

**FÜR MICH EIN
TRIUMPH.#**

NON-STOP
im Leben.

PSO* + PSA*
TREMFYA® – der erste IL-23-
Hemmer, der beides kann!

Viel Spaß beim Lesen!
Auch lesenswert: www.tremfya-pso.de

* TREMFYA® ist indiziert: 1) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer **Plaques-Psoriasis**, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; 2) allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven **Psoriasis-Arthritis** bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend gewesen ist oder nicht vertragen wurde.
PASI 90: 84% (Wo 48; n=534) Non Responder Imputation (NRI); PASI 100: 52,7% (Wo 252; n=391) Treatment Failure Rules (TFR)³; Signifikante Überlegenheit vs. Placebo in Bezug auf ACR20 (64% vs. 33%, p<0,0001; NRI) nach 24 Wochen in der 8-Wochen-Dosierung (n=248) in bionativen Patienten mit aktiver PsA.⁴

1. Aktuelle Fachinformation TREMFYA®. 2. Reich K et al. Lancet. 2019;394(10201):831–839. 3. Reich K et al. Br J Dermatol. 2021 Jun 9. doi:10.1111/bjd.20568.
4. Mease P et al. The Lancet 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4) (Supplementary)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

TREMFYA® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ In einem Fertigpen. Wirkstoff: Guselkumab. **Zusammensetzung:** Fertigspritze/Fertigpen enth. 100 mg Guselkumab. Sonst. Bestandt.: Histidin, Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Sucrose, Wasser f. Injektionszsw.. **Anw.geb.:** Für d. Bhdlg. erw. Pat. m. mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psoriasis indiziert, d. für e. syst. Therapie in Frage kommen. Als Monotherapie od. in Komb. m. Methotrexat für d. Bhdlg. erw. Pat. m. Psoriasis-Arthritis indiziert, d. auf e. vorherige nicht-biolog. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD-)Therapie unzureich. angesprochen od. diese nicht vertragen haben. **Gegenanz.:** Schwere Überempfindl. gg. Guselkumab od. e. d. sonst. Bestandt., klin. relev. aktive Infektionen (einschl. aktive Tuberkulose), Schwangersch., Stillzeit. **Bes. Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Um d. Rückverfolgbar. b. biolog. Arzneim. zu verbessern, sollten Name u. Ch.-Bez. d. verabreicht. Prod. deut. protokoll. werden. Vors. b. Infektionen, Tuberkulose, Impfungen (vor Anw. v. Lebendimpfst. muss d. Bhdlg. m. Tremfya nach d. letzt. Gabe f. mind. 12 Wo. ausgesetzt werden). B. Erhö. v. Leberenzymwerten (ALT/AST) u. Verdacht auf arzneimittelinduz. Leberschädig. sollte d. Bhdlg. vorüberg. unterbr. werden. B. schwerwieg. Überempfindl.reakt. sollte d. Anw. v. Tremfya unverzögl. abgebrochen u. e. geeign. Bhdlg. eingel. werden. Frauen im gebärfäh. Alter sollen währ. u. f. mind. 12 Wo. nach d. Bhdlg. e. zuverläss. Verhütgs.meth. anw.. Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbewahren. **Nebenwirk.:** *Sehr häufig* (≥ 1/10), *Häufig* (≥ 1/100 bis < 1/100), *Gelegentlich* (≥ 1/1.000 bis < 1/100). *Sehr häufig:* Atemwegsinfekt.. *Häufig:* Kopfschm., Diarrhoe, Arthralgie, Reakt. a. d. Injektionsst., Transamin. erhöht. *Gelegentlich:* Herpes-simpl-Infekt., Tinea-Infekt., Gastroenteritis, Überempfindl.reakt., Anaphylaxie, Urtikaria, Hautausschlag, Neutrophilenzahl erniedr.. **Verschreibungspflichtig.**
Pharmazeut. Unternehmer: JANSSEN-CILAG International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 12/2020.



Gibt es eine Überbehandlung von Melanompatienten am Ende ihres Lebens? Ergebnisse einer multizentrischen Studie an 193 Melanompatienten

Is there an overtreatment of melanoma patients at the end of their life? Results of a multicenter study on 193 melanoma patients

Andrea Forschner¹, Carmen Loquai², Frank Meiss³, Svea Huening⁴, Johannes Pawlowski^{1,2}, Fabienne Bradfisch², Saskia Lehr³, Dorotheé Nashan⁴

- (1) Abteilung für Dermatologie, Universitätsklinikum Tübingen
 (2) Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Mainz
 (3) Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Medizinisches Zentrum – Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg
 (4) Klinik für Dermatologie, Klinikum Dortmund

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Es fehlen Daten über die Situation von Melanompatienten, die in ihren letzten Lebensmonaten systemische Therapien erhalten.

Patienten und Methoden: Alle Melanompatienten, die 2016 oder 2017 verstorben sind und die innerhalb der letzten drei Lebensmonate mit systemischen Therapien behandelt wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. Die Studie wurde im Rahmen des Komitees „Supportivtherapie“ der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) durchgeführt.

Ergebnisse: 193 Patienten aus vier dermatoonkologischen Zentren wurden eingeschlossen. Mehr als 60 % der Patienten hatten einen ECOG ≥ 2 und die meisten von ihnen erhielten Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) oder zielgerichtete Therapien (TT). 41 Patienten profitierten von der letzten Therapie in Bezug auf die radiologischen Befunde, die Laborbefunde oder den allgemeinen Gesundheitszustand. Obwohl der ECOG-Status in der TT-Kohorte im Vergleich zur ICI-Gruppe schlechter war, war der Anteil der Patienten, die von der letzten Therapie profitierten in der TT-Gruppe deutlich höher. Darüber hinaus konnte die TT-Therapie häufiger ambulant durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigt, dass es eine Tendenz zur Überbehandlung am Lebensende gibt. Nichtsdestotrotz könnte TT eine sinnvolle therapeutische Option für das fortgeschrittene BRAF-mutierte Melanom sein, auch in hochpalliativen Situationen.

