

Christoph Höller

Neoadjuvante Therapie des Melanoms

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien

Neoadjuvante Therapie bezeichnet eine Therapie, die präoperativ bei Patienten mit entweder operabler Metastasierung mit hohem Rezidivrisiko oder borderline- inoperabler Metastasierung verabreicht wird. Ziel der neoadjuvanten Therapie ist es daher entweder durch ein Schrumpfen des Tumors die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Resektion zu erhöhen oder eine Operation überhaupt erst zu ermöglichen. Langfristig das wichtigste Ziel ist aber das Rezidivrisiko zu senken. Voraussetzung dafür ist, dass Therapien zur Verfügung stehen, die gegen einen Tumor wirksam sind. Nachdem für das metastasierte Melanom bis 2010 keine medikamentöse Therapie zur Verfügung stand, die einen nachgewiesenen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung hatte, gab es auch keine Entwicklung in Richtung eines neoadjuvanten Therapieansatzes. Mit den Erfolgen durch die Immun-Checkpoint Inhibitoren und BRAF/MEK Inhibitoren im inoperabel metastasierten, besonders aber auch im adjuvanten Setting nach lokoregionärer Metastasierung entstand aber auch Interesse am neoadjuvanten Einsatz solcher Therapien. Insbesondere für die neoadjuvante Immuntherapie wurde postuliert, dass eine Therapie einer existenten Metastase, mit Ihrem umgebenden Mikromilieu von Immunzellen eine effizientere Induktion einer protektiven Immunität erlauben könnte, als die Behandlung von einzelnen, postoperativ verbliebenen Tumorzellen im adjuvanten Setting.

In mehreren, kleineren Studien wurde sowohl die neoadjuvante Therapie mit BRAF/MEK Inhibitoren bei BRAF mutierten Patienten oder die Therapie mit PD-1 Inhibitoren oder der Kombination von Ipilimumab Nivolumab untersucht. Hierbei ist anzumerken, dass die Mehrzahl dieser Studien bis heute keine reine neoadjuvante Therapie untersucht, sondern fast immer auch eine postoperative adjuvante Therapie angeschlossen wird. Man spricht daher heute auch von einer perioperativen Therapie.

BRAF/MEK Inhibitoren wurden in 2 Studien untersucht.

In der Studie von Amaria und Kollegen¹ wurden 21 Patienten mit einem BRAF-mutierten, operablem Stadium III oder IV Melanom 2:1 zu 8 Wochen neoadjuvanten Dabrafenib und Trametinib gefolgt von 44 Wochen adjuvanter Therapie oder einer „Standard of care (SOC)“ Behandlung randomisiert. 6 der 7 SOC Patienten entschieden sich jedoch für eine reine Nachbeobachtung, ein Patient erhielt eine Biochemotherapie. Die geringe Patientenzahl war dadurch begründet, dass die Studie wegen des großen Unterschied im Rückfall-freien Überleben (RFS) verfrüht abgebrochen wurde. Nach 18.6 Monaten waren 71% der Patienten nach Dabrafenib/Trametinib, aber keiner der Patienten im Kontrollarm noch ohne Progression des Melanoms. Das mediane RFS lag bei 19.7 versus 2.9 Monaten, 7 der 12 Patienten im Dabrafenib/Trametinib Arm hatten keine lebenden Tumorzellen

Christoph Höller

Neoadjuvant therapy for melanoma

Department of Dermatology, Medical University of Vienna

Neoadjuvant therapy refers to therapy administered preoperatively to patients with either operable metastatic disease at high risk of recurrence or borderline inoperable metastatic disease. The goal of neoadjuvant therapy is therefore either to increase the likelihood of complete resection by shrinking the tumor or to enable surgery in the first place. In the long term, however, the most important goal is to reduce the risk of recurrence. A prerequisite is that a proven drug therapy is available against the tumor of interest. Prior to 2010, there was no drug therapy for metastatic melanoma, which precluded development of a neoadjuvant approach. However, with the success of immune checkpoint inhibitors and BRAF/MEK inhibitors in the unresectable metastatic setting, and especially in the adjuvant setting after locoregional metastasis, interest in the application of neoadjuvant therapies in metastatic melanoma has emerged. Especially for neoadjuvant immunotherapy, it was postulated that treatment of an existing metastasis, with its surrounding microenvironment of immune cells, might be more efficacious at induction of protective immunity compared to treatment of postoperatively remaining single tumor cells in the adjuvant setting.

