

## Metastasiertes Melanom

# Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib

Die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib gehen im Vergleich zu einer Chemotherapie mit höheren Ansprechraten und verlängertem Überleben einher. Allerdings besteht die Gefahr von Resistenzbildungen bzw. der Entwicklung von sekundären Hauttumoren. C. Robert et al. haben die Effekte der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib analysiert.

N Engl J Med 2015; 372: 30–39

Zwischen Juni 2012 und Oktober 2013 wurden weltweit an 193 Zentren 1645 Patienten gescreent. 704 vormals unbehandelte Patienten mit einem metastasierten Melanom und einer BRAF-V600-Mutation nahmen schließlich an der Phase-III-Studie teil. Diese erhielten nach dem Zufallsprinzip in oraler Form entweder Dabrafenib (2-mal tgl. 150 mg) plus Trametinib (1-mal tgl. 2 mg) oder Vemurafenib (2-mal tgl. 960 mg) als Erstlinientherapie. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Zudem ermittelten die Autoren das progressionsfreie Überleben, die objektiven Ansprechraten sowie die Raten an unerwünschten Ereignissen.

## Verbessertes Gesamtüberleben

Im Juli 2014 wurde die Studie gestoppt und eine Interimsanalyse zur Effektivität der Behandlungen durchgeführt. Innerhalb der Kombinationstherapie-Gruppe betrug die Rate des Gesamtüberlebens nach 12 Monaten 72% und innerhalb der Vemurafenib-Gruppe 65% (Hazard Ratio [HR] für Tod=0,69;  $p=0,005$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,4 und 7,3 Monaten ( $HR=0,56$ ;  $p<0,001$ ). Die Forscher ermittelten eine objektive Ansprechrate von 64% im Fall der Kombinationstherapie und von 51% bei Patienten, die Vemurafenib alleine erhielten ( $p<0,001$ ). Die mediane Dauer des Ansprechens belief sich jeweils auf 13,8 und 7,5 Monate. Die Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Medikamentenabsetzungen waren in beiden Studiengruppen vergleichbar. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen in der Kombinationstherapie-Gruppe gehörten Fieber (53%), Übelkeit (35%), Diarrhö

(32%), Schüttelfrost (31%), Fatigue (29%), Kopfschmerzen (29%) und Erbrechen (29%). In der Vemurafenib-Gruppe waren dies Gelenkschmerzen (51%), Hautausschlag (43%), Haarausfall (39%), Diarrhö



(38%), Übelkeit (36%) und Fatigue (33%). Plattenepithelkarzinome der Haut sowie Keratoakanthome traten bei 1% der Patienten der Kombinationstherapie- und bei 18% der Patienten der Vemurafenib-Gruppe auf.

## Fazit

Bei Patienten mit einem metastasierten Melanom und einer BRAF-V600E- oder BRAF-V600K-Mutation führte eine Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu einer Vemurafenib-Monotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamt- sowie des progressionsfreien Überlebens. Die Toxizität beider Behandlungsregime erwies sich als vergleichbar, so die Autoren.

Dr. Frank Lichert, Weilburg

## Ausschreibung

## Klaus-Kalveram-Preis 2015

Der 1995 gestiftete Klaus-Kalveram-Preis ist nach dem Münsteraner Chemiker Dr. Klaus Kalveram (1943–1995) benannt und wird im Abstand von 2 Jahren in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V. (AeDA) verliehen. Dem Stiftungsgedanken entsprechend dient er der Förderung von Nachwuchswissenschaftlern in der Allergologie, speziell im Bereich der Arzneimittel- und Nahrungsmittelallergien. Der Preis ist mit 2500€ dotiert.

Eingereicht werden können Arbeiten, die sich mit dem Themengebiet der Arzneimittel- und Nahrungsmittelallergien beschäftigen und in sich abgeschlossen sind. Bereits publizierte Studien sollten nicht älter als 2 Jahre sein. Bewerber werden gebeten, ihre Arbeiten in deutscher oder englischer Sprache bis zum **15. August 2015** beim Vorsitzenden der Klaus-Kalveram-Stiftung in 3-facher Ausfertigung und zusätzlich elektronisch einzureichen. Bewerbungen und Anfragen sind zu richten an:

Geschäftsstelle des Ärzteverbandes  
Deutscher Allergologen e.V.  
z.Hd. Prof. Wolfgang Wehrmann  
Blumenstraße 14  
63303 Dreieich  
Tel.: 06103/63657  
E-Mail: aeda@sersys.de

Die Arbeit muss ebenso wie das beigefügte Autorenreferat ohne Namensvermerk oder Hinweis auf den Autor sein. Name und Anschrift des Bewerbers sind in einem geschlossenen Umschlag dem Manuskript beizufügen.

Die Verleihung des Preises erfolgt anlässlich des 10. Deutschen Allergiekongresses, der vom 1. bis 3. Oktober 2015 in Köln stattfindet.

*Nach einer Mitteilung des AeDAs, Dreieich*