Summary

Background and objectives: There is a lack of data regarding the situation of melanoma patients receiving systemic therapies in their last months of life.

Patients and methods: All melanoma patients who died in 2016 or 2017 and who had been treated by systemic therapies within the last three months of life were retrospectively analyzed. The study was conducted within the Committee “supportive therapy” of the Work Group Dermatological Oncology (ADO).

Results: 193 patients from four dermato-oncological centers were included. More than 60 % of the patients had ECOG ≥ 2 and most of them received immune checkpoint inhibitors (ICI) or targeted therapies (TT). 41 patients benefited from the last therapy in terms of radiological and laboratory findings or state of health. Although ECOG was worse in the TT cohort compared to the ICI group, the proportion of patients benefiting from the last therapy with TT was significantly higher and TT therapy could be carried out more often on an outpatient basis.

Conclusions: This study indicates that there is a tendency towards an overtreatment at the end of life. Nevertheless, TT might be a reasonable therapeutic option for advanced BRAF mutant melanoma, even in highly palliative situations.

Einleitung

In den letzten Jahrzehnten haben sich die onkologischen Behandlungsmöglichkeiten für das metastasierte Melanom stark verbessert und es wurden erhebliche Fortschritte in Bezug auf die Wirksamkeit der Behandlung und das Gesamtüberleben fortgeschrittener Melanompatienten erzielt [1–7].

Insbesondere Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) mit PD-1- und/oder CTLA-4-Blockade und zielgerichtete Therapien (targeted therapy; TT) wie BRAF- und MEK-Inhibitoren haben die Prognose von Patienten mit metastasiertem Melanom deutlich verbessert. Diese Behandlungen werden daher in großem Umfang eingesetzt, mitunter auch bei Patienten, die nur eine geringere Chance auf ein Ansprechen auf die Behandlung und/oder ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen haben, wie zum Beispiel Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, multiplen Vortherapien oder Komorbiditäten [8–13].

Angesichts der oft hohen Erwartungshaltung stehen Kliniker vor der enormen Herausforderung, ihre Patienten realistisch und ausgewogen über die Chancen und Risiken der zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten zu beraten [14] und dabei zudem auch die Wünsche der Patienten zu berücksichtigen [15]. Der Entscheidungsprozess kann zusätzlich dadurch erschwert werden, dass Ärzte die Prognose ihrer Patienten als zu günstig einschätzen, was alle Beteiligten in eine Einbahnstraße führen kann [16].

Angesichts der Relevanz einer möglichst genauen Einschätzung der endgültigen Lebenserwartung wurde die Verwendung von validierten Prognosemodellen vorgeschlagen, wie zum Beispiel der *Palliative Prognostic Index* (PPI), der fünf unabhängige prädiktive Variablen enthält: Leistungsstatus, orale Nahrungsaufnahme, Ödeme, Dyspnoe in Ruhe und Delirium [17]. Insbesondere Scores, welche die Aktivität des täglichen Lebens widerspiegeln, scheinen nach therapeutischen Eingriffen, wie zum Beispiel der

Operation von Hirnmetastasen, eine zuverlässige Überlebensprognose zu erlauben [18]. Im klinischen Alltag finden solche Modelle jedoch kaum Verwendung. Die Entscheidung über die Fortsetzung der Tumortherapie wird in der Regel von den verantwortlichen Ärzten auf der Basis ihrer Erfahrungen und in enger Abstimmung mit den Patienten und ihren Angehörigen getroffen. Bis zu 30 % der Patienten mit Lungen- und Hautkrebs erhalten in den letzten 14 Tagen ihres Lebens eine spezifische Tumortherapie [19]. Möglicherweise wird derzeit demnach die Tumortherapie bei Krebspatienten am Lebensende zu intensiv eingesetzt, möglicherweise weil ihre therapeutische Wirksamkeit überschätzt wird [20].

Es gibt keine allgemein anerkannte Definition für den Begriff „Überbehandlung“. Unter „Überbehandlung“ verstehen wir den Einsatz einer Therapie, die einerseits nur eine sehr geringe Chance hat, dem Patienten zu nützen, und die andererseits aber schädlich sein kann, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen.

Wir haben uns daher entschlossen, eine systematische Untersuchung von Patienten mit metastasiertem Melanom durchzuführen, die innerhalb ihrer letzten drei Lebensmonate spezifische Tumortherapien erhalten haben. Unser Ziel war es, die folgenden Fragen zu beantworten:

- ▶ Wie viele Tage vor dem Tod wurde die jeweils letzte Therapie begonnen?
- ▶ Welche tumorspezifischen systemischen Therapien wurden eingesetzt und haben die Patienten davon profitiert?
- ▶ Welche Faktoren haben das Ergebnis beeinflusst?
- ▶ Wie viele Patienten litten unter schweren Nebenwirkungen und den damit einhergehenden Krankenhausaufenthalten?
- ▶ Wurde eine rein symptomorientierte Therapie im Sinne eines *best supportive care* angeboten?
- ▶ Wo ist der Patient verstorben?

Patienten und Methodik

Patienten und klinische Daten

Alle Melanompatienten von vier dermatoonkologischen Zentren, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2017 verstarben und die innerhalb der letzten drei Lebensmonate systemisch mit tumorspezifischen Therapien behandelt worden waren, wurden retrospektiv anhand ihrer Krankenakten analysiert. Insgesamt konnten 193 Patienten eingeschlossen werden, alle teilnehmenden Zentren haben eine Vollerhebung durchgeführt. Die Übertragung der Daten aus der Patientenakte in die Studiendatenbank erfolgte durch die Autoren dieses Manuskripts, allesamt Ärzte mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten.