Several smaller studies have investigated neoadjuvant therapy with BRAF/MEK inhibitors in BRAF-mutated patients or therapy with PD-1 inhibitors or the combination of ipilimumab (anti-CTLA-4) and nivolumab (anti-PD-1). It should be noted that the majority of these studies did not investigate pure neoadjuvant therapy, but usually included postoperative adjuvant therapy. Therefore, the treatment lexicon also includes perioperative therapy.

BRAF/MEK inhibitors have been studied in two trials.

In the study by Amaria and colleagues¹, 21 patients with BRAF-mutated, operable stage III or IV melanoma were randomized 2:1 to 8 weeks of neoadjuvant dabrafenib and trametinib followed by 44 weeks of adjuvant therapy or standard of care (SOC) treatment. However, 6 of the 7 SOC patients opted for follow-up only, and one patient received biochemotherapy. The small number of patients was due to the fact that the study was stopped early because of the large difference in relapse-free survival (RFS). At 18.6 months, melanoma progression had ceased in 71% of patients on dabrafenib/trametinib but in none of those in the control arm. The median RFS was 19.7 versus 2.9 months, and 7 of the 12 patients in the dabrafenib/trametinib arm no longer had live tumor cells in the surgical specimen. However, this complete patho-

mehr im OP Präparat. Dieses komplette pathologische Ansprechen (pCR) korrelierte jedoch nicht bei allen Patienten mit dem radiologischen Ansprechen nach RECIST.

In einer einarmigen Studie der australischen Kollegen² erhielten 35 Patienten mit BRAF mutiertem, Stadium IIIB-C Melanom 12 Wochen Dabrafenib/Trametinib neoadjuvant, gefolgt von 40 Wochen adjuvanter Therapie. 17 Patienten (49%) erreichten ein komplettes pathologisches Ansprechen, 43.4% der Patienten waren nach 2 Jahren noch ohne neuerliche Metastasierung, das mediane RFS lag bei 23.3 Monaten. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet, die Verträglichkeit wurde als gut eingestuft.

Mehrere Studien widmeten sich der neoadjuvanten Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.

In der OPACIN Studie³ erhielten wurde eine neoadjuvante Gabe von 2 Zyklen Ipilimumab (3mg/kg) und Nivolumab (1mg/kg) sowie 2 weiteren Zyklen postoperativ mit der adjuvanten, postoperativen Gabe von Ipilimumab/Nivolumab verglichen. Eingeschlossen wurden je 10 Patienten mit palpabler, lokoregionärer Metastasierung im Stadium III. Es zeigte sich ein Trend für ein verbessertes RFS im neoadjuvanten Arm. 3 Patienten im neoadjuvanten Arm zeigten eine komplette pathologische Remission, 3 eine nahe-komplette Remission (definiert als maximal 10% viable Tumorzellen). Alle Patienten mit einem pathologischen Ansprechen bleiben rückfallfrei. Zudem zeigte sich, dass es im neoadjuvanten Arm zu einem verstärkten Anstieg von neuen, Tumor-reaktiven T-Zell Klonen kam, und dass dieser Anstieg auch mit dem pathologischen Ansprechen korrelierte. Es zeigte sich aber auch, dass die volle Dosierung von Ipilimumab/Nivolumab bei 9 von 10 Patienten im neoadjuvanten Arm zu starken immun-medierten Nebenwirkungen führte.

Eine ähnliche Beobachtung hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen zeigte sich in einer weiteren Studie⁴, in der eine neoadjuvante Gabe von entweder 3 Zyklen Ipilimumab (3mg/kg) und Nivolumab (1mg/kg) mit 4 Zyklen Nivolumab verglichen wurde. Es wurden insgesamt 23 Patienten mit operablem Stadium IIIC oder Stadium IV eingeschlossen, in beiden Armen erhielten die Patienten postoperativ eine adjuvante Therapie mit Nivolumab. Während unter der Kombinationstherapie bei 45% der Patienten ein komplettes pathologisches Ansprechen im OP Präparat vorlag, war dies unter dem PD-1 Antikörper als Monotherapie nur bei 25% der Fall. Auch hier zeigte sich, dass Patienten mit einem kompletten pathologischen Ansprechen in der Nachbeobachtungszeit von im median 15 Monaten keine Progression der Melanomerkrankung aufwiesen.

