



Ergänzung zur Patientenleitlinie

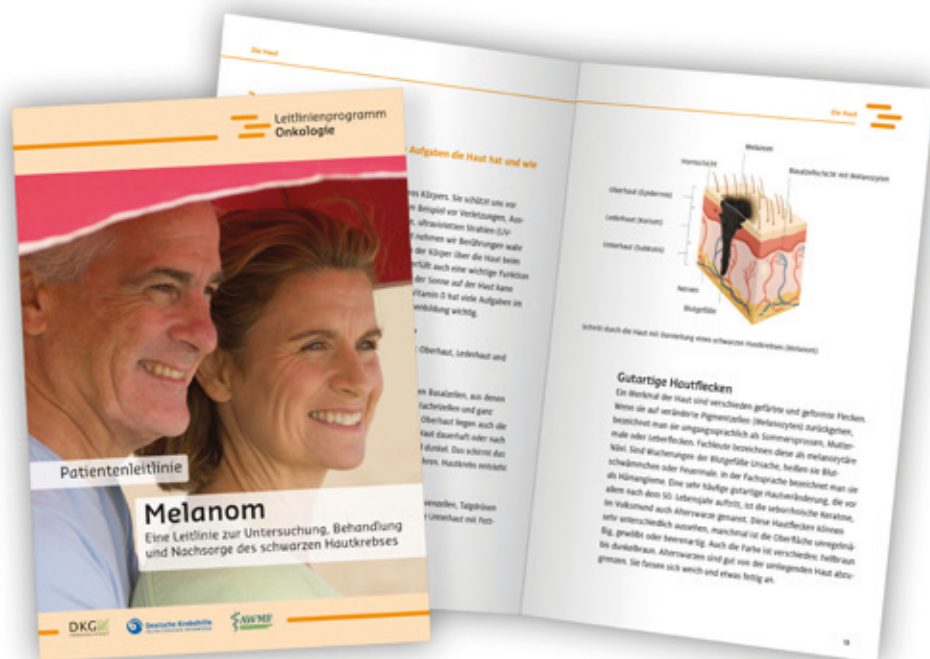
# Melanom

Stand 01.03.2019

# Warum es eine Ergänzung zur Patientenleitlinie gibt

Liebe Leserin, lieber Leser!

In der [Patientenleitlinie „Melanom“](#) finden Sie wichtige Informationen über den schwarzen Hautkrebs, wie er entsteht, wie er festgestellt und wie er behandelt wird. Sie finden hier alle Untersuchungs- und Behandlungsverfahren, die in der ärztlichen [S3-Leitlinie](#) (Stand Januar 2019) genannt werden.



Aber die Forschung geht weiter. Immer wieder werden neue Verfahren, beispielsweise auch Wirkstoffe, getestet. Wenn sie sich nach kritischer Bewertung aller vorhandenen Daten als wirksam erwiesen haben, nimmt das Expertenteam etwa neue Untersuchungen oder Medikamente in die S3-Leitlinie auf. Aus diesem Grund gibt es diese Ergänzung zur Patientenleitlinie „Melanom“: Hier finden Sie die wichtigsten Neuerungen gegenüber der Patientenleitlinie.

Das betrifft die Kapitel:

- 8. **Wie werden Melanome ohne Metastasen behandelt?**  
Ergänzende Medikamente zur Operation in den Stadien III und IV
- 10. **Wie wird ein metastasiertes Melanom behandelt?**  
Behandlung mit Medikamenten



## 8. Wie werden Melanome ohne Metastasen behandelt?

### Ergänzende medikamentöse Behandlungen zur Operation

Wenn der Krebs vollständig entfernt werden konnte, können ergänzende Behandlungen je nach Tumorstadium (siehe Patientenleitlinie Seite 48) die Heilungschancen verbessern. Sie können verhindern, dass der Krebs wiederkommt. In der Fachsprache heißen sie adjuvante Therapien.

### Ergänzende Medikamente im Stadium III und IV

Eine vollständige Entfernung der Metastasen in den Tumorstadien III und IV ist Voraussetzung für eine unterstützende (adjuvante) Behandlung. Betroffenen *soll* das Behandlungsteam nach der Operation einen sogenannten anti-PD-1-Antikörper anbieten. Diese zählen auch zu den Checkpoint-Hemmern. In Frage kommen zum Beispiel die Medikamente Nivolumab oder Pembrolizumab.