Folgende Parameter wurden erfasst: tumorspezifische Parameter wie Art des Melanoms (kutan, akral, mukosal, uveal oder okkult) und *BRAF-V600*-Mutationsstatus. Darüber hinaus wurde die Art der Melanom-spezifischen systemischen Therapien innerhalb der letzten drei Lebensmonate (Chemotherapie, ICI, TT, andere) erfasst. Zusätzlich wurde protokolliert, wo die Verabreichung der letzten systemischen Therapie erfolgte: ambulant oder stationär. Wurde die Therapie komplett ambulant durchgeführt, wurden die Patienten der ambulanten Gruppe zugerechnet. Wurde die Therapie im Vorfeld oder für mindestens einen Therapiezyklus stationär durchgeführt, wurden die Patienten in die stationäre Gruppe eingruppiert. Weiterhin wurde der Performance-Status zu Beginn der letzten systemischen Therapie beurteilt und nach der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) klassifiziert [21]. Zusätzlich wurde die LDH zu Beginn der letzten systemischen Therapie (erhöht oder normal) und der zerebrale Status (Hirnmetastasen vorhanden oder nicht vorhanden) erfasst. Anzahl und Art der vor der letzten systemischen Therapie durchgeführten systemischen Therapien wurden ebenso dokumentiert wie das Auftreten von behandlungsbedingten Nebenwirkungen der letzten systemischen Therapie.

Zusätzlich wurde der patientenindividuelle Nutzen der letzten systemischen Therapie erfasst, der sich aus der Dokumentation des behandelnden Arztes ergab. Die Art des Nutzens wurde aufgeschlüsselt nach radiologischem Ansprechen, Verbesserung des S100-Wertes, der LDH oder dem Allgemeinzustand. Mehrfachnennungen waren möglich. Erfasst wurde auch, ob und wann mit dem Patienten besprochen wurde, eine ausschließlich symptomorientierte Therapie (best supportive care) anstelle einer tumorspezifischen systemischen Therapie durchzuführen. Abschließend wurde auch erfasst, wo der Patient verstorben ist (zu Hause, Krankenhaus, Hospiz, unbekannter Ort).

Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM, New York, USA) durchgeführt. STATA® v15 (Stata Corp LLC, College Station, TX 77845, USA) wurde verwendet, um die endgültige Version der Kaplan-Meier-Überlebenskurven zu erstellen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem exakten Fisher-Test und der exakten Version des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen (zum Beispiel Nutzen der letzten systemischen Therapie für die Patienten und Vergleiche zwischen potenziellen Prädiktoren) und dem Log-Rank-Test für das Gesamtüberleben getestet. Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der letzten systemischen Therapie und dem Tod. Für Faktoren, die im univariaten Log-Rank-Test signifikant waren, führten wir eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durch. In diese Analyse wurden die kategorialen Variablen „letzte systemische Therapie (ICI vs. TT)“, „ECOG (0 vs. ≥ 1)“ und „LDH zu Beginn der letzten systemischen Therapie (normal vs. erhöht)“ einbezogen. Das Signifikanzniveau betrug in allen Analysen 0,05 (beidseitig).

Weiterhin wurden Zeitintervalle zwischen dem Beginn/Ende der letzten systemischen Therapie und dem Todesdatum sowie zwischen dem Zeitpunkt des Best-supportive-Care-Gesprächs und dem Eintritt des Todes berechnet.

Ethische Genehmigung und Einwilligung zur Teilnahme

Die lokale Ethikkommission der Eberhard Karls Universität hat diese Studie genehmigt (Genehmigungsnummer 07383/2018BO2). Auf die schriftliche Einwilligung der Patienten dieser Studie wurde verzichtet. Die lokale Ethikkommission der Eberhard Karls Universität genehmigte diesen Verzicht. Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Ergebnisse

Patientenkohorte

Die Gesamtkohorte umfasste 193 Patienten. Das mediane Alter beim Tod lag bei 66 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten war weiblich (Tabelle 1). Die letzte systemische Therapie war im Median 70 Tage vor dem Tod begonnen worden. Das kürzeste Intervall war eine Einleitung einer systemischen Therapie einen Tag vor Eintritt des Todes. Mehr als 60 % der Patienten hatten einen ECOG-Status ≥ 2 und in mehr als 70 % der Fälle war die LDH erhöht.

Tabelle 1 Patientencharakteristika (n = 193).

	Median	IQR
Alter zum Zeitpunkt des Versterbens (Jahre)	66	52–77
Tage zwischen Start der letzten Systemtherapie und Tod	70	34–124
Tage zwischen Ende der letzten Systemtherapie und Tod	23	7–47
Tage zwischen Best-supportive-Care-Gespräch und Tod	15	6–43
	Patienten	%
Geschlecht		
Weiblich	87	45
Männlich	106	55
Melanom-Subtyp		
Kutanes Melanom	127	66
Akrales Melanom	25	13
Okkultes Primäres	23	12
Schleimhautmelanom	10	5
Uveamelanom	8	4
BRAF-V600-Mutation		
Vorhanden	96	50
Fehlend	93	48
Unbekannt	4	2
LDH bei Start der letzten Systemtherapie		
LDH erhöht	140	73
LDH normal	50	26
Fehlend	3	2
Hirnmetastasen bei Start der letzten Systemtherapie		
Vorhanden	109	57
Fehlend	84	44
ECOG-Status bei Start der letzten Systemtherapie		
ECOG 0	22	11
ECOG 1	51	26
ECOG 2	62	32
ECOG 3	47	24
ECOG 4	11	6
Letzten Systemtherapie ambulant oder stationär		
Stationär	88	46
Ambulant	102	53
Unbekannt	3	2

	Patienten	%
Anzahl Systemtherapien bis zum Tod		
1 Systemtherapie	74	38
2 Systemtherapien	58	30
≥ 3 Systemtherapien	61	32
Art der letzten Systemtherapie		
Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)	110	57
Zielgerichtete Therapien (TT)	59	31
Chemotherapien	22	11
Kombination von ICI + TT	2	1

Abk.: IQR, Interquartilsbereich.