Huang und Kollegen⁵ reduzierten die neoadjuvante Therapiephase auf eine einzige Gabe eines PD-1 Antikörpers, wiederum gefolgt von einer postoperativen adjuvanten Therapie. 8 von 27 Patienten hatten entweder eine pCR oder maximal 10% viable Tumorzellen im OP-Präparat. Auch wenn dieses Ergebnis für eine einzige Gabe einer Immuntherapie beeindruckend ist, so liegt die pathologische Remissionsrate doch unter der von Ipilimumab und Nivolumab.

logic remission (pCR, see Table 1 for definitions) did not correlate with radiologic response according to RECIST in all patients.

In a single-arm study by Australian colleagues², 35 patients with BRAF-mutated, stage IIIB-C melanoma received 12 weeks of dabrafenib/trametinib neoadjuvant followed by 40 weeks of adjuvant therapy. Seventeen patients (49%) achieved pCR, 43.4% were still without new metastasis at 2 years, and the median RFS was 23.3 months. No new adverse events were observed, and tolerability was considered good.

Several studies have investigated neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors.

In the OPACIN study³, neoadjuvant administration of 2 cycles of ipilimumab (3mg/kg) and nivolumab (1mg/kg) and 2 additional cycles postoperatively was compared to adjuvant, postoperative administration of ipilimumab/nivolumab. The study included 10 patients each with palpable, locoregional stage III metastasis, showing a trend for improved RFS in the neoadjuvant arm. Three patients in the neoadjuvant arm showed pCR, and 3 showed near-complete remission (pnCR, defined as a maximum of 10% viable tumor cells). All patients with a pathologic response remained relapse-free. In addition, there was an increase in new tumor-reactive T-cell clones in the neoadjuvant arm, and this increase correlated with pathologic response. However, full dosing of ipilimumab/nivolumab resulted in severe immune-mediated side effects in 9 of 10 patients in the neoadjuvant arm.

A similar observation regarding the incidence of adverse events was seen in another study⁴ comparing neoadjuvant administration of either 3 cycles of ipilimumab (3mg/kg) and nivolumab (1mg/kg) with 4 cycles of nivolumab. A total of 23 patients with operable stage IIIC or stage IV disease were included; in both arms, patients received adjuvant therapy with nivolumab postoperatively. While there was a pCR in 45% of patients in the surgical preparation under combination therapy, this was the case in only 25% under the PD-1 antibody (nivolumab) as monotherapy. Again, patients with a pCR showed no progression of melanoma disease during a median follow-up of 15 months.

Huang and colleagues⁵ reduced the neoadjuvant therapy phase to a single administration of PD-1 antibody, again followed by postoperative adjuvant therapy. Eight of 27 patients had either a pCR or a pnCR in the surgical specimen. Although this result is impressive for a single administration of immunotherapy, the pathologic remission rate is lower than that of ipilimumab and nivolumab.

To find an optimal dosage with regard to the ratio of effect and side effects, the OPACIN-neo study⁶ was conducted. Here, the neoadjuvant administration of 2 cycles

Um eine optimale Dosierung im Hinblick auf das Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkungen zu finden wurde die OPACIN-neo Studie⁶ durchgeführt. Hier wurde die neoadjuvante Gabe von 2 Zyklen Ipilimumab (3mg/kg) und Nivolumab (1mg/kg) mit 2 Zyklen Ipilimumab (1mg/kg) und Nivolumab (3mg/kg, sog. „flip dose“) bzw. der Sequenz aus 2 Zyklen Ipilimumab 3mg/kg gefolgt von 2 Zyklen Nivolumab 3mg/kg verglichen. Hierbei zeigte sich, dass durch die „flip dose“ die Rate an starken Nebenwirkungen signifikant reduziert werden konnte, die pathologische Remissionsrate jedoch vergleichbar blieb.