Eine gut durchgeführte Studie verglich die beiden Checkpoint-Hemmer Nivolumab und Ipilimumab. Dabei zeigte sich nach eineinhalb Jahren, dass zwei Drittel der Erkrankten mit Nivolumab ohne Krankheitsrückfall waren. In der Gruppe mit Ipilimumab hatte gut die Hälfte der Teilnehmenden keinen Krankheitsrückfall. Stärkere Nebenwirkungen durch überschießende Immunreaktionen traten etwa bei 15 von 100 Personen auf. Weitere Studienergebnisse zum Langzeitüberleben müssen noch abgewartet werden, die Studie läuft noch.

In einer weiteren gut durchgeführten Untersuchung erhielten Erkrankte mit Melanom im Stadium IIIA bis IIIC ein Scheinmedikament (Placebo) oder Pembrolizumab. Auch bei ihnen war das Melanom zuvor vollständig entfernt worden, und es lagen keine Metastasen (mehr) vor. Von 100 Betroffenen, die Pembrolizumab erhielten, lebten nach zwölf Mona-

ten 75 ohne Krankheitsrückfall. Bei Erkrankten mit Scheinmedikament waren 53 von 100 ohne Rückfall. Stärkere Nebenwirkungen durch überschießende Immunreaktionen traten unter Pembrolizumab bei 14 von 100 Menschen auf. Ein Mensch verstarb an der Behandlung. Ob Patienten mit Pembrolizumab auch länger leben, muss sich noch zeigen. Hier müssen die Ergebnisse weiterer Untersuchungen abgewartet werden.

Ist bei Ihnen das BRAF-Gen verändert (mutiert), soll Ihnen in den Stadien III und IV das Behandlungsteam Dabrafenib und Trametinib anbieten. Diese Medikamente gehören zur Gruppe der BRAF- und MEK-Hemmer. Eine aussagekräftige Studie zeigte, dass diese Medikamentenkombination das Überleben verlängern kann: Nach drei Jahren lebten 86 von 100 Patientinnen, die diese Medikamente erhielten gegenüber 77 von 100, die ein Scheinmedikament bekamen. Elf Patienten hatten somit einen Vorteil von den Medikamenten. Häufige Nebenwirkungen von Dabrafenib und Trametinib waren Fieber, Fatigue und Übelkeit. Etwa ein Viertel der Patientengruppe brach deswegen vorzeitig die Therapie ab.

## 10. Wie wird ein metastasiertes Melanom behandelt?

### Behandlung mit Medikamenten

Bei metastasierten Krebserkrankungen werden häufig Medikamente eingesetzt, die im ganzen Körper (systemisch) wirken. Folgende Möglichkeiten gibt es beim Melanom, wenn eine Operation nicht möglich oder ratsam ist:

- Immuntherapie mit Checkpoint-Hemmern: Das ist eine relativ neue Behandlungsmöglichkeit beim Melanom. Checkpoint-Hemmer aktivieren Abwehrzellen unseres Immunsystems, um die Krebszellen zu zerstören. Fachleute bezeichnen die Medikamente auch als Immun-Checkpoint-Inhibitoren oder (monoklonale) Antikörper.
- Signalwegehemmer: In jeder Körperzelle gibt es viele verschiedene Signalwege, über die das Wachstum, die Vermehrung und auch das Absterben der Zellen gesteuert werden. Diese Wege werden durch bestimmte Botenstoffe an- und abgeschaltet. Signalwegehemmer sind sehr kleine Stoffe, die in die Zellen eindringen und einige dieser Signalwege blockieren. So sterben die Krebszellen früher ab. Auch Signalwegehemmer gehören zu den neuen Behandlungsmöglichkeiten.
- Chemotherapie (siehe Patientenleitlinie Seite 63): Hierbei erhalten Sie Wirkstoffe, die die Zellteilung behindern. Sie wirken besonders auf Zellen, die sich schnell teilen, wie die Krebszellen. Die neuen Medikamente wirken besser, die Chemotherapie spielt in der Behandlung des Melanoms eine untergeordnete Rolle.

Die Medikamente lassen sich teilweise kombinieren, damit sie sich in ihrer Wirksamkeit ergänzen. Einige erhalten Sie nur, wenn bei Ihnen bestimmte Krebsgene verändert sind (sogenannte BRAF- und c-KIT-Mutation). Die Wirkstoffe können nacheinander eingesetzt werden, wenn ein Medikament oder eine Kombination nicht mehr wirkt. So können sie das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten.

Gemeinsam mit Ihrem Behandlungsteam überlegen Sie, welche Wirkstoffe für Sie geeignet sind. Dabei spielen eine Rolle:

- Ihre Wünsche und Ziele;
- Ihr körperlicher Zustand und Ihre Begleiterkrankungen;
- die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente.