Die meisten Patienten erhielten als Letztlinientherapie ICI (n = 110; 57 %), gefolgt von TT (n = 59; 31 %). Bei 37 von 110 Patienten mit ICI als Letztlinientherapie lag eine BRAF-V600-Mutation vor. Bemerkenswert ist, dass fast die Hälfte der Patienten, die TT als Letztlinientherapie vor dem Tod erhielten (28/59; 48 %), zuvor bereits TT erhalten hatten. Die meisten Patienten (49/59; 83 %) der TT-Gruppe erhielten kombinierte BRAF- und MEK-Inhibitoren, fünf Patienten BRAF-Inhibitoren allein und zwei MEK-Inhibitoren allein. Die restlichen drei Patienten der TT-Gruppe waren mit Imatinib (n = 1) oder Buparlisib (n = 2) behandelt worden.

Neunundvierzig der 110 Patienten (45 %) mit ICI als Endlinienbehandlung erhielten eine kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab und 54 Patienten (49 %) eine PD-1-Inhibitor-Monotherapie. Sieben Patienten der ICI-Gruppe wurden mit Ipilimumab behandelt. Siebenundfünfzig der 110 (52 %) mit ICI behandelten Patienten erhielten ICI stationär, im Vergleich zu 13/59 (22 %) der TT-Gruppe.

An Nebenwirkungen litten 39 % (n = 43) aller Patienten mit ICI als Endlinienbehandlung. Bei 26 von 110 Patienten (24 %) mit ICI wurden schwere Nebenwirkungen vom Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grad 3 oder 4 klassifiziert. Etwa ein Drittel der 110 Patienten mit ICI-Therapie (34/110; 31 %) musste für die Behandlung von Nebenwirkungen ins Krankenhaus eingeliefert werden. In der TT-Gruppe wurden Nebenwirkungen bei zwölf Patienten (22 %) festgestellt. Nur bei drei der 59 Patienten (5 %) mit TT als Endlinienbehandlung traten schwere Nebenwirkungen des CTCAE-Grades 3 oder 4 auf. Eine stationäre Behandlung der Nebenwirkungen war bei acht der 59 (14 %) TT-Patienten notwendig.

Gespräche über die mögliche Beendigung der systemischen Therapie zugunsten einer rein symptomorientierten Therapie (best supportive care) fanden bei 89 Patienten (46 %) und im Median 15 Tage vor dem Tod statt.

Von 115 Patienten war der Ort des Todes bekannt. Die überwiegende Mehrheit starb im Krankenhaus (65/115; 56 %), gefolgt vom Tod zu Hause (35/115; 30 %) und dem Tod im Hospiz (15/115; 13 %). Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Art der zuletzt durchgeführten Therapie und dem Sterbeort. Allerdings war bei Patienten mit Hirnmetastasen der Anteil der Patienten, die zu Hause starben, höher (35 %) und der Anteil der Patienten, die im Krankenhaus starben, niedriger (51 %) als bei Patienten ohne Hirnmetastasen, von denen 25 % zu Hause und 64 % im Krankenhaus starben.

Nutzen der letzten systemischen Behandlung

Einundvierzig Patienten profitierten von der letzten Therapie (21 %) (Tabelle 2). In den meisten Fällen wurde der Nutzen anhand des radiologischen Befundes ermittelt ($n = 26$), gefolgt von Verbesserungen des Allgemeinzustandes ($n = 23$) und Laborwertverbesserungen von S100 und/oder LDH ($n = 17$). Signifikant mehr Patienten profitierten von der letzten Therapie, wenn ihr ECOG-Status 0 war (11/22; 50 %) im Vergleich zum ECOG-Status ≥ 1 (30/171; 17,5 %). Ein erhöhter LDH-Wert zu Beginn der letzten systemischen Therapie war kein Faktor, der das Erreichen eines Nutzens der letzten systemischen Therapie beeinflusste. Die LDH war in beiden Therapiegruppen (ICI und TT) in mehr als 50 % der Fälle erhöht, wobei es bei keiner der beiden Therapien einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab.

Außerdem profitierten Patienten, die TT als letzte systemische Therapie hatten, signifikant häufiger (19/59; 32 %) als Patienten mit ICI (17/110; 15 %) als letzter Therapie (Tabelle 2). Insbesondere ist anzumerken, dass von allen 34 ICI-Patienten, die aufgrund schwerer Nebenwirkungen hospitalisiert werden mussten, nur fünf (15 %) von ihrer zuletzt eingeleiteten ICI-Behandlung profitierten.

Obwohl ein ECOG-Status ≥ 1 in der Kohorte mit TT signifikant häufiger auftrat als in der ICI-Gruppe, war der Anteil der Patienten, die von der letzten Therapie profitierten, mit TT signifikant höher (Tabelle 2).

Außerdem hatten 50 % der Patienten mit TT bereits ≥ 3 systemische Therapien hinter sich. In der Gruppe mit ICI war dies nur bei 20 % aller Patienten, aber bei 30 % aller *BRAF*-mutierten ICI-Patienten der Fall. Die Anzahl der systemischen Therapien war jedoch weder bei ICI noch bei TT ein Einflussfaktor dafür, ob mit der letzten systemischen Therapie ein Nutzen erzielt werden konnte.

Gesamtüberleben

Ein normaler ECOG-Status und eine normale LDH zu Beginn der letzten systemischen Therapie korrelierten mit einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) ab Beginn der letzten systemischen Therapie (Abbildung 1). Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor war die Art der letzten systemischen Therapie: TT war der ICI überlegen. Patienten, die von ihrer letzten systemischen Therapie profitierten, hatten ein signifikant besseres OS als Patienten ohne Nutzen. Die multivariate Cox-Regression zeigte, dass diese vier Faktoren signifikante unabhängige Parameter sind (Tabelle 3).