All diese Studien wurden in einer Übersichtsarbeit durch das „melanoma neoadjuvant consortium“ zusammengefasst⁷ und folgende Schlussfolgerungen gezogen. (i) Im indirekten Vergleich von BRAF/MEK Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren zeigen Patienten nach der Immuntherapie eine geringere Rückfallrate. (ii) Innerhalb der Checkpointinhibitoren zeigt die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab ein höheres Ansprechen und ein besseres RFS als eine Monotherapie mit einem PD-1 Antikörper. (iii) Das Ausmaß des pathologischen Ansprechens, insbesondere die Rate an komplettem und nahezu komplettem Ansprechen (auch als major pathological response zusammengefasst, siehe Tabelle 1) ist der wichtigste Prädiktor für das Rückfall-freie Überleben.

Der nächste, entscheidende Schritt für die Etablierung des neoadjuvanten Therapieansatzes war die Durchführung randomisierter Studien in denen die adjuvante Therapie mit einer neoadjuvanten bzw. perioperativen Therapie verglichen wird.

In der Phase III NADINA-Studie (NCT04949113) erhalten 420 Patienten mit einem klinisch detektiertem, operablem Stadium III Melanom in einem Arm präoperativ 2 Zyklen Ipilimumab 80mg + Nivolumab 240mg im Abstand von 3 Wochen. Patienten mit einer „major pathological response“ werden nur nachbeobachtet, Patienten mit einer pPR oder pNR erhalten postoperativ eine adjuvante Therapie. BRAF mutierte Patienten Dabrafenib/Trametininib, BRAFwt Patienten einen PD-1 Antikörper. Der Kontrollarm der Studie ist die sofortige

of ipilimumab (3mg/kg) and nivolumab (1mg/kg) was compared with 2 cycles of ipilimumab (1mg/kg) and nivolumab (3mg/kg, so-called “flip dose”) or the sequence of 2 cycles of ipilimumab 3mg/kg followed by 2 cycles of nivolumab 3mg/kg. The flip dose significantly reduced the rate of severe side effects, but the pathological remission rate remained comparable.

All these studies were summarized in a review by the “melanoma neoadjuvant consortium”⁷ and the following conclusions were drawn. (i) In an indirect comparison of BRAF/MEK inhibitors and checkpoint inhibitors, patients show a lower relapse rate after immunotherapy. (ii) Within the checkpoint inhibitors, the combination of ipilimumab and nivolumab shows a higher response and better RFS than monotherapy with a PD-1 antibody. (iii) The extent of pathological response, particularly the rate of complete and near-complete response (also summarized as a ‘major pathological response’, see Table 1) is the most important predictor of RFS.

The next, decisive step for the establishment of the neoadjuvant therapy approach comprises randomized trials comparing adjuvant therapy with neoadjuvant or perioperative therapy.

In the Phase III NADINA trial (NCT04949113), 420 patients with clinically detected, operable stage III melanoma in one arm will receive 2 cycles of ipilimumab 80mg + nivolumab 240mg 3 weeks apart preoperatively. Only patients with a ‘major pathological response’ are followed up; patients with a partial response (pPR) or non-response (pNR) receive adjuvant therapy postoperatively. BRAF-mutated patients will receive dabrafenib/trametinib, BRAF wild-type patients a PD-1 antibody. The control arm of the study is immediate lymphadenectomy followed by 12 cycles of nivolumab 480mg every 4 weeks. The primary endpoint is event-free survival. The study is still in the recruitment phase, with initial data expected in 2024.

Tabelle 1: Abstufung des pathologischen Ansprechens in chirurgischen Präparaten nach neoadjuvanter Therapie.

Pathologic komplette Remission (pCR)	0% viable Tumor Zellen	pCR + pnCR = major pathological response (Mpr)
Fast-komplette pathologische Remission (pnCR)	1-10% viable Tumor Zellen	
Pathologische partielle Remission (pPR)	10-50% viable Tumor Zellen	
Pathologisches nicht-Ansprechen (pNR)	> 50% viable Tumor Zellen	

Table 1: Graduation of the pathologic response in surgical specimens after neoadjuvant therapy.