### Zum Weiterlesen: Immuntherapien bei Krebs

Auf den Internetseiten des Krebsinformationsdienstes finden Sie umfassende Informationen zu Immuntherapien bei Krebs sowie weiterführende Links und Informationsblätter.

[www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)

### Immuntherapie mit Checkpoint-Hemmern

Bis vor einiger Zeit erhielten Erkrankte als übliche Behandlung meist eine Chemotherapie, wenn das Behandlungsteam das Melanom oder seine Metastasen nicht entfernen konnte. Das Standardmedikament war Dacarbazin. Diese Chemotherapie (siehe Patientenleitlinie Seite 63) kann Ihnen unter bestimmten Umständen weiterhin angeboten werden. Mit den Checkpoint- und Signalwegehemmern gibt es wirksamere Medikamente. Daher soll sich das Behandlungsteam beraten, ob eine Immuntherapie mit Checkpoint-Hemmern für Sie in Frage kommt.

Laut ärztlicher Leitlinie stehen hierfür zur Verfügung:

- die beiden sogenannten PD-1-Antikörper Nivolumab oder Pembrolizumab;
- und der Antikörper Ipilimumab.

Dabei gibt es folgende Möglichkeiten, die Wirkstoffe anzuwenden:

- Sie können sie einzeln erhalten.
- Sie können Ipilimumab mit einem anti-PD-1-Antikörper zusammen erhalten.

**Was bringt die Behandlung mit Ipilimumab?**

Eine Studie mit insgesamt 500 Teilnehmern verglich das bei der Chemotherapie angewendete Medikament Dacarbazin mit Ipilimumab. Nach fünf Jahren lebten knapp 10 von 100 Erkrankten nach der Therapie mit Dacarbazin und knapp 20 von 100 Erkrankten nach der Behandlung mit Ipilimumab. Wenn Menschen länger als drei Jahre nach Therapiestart mit Ipilimumab noch lebten, so gibt es Hinweise aus Studien, dass das Melanom nur noch sehr selten die Todesursache ist. Ärzte sprechen von Langzeitüberleben nach Krebserkrankung und gehen davon aus, dass diese Betroffenen die Melanomerkkrankung überleben können.

Zu beachten ist, dass der Behandlungserfolg mit Ipilimumab häufig erst verzögert einsetzen kann.

**Was bringt die Behandlung mit Nivolumab?**

Eine Studie mit 418 Patientinnen mit nicht-verändertem BRAF-Gen weist darauf hin, dass Nivolumab das Leben im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Dacarbazin verlängern kann. Im Durchschnitt lebte mit Dacarbazin nach knapp einem Jahr noch die Hälfte der Patienten. Im Vergleich dazu lebten drei Viertel der Patientinnen, die den Checkpoint-Hemmer Nivolumab erhielten.

Für Betroffene mit verändertem BRAF-Gen empfehlen Fachleute BRAF- und MEK-Hemmer. Eine Chemotherapie mit Dacarbazin ist heute nicht mehr Standard. Eine vergleichende Studie zwischen Checkpoint-Hemmern und BRAF- und MEK-Hemmern gibt es nicht. Deshalb ist unklar, ob Nivolumab bei dieser Patientengruppe besser wirkt als ein BRAF- und MEK-Hemmer.

**Was bringt die Behandlung mit Pembrolizumab?**

Eine Studie mit insgesamt 270 Personen verglich die beiden Checkpoint-Hemmer Pembrolizumab und Ipilimumab miteinander. Es gibt Hinweise, dass Pembrolizumab das Leben im Vergleich zu Ipilimumab verlängern

kann: Nach einem Jahr lebten etwa 70 von 100 Erkrankten mit einer Therapie mit Pembrolizumab und knapp 60 von 100 Betroffenen mit einer Behandlung mit Ipilimumab.

**Schaden durch eine Behandlung mit Checkpoint-Hemmern**

Die Beschwerden sind auf überschießende Immunreaktionen zurückzuführen.

Dazu gehören:

- Ausschläge und Juckreiz an der Haut;
- Entzündungen des Darms/der Leber/der Lunge;
- Schädigungen des Hormonsystems/des Nervensystems;
- Herzschäden.

Was sich dagegen tun lässt, erfahren Sie im Kapitel „Unterstützende Maßnahmen und Behandlung von Nebenwirkungen (Supportivmedizin)“ in der Patientenleitlinie ab Seite 77.

**Wie wird die Behandlung mit Checkpoint-Hemmern durchgeführt?**

Die Medikamente erhalten Sie als Infusion über eine Vene. In welchen Abständen Sie die Infusionen erhalten und wie oft, hängt vom Medikament ab und davon, wie Sie es vertragen. Die Behandlung wird beendet, wenn die Erkrankung trotzdem fortschreitet oder gefährliche Nebenwirkungen auftreten.