Diskussion

Mehr als die Hälfte der mit ICI behandelten Patienten (57 %) erhielt eine kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab. Dies könnte die Erklärung für die Tatsache sein, dass insgesamt 31 % aller Patienten in der ICI-Gruppe aufgrund von Nebenwirkungen hospitalisiert werden mussten [2]. Berücksichtigt man dies zusammen mit der Tatsache, dass mehr als die Hälfte der ICI-Patienten (57/110) von Anfang an stationär behandelt wurden, verbrachten die ICI-Patienten viel Zeit im Krankenhaus. Fünfundachtzig Prozent der mit ICI behandelten Patienten profitierten während ihrer verbleibenden Lebenszeit nicht von dieser Last-Line-Therapie. Eine überschätzte Prognose könnte dazu geführt haben, dass die Patienten nicht mehr die Zeit hatten, die ICI brauchen, um wirksam werden zu können. In der TT-Gruppe wurde häufiger ein Nutzen festgestellt, obwohl in fast der Hälfte der Fälle die zielgerichtete Therapie bereits zu einem früheren Zeitpunkt eingesetzt worden war, und die Hälfte der Patienten bereits mindestens drei vorherige Therapien erhalten hatte. Die Patienten der TT-Gruppe wurden zu einem signifikant geringeren Prozentsatz hospitalisiert und sie litten signifikant seltener an schweren Nebenwirkungen. Diese Befunde legen nahe, dass eine Re-Challenge mit BRAF- und MEK-Inhibitoren sinnvoll sein könnte, auch wenn das Ansprechen auf die Re-Challenge in der Regel nicht von langer Dauer ist [22]. Aufgrund der publizierten Daten und einer möglicherweise begrenzteren Effektivität muss die Re-Challenge von ICI-Therapien weiter untersucht werden [23].

Die Fürsorgepflicht des Arztes basiert auf definierten Therapiezielen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in angemessener Form. Doch wie werden erreichbare Ergebnisse und mögliche Probleme kommuniziert? Was sind die wichtigsten Ziele von und für Patienten mit begrenzter Lebenserwartung?

Es konnte gezeigt werden, dass nicht die Verlängerung der Lebenszeit, sondern die Lebensqualität das wichtigste Anliegen der Patienten mit unheilbarem Krebs war [24].

Tabelle 2 Nutzen (radiologisches Ansprechen, Verbesserung von S100, LDH oder Allgemeinzustand) der letzten systemischen Therapie (a). Zielgerichtete Therapie (TT) versus Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) als letzte systemische Therapie (b).

(a)	Nutzen der letzten Systemtherapie		P-Wert
	Ja (n = 41)	Nein (n = 152)	
<i>Art der letzten Systemtherapie</i>			
Immuncheckpoint-Inhibitor	17 (15 %)	93 (85 %)	0,017
Zielgerichtete Therapie	19 (32 %)	40 (68 %)	
<i>LDH bei Start der letzten Systemtherapie</i>			
Erhöht	26 (19 %)	114 (81 %)	0,225
Normal	14 (28 %)	36 (72 %)	
<i>ECOG-Status bei Start der letzten Systemtherapie</i>			
ECOG ≥ 1	30 (18 %)	141 (82 %)	0,001
ECOG 0	11 (50 %)	11 (50 %)	
<i>Anzahl der Systemtherapien</i>			
≥ 3 Systemtherapien	14 (23 %)	47 (77 %)	0,708
1–2 Systemtherapien	27 (20 %)	105 (80 %)	
<i>Nebenwirkung bei letzter Systemtherapie</i>			
Ja	15 (24 %)	47 (76 %)	0,852
Nein	26 (22 %)	93 (78 %)	

(b)	Immuncheckpoint-Inhibitor (n = 110)	Zielgerichtete Therapie (n = 59)	P-Wert
	<i>Nutzen der letzten Systemtherapie</i>		
Nein	93 (70 %)	40 (30 %)	0,017
Ja	17 (47 %)	19 (52 %)	
<i>LDH bei Start der letzten Systemtherapie</i>			
Erhöht	79 (66 %)	40 (34 %)	0,591
Normal	29 (62 %)	18 (38 %)	
<i>ECOG-Status bei Start der letzten Systemtherapie</i>			
ECOG ≥ 1	93 (63 %)	54 (37 %)	0,237
ECOG 0	17 (77 %)	5 (23 %)	
<i>Anzahl der Systemtherapien</i>			
≥ 3 Systemtherapien	22 (43 %)	29 (57 %)	< 0,001
1–2 Systemtherapien	88 (75 %)	30 (25 %)	
<i>Nebenwirkung bei letzter Systemtherapie</i>			
Ja	43 (78 %)	12 (22 %)	0,015
Nein	61 (59 %)	43 (41 %)	

Dennoch wurden mehr als 50 % aller Melanompatienten zwischen 2010 und 2013 in den letzten drei Monaten ihres Lebens noch mit Chemotherapie behandelt [25]. Es wurde festgestellt, dass Menschen mit einem höheren Bildungsstandard

eher dazu neigen, eine weitere Therapie zugunsten einer besseren Lebensqualität abzulehnen [24, 26]. Der Grund dafür ist unklar. Möglicherweise sind sich nicht alle Patienten über die Prognose ihrer Erkrankung im Klaren. Viele Patienten