Pathologic complete remission (pCR)	0% viable tumor cells	pCR + pnCR = major pathological response (Mpr)
Near-complete pathologic remission (pnCR)	1-10% viable tumor cells	
Pathologic partial remission (pPR)	10-50% viable tumor cells	
Pathological non-response (pNR)	> 50% viable tumor cells	

Lymphadenektomie gefolgt von 12 Zyklen Nivolumab 480mg alle 4 Wochen. Der primäre Endpunkt ist das „Event free survival“. Die Studie ist noch in der Rekrutierungsphase, erste Daten werden im Laufe des kommenden Jahres erwartet.

In der SWOG 1801 Studie⁸, einer Phase II Studie erhielten 313 Patienten mit einem operablem Stadium IIIB-IV Melanom entweder 3 Zyklen Pembrolizumab 200mg alle 3 Wochen präoperativ und 15 Zyklen postoperativ oder wurden sofort operiert und erhielten 18 Zyklen Pembrolizumab adjuvant postoperativ. Nach 2 Jahren Nachbeobachtung lag das Ereignis-freie Überleben in der perioperativ behandelten Gruppe bei 72% in der rein adjuvant behandelten Gruppe bei 49%.

Auch wenn es sich hier „nur“ um eine randomisierte Phase II Studie handelt, so wurde der Einfluss dieser Daten von einer Gruppe internationale Experten als so hoch eingestuft, dass eine sofortige Umsetzung dieser Strategie in der Klinik klar empfohlen wurde⁹.

Neben den randomisierten Studien gibt es aber eine Vielzahl von weiteren Entwicklungen im neoadjuvanten Bereich. Das Team um Christian Blank hat hinterfragt ob Patienten, die nach einer neoadjuvanten Therapie eine pCR oder near pCR in einem Markerlymphknoten haben überhaupt noch eine komplette Lymphadenektomie und eine adjuvante Therapie benötigen¹⁰. Hierbei hat sich gezeigt, dass Patienten in dieser Gruppe die keine komplettierende Lymphknotendisektion (CLND) mehr bekommen haben ebenso eine über 95% Wahrscheinlichkeit für ein Rückfall-freies Überleben aufweisen. Anders bei Patienten bei denen sich im Markerlymphknoten nur ein partielles Ansprechen gezeigt hat, hier ist nach den Studienergebnissen sowohl eine CLND als auch eine adjuvante Therapie indiziert.

Neben diesen technischen Änderungen werden auch neue Immuntherapiekombinationen im neoadjuvanten Setting getestet. So konnte bei Patienten mit operabler Metastasierung im Stadium IIIB-IV mit der Kombination aus Nivolumab und Relatlimab eine pCR Rate von 57% erreicht werden, was vergleichbar zum Niveau unter Ipilimumab/Nivolumab ist¹¹. Die bessere Verträglichkeit der Nivolumab/Relatlimab Kombination könnte diese daher für die weitere Entwicklung zur Kombination der Wahl machen.

Darüber hinaus sind bereits erste Studien zu einer neoadjuvanten Therapie von Hochrisiko-Primärtumoren eines Melanoms in Vorbereitung.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass die neoadjuvante Immuntherapie als Standard in der Therapie von Patienten mit einer operablen Metastasierung im Stadium III und IV angekommen ist. Aktuell wird dabei, basierend auf den Daten der SQOG 1801, vor allem Pembrolizumab verwendet. In Zukunft wird sich dies in Richtung von kombinierten Immuntherapien verschieben und damit vielen Patienten eine neuerliche Metastasierung ersparen.

In the SWOG 1801 Study⁸, a Phase II trial, 313 patients with operable stage IIIB-IV melanoma either received 3 cycles of pembrolizumab (anti-PD-1) 200mg every 3 weeks pre-operatively and 15 cycles postoperatively or were operated on immediately and received 18 cycles of pembrolizumab adjuvantly postoperatively. After 2 years of follow-up, event-free survival was 72% in the perioperatively treated group and 49% in the adjuvant-only group.

Even though this is “only” a randomized Phase II trial, the impact of these data was considered by a group of international experts to be so high that immediate implementation of this strategy in the clinic was highly recommended⁹.

