

Interview mit Prof. Dr. med. Christoffer Gebhardt, Hamburg-Eppendorf.

26. Juli 2020

Melanom: Zwei adjuvante Therapieintervalle mit Pembrolizumab für eine individuelle Therapie

Prof. Dr. Gebhardt leitet als stellvertretender Klinikdirektor am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf das Hauttumorzentrum und die Experimentelle Dermatologie. Im Interview erläutert er die alternativen Behandlungsintervalle des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab* und geht insbesondere auf die besonderen Gegebenheiten durch die SARS-CoV-2-Pandemie ein.



Prof. Dr. med. Christoffer Gebhardt, Hamburg-Eppendorf

Pembrolizumab kann als Monotherapie in 2 Dosierungsintervallen von entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen in einer 30-Minuten-Infusion gegeben werden. Welche Vorteile bieten die beiden Dosierungsintervalle?

Die Behandlungsintervalle von Pembrolizumab ermöglichen es uns, die Patienten in ihren Bedürfnissen individueller zu unterstützen und ihre Lebensumstände besser zu berücksichtigen. Es handelt sich dabei stets um eine individuelle Entscheidung. In der adjuvanten Monotherapie des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion des Tumors entscheide ich mich eher für eine engmaschige Behandlung, d.h. Pembrolizumab im Intervall alle 3 Wochen, ebenso bei Patienten, die eine enge Betreuung brauchen aufgrund ihres Gesundheitszustands z.B. bei Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Autoimmun-Erkrankungen.

Durch das 6-wöchentliche Therapieintervall hingegen können mehr Freiräume, z.B. für Beruf, Familie oder Urlaubsreisen, geschaffen werden. Patienten mit Komorbiditäten oder weniger Verständnis für die Krankheit lassen sich im 3-wöchentlichen Intervall engmaschiger betreuen. Darüber hinaus kann ein Patient für Laborwertkontrollen aber auch an seinen Hausarzt verwiesen werden, wenn dessen Praxis beispielsweise näher am Wohnort des Patienten gelegen ist.

Wenn der psychische und physische Zustand eines Patienten dies zulassen, bietet die 6-

wöchentliche Gabe sowohl dem Patienten als auch dem behandelnden Arzt konkrete Vorteile. Mit nur 9 Infusionen im Jahr verbringt der Patient so wenig Zeit wie möglich in der Klinik. Auch für uns behandelnde Ärzte ergeben sich Freiräume: Infusionskapazitäten werden geschont.

Im Kontext der aktuellen Herausforderungen, die sich durch SARS-CoV-2 ergeben haben, ist das 6-wöchentliche Behandlungsintervall für uns und die psychisch und physisch dafür geeigneten Patienten ebenso von Vorteil. Dadurch können wir Klinikbesuche und Kontakte mit dem Klinikpersonal auf ein Minimum reduzieren, um Risikopatienten zu schützen und die Ansteckungsgefahr zu verringern. Gleichzeitig können wir so mehr Kapazitäten für Ärzte schaffen, die jetzt für zusätzliche Hygienemaßnahmen oder telefonische Beratung benötigt werden (1).

Je nach Verlauf der Therapie können wir das Dosierungsintervall auch anpassen und den Patienten vom 6-wöchentlichen wieder auf das 3-wöchentliche Intervall einstellen oder auch umgekehrt. Schlussendlich spielt aber der individuelle Wunsch des Patienten nach erfolgter Aufklärung durch uns die größte Rolle.

Wie entscheiden Sie, welcher Melanom-Patient im Stadium III für eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab geeignet ist?

Die S3-Leitlinie empfiehlt seit 2019 bei Melanom-Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D, eine adjuvante Therapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper anzubieten. Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E- oder V600K-Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden (2). Die Entscheidung für eine adjuvante Therapie richtet sich im Einzelfall u.a. nach dem Alter des Patienten und dem Rezidivrisiko entsprechend des Tumorstadiums.