**Wirkstoffname? Handelsname?**

Alle Medikamente werden in dieser Broschüre mit ihrem Wirkstoffnamen vorgestellt. Bekannter ist meist der Handelsname, den eine Firma ihrem Medikament gibt. So heißt der Wirkstoff ASS bei einem Hersteller zum Beispiel Aspirin®. Auf der Medikamentenpackung sind immer Wirkstoff und Handelsname angegeben.

### Medikamente bei verändertem BRAF-Gen: BRAF- und MEK-Hemmer

Ab Krankheitsstadium IIIB *sollte* nach Meinung der Expertengruppe untersucht werden, ob bei Ihnen Krebsgene verändert sind. Etwa jedes zweite Melanom weist Veränderungen im sogenannten BRAF-Gen in den Krebszellen auf. Liegt bei Ihnen ein verändertes BRAF-Gen vor, ist der sogenannte BRAF-MEK-Signalweg in der Melanomzelle stark aktiviert. Das führt dazu, dass sich die Melanomzellen ständig und unkontrolliert vermehren.

Hier gibt es zwei Möglichkeiten, die Ihnen angeboten werden *sollen*: zum einen sogenannte Signalwegehämmer, und zwar einen BRAF-Hemmer zusammen mit einem MEK-Hemmer. Diese Medikamente greifen direkt in den BRAF-MEK-Signalweg der Krebszellen ein und können deren Wachstum und Vermehrung aufhalten. Zum anderen *sollen* sie Ihnen Checkpoint-Hemmer anbieten. Derzeit ist unklar, welches die optimale Behandlungsreihenfolge ist: ob zuerst Signalwegehämmer oder zuerst Checkpoint-Hemmer besser sind. Es fehlen gute Studien.

Empfohlen werden derzeit als BRAF-Hemmer Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder der BRAF-Hemmer Vemurafenib in Kombination mit dem MEK-Hemmer Cobimetinib.

#### Nutzen von BRAF- und MEK-Hemmern

Aus vier gut durchgeführten Studien gibt es Belege, dass die Kombination von BRAF- und MEK-Hemmern das Leben verlängert. In den Studien konnten erkrankte Menschen mit BRAF-Mutation durchschnittliche Überlebenszeiten von 22 bis 25 Monaten erreichen.

#### Schaden durch eine Behandlung mit BRAF- und MEK-Hemmern

Beim BRAF-Hemmer Vemurafenib ist zu beachten, dass während der Einnahme die Haut sehr sonnenempfindlich ist. Das erfordert beim Aufenthalt im Freien unter Umständen einen besonders intensiven

Sonnenschutz. Ein Sonnenbrand kann auch beim Aufenthalt hinter einer größeren Fensterfront oder in einem Wintergarten auftreten. Es können zudem Fieber, Hautausschläge, andere Hauttumoren, Übelkeit, Gelenkschmerzen und Abgeschlagenheit auftreten. Während der Behandlung muss Ihr Arzt Ihre Blutwerte regelmäßig kontrollieren und Ihre Herzfunktion mit Hilfe eines EKGs und Herzultraschalls (Echokardiographie) überwachen, weil die Erregungsleitung am Herzen gestört werden kann. MEK-Hemmer wie Cobimetinib und Mekinist können Nebenwirkungen am Auge verursachen. Daher *sollten* Sie vor einer Behandlung mit MEK-Hemmern immer augenärztlich untersucht werden.

### Medikamente bei verändertem c-KIT-Gen: c-KIT-Hemmer

Ein verändertes c-KIT-Gen findet sich etwa bei 1 bis 5 von 100 Erkrankten mit Melanom. Dies aktiviert verschiedene Signalwege in der Melanomzelle, das Melanom wächst schneller. Checkpoint-Hemmer sind auch bei verändertem c-KIT wirksam. Deshalb empfiehlt die Expertengruppe, diese zuerst einzusetzen. Wenn diese Behandlung erfolglos ist, können nach Meinung der Expertengruppe c-KIT-Hemmer in Frage kommen. Sie sind bislang nicht in guten Studien untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Wassereinlagerungen (Ödeme), Erschöpfung (Fatigue), Durchfall, Appetitlosigkeit, Übelkeit, verminderte weiße Blutzellen und erhöhte Leberwerte. Diese unerwünschten Wirkungen sind meist gering bis mäßig stark ausgeprägt.

## **Herausgeber**

Leitlinienprogramm Onkologie  
der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften e. V.,  
Deutschen Krebsgesellschaft e. V.  
und Stiftung Deutsche Krebshilfe

Office: c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

Mai 2019