In addition to randomized trials, however, there are a number of other developments in the neoadjuvant field. The team around Christian Blank has questioned whether patients who have a pCR or pnCR in a marker lymph node after neoadjuvant therapy still need a complete lymphadenectomy and adjuvant therapy at all¹⁰. Patients in this group who have not had a complete lymph node dissection (CLND) also have >95% probability of RFS. The situation is different for patients with only a partial response in the marker lymph node, in whom both CLND and adjuvant therapy are indicated according to the study results.

In addition to these technical changes, new immunotherapy combinations are also being tested in the neoadjuvant setting. For example, in patients with operable stage IIIB-IV metastasis, a pCR rate of 57% was achieved with the combination of nivolumab and relatlimab (anti-LAG-3), which is comparable to the level achieved with ipilimumab/nivolumab¹¹. The better tolerability of nivolumab/relatlimab could make it the combination of choice for further development.

In addition, initial studies on neoadjuvant therapy of high-risk primary melanoma tumors are already in preparation.

In summary, neoadjuvant immunotherapy has become the SOC for patients with operable stage III and IV metastatic disease. Currently, based on the data from SQOG 1801, pembrolizumab is primarily used in this context. In the future, this will shift toward combined immunotherapies, thus sparing many patients from a new metastasis.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10006>

Literatur

1. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):181-193.
2. Long GV, Saw RPM, Lo S, Nieweg OE, Shannon KF, Gonzalez M et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):961-971.
3. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018;24(11):1655-1661.
4. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018;24(11):1649-1654.
5. Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, Mick R, George SM, Yan PK et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med* 2019;25(3):454-461.
6. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):948-960.
7. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med* 2021;27(2):301-309.
8. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr, Yost KJ, Hynstrom JR et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2023;388(9):813-823.
9. Garbe C, Dummer R, Amaral T, Amaria RN, Ascierto PA, Burton EM et al. Neoadjuvant immunotherapy for melanoma is now ready for clinical practice. *Nat Med* 2023;29(6):1310-1312.
10. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Versluis JM, van den Heuvel NMJ, Saw RPM et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med*. 2022;28(6):1178-1188.
11. Amaria RN, Postow M, Burton EM, Tetzlaff MT, Ross MI, Torres-Cabala C et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature* 2022;611(7934):155-160.

Eva Schadelbauer, Margareta J. Riegler, Franz J. Legat

Chronische Prurigo

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz

Einleitung

Akuter Pruritus (Juckreiz) hat eine physiologische Schutzfunktion, um schädigende, „irritative“ Einflüsse auf die Haut (wie z.B. Insekten oder Pflanzen) frühzeitig zu erkennen und durch Kratzen von der Haut zu entfernen. Chronischer Pruritus (länger als 6 Wochen andauernd) nimmt aber eine zunehmend pathologische Rolle ein. Folglich führt wiederholtes Kratzen zur Schädigung und Entzündung der Haut, was wiederum zu Jucken und vermehrtem Kratzen führt; ein Teufelskreis aus Jucken und Kratzen („Juck-Kratz-Zyklus“) entsteht. Bei prädisponierten Menschen kommt es durch diesen Juck-Kratz-Zyklus zur Entwicklung pruriginöser Hautveränderungen und schließlich zur sogenannten „Chronischen Prurigo“ (CPG).

Prävalenz und Pathophysiologie

Die geschätzte Prävalenz der CPG liegt in den USA bei 72/100.000 und in Deutschland bei 100/100.000¹. Die Er-

Eva Schadelbauer, Margareta J. Riegler, Franz J. Legat

Chronic prurigo

University Hospital of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz

Introduction

Acute pruritus (itching) has a physiological protective function, namely to signal the presence of damaging, „irritative“ influences on the skin (such as insects or plants) at an early stage so as to provoke their removal by scratching. Chronic pruritus (lasting longer than 6 weeks), however, takes on an increasingly pathological role. Consequently, repeated scratching leads to skin damage and inflammation, which in turn leads to itching and increased scratching; a vicious cycle of itching and scratching („itch-scratch cycle“) develops. In predisposed individuals, this itch-scratch cycle leads to the development of pruritic skin lesions and eventually to so-called „chronic prurigo“ (CPG).

Prevalence and pathophysiology

The estimated prevalence of CPG is 72/100,000 in the United States and 100/100,000 in Germany¹. The dis-