

Melanom

Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren

Im Vergleich zur Chemotherapie kann die gezielte Hemmung der MAPK-Kaskade (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kaskade) mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib das progressionsfreie Überleben bei metastasierten Melanomen mit BRAF-V600-Mutation verlängern. Bringt eine Kombinationstherapie mit Trametinib weitere Vorteile?

N Eng J Med 2014; 371: 1877–1888

Die Behandlung des metastasierten Melanoms mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib ist effektiv, doch viele Patienten entwickeln Resistenzen, sodass das mittlere progressionsfreie Überleben bei nur 6–7 Monaten liegt. Die Resistenz äußert sich meistens in einer Reaktivierung der MAPK-Kaskade. Es kann zu sekundären Karzinomen wie z. B. Plattenepithelkarzinomen kommen. Auch die Behandlung mit dem MEK-Inhibitor Trametinib verbessert das Gesamtüberleben der BRAF-V600-Mutations-positiven Patienten mit metastasiertem Melanom im Vergleich zur Chemotherapie. In präklinischen Modellen hat sich die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibition im Vergleich zu alleinigen BRAF-Inhibition als günstig erwiesen. Die kombinierte Therapie verzögerte die Entstehung von Resistenzen und verringerte die Inzidenz kutaner hyperproliferativer Läsionen.

G. V. Long und Kollegen der University of Sydney, Australien, haben eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zu der Frage, ob eine Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibition der Monotherapie mit Dabrafenib tatsächlich überlegen ist, durchgeführt. Sie randomisierten 423 Melanom-Patienten mit BRAF-V600E- bzw. V600K-Mutationen auf 2 Gruppen: 211 Patienten erhielten Dabrafenib plus Trametinib und 212 Patienten wurden mit Dabrafenib plus Placebo behandelt. Die Dosierungen lagen bei 2-mal täglich 150 mg Dabrafenib und 1-mal täglich 2 mg Trametinib oral. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 9 Monate.

Die Patienten der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe überlebten im Mittel 9,3 Monate und die Patienten der Dabrafenib-Gruppe 8,8 Monate lang progressionsfrei. Die Res-

ponse-Rate lag bei 67% in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe, jedoch nur bei 51% in der Dabrafenib-Gruppe ($p=0,002$). Nach 6 Monaten lebten noch 93% der Kombinationsgruppe und 85% der Dabrafenib-Gruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio [HR] für den Tod 0,63; 95%-Konfidenzintervall [KI]=0,42–0,94, $p=0,02$). Besonders Patienten mit einer erhöhten Laktat-Dehydrogenase-Konzentration profitierten von der Kombinationstherapie: Sