). In mehreren klinischen Studien werden die unter der BRAF-Monotherapie entstandenen Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome und Zweitmelanome histopathologisch untersucht (90, 91, 97). In der histopathologischen Untersuchung werden RAS-Mutationen nachgewiesen. RAS-Mutationen (HRAS, NRAS, KRAS) können bereits vor Behandlungsbeginn vorliegen, insbesondere HRAS-Mutationen treten häufig an sonnenexponierten Körperstellen auf, oder die RAS-Mutationen entstehen spontan während der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (97). Diese RAS-Mutationen können eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs unter der Anwendung von BRAF-Inhibitoren bewirken. Dies kann eine Proliferation in Keratinozyten und melanozytären Nävi induzieren und zur Entstehung von Keratoakanthomen, Plattenepithelkarzinomen und Zweitmelanomen führen (90, 97). Unter der Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren ist die paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs vermindert (18, 87). Infolgedessen treten weniger kutane Nebenwirkungen wie beispielsweise Keratoakanthome, Plattenepithelkarzinome und Zweitmelanome unter der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren auf (98, 99). Im Allgemeinen ist jedoch auch zu beachten, dass die Patienten aufgrund des vorliegenden malignen Melanoms eine Prädisposition für die Entstehung eines Zweitmelanoms haben, (100, 101). In der klinischen Praxis sollte in den Folgeuntersuchungen während der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren regelmäßig ein Hautkrebsscreening erfolgen, um rechtzeitig Hautveränderungen wie ein Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom oder Zweitmelanom zu erkennen.

Pulmonale, okuläre und kardiovaskuläre Nebenwirkungen werden in unserem Patientenkollektiv selten als Nebenwirkung beobachtet. Bei den pulmonalen Nebenwirkungen treten in unserem Patientenkollektiv 1 (2,6 %) Pneumonie, 1 (2,6 %)

MEK-Inhibitor assoziierte Pneumonie und Husten bei 3 (7,6 %) Patienten auf. Im Vergleich wird die Nebenwirkung Husten (22 Patienten, 22 %) in der klinischen Zulassungsstudie von Dabrafenib und Trametinib häufiger beschrieben als in unserem Patientenkollektiv. Ein Grund für die niedrigere Nebenwirkungsrate von Husten könnte sein, dass die Patienten in unserem Patientenkollektiv seltener von dieser Nebenwirkung in den Folgeuntersuchungen berichten. Pneumonien sind mit einer Nebenwirkungsrate von 2,6 % in unserem Patientenkollektiv und von 0,6 % in den klinischen Zulassungsstudien eine selten beobachtete Nebenwirkung (19).

Hypertonie ist die einzige kardiovaskuläre Nebenwirkung, die in unserem Patientenkollektiv auftritt (2 Patienten, 5,1 %). In den klinischen Zulassungsstudien von Dabrafenib und Trametinib werden bei 103 (29,4 %) Patienten hypertensive Blutdruckwerte festgestellt (19). Ein Grund für die höhere Anzahl an hypertensiven Blutdruckwerten in den klinischen Zulassungsstudie könnte die regelmäßige Erfassung der Vitalparameter bei der klinischen Untersuchung (alle 4 Wochen) sein (18, 102). In unserem Patientenkollektiv werden erhöhte Blutdruckwerte erst beim Auftreten einer klinischen Begleitsymptomatik erfasst und dies könnte ein Grund für die niedrigere Anzahl an hypertensiven Blutdruckwerten in unserem Patientenkollektiv sein. Für die klinische Praxis sind kurzfristig stark erhöhte Blutdruckwerte (systolisch > 160 mmHg, diastolisch > 100 mmHg) relevant, da diese gemäß den CTCAE-Kriterien eine medikamentöse Behandlung erfordern. Hypertensive Blutdruckwerte unterhalb dieser Richtwerte haben in der klinischen Praxis eine geringe Alltagsrelevanz, sofern diese keine klinische Symptomatik bei den Patienten verursachen.

Im Bereich der okulären Nebenwirkungen werden in unserem Patientenkollektiv bei 2 (5,1 %) Patienten verschwommenes Sehen und bei 1 (2,6 %) Patienten Augentrockenheit beschrieben. Des Weiteren werden in unserem Patientenkollektiv eine multifokale bilaterale Chorioretinopathie und der Verdacht auf ein medikamententoxisches Makulaödem diagnostiziert. In den klinischen Zulassungsstudien werden okuläre Nebenwirkungen wie Chorioretinopathie und verschwommenes Sehen selten berichtet (18, 102). Eine Chorioretinopathie tritt bei 2 (0,6 %) Patienten und verschwommenes Sehen bei 17 (4,9 %) der Patienten in den klinischen Zulassungsstudien auf (19). Okuläre Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen, Augentrockenheit und Chorioretinopathie sind in der klinischen Praxis häufig selbstlimitierend oder werden symptomatisch behandelt. Für

die klinische Praxis sind weiterhin eine ophthalmologische Untersuchung zu Beginn der Behandlung und im Verlauf bei klinischer Symptomatik zu empfehlen, jedoch sind die okulären Nebenwirkungen unter der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren häufig transitorisch und haben für die Patienten eine geringe Alltagsrelevanz.

Die laborchemischen Nebenwirkungen sind in diesem Patientenkollektiv deutlich häufiger aufgetreten verglichen mit den klinischen Zulassungsstudien (86). In unserem Patientenkollektiv werden bei 17 (43,6 %) Patienten GPT-Erhöhungen und GOT-Erhöhungen bei 30 (76,9 %) Patienten festgestellt. In den klinischen Zulassungsstudien werden bei 22 (11 %) Patienten GPT-Erhöhungen und bei 20 (10 %) Patienten GOT-Erhöhungen erfasst (86). Kreatinkinaseerhöhungen treten bei 19 (48,7 %) Patienten in unserem Patientenkollektiv auf und sind häufiger im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien, in denen bei 10 (2,9 %) Patienten eine Kreatinkinaseerhöhung berichtet wird (19). In unserem Patientenkollektiv wird bei einem Patienten die zusätzliche Medikation mit Methotrexat als Grund für die Transaminasenerhöhung beschrieben. Ein Grund für die hohe Rate an Transaminasen- und Kreatinkinaseerhöhungen in unserem Patientenkollektiv könnte die eingeschränkte Vergleichbarkeit bei einer niedrigeren Patientenanzahl in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien sein. In der klinischen Praxis ist es wichtig regelmäßig im Rahmen der Folgeuntersuchungen Laboruntersuchungen durchzuführen, um rechtzeitig mögliche Nebenwirkungen zu detektieren.

Die insgesamt niedrigere Nebenwirkungsrate in unserem Patientenkollektiv in den Bereichen der kardiovaskulären, kutanen, pulmonalen und muskuloskelettalen Nebenwirkungen könnte als Hinweis auf eine bessere Verträglichkeit in der klinischen Praxis gewertet werden. Die Erfassung der Nebenwirkungen in der klinischen Praxis unterliegt allerdings nicht den strengen Richtlinien der klinischen Zulassungsstudien und dies kann zu einer niedrigeren Nebenwirkungsrate in unserem Patientenkollektiv beitragen. In der klinischen Praxis werden die Nebenwirkung nicht streng systematisch, sondern symptomorientiert erfasst. Das bedeutet, dass die Patienten von den Beschwerden berichten, die sie als einschränkend und relevant empfinden. Bestimmte Nebenwirkungen wie beispielsweise trockene Haut, Arthralgien oder Husten werden nicht erfasst, wenn sie nicht explizit vom Untersucher erfragt werden. In den klinischen Zulassungsstudien ist eine streng systematische Erfassung der

Nebenwirkung für die Zulassung des Medikaments obligat. Verglichen mit den klinischen Zulassungsstudien werden in der klinischen Praxis weniger Nebenwirkungen beobachtet, die eine Alltagsrelevanz für den Patienten haben. Zudem ist zu erwähnen, dass ein hoher Anteil unserer Patienten ein fortgeschrittenes malignes Melanom mit zerebraler Metastasierung hat und insgesamt eine gute Verträglichkeit der zielgerichteten Therapien besteht.

Bei der Analyse des Nebenwirkungsprofils werden im Besonderen die Nebenwirkungen höheren Grades (Grad 3-4 nach CTCAE) betrachtet. Insgesamt ist der Anteil an Grad 3 und 4 Toxizitäten in unserem Patientenkollektiv mit 18,7 % niedriger im Vergleich zu einem Anteil von 46-56 % in den klinischen Zulassungsstudien von Dabrafenib und Trametinib (9, 95). In unserem Patientenkollektiv werden Nebenwirkungen höheren Grades (Grad 3-4 nach CTCAE) besonders in den Bereichen der gastrointestinalen, allgemeinen und kutanen Nebenwirkungen berichtet. In den klinischen Zulassungsstudien werden zusätzlich zu den genannten Nebenwirkungen auch schwerwiegende Nebenwirkungen im Bereich der muskuloskelettalen, kardiovaskulären, pulmonalen und renalen Nebenwirkungen beschrieben (19). Besonders beim Auftreten der Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Fieber und Exanthem sollte eine engmaschige Überwachung und Patientenberatung bezüglich der Behandlung der Nebenwirkungen erfolgen, da diese Nebenwirkungen auch einen Einfluss auf die Therapieadhärenz haben. In unserem Patientenkollektiv treten als Nebenwirkungen höheren Grades (Grad 3-4 nach CTCAE) die akut toxische Hepatitis, HLH, MEK-Inhibitor assoziierte Pneumonitis und Kreatinkinaseerhöhungen auf. Diese Nebenwirkungen können durch regelmäßige klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen diagnostiziert werden.

Darüber hinaus wird das zeitliche Auftreten der Nebenwirkungen im Behandlungsverlauf untersucht. Für die Aufklärungsgespräche zu Behandlungsbeginn ist das zeitliche Auftreten der Nebenwirkungen wichtig, um die Patienten gezielt über die zu erwartenden Nebenwirkungen zu Behandlungsbeginn aufklären zu können. Außerdem sind dies wertvolle Informationen für den klinischen Behandler, um rechtzeitig beim Auftreten der Nebenwirkungen zu reagieren. Bei der Analyse des zeitlichen Auftretens der häufigsten Nebenwirkungen wird nur der Beginn der Nebenwirkungen berücksichtigt, da die Dauer der Nebenwirkungen nicht bei allen Nebenwirkungen in unserem Patientenkollektiv vollständig dokumentiert wurde. Bei

den Nebenwirkungen Diarrhoe, Fieber und Fatigue zeigt sich die höchste Nebenwirkungsrate innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen. Die Nebenwirkung Fieber tritt häufig zu Behandlungsbeginn innerhalb der ersten 4 Wochen auf und kann im Verlauf der Behandlung rezidivieren (103, 104). Die hohe Nebenwirkungsrate bei Fatigue zu Behandlungsbeginn könnte eine Folge der bereits erfolgten Therapien des malignen Melanoms sein. In unserem Patientenkollektiv erhalten 13 (27,1 %) Patienten eine Immuntherapie und 7 (14,6 %) Patienten eine Radiatio vor der Behandlung mit den BRAF- und MEK-Inhibitoren. Im Vergleich dazu wird in der klinischen Zulassungsstudie von Encorafenib und Binimetinib bei 40 % der Patienten eine Immuntherapie (Ipilimumab, Anti-PD1-Inhibitor, Interferon und Interleukine) vor der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren durchgeführt (10). Bei der GPT-Erhöhung wird ein Peak nach 4 Wochen verzeichnet. GPT- Erhöhungen sind eine häufige Nebenwirkung unter der zielgerichteten Therapie (86). Bei den Nebenwirkungen Arthralgie, Exanthem und Kreatinkinaseerhöhungen zeigt sich kein Trend beim zeitlichen Verlauf der Nebenwirkungen. Dennoch wird aufgrund von Kreatinkinaseerhöhungen bei 5 (12,8 %) Patienten in unserem Patientenkollektiv eine Therapieunterbrechungen durchgeführt und 2 (5,1 %) Patienten brechen die Therapie ab. Die Kreatinkinaseerhöhungen gehören zu den häufigen Nebenwirkungen der zielgerichteten Therapien und werden als Klasseneffekt den MEK-Inhibitoren zugeordnet. In seltenen Fällen wird bei Patienten in Zusammenhang mit einer Kreatinkinaseerhöhung eine Rhabdomyolyse beobachtet (105). Meistens sind die laborchemischen Nebenwirkungen asymptomatisch und bedürfen jedoch einer regelmäßigen Laborkontrolle, um rechtzeitig zu intervenieren und einen Therapieabbruch zu vermeiden. Deswegen wird eine engmaschige Laborkontrolle bestimmter Laborparameter wie beispielsweise Blutbild, Elektrolyte, Kreatinkinase und Transaminasen empfohlen (19, 104).

Zu Behandlungsbeginn zeigt sich in der zeitlichen Analyse der Nebenwirkungen in der klinischen Zulassungsstudie eine Kumulation der Nebenwirkungen von Vemurafenib und Cobimetinib insbesondere in den ersten beiden Behandlungsmonaten. Die Nebenwirkungsfrequenz ist zu Behandlungsbeginn bei Fieber, Diarrhoe, Kreatinkinaseerhöhung und Photosensitivität am höchsten. Mit Ausnahme der Photosensitivität sind die genannten Nebenwirkungen in der weiteren Behandlung rückläufig (104). In der klinischen Zulassungsstudie von Encorafenib und Binimetinib

wird der zeitliche Verlauf der Nebenwirkungen nur selektiv anhand von bestimmten Nebenwirkungen dargestellt. Hierbei zeigt sich eine abfallende Nebenwirkungsrate im Behandlungsverlauf für die seröse Retinopathie und die Transaminasenerhöhungen. Die Nebenwirkungsrate von Fieber und Exanthem hat eine undulierende Rate über den gesamten Therapieverlauf und die Nebenwirkungsrate variiert zwischen 2-5 % (58). Eine Limitation dieser Auswertung ist, dass das zeitliche Auftreten der Nebenwirkungen in den klinischen Zulassungsstudie mittels unterschiedlichen Zeitkriterien erfolgt und die Vergleichbarkeit dadurch eingeschränkt ist. Bisher stehen wenige Analysen des zeitlichen Verlaufs der Nebenwirkungen unter der zielgerichteten Therapie zur Verfügung. Es sind weitere umfassende Analysen für eine bessere Einschätzung des zeitlichen Auftretens der Nebenwirkungen notwendig, um das Management der Nebenwirkungen zukünftig weiter anzupassen und zu optimieren.

In Bezug auf das Management der Nebenwirkungen wird untersucht, welche medizinische Behandlung der Nebenwirkungen erfolgt und welche Nebenwirkungen zu einer Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion führen. In unserem Patientenkollektiv wird bei 21 (43,7 %) Patienten eine Therapieunterbrechung und bei 12 (25 %) Patienten eine Dosisreduktion bei Fortführung der Therapie berichtet. Diese Werte sind vergleichbar mit den klinischen Zulassungsstudien, in denen bei 47-55 % der Patienten eine Dosismodifikation erfolgt (10, 95, 104). Die hohe Anzahl der Therapieunterbrechungen in unserem Patientenkollektiv veranschaulicht, dass etwa bei jedem zweiten Patienten eine Therapieunterbrechung aufgrund von nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen im Behandlungsverlauf notwendig ist. Eine Therapieunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen ist ein häufiges Ereignis während der Behandlung und es ist wichtig den Patienten im Vorhinein darüber aufzuklären und darauf vorzubereiten. In der Studie von Hopkins *et al.* wird nachgewiesen, dass für die Patienten keine Nachteile durch Therapieunterbrechungen innerhalb der ersten 28 Tage nach Behandlungsbeginn in Bezug auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben entstehen (106). Therapieunterbrechungen können somit dazu beitragen die Verträglichkeit der Behandlung zu erhöhen. Außerdem zeigt die Auswertung der Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen unseres Patientenkollektivs, dass die Nebenwirkungen häufig durch eine Therapieunterbrechung remittieren, aber bei einem Viertel der Patienten eine Dosisreduktion erforderlich ist. Eine medikamentöse Behandlung der

Nebenwirkungen, die im Behandlungsverlauf auftreten, ist nur in wenigen Fällen notwendig. Jedoch erfolgen die meisten Dosisreduktionen bei unseren Patienten bei der Nebenwirkung Fieber und gleichzeitig wird Fieber in der Regel symptomatisch mit antipyretischer Medikation wie Paracetamol oder NSAR behandelt. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann der niederschwellige Einsatz von Paracetamol oder NSAR beim Einsetzen von Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) das Auftreten von Fieber von Grad 3-4 nach den CTCAE-Kriterien, die Hospitalisierungsrate und die Therapieunterbrechungen aufgrund der Nebenwirkung Fieber senken (107). Zukünftig könnte bei rekurrenten Fieber zusätzlich als Behandlungsoption der kurzzeitige Einsatz von Corticosteroiden diskutiert werden, um das Fieber dauerhaft zu senken (19, 108). In der klinischen Praxis sollte der Einsatz von Corticosteroiden bei Patienten mit malignem Melanom abgewogen werden, da die immunsuppressive Wirkung auch die Tumorabwehr einschränken kann.

Die Analyse des Nebenwirkungsprofils veranschaulicht, dass die meisten Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie als mild zu bewerten sind (77 % Grad 1-2 nach den CTCAE-Kriterien) und eine Remission der Nebenwirkungen häufig nach einer Therapieunterbrechung eintritt. Nach derzeitigem Kenntnisstand existieren keine einheitlichen Therapieempfehlungen bezüglich der Behandlung der Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie von BRAF- und MEK-Inhibitoren. In den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffgruppen werden Dosisreduktion und/oder Therapieunterbrechung bei nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen von Grad 1-2 oder Nebenwirkungen von Grad 3-4 nach den CTCAE-Kriterien empfohlen. Bei mehrmaligem Auftreten von Nebenwirkungen des Grades 3 oder erstmalig Grad 4 wird ein Therapieabbruch empfohlen. In der Literatur wird eine medikamentöse Behandlung bei Nebenwirkungen von Grad 1-2 und die zusätzliche Konsultation eines Facharztes bei Nebenwirkungen von Grad 3-4 empfohlen (19). Die medikamentöse Behandlung dient vor allem der Symptomlinderung. Es werden bei Arthralgien NSAR, bei Nausea und Emesis Antiemetika und beim Exanthem lokale Corticosteroide oder lokale Antibiotika zur Behandlung empfohlen (109, 110). In diesem Patientenkollektiv wird bei wenigen Patienten eine medikamentöse Behandlung beschrieben. Diese erfolgt entsprechend den oben genannten Empfehlungen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die medikamentöse Behandlung nicht vollständig dokumentiert wurde oder die

Patienten zuweilen von Ihrem Hausarzt behandelt wurden und diese Behandlung nicht erfasst wurde.

In der Literatur werden Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib mit 15,7 %, bei Vemurafenib und Cobimetinib von 15 % und bei Encorafenib und Binimetinib von 12,5 % angegeben (19, 104, 111). In unserem Patientenkollektiv beenden 10 (20,8 %) Patienten die Therapie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen. Für Dabrafenib und Trametinib werden in der Literatur als häufigste Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen, Fieber, GPT-Erhöhungen und reduzierte linksventrikuläre Funktion angegeben (9). In unserem Patientenkollektiv führen folgende Nebenwirkungen der Wirkstoffgruppe Dabrafenib und Trametinib zum Behandlungsabbruch: Kreatinkinaseerhöhung bei 2 Patienten, eine akut toxische Hepatitis, eine HLH, der Verdacht auf ein medikamenteninduziertes Makulaödem und eine MEK-Inhibitor assoziierte Pneumonitis. Die höheren Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen in unserem Patientenkollektiv können nicht hinreichend mit den Abbruchraten von den klinischen Zulassungsstudien verglichen werden, da die Patientenzahl in unserem Patientenkollektiv deutlich niedriger war und die Vergleichbarkeit somit eingeschränkt ist.

Einige der genannten Nebenwirkungen stehen im direkten Zusammenhang mit der zielgerichteten Therapie. Das Makulaödem gehört zum Formenkreis des SND (engl. serous neuroretinal detachment), was eine typische Nebenwirkung von BRAF- und MEK-Inhibitoren ist. Die SND äußert sich in Form von verschwommenem Sehen, vermindertem Sehvermögen, Dyschromatopsie und Photophobie. Diese Nebenwirkungen entwickeln sich innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn. In den meisten Fällen tritt die SND nur vorübergehend auf, jedoch sind Langzeitergebnisse noch ausstehend (112). Eine weitere Nebenwirkung der MEK-Inhibitoren ist die Pneumonitis, die sich durch Husten und Dyspnoe äußert. Beim Auftreten einer MEK-assoziierten Pneumonitis wird ein umgehender Therapieabbruch des MEK-Inhibitors und eine Behandlung mit Corticosteroiden empfohlen. Die MEK-assoziierte Pneumonitis ist eine sehr seltene Nebenwirkung in diesem Patientenkollektiv wie auch in den klinischen Zulassungsstudien (19). Die Kreatinkinaseerhöhungen gehören auch zu den MEK-Inhibitor assoziierten Nebenwirkungen, die in unserem Patientenkollektiv auftreten (19). Die BRAF- oder

MEK-assoziierten Nebenwirkungen werden in unserem Patientenkollektiv bei wenigen Patienten beobachtet. Für die klinische Praxis ist es wichtig, diese Nebenwirkungen bei den Folgeuntersuchungen (klinische Untersuchung, Labor, ophthalmologische Untersuchung) zu erfassen und entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung zu intervenieren. Für die akut toxische Hepatitis, die in diesem Patientenkollektiv auftritt, gibt es derzeit keine Hinweise in den klinischen Zulassungsstudien. Bei dem Patienten mit einer akut toxischen Hepatitis wird parallel zur zielgerichteten Therapie, eine Behandlung mit Methotrexat und Prednisolon bei eosinophiler Fasziitis durchgeführt. Methotrexat ist lebertoxisch und die parallele Anwendung zur zielgerichteten Therapie kann der Auslöser für die akut toxische Hepatitis sein. Dieses Ereignis veranschaulicht, wie wichtig die Prüfung der Komedikation von Patienten ist. Bei neueren Therapieformen ist immer Vorsicht geboten, ob eine Komedikation fortgeführt werden kann, da langjährige klinische Erfahrungen fehlen. Es ist somit umso wichtiger Patienten mit einer kritischen Komedikation engmaschig zu kontrollieren. Zudem wird in unserem Patientenkollektiv bei einem Patienten eine HLH diagnostiziert. Bei der HLH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, die vereinzelt in Zusammenhang mit BRAF- und MEK-Inhibitoren beschrieben wird (113, 114). Die Pathogenese der HLH ist noch nicht vollständig erforscht. Es wird zwischen der primären Form, die familiär bedingt ist und der sekundären Form, die durch Tumor- oder Autoimmunerkrankungen ausgelöst werden kann, unterschieden. Der Auslöser für die HLH bei dem Patienten in unserem Patientenkollektiv kann die Vorbehandlung mit CTLA4- und Anti-PD1-Antikörpern sein oder die Tumorerkrankung selbst. In Bezug auf die seltenen Nebenwirkungen in unserem Patientenkollektiv ist es wichtig die klinischen Behandler dementsprechend zu schulen und regelmäßig Folgeuntersuchungen durchzuführen, um rechtzeitig die Nebenwirkungen zu erkennen und behandeln zu können.

Die Fragestellung, ob die Behandlung mit zielgerichteten Therapien zu einer Verschlechterung bestehender Vorerkrankungen führt, kann in dieser Untersuchung nicht hinreichend beantwortet werden. Die Hypothese, dass Patienten beispielsweise mit kardiovaskulären, muskuloskelettalen oder okulären Vorerkrankungen häufiger in diesen Bereichen Nebenwirkungen entwickeln, kann nicht bestätigt werden. Die Anzahl der Patienten mit Vorerkrankung war in diesem Patientenkollektiv sehr klein und es wird keine erhöhte Nebenwirkungsrate bezüglich der Vorerkrankungen

festgestellt. Es kann auch keine Risikogruppe identifiziert werden, für die die zielgerichtete Therapie ungeeignet ist.

Im klinischen Praxisalltag besteht weiterhin die Herausforderung das Therapieansprechen zügig nach Behandlungsbeginn beurteilen zu können. Es werden Parameter identifiziert wie Metastasierung in weniger als 3 Organen und ein LDH-Wert oberhalb des Referenzwertes, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind (88, 115). Diese sind nicht besonders spezifisch, da diese Parameter sowohl für die Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms mit zielgerichteten Therapien als auch die Checkpoint-Inhibitoren gelten. In der Literatur gibt es erste Untersuchungen, dass das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen unter der zielgerichteten Therapie mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert ist. Sofern sich dies in weiteren klinischen Studien bestätigt, könnten bestimmte Nebenwirkungen zukünftig als Surrogatparameter für das Therapieansprechen dienen. Eine Studie von Kähler *et al.* zeigt, dass Patienten, die unter der Behandlung mit Vemurafenib und Cobimetinib ein Exanthem innerhalb der ersten 6 Wochen entwickeln, eine höhere Ansprechrate von 66 % im Vergleich zu 54,3 % bei Patienten ohne Exanthem aufweisen. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt bei Patienten mit Exanthem 9,7 Monate versus 5,6 Monate und auch das Gesamtüberleben ist signifikant verlängert. Insbesondere bei Patienten mit einem milden Exanthem von Grad 1-2 nach den CTCAE-Kriterien wird ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben beschrieben, im Vergleich zu den Patienten mit einem Exanthem von Grad 3-4 nach den CTCAE-Kriterien oder ohne ein Exanthem (116). Auch für andere kutane Nebenwirkungen wie Vitiligo und Panniculitis wird ein signifikanter Zusammenhang mit dem Therapieansprechen berichtet. Die Studie von Consoli *et al.* zeigt, dass das Auftreten von immunassoziierten Hautläsionen wie Panniculitis und Vitiligo unter der Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib mit einer höheren Ansprechrate von 83 % assoziiert ist. Im Vergleich dazu beträgt die Ansprechrate 25 % bei Patienten ohne die genannten Nebenwirkungen (117). Diese Nebenwirkungen zählen zu den seltenen Nebenwirkungen der BRAF- und MEK-Inhibitoren. Aufgrund der niedrigen Nebenwirkungsrate eignen sich die genannten Nebenwirkungen nicht als Surrogatparameter zur Beurteilung des Therapieansprechens.

In diesem Patientenkollektiv kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und dem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen mittels Chi-Quadrat-Test nachgewiesen werden. Im Vergleich zu der Studie von Kähler *et al* ist die Patientenanzahl in unserem Patientenkollektiv deutlich niedriger. Die Unterschiede zwischen dem Auftreten der untersuchten Nebenwirkung und dem Nichtauftreten dieser Nebenwirkung sind zu klein, um mögliche Effekte nachweisen zu können. Es sind weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven notwendig, um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und Therapieansprechen besteht. Für die Bewertung dieser Ergebnisse ist die Berücksichtigung des Survivorship Bias entscheidend. Der Survivorship Bias ist ein Phänomen der kognitiven Verzerrung. Dies bedeutet, dass für die Auswertung vorrangig Patienten mit erfolgreichen Behandlungen berücksichtigt werden, so dass beispielsweise die Erfolgsaussichten einer Behandlung systematisch überschätzt werden (118). In Bezug auf diese Analyse bedeutet das, dass Patienten, die innerhalb der ersten acht Wochen der Behandlung versterben oder deren Behandlungszeitraum kürzer als acht Wochen ist, nicht für die Auswertung berücksichtigt werden. Der Grund dafür ist, dass diese Patienten möglicherweise nicht genügend Zeit haben Nebenwirkungen zu entwickeln.

In der Überlebenszeitanalyse nach der Methode von Kaplan und Meier wird bei keiner der untersuchten Nebenwirkungen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens festgestellt. Für diese Analyse werden die Patienten eingeschlossen, die mindestens 8 Wochen eine Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren durchführen und diesen Zeitraum überleben. Eine Limitation bei der Auswertung des Gesamtüberlebens ist, dass der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten unterschiedlich lang ist. Zudem erhalten 72,9 % unserer Patienten eine nachfolgende Therapie, die möglicherweise Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hat.

Abschließend wird das Outcome der Patienten in Hinblick auf Unterschiede zu den klinischen Zulassungsstudien untersucht. Die Ansprechrate (Teil- oder Komplettremission in Anlehnung an die RECIST-Kriterien) von 60,4 % in unserem Patientenkollektiv ist niedriger als in den klinischen Zulassungsstudien. In den klinischen Zulassungsstudien wird unter der Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib Ansprechraten von 69 % und bei Vemurafenib und Cobimetinib von 68 %

erreicht (17, 86). Ein Grund für die niedrigere Ansprechrate in unserem Patientenkollektiv könnte die zerebrale Metastasierung bei 23 (47,9 %) Patienten sein, da diese Patienten generell eine niedrigere Ansprechrate haben. In der Combi-MB Studie wird eine Ansprechrate von 44-59 % bei Patienten mit zerebraler Metastasierung beschrieben (119). In dieser Real World Analyse sind Patienten mit zerebraler Metastasierung eingeschlossen, da auch diese Patienten in der klinischen Praxis einen Therapiewunsch haben. Es ist wichtig die Verträglichkeit und das Outcome der Patienten mit zerebraler Metastasierung abzubilden, um zukünftig differenzierte Therapieentscheidungen für diese Patienten treffen zu können. In unserem Patientenkollektiv ist neben der Ansprechrate auch das mediane progressionsfreie Überleben mit 8 Monaten niedriger als in den klinischen Zulassungsstudien, in denen das mediane progressionsfreie Überleben 11-14,9 Monate beträgt (9, 10). Das mediane Gesamtüberleben von 32 Monaten ist hingegen vergleichbar mit den klinischen Zulassungsstudien. In den klinischen Zulassungsstudien wird ein medianes Gesamtüberleben von 22-33,6 Monaten bei den 3 Wirkstoffgruppen erreicht (9, 10). Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens ist zu beachten, dass die Patienten in unserem Patientenkollektiv sowie auch in den klinischen Zulassungsstudien im Nachbeobachtungszeitraum weitere Therapien erhalten. Zu den nachfolgenden Therapien zählen unter anderem eine Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren, eine Behandlung mit einer anderen Wirkstoffgruppe der zielgerichteten Therapie oder eine Radiatio. Diese Behandlungen können zu einem Tumorrückgang und einer Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten beitragen. In den klinischen Zulassungsstudien von Dabrafenib und Trametinib wird bei 54 % der Patienten, bei Vemurafenib und Cobimetinib bei 53 % der Patienten und bei Encorafenib und Binimetinib bei 80 % der Patienten eine nachfolgende Therapie durchgeführt (9, 10). In unserem Patientenkollektiv erfolgt bei 72,9 % der Patienten eine nachfolgende Therapie. Der Anteil der Patienten, die in unserem Patientenkollektiv eine nachfolgende Therapie erhalten, ist vergleichbar mit den klinischen Zulassungsstudien. Es ist beachtlich, dass ein vergleichbares Gesamtüberleben in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien erreicht wird, da ein hoher Anteil der Patienten eine zerebrale Metastasierung und weitere schlechte prognostische Marker wie hohe LDH-Werte, multiple Metastasen und hohen ECOG-Status aufweisen. Einschränkend ist zu

erwähnen, dass das untersuchte Patientenkollektiv eine niedrigere Patientenzahl im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien aufweist und die Repräsentativität der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Nach derzeitigem Kenntnisstand treten bei der Behandlung des malignen Melanoms mit BRAF- und MEK-Inhibitoren nach 11-14,9 Monaten vermehrt Rezidive auf und dies wird auf die limitierte Wirkung der BRAF- und MEK-Inhibitoren zurückgeführt. In mehreren klinischen Studien werden Resistenzentwicklung der Tumorzellen beschrieben, die auf einer Reaktivierung des MAPK-Signalwegs beruhen (120, 121). Zu den Mechanismen, die eine Reaktivierung initiieren, gehören die Amplifikation, Mutation der Signalmoleküle des MAPK-Signalwegs sowie die Aktivierung von Umgehungssignalwegen. Die häufigsten beschriebenen Resistenzmechanismen im MAPK-Signalweg sind die Mutation des MEK-Proteins, im PI3K-Signalweg die Mutation PIK3CA, AKT1 und der Funktionsverlust von NF1, dass die Funktion von RAS reguliert. Die Resistenzen sind sehr heterogen in den Tumorzellen verteilt und es können mehrere Mutationen in einer Tumorzelle auftreten (122, 123). Dies spricht dafür, zukünftig bei der Behandlung des malignen Melanoms mehrere Inhibitoren mit unterschiedlichen Angriffspunkten gleichzeitig einzusetzen. Es gibt erste klinische Studien, die untersuchen, ob die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren mit einem Anti-PD1-Antikörper zu einem verlängerten Therapieansprechen führt (124). Die Langzeitergebnisse der Studien sind noch ausstehend.

Nach Progress unter der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren gibt es zum derzeitigen Zeitpunkt noch keine Empfehlungen, welche nachfolgende Therapie angewendet werden sollte. Von der Kombination von Inhibitoren mit unterschiedlichen Angriffspunkten erhofft man sich synergistische Effekte bezüglich der Antitumoraktivität beim malignen Melanom (11). Im Folgenden wird untersucht, welche nachfolgende Therapie nach Progress unter der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren durchgeführt werden. Insgesamt nehmen 35 (72,9 %) Patienten eine nachfolgende Therapie in Anspruch, während bei 13 (27,1 %) Patienten keine weitere Therapie erfolgt. Zu den nachfolgenden Therapien gehört die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren, die Anwendung einer anderen Wirkstoffgruppe der zielgerichteten Therapien und die Radiotherapie des Cerebrums. Ein Therapiewechsel könnte zu einer neuen Effektivität führen, da die verschiedenen Therapeutika unterschiedliche zelluläre Angriffspunkte nutzen. Als nachfolgende Therapie wird am

häufigsten eine Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren (22 (45,8 %) Patienten) durchgeführt. Für die zielgerichteten Therapien werden verschiedene immunmodulatorische Effekte beschrieben und synergistische Effekte in Bezug auf Antitumoraktivität bei einer anschließenden Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren postuliert (125). Ein weiterer Grund für den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren nach Behandlungsende ist das langanhaltende Therapieansprechen, dass diese in klinischen Studien zeigen. Mit den Anti-PD1-Antikörper Nivolumab kann bei Patienten mit einem nicht resektablen malignen Melanom ein medianes Gesamtüberleben von 37,5 Monate und 32,7 Monate unter der Anwendung von Pembrolizumab erzielt werden (8, 75). Mit der Kombinationstherapie aus Anti-PD1- und CTLA4-Antikörpern kann bei Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom ein medianes Gesamtüberleben von über 60 Monaten im Vergleich zu 36,9 Monaten bei der Anwendung von Nivolumab und 19,9 Monaten bei der Anwendung von Ipilimumab erreicht werden (61). Nach derzeitigem Kenntnisstand werden in klinischen Studien jedoch bisher nur mäßige Erfolge bei Patienten mit BRAF-Mutation und einem Progress unter der zielgerichteten Therapie und einer anschließenden Behandlung mit dem Anti-PD1- Antikörper Pembrolizumab berichtet (126). Bei 4 (8,3 %) Patienten wird die Rechallenge als nachfolgende Therapie gewählt. Hierbei wird erneut ein Medikament aus der Wirkstoffgruppe von BRAF- und MEK-Inhibitoren nach einem variablen Zeitintervall wieder eingesetzt, unter dem der Patient bereits einen Progress entwickelt hatte. Auf molekularbiologischer Ebene besteht die Hypothese, dass die Tumorzellen die verlorene Sensitivität gegenüber den BRAF- und MEK-Inhibitoren wieder erlangen können. Das Therapiekonzept der Rechallenge zeigt in klinischen Studien erste Erfolge (127). In unserem Patientenkollektiv war die Patientenzahl zu klein und die Behandlungsdauer zu kurz, um den Behandlungserfolg beurteilen zu können. Es ist wichtig den Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom nach Progress unter der zielgerichteten Therapie und weiter bestehenden Behandlungswunsch eine weitere Therapie anbieten zu können.

Ausblick

Diese systematische Untersuchung stellt die gute Verträglichkeit der zielgerichteten Therapien bei Patienten mit nicht resektablen malignen Melanom in der klinischen Praxis dar. Im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien ist die

Nebenwirkungsrate insgesamt niedriger und die meisten Nebenwirkungen sind mild (Grad 1-2 nach den CTCAE-Kriterien). In der klinischen Praxis zeigt sich, dass nicht alle Nebenwirkungen, die in den klinischen Zulassungsstudien erfasst werden, eine Alltagsrelevanz für den Patienten haben. Die hohe Nebenwirkungsrate in den klinischen Zulassungsstudien spiegelt sich nicht in der klinischen Praxis wider. Es treten selten schwere Nebenwirkungen in der klinischen Praxis auf. In seltenen Fällen können schwere Nebenwirkungen lebensbedrohlich für den Patienten sein, wie beispielsweise eine HLH. Deswegen ist es wichtig in der klinischen Praxis regelmäßig Folgeuntersuchungen durchzuführen, um rechtzeitig die Nebenwirkungen zu erkennen und behandeln zu können. Neben der klinischen Untersuchung ist es notwendig regelmäßig Laboruntersuchungen durchzuführen, um frühzeitig Nebenwirkungen wie eine akut toxische Hepatitis zu erfassen, die erst im späteren Krankheitsstadium eine klinische Symptomatik verursacht. In der klinischen Praxis sollte eine strukturierte Erfassung der Nebenwirkungen erfolgen, insbesondere sollten Hinweise auf potenzielle schwere Nebenwirkungen vom klinischen Behandler explizit erfragt werden. Hierbei gilt es ein Maß zu finden, was einer klinisch praktikablen Erfassung der Nebenwirkungen entspricht und gleichzeitig eine sichere Patientenversorgung ermöglicht. In der klinischen Praxis besteht weiterhin die Herausforderung, dass Therapieansprechen nach Behandlungsbeginn schnell beurteilen zu können. In dieser Untersuchung kann kein Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen insbesondere Exanthemen im Vergleich zu Kähler *et al.* nachgewiesen werden (116). Zudem ist das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen nicht mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben oder Gesamtüberleben assoziiert. Es ist durch weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven festzustellen, ob zukünftig mit Hilfe von spezifischeren prognostischen Markern, eine effektive Therapie mit einem anhaltenden Therapieansprechen für Patienten mit nicht resektablen malignem Melanom gewählt werden kann.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist, das Nebenwirkungsprofil von BRAF- und MEK-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom aus der „Real World“ Situation mit dem Nebenwirkungsprofil unter Studienbedingungen systematisch zu vergleichen. Anhand dieses Vergleiches sollen Rückschlüsse auf die Behandlung in der klinischen Routine in Bezug auf die Schwere der Nebenwirkungen, das zeitliche Auftreten und auf das Management der Nebenwirkungen gezogen werden. Als weiterer Aspekt wird untersucht, ob das Auftreten von bestimmten Nebenwirkungen mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert ist, um anhand dessen Surrogatparameter abzuleiten, die eine Beurteilung des Therapieansprechens schnell nach Behandlungsbeginn ermöglichen. Zudem wird geprüft, ob das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben verbunden ist.

Die systematischen Untersuchungen wird mittels der erhobenen Daten am Hautkrebszentrum Rhein-Main im Untersuchungszeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2019 im Vergleich mit den publizierten Daten der klinischen Zulassungsstudien durchgeführt. Hierfür werden die Patientenkollektive anhand unterschiedlicher Kriterien hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenübergestellt und unter Anwendung verschiedener statistischer Methodiken ausgewertet.

Der Vergleich des Nebenwirkungsprofils ergibt, dass die Nebenwirkungsrate in der „Real World“ Situation insgesamt niedriger ist als unter Studienbedingungen mit Ausnahme der Nebenwirkungen Fatigue, Transaminasen- und Kreatinkinaseerhöhungen. Insbesondere schwere Nebenwirkungen des Grades 3-4 nach den CTCAE-Kriterien werden deutlich weniger beobachtet. Weiter ist zu erwähnen, dass die zielgerichtete Therapie insbesondere auch bei den Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eine gute Verträglichkeit verzeichnet. Bei der Auswertung des zeitlichen Auftretens der Nebenwirkungen zeigt sich eine Kumulation der Nebenwirkungen in den ersten 8 Wochen nach Behandlungsbeginn sowohl in unserem Patientenkollektiv als auch in den klinischen Zulassungsstudien. Beim Management der Nebenwirkungen ist in den meisten Fällen eine Therapieunterbrechung bis zum Abklingen der Nebenwirkungen ausreichend, und nur bei wenigen Nebenwirkungen bedarf es einer medikamentösen Behandlung. Es erfolgt

eine suffiziente Behandlung der Nebenwirkungen und die klinischen Behandler sind geschult auch seltene Nebenwirkungen wie beispielsweise eine HLH rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. In Bezug auf die Vorerkrankungen kann nicht nachgewiesen werden, dass sich bestehende Vorerkrankungen unter der Behandlung mit zielgerichteten Therapien verschlechtern. Diese Untersuchung veranschaulicht, dass bereits eine sichere Anwendung der zielgerichteten Therapien in der klinischen Praxis erfolgt.

Bei der Analyse des Therapieansprechens in unserem Patientenkollektiv wird kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen und dem Therapieansprechen nachgewiesen. Damit können keine Surrogatparameter identifiziert werden, um das Therapieansprechen auf die zielgerichteten Therapien schnell nach Behandlungsbeginn beurteilen zu können. Auch in den Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan Meier Methode zum progressionsfreien Überleben oder Gesamtüberleben zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil beim Auftreten der untersuchten Nebenwirkung.

Insgesamt stellt diese „Real World“ Analyse die gute Verträglichkeit und sichere Anwendung der zielgerichteten Therapien bei Patienten mit nicht resektablen malignem Melanom dar. Damit bestätigt sich nicht die hohe Nebenwirkungsrate der klinischen Zulassungsstudien. Die in der klinischen Praxis erfassten Nebenwirkungen, die eine Alltagsrelevanz für die Patienten haben, sind tolerierbar und bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen ist in der Regel eine Therapieunterbrechung und/oder eine symptomatische Behandlung ausreichend, um die Behandlung fortzuführen. In dieser Untersuchung erwies sich die Anwendung der zielgerichteten Therapien als sicher. Die Erkenntnisse des zeitlichen Auftretens und Managements der Nebenwirkungen können in zukünftigen Aufklärungsgesprächen einbezogen werden, um den Patienten bestmöglich auf die zu erwartenden Nebenwirkungen und deren Behandlung vorzubereiten. Für eine optimale Therapie des nicht resektablen malignen Melanoms ist es erforderlich anhand von weiteren Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven spezifischere prognostische Marker und Surrogatparameter für das Therapieansprechen zu identifizieren, die eine individuelle auf den Patienten angepasste Therapieauswahl ermöglichen.

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
2. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *The Lancet*. 2018;392(10151):971-84.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms 2020 [updated 2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf (abgerufen am: 05.07.2021).
4. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):Cd004835.
5. Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, O'Brien PH, Gillanders WE, Metcalf JS, et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *American journal of surgery*. 2001;181(1):8-11.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2452-9.
7. Zaremba A, Zimmer L, Griewank KG, Ugurel S, Roesch A, Schadendorf D, et al. Malignes Melanom. *Der Onkologe*. 2020;26(8):713-20.
8. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(9):1239-51.
9. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-36.
10. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, 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. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1315-27.
11. Steininger J, Gellrich FF, Schulz A, Westphal D, Beissert S, Meier F. Systemic Therapy of Metastatic Melanoma: On the Road to Cure. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6).
12. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature*. 2007;445(7130):851-7.
13. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAFgene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
14. Tsai J, Lee JT, Wang W, Zhang J, Cho H, Mamo S, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(8):3041-6.
15. Fedorenko IV, Gibney GT, Sondak VK, Smalley KS. Beyond BRAF: where next for melanoma therapy? *British journal of cancer*. 2015;112(2):217-26.
16. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, Sawai A, Getz G, Basso A, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature*. 2006;439(7074):358-62.

17. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
18. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-88.
19. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO open.* 2019;4(3):e000491.
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs 2021 [Available from: [tps://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/](https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/) (abgerufen am: 08.07.2021)]
21. Price HN, Schaffer JV. Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies. *Clinics in dermatology.* 2010;28(3):293-302.
22. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2005;41(1):45-60.
23. Armstrong BK, Kricke A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology.* 2001;63(1-3):8-18.
24. Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, et al. Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *Journal of clinical epidemiology.* 2002;55(11):1075-81.
25. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Greenman CD, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature.* 2010;463(7278):191-6.
26. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *International journal of dermatology.* 2010;49(4):362-76.
27. Hansson J. Familial cutaneous melanoma. *Advances in experimental medicine and biology.* 2010;685:134-45.
28. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, Liu Q, Gruis NA, Ding W, et al. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nature genetics.* 1994;8(1):23-6.
29. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nature genetics.* 1994;8(1):15-21.
30. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *The Journal of investigative dermatology.* 1994;102(5):700-5.
31. Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang YM, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer.* 2009;124(4):937-44.
32. Riedmiller-Schraven A-L, Hamm H, Goebeler M. Maligne Hauttumoren. In: Goebeler M, Hamm H, editors. *Basiswissen Dermatologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 229-52.
33. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(36):6199-206.

34. Wittekind C. TNM Klassifikation Maligner Tumoren : Korrigierter Nachdruck 2020 Mit Allen Ergänzungen der UICC Aus Den Jahren 2017 Bis 2019. Newark, GERMANY: John Wiley & Sons, Incorporated; 2020.
35. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 2016. 245-54 p.
36. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(6):472-92.
37. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. Surgery. 2001;130(2):151-6.
38. Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Völker B, Jung K, et al. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. Int J Cancer. 2011;129(6):1435-42.
39. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(2):129-42.
40. Schlamann M, Loquai C, Goericke S, Forsting M, Wanke I. [Cerebral MRI in neurological asymptomatic patients with malignant melanoma]. Rofo. 2008;180(2):143-7.
41. Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T, et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. Nuclear medicine communications. 1999;20(3):255-61.
42. Kuan AK, Jackson FI, Hanson J. Multimodality detection of metastatic melanoma. Journal of the Royal Society of Medicine. 1988;81(10):579-82.
43. Davila D, Antoniou A, Chaudhry MA. Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy. Seminars in nuclear medicine. 2015;45(1):3-15.
44. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet (London, England). 1998;351(9120):1905-10.
45. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(4):1425-9.
46. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2022;399(10336):1718-29.
47. Novartis Europharm Limited. Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, Tafinlar® 75 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2021) URL zum PDF. 2021.
48. Merck Sharp & Dohme B.V. Keytruda; INN-pembrolizumab (Stand: März 2020) URL zum PDF. 2020.

49. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Oktober 2022) URL zum PDF. 2022.
50. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
51. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-801.
52. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;38(33):3925-36.
53. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-35.
54. Amgen Europe B.V. Imlygic® 106 / 108 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung (Stand: Oktober 2022) URL zum PDF. 2022.
55. Pierre Fabre Medicament. Braftovi, INN-encorafenib (Stand: August 2019) URL zum PDF. 2019.
56. Roche Registration GmbH. Cotellic, INN-cobimetinib (Stand: Juni 2020) URL zum PDF. 2020.
57. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Oktober 2022) URL zum PDF. 2022.
58. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *European Journal of Cancer.* 2020;126:33-44.
59. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(9):1248-60.
60. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
61. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(16):1535-46.
62. Liu BL, Robinson M, Han ZQ, Branston RH, English C, Reay P, et al. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties. *Gene therapy.* 2003;10(4):292-303.
63. Kaufman HL, Ruby CE, Hughes T, Slingsluff CL, Jr. Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2014;2:11.
64. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(25):2780-8.

65. Byrne CM, Thompson JF, Johnston H, Hersey P, Quinn MJ, Michael Hughes T, et al. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res.* 2005;15(1):45-51.
66. Gaudy C, Richard MA, Folchetti G, Bonerandi JJ, Grob JJ. Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2006;10(3):115-21.
67. Sersa G, Stabuc B, Cemazar M, Miklavcic D, Rudolf Z. Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2000;6(3):863-7.
68. Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Meier F, Bauer J, et al. Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up. *Cancer immunology, immunotherapy : CII.* 2011;60(4):487-93.
69. Daponte A, Signoriello S, Maiorino L, Massidda B, Simeone E, Grimaldi AM, et al. Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon- α in advanced malignant melanoma. *Journal of translational medicine.* 2013;11:38.
70. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2004;22(6):1118-25.
71. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000;18(22):3782-93.
72. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 2004;351(10):998-1012.
73. Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2017;83:247-57.
74. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *The Lancet Oncology.* 2003;4(12):748-59.
75. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA oncology.* 2019;5(2):187-94.
76. Pietschke K, Lomberg D, Eigentler TK, Leiter U. Molekulargenetische Diagnostik – zielgerichtete Therapie des malignen Melanoms. *Der Onkologe.* 2018;24(6):472-7.
77. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine reviews.* 2001;22(2):153-83.
78. Menzies AM, Long GV, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:391-405.
79. Cosgarea I, Ritter C, Becker JC, Schadendorf D, Ugurel S. Update zum klinischen Einsatz von Inhibitoren mutierter Phosphokinasen beim Melanom. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2017;15(9):887-94.

80. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1694-703.
81. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012;380(9839):358-65.
82. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366(8):707-14.
83. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-14.
84. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, Thomas SR, Wardwell L, Johnson LA, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature.* 2010;468(7326):968-72.
85. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.* 2010;468(7326):973-7.
86. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2015;386(9992):444-51.
87. Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Kefford RF, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(33):3697-704.
88. Long GV, Grob J-J, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet Oncology.* 2016;17(12):1743-54.
89. King AJ, Arnone MR, Bleam MR, Moss KG, Yang J, Fedorowicz KE, et al. Dabrafenib; preclinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while BRAF/MEK tool combination reduced skin lesions. *PLoS one.* 2013;8(7):e67583.
90. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(3):316-21.
91. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* 2012;366(3):207-15.
92. Infante JR, Falchook GS, Lawrence DP, Weber JS, Kefford RF, Bendell JC, et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436). *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(18_suppl):CRA8503-CRA.
93. Heidelberg DK. Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2016;v4.03.

94. Layer G, Stahl T, Hoffend J. Bildgebende Beurteilung des Therapieansprechens unter Chemotherapie. *Radiologie up2date*. 2013;13(03):221-39.
95. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):3.
96. Petrelli F, Ardito R, Merelli B, Lonati V, Cabiddu M, Seghezzi S, et al. Prognostic and predictive role of elevated lactate dehydrogenase in patients with melanoma treated with immunotherapy and BRAF inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019;29(1):1-12.
97. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(19):2375-83.
98. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1103-9.
99. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, Posch C, Chong K, Johnston K, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1102-9.e1.
100. Brobeil A, Rapaport D, Wells K, Cruse CW, Glass F, Fenske N, et al. Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Annals of surgical oncology*. 1997;4(1):19-23.
101. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Eberle J, Plewig G, Volkenandt M, Sander CA. Disease progression in patients with thin cutaneous melanomas (tumour thickness < or = 0.75 mm): clinical and epidemiological data from the Tumour Center Munich 1977-98. *The British journal of dermatology*. 2003;149(4):788-93.
102. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
103. Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, Kefford RF, Flaherty K, Weber J, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(2):415-21.
104. Dreno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(5):1137-44.
105. COTELLIC (cobimetinib) Tablets, for Oral Use, (2015).
106. Hopkins AM, Van Dyk M, Rowland A, Sorich MJ. Effect of early adverse events on response and survival outcomes of advanced melanoma patients treated with vemurafenib or vemurafenib plus cobimetinib: A pooled analysis of clinical trial data. *Pigment cell & melanoma research*. 2019;32(4):576-83.
107. Atkinson V, Robert C, Grob JJ, Gogas H, Dutriaux C, Demidov L, et al. Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-APlus. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2022;163:79-87.
108. Atkinson V, Long GV, Menzies AM, McArthur G, Carlino MS, Millward M, et al. Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive

- advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2016;12 Suppl 7:5-12.
109. Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D. BRAF, MEK and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management. *Chin Clin Oncol*. 2014;3(3):29.
110. von Dücker L, Hüning S, Kähler K, Terheyden P, Nashan D. Supportivtherapie und Nebenwirkungsmanagement in der Dermatoonkologie. *Der Hautarzt*. 2019;70(12):975-88.
111. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2019;119:97-106.
112. Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, Frauchiger AL, Dummer R, Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;65:130-8.
113. Dudda M, Mann C, Heinz J, Schmidgen I, Weid F, Kühn M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis of a melanoma patient under BRAF/MEK-inhibitor therapy following anti-PD1 inhibitor treatment: a case report and review to the literature. *Melanoma Research*. 2021;31(1):81-4.
114. Sasaki K, Uehara J, Inuma S, Doi H, Honma M, Toki Y, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with dabrafenib and trametinib combination therapy following pembrolizumab administration for advanced melanoma. *Annals of Oncology*. 2018;29(7):1602-3.
115. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;82:45-55.
116. Kähler KC, Gutzmer R, Meier F, Zimmer L, Heppt M, Gesierich A, et al. Early Exanthema Upon Vemurafenib Plus Cobimetinib Is Associated With a Favorable Treatment Outcome in Metastatic Melanoma: A Retrospective Multicenter DeCOG Study. *Frontiers in oncology*. 2021;11(1749).
117. Consoli F, Manganoni AM, Grisanti S, Petrelli F, Venturini M, Rangoni G, et al. Panniculitis and vitiligo occurring during BRAF and MEK inhibitors combination in advanced melanoma patients: Potential predictive role of treatment efficacy. *PloS one*. 2019;14(4):e0214884.
118. Elston DM. Survivorship bias. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
119. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):863-73.
120. Smith MP, Wellbrock C. Molecular Pathways: Maintaining MAPK Inhibitor Sensitivity by Targeting Nonmutational Tolerance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(24):5966-70.
121. Lito P, Pratilas CA, Joseph EW, Tadi M, Halilovic E, Zubrowski M, et al. Relief of profound feedback inhibition of mitogenic signaling by RAF inhibitors attenuates their activity in BRAFV600E melanomas. *Cancer cell*. 2012;22(5):668-82.
122. Arozarena I, Wellbrock C. Overcoming resistance to BRAF inhibitors. *Annals of translational medicine*. 2017;5(19):387.

123. Menzies AM, Long GV. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):e371-81.
124. Ribas A, Hodi FS, Lawrence DP, Atkinson V, Starodub A, Carlino MS, et al. Pembrolizumab (pembro) in combination with dabrafenib (D) and trametinib (T) for BRAF-mutant advanced melanoma: Phase 1 KEYNOTE-022 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):3014-.
125. Kuske M, Westphal D, Wehner R, Schmitz M, Beisert S, Praetorius C, et al. Immunomodulatory effects of BRAF and MEK inhibitors: Implications for Melanoma therapy. *Pharmacological research*. 2018;136:151-9.
126. Kreft S, Gesierich A, Eigentler T, Franklin C, Valpione S, Ugurel S, et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2019;116:207-15.
127. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D, et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;91:116-24.
128. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. 1949:191-205.

8 Anhang

Die gesamten Nebenwirkungen der Wirkstoffkombination Dabrafenib und Trametinib (n=39)

Nebenwirkung	Anzahl n (%)
Kardiale Nebenwirkungen	
Palpitationen	2 (5,1)
Bigeminus	1 (2,6)
Okuläre Nebenwirkungen	
Verschwommenes Sehen	2 (5,1)
Augentrockenheit	1 (2,6)
Andere Augenerkrankungen	3 (7,7)
Gastrointestinale Nebenwirkungen	
Diarrhoe	11 (28,2)
Übelkeit	9
Erbrechen	3 (7,7)
Magenschmerzen	1 (2,6)
Allgemeine Nebenwirkungen	
Fatigue	15 (38,5)
Fieber	14 (35,9)
Schüttelfrost	4 (10,3)
Extremitätenödem	1 (2,6)
Pulmonale Nebenwirkungen	
Husten	2 (5,1)
Pneumonie	1 (2,6)
MEK-assoziierte Pneumonitis	1 (2,6)
Muskuloskelettale Nebenwirkungen	
Arthralgien	5 (12,8)
Arthritis	1 (2,6)
Myalgie	3 (7,7)
Kutane Nebenwirkungen	
Exanthem	6 (15,4)

Andere kutane Nebenwirkungen	13 (33,3)
Infektionen	
Harnwegsinfekt	1 (2,6)
Unspezifischer Infekt	1 (2,6)
Verschiedene Nebenwirkungen	
Hypertonie	2 (5,1)
Epistaxis	4 (10,3)
Akutes Nierenversagen	1(2,6)
Laborchemische Nebenwirkungen	
GPT-Erhöhungen	17 (43,6)
GOT-Erhöhungen	30 (76,9)
AP-Erhöhungen	23 (59)
GGT-Erhöhungen	20 (51,3)
Anämie	11 (28,2)
Kreatinkinaseerhöhungen	19 (48,7)
Lipaseerhöhungen	6 (15,4)
Hyperurikämie	6 (15,4)
Hypokalzämie	4 (10,3)
Hypokaliämie	5 (12,8)
Hyponatriämie	4 (10,3)

ECOG-Status (128)

Grad	Aktivitätsstatus
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Hautkrebszentrums Rhein-Main für die Unterstützung bei der Datenakquise bedanken.

Ein großes Dankeschön möchte ich an meine Freunde und Familie aussprechen, die mich immer auf meinem Weg unterstützt haben.