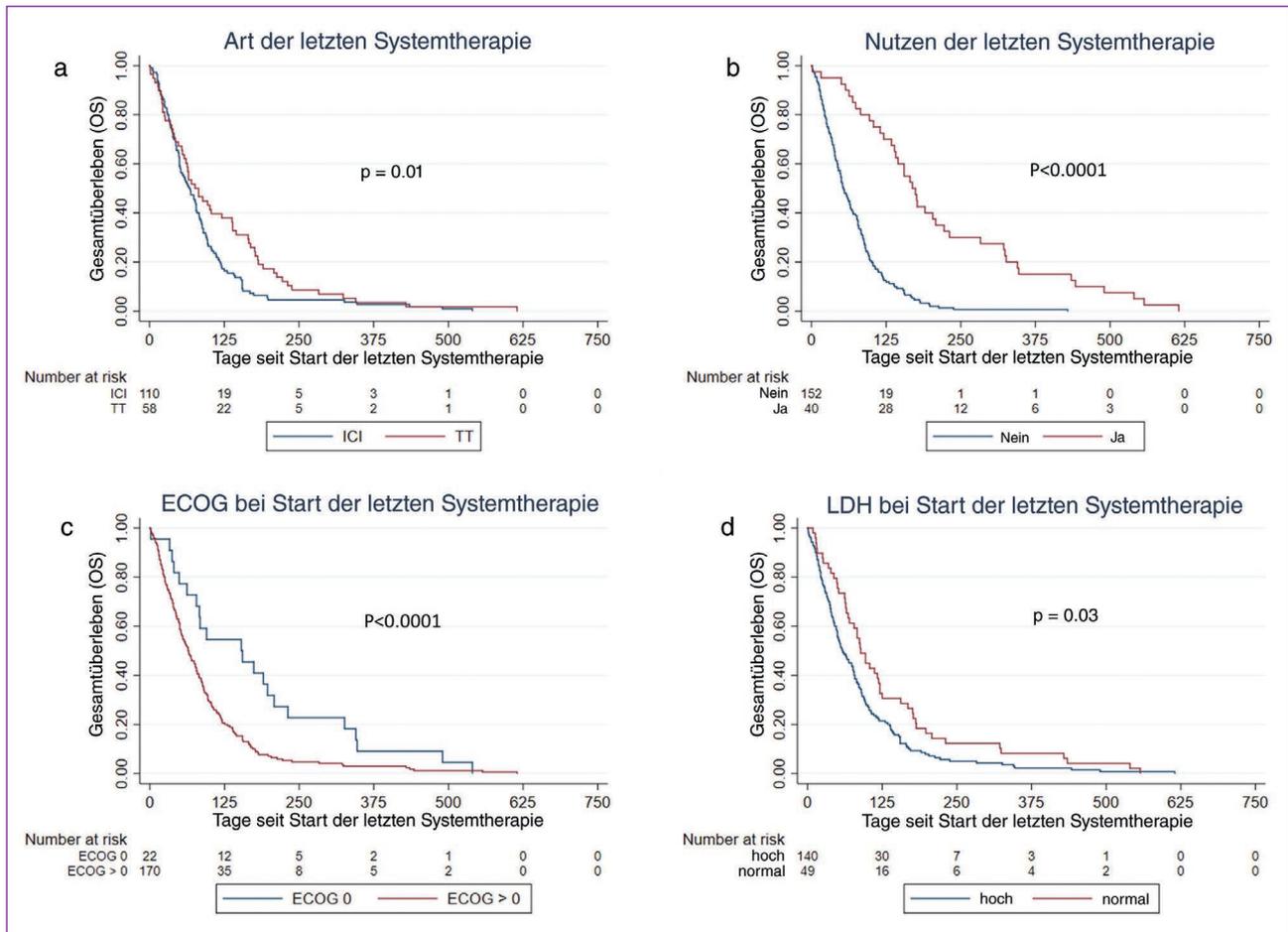


Abbildung 1 Gesamtüberleben seit Beginn der letzten systemischen Therapie nach Art der letzten systemischen Therapie (Immuncheckpoint-Inhibitoren [ICI] vs. zielgerichtete Therapien [TT]) (a). Nutzen (radiologisches Ansprechen, Verbesserung von S100, LDH oder Allgemeinzustand) der letzten systemischen Therapie (nein vs. ja) (b). ECOG-Status zu Beginn der letzten systemischen Therapie (c). LDH zu Beginn der letzten systemischen Therapie (d).

(42 %), die sich einer Behandlung für unheilbaren Krebs unterziehen, verstehen nicht, dass diese wahrscheinlich keine heilende Wirkung hat [27] und nur etwa 50 % der Krebspatienten im Endstadium kennen ihre Prognose genau [28].

Die gemeinsame Entscheidungsfindung am Lebensende erfordert eine Vielzahl von Informationen, unter anderem über die Prognose des Patienten, seine individuellen Ziele, den Therapieaufwand, die geschätzte Lebenserwartung und die Lebensqualität. Bemerkenswert ist, dass zwischen den Patienten und ihren Onkologen erhebliche Diskrepanzen in Bezug auf die Versorgungsziele bestehen [29]. Es zeigte sich, dass die Ärzte die Überlebenszeit um den Faktor fünf überschätzen, je länger sie ihre Patienten betreut hatten [30]. Achtundsechzig Prozent aller Patienten in unserer Studie hatten nur ein oder zwei systemische Therapieregime erhalten. Daher mag es ihren Ärzten zu früh erschienen sein, eine Diskussion über das Absetzen aller tumorspezifischen Therapien zu führen. Außerdem scheinen Patienten oft nicht über genügend

Informationen im Blick auf ihre individuelle Prognose zu verfügen, um wirklich aufgeklärte Entscheidungen treffen zu können [31, 32]. Patienten benötigen Informationen sowohl über die Therapieoptionen als auch über mögliche Chancen und Risiken in ihrer individuellen Situation. Dies ist umso wichtiger, als dass das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen prinzipiell immer gleich ist, aber mehrfach vorbehandelte Patienten mit reduziertem ECOG-Status zum Beispiel eine verminderte Chance auf ein Therapieansprechen haben. In diesem Zusammenhang ist auch zu beachten, dass viele Patienten anscheinend ein schlechtes Verständnis für mögliche unerwünschte Ereignisse unter ICI haben [33].

Patienten sollten die Möglichkeit haben, zwischen Lebensqualität und Lebensquantität abzuwägen und über die Ziele für die verbleibende Lebenszeit zu entscheiden. Diese Gespräche finden allerdings häufig zu spät statt, so dass die letzten Wünsche der Patienten oft nicht mehr realisierbar sind [31, 34]. Gespräche über *best supportive care* fanden

Tabelle 3 Multivariate Cox-Regressionsanalyse der klinischen und Laborparameter auf das Gesamtüberleben seit Beginn der letzten systemischen Therapie.

	HR (95 %-KI)	P-Wert
<i>Letzte Systemtherapie</i>		
Immuncheckpoint-Inhibitor	1,53 (1,07–2,18)	0,018
Zielgerichtete Therapie	1	
<i>Nutzen der letzten Systemtherapie</i>		
Nein	3,15 (1,99–5,00)	< 0,001
Ja	1	
<i>LDH bei Start der letzten Systemtherapie</i>		
Erhöht	1,54 (1,09–2,19)	0,016
Normal	1	
<i>ECOG-Status bei Start der letzten Systemtherapie</i>		
ECOG ≥ 1	2,05 (1,21–3,47)	0,008
ECOG 0	1	

Abk.: HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall.

bei 46 % unserer Patienten statt. Bei 25 % dieser Patienten wurden sie in der letzten Lebenswoche geführt, im Median 15 Tage vor dem Tod. Dieser Prozentsatz erscheint recht niedrig und der Zeitpunkt spät. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Information über die letzte tumorspezifische Therapie auch die Besprechung einer rein symptomorientierten *best supportive care* beinhaltet haben könnte. Da in unserer Auswertung nur spezifisch dokumentierte Hinweise auf *best supportive care* in den Patientenakten berücksichtigt wurden, könnte der Prozentsatz unterschätzt sein.

Es hat sich jedoch gezeigt, dass „frühe“ Diskussionen über die Ziele der Versorgung mit einer besseren Lebensqualität [31] und einer selteneren Inanspruchnahme ineffektiver medizinischer Versorgung am Lebensende [35] verbunden sind. Dabei ist zu beachten, dass der Begriff „früh“ nicht eindeutig definiert ist. Er kann von der Erstdiagnose eines fortgeschrittenen malignen Tumors bis zum Zeitpunkt der Planung der palliativmedizinischen Versorgung reichen [35].

Der Sterbeort wurde bei etwa der Hälfte der Patienten dokumentiert. Die überwiegende Mehrheit starb im Krankenhaus (56 %), gefolgt vom Tod zu Hause (30 %) und im Hospiz (13 %). Es gab keine Korrelation zwischen der Art der zuletzt durchgeführten Therapie und dem Sterbeort. Wir fanden jedoch eine Tendenz zum Sterben zu Hause bei Patienten mit Hirnmetastasen. Möglicherweise sind sich Patienten mit Hirnmetastasen ihrer begrenzten Lebenserwartung stärker bewusst und planen daher bewusst ihre Zeit zu Hause. Es ist bekannt,

dass sich die Hälfte bis zu zwei Drittel der Menschen wünschen, zu Hause sterben zu können, wenn sie eine schwere Krankheit wie Krebs im fortgeschrittenen Stadium haben [36, 37]. Darüber hinaus war es für nahe Angehörige, die einen Sterbenden zu Hause begleiteten, leichter, mit der Situation umzugehen als bei einem sterbenden Angehörigen im Krankenhaus [38].

Unsere Studie hat mehrere Stärken. Erstens haben wir die Ergebnisse von vier zertifizierten dermatoonkologischen Zentren einbezogen. Daher spiegeln unsere Ergebnisse wahrscheinlich die reale Lebenssituation wider. Zum anderen gewährleisten die teilnehmenden Ärzte mit ihrer hohen Expertise in der Supportiv- und Palliativmedizin eine hohe Qualität in der Datendokumentation und -eingabe.

Eine Einschränkung betrifft den Zeitrahmen der Befragung. Die Zulassung der kombinierten ICI mit Ipilimumab und Nivolumab in Deutschland im Jahr 2016 könnte die Ärzte bewogen haben, diesem neuen Behandlungsregime trotz schlechter Prognose ihrer Patienten eine Chance zu geben. Mittlerweile liegen Daten zur Situation in Real-World-Kohorten vor, welche die Relevanz von ungünstigen prognostischen Faktoren wie ECOG-Status ≥ 2, Hirnmetastasen, erhöhte LDH sowie multiple Vorbehandlungen berücksichtigen. Eine weitere Einschränkung betrifft die fehlende Dokumentation des Sterbeortes bei etwa der Hälfte der Patienten, was vermutlich auf den retrospektiven Charakter der Studie zurückzuführen ist.

Fazit

Betrachtet man den geringen Prozentsatz der Patienten, die von ihrer letzten Behandlung profitieren, und berücksichtigt man gleichzeitig, wie häufig schwere Nebenwirkungen auftreten, so zeigt diese Studie, dass es in der Tat eine Tendenz zu einer Überbehandlung am Ende des Lebens gibt. In diesem Sinne sollte das Risiko, mehr Schaden als Nutzen anzurichten, sorgfältig abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden. Ärzte sollten darauf hinweisen, dass Patienten mit weit fortgeschrittenem Metastasierungsstatus ihres Melanoms möglicherweise eine deutlich geringere Chance haben, auf eine Therapie anzusprechen. Dennoch könnte TT eine sinnvolle therapeutische Option für fortgeschrittene Melanompatienten sein, deren Tumoren *BRAF-V600*-mutiert sind, auch wenn die Gesamtprognose ungünstig ist. In unserer Kohorte profitierten die Patienten häufiger von TT als von einer ICI-Therapie. Außerdem konnte die TT häufiger ambulant durchgeführt werden und war mit weniger Nebenwirkungen verbunden als die ICI-Therapie.

Finanzierung

AF wurde unterstützt durch das TÜFF-Habilitationsprogramm für Frauen der Medizinischen Fakultät Tübingen, Deutschland, Förderkennzeichen 2521-0-0.

Danksagung

Wir danken Ulrike Keim für die Erstellung der endgültigen Version der Kaplan-Meier-Überlebenskurven in STATA.

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

AF war als Berater für Roche, Novartis, MSD, Pierre-Fabre tätig; erhielt Reiseunterstützung von Roche, Novartis, BMS, Pierre-Fabre, erhielt Referentenhonorare von Roche, Novartis, BMS, MSD und CeGaT. CL war als Berater tätig und erhielt Referentenhonorare und Reisekostenerstattung von Roche, Pierre Fabre, Novartis, MSD, Merck, BMS, Sanofi, Biontech, Almirall Hermal, Sun Pharma, Kyowa Kirin. FM berichtet über persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Novartis, Roche BMS; persönliche Honorare von MSD; persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Pierre Fabre, außerhalb der eingereichten Arbeit. SL war als Berater tätig und/oder erhielt Reiseunterstützung von Pierre-Fabre, Roche, Novartis, Takeda, MSD, BMS, Sun-Pharma, Abbvie. DN war als Berater tätig und erhielt Honorare von MSD, BMS, Novartis, Roche, Almirall, Mylan, Sanofi. Die anderen Autoren geben keinen Interessenkonflikt an.