Im Stadium IIIA spielt die Tumorlast im Wächterlymphknoten eine Rolle: Internationale Leitlinien empfehlen eine adjuvante Therapie, wenn die Metastase im betroffenen Lymphknoten einen Mindestdurchmesser von 1 mm hat (3). Neuere Untersuchungen legen jedoch nahe, dass die Tumorlast im Wächterlymphknoten als prognostischer Parameter für das Überleben herangezogen werden kann und dass Patienten auch bereits bei einem Durchmesser von 0,5 mm ein erhöhtes Sterberisiko haben können (4).

Pembrolizumab zeigte in der KEYNOTE-054-Studie Daten zu allen Subklassifikationen des Tumorstadiums III, inklusive dem Stadium IIIA (5). In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, welche 1.019 Patienten mit vollständig reseziertem Stadium IIIA, IIIB oder IIIC Melanom einschloss, konnte das rezidivfreie Überleben (RFS) unter Pembrolizumab (n=514) im Vergleich zu Placebo (n=505) signifikant verbessert und das Risiko für Tod oder ein Rezidiv um 44% gesenkt werden (HR=0,56; 98%-KI: 0,44-0,72; $p < 0,0001$) (6). Ein längeres RFS wurde in allen Stadium-III-Subgruppen unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus beobachtet (5, 7). Dies spricht für eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab – auch bei Patienten im Stadium IIIA, deren Rezidivrisiko nicht unterschätzt werden darf.

Wie gehen Sie in der partizipativen Entscheidungsfindung im Arzt-Patientengespräch vor?

Am Anfang einer Therapiefindung steht die interdisziplinäre Falldiskussion in unserer

dermatoonkologischen Tumorkonferenz. Die konsentierete Empfehlung dieses Tumorboards erörtere ich mit dem Patienten in einem Vorstellungstermin. Ich bitte den Patienten, ggf. einen Angehörigen oder eine Bezugsperson zu diesem Termin mitzubringen. In erster Linie frage ich die Lebenssituation des Patienten ab, ob er berufstätig ist, ein aktives Leben führt und viel verweist. Nachdem der Patient die Möglichkeit hatte, mir seine Umstände, Sorgen und Ängste zu schildern, spreche ich behutsam, aber klar und eindeutig mit ihm über seine Prognose. Dabei erläutere ich das entsprechende Tumorstadium und das individuelle Rezidivrisiko, nenne Therapiemöglichkeiten, deren Nutzen, aber auch mögliche Nebenwirkungen und wie sich diese behandeln lassen. Hierbei führe ich alle zugelassenen Therapieoptionen auf und weise besonders auf mögliche, rekrutierende klinische Studien in dieser Indikation hin. Ich beschreibe, wie sich eine Therapie auf Symptome, Aktivitäten und seine Lebenssituation auswirken kann. Basierend auf dem Befund und allem, was ich über den Patienten in dem Gespräch erfahren habe, spreche ich dann eine Empfehlung für eine adjuvante Therapieoption samt möglichem Behandlungsintervall aus.

Da der Patient die vielen Informationen meist nicht direkt verarbeiten kann, greife ich gerne auf Infomaterialien oder weiterführende Links zurück, mit denen er sich in Ruhe zu Hause befassen kann. Wir haben damit in der Vergangenheit positive Erfahrungen gemacht.

Vielen Dank für das Gespräch!

** Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist als Monotherapie zur adjuvanten Therapie des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.*

Literatur:

- (1) National Comprehensive Cancer Network 2020 Short-Term Recommendations for Cutaneous Melanoma Management During COVID-19 Pandemic. <https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Melanoma.pdf>. Zugegriffen: 5. Juni 2020
- (2) Leitlinienprogramm Onkologie 2019 Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 3.2. AWMF Registernummer: 032/024OL. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-024OL.html>
- (3) Michielin O et al. *Ann Oncol* 2019;30(12): 1884-1901.
- (4) Satzger I et al. *Eur J Cancer* 2019;123:83-91.
- (5) Eggermont AMM et al. *Eur J Cancer* 2019; 116:148-157.
- (6) Fachinformation KEYTRUDA®.
- (7) Eggermont AMM et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 2517).