Korrespondenzanschrift

PD Dr. med. Andrea Forschner
Abteilung für Dermatologie
Universitätsklinikum Tübingen

Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen

E-Mail: andrea.forschner@med.uni-tuebingen.de

Literatur

- 1 Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–30.
- 2 Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(11): 1480–92.
- 3 Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012; 367: 1694–703.
- 4 Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444–51.
- 5 Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ 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. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1315–27.
- 6 Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16.
- 7 Larkin J, Ascierto PA, Dréno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867–76.
- 8 Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 368–76.
- 9 Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* 2016; 2: 234–40.
- 10 Davis EJ, Perez MC, Ayoubi N et al. Clinical correlates of response to Anti-PD-1-based therapy in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 2019; 42: 221–7.
- 11 Shoushtari AN, Wagstaff J, Ascierto PA et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 10019.
- 12 Riaz F, Gan G, Li F et al. The adoption of immune checkpoint inhibitors and patterns of care at the end of life. *J Clin Oncol* 2020; 38: 12027.
- 13 Krishnan M, Teplý BA, Yu F, High R. Impact of performance status on response and survival among patients receiving checkpoint inhibitors for advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2020; 38: 12028.
- 14 Temel JS, Gainor JF, Sullivan RJ, Greer JA. Keeping expectations in check with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1654–7.
- 15 Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML et al. Patient preferences for treatment of advanced melanoma: impact of comorbidities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19(1): 58–70.
- 16 Cheon S, Agarwal A, Popovic M et al. The accuracy of clinicians' predictions of survival in advanced cancer: a review. *Ann Palliat Med* 2016; 5: 22–9.
- 17 Farinholt P, Park M, Guo Y et al. A comparison of the accuracy of clinician prediction of survival versus the palliative prognostic index. *J Pain Symptom Manage* 2018; 55: 792–7.
- 18 Bleckmann A, Kirchner B, Nietert M et al. Impact of pre-OP independence in patients with limited brain metastases on long-term survival. *BMC cancer* 2020; 20: 973.
- 19 van Oorschot B. Krebs im Endstadium: Überengagierte Versorgung am Lebensende. *Dtsch Arztebl International* 2018; 115: [16].
- 20 Schleicher SM, Bach PB, Matsoukas K, Korenstein D. Medication overuse in oncology: current trends and future implications for patients and society. *Lancet Oncol* 2018; 19: e200–e8.
- 21 Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55.
- 22 Tietze JK, Forschner A, Loquai C et al. The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: A retrospective multicenter study. *Oncotarget* 2018; 9: 34336–46.
- 23 Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1

- therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 75: 47–55.
- 24 Higginson IJ, Gomes B, Calanzani N et al. Priorities for treatment, care and information if faced with serious illness: a comparative population-based survey in seven European countries. *Palliat Med* 2014; 28: 101–10.
- 25 Gallais Serezal I, Beaussant Y, Rochigneux P et al. End-of-life care for hospitalized patients with metastatic melanoma in France: a nationwide, register-based study. *Br J Dermatol* 2016; 175: 583–92.
- 26 van Wijmen MP, Pasman HR, Widdershoven GA, Onwuteaka-Philipsen BD. Continuing or forgoing treatment at the end of life? Preferences of the general public and people with an advance directive. *J Med Ethics* 2015; 41: 599–606.
- 27 Cowzer D, Hennessy M, Linehan A et al. Patient knowledge and expectations of anti-cancer treatments in the advanced disease setting. *J Clin Oncol* 2020; 38: e24187.
- 28 Chen CH, Kuo SC, Tang ST Current status of accurate prognostic awareness in advanced/terminally ill cancer patients: Systematic review and meta-regression analysis. *Palliat Med* 2017; 31: 406–18.
- 29 Douglas SL, Daly BJ, Meropol NJ, Lipson AR. Patient-physician discordance in goals of care for patients with advanced cancer. *Curr Oncol* 2019; 26: 370–9.
- 30 Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *Br J Dermatol* 2000; 320: 469–72.
- 31 Bernacki RE, Block SD. Communication about serious illness care goals: a review and synthesis of best practices. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1994–2003.
- 32 Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JA, van der Heide A. The effects of advance care planning on end-of-life care: a systematic review. *Palliat Med* 2014; 28: 1000–25.
- 33 Wong A, Billett A, Milne D. Balancing the hype with reality: what do patients with advanced melanoma consider when making the decision to have immunotherapy? *Oncologist* 2019; 24: e1190–6.
- 34 Davis MP, Temel JS, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med* 2015; 4: 99–121.
- 35 Dixon J, Matosevic T, Knapp M. The economic evidence for advance care planning: Systematic review of evidence. *Palliat Med* 2015; 29: 869–84.
- 36 Gomes B, Higginson IJ, Calanzani N et al. Preferences for place of death if faced with advanced cancer: a population survey in England, Flanders, Germany, Italy, the Netherlands, Portugal and Spain. *Ann Oncol* 2012; 23: 2006–15.
- 37 Higginson IJ, Sen-Gupta GJ. Place of care in advanced cancer: a qualitative systematic literature review of patient preferences. *J Palliat Med* 2000; 3: 287–300.
- 38 Teno JM, Clarridge BR, Casey V et al. Family perspectives on end-of-life care at the last place of care. *JAMA* 2004; 291: 88–93.



Janssen-Sponsored Satellite Symposium at the 30th EADV Virtual Congress 2021

The art of joint forces: crafting psoriatic arthritis care for dermatologists

This virtual satellite symposium will focus on the necessity for practicing dermatologists to understand the burden of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. It will emphasize how important it is that dermatologists detect early signals of psoriatic arthritis in patients with psoriasis and also understand why targeting IL-23 directly can be effective in treating and potentially also preventing the development of psoriatic arthritis for their psoriasis patients.

[**View Now**](#)

janssen  Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

CP-255722

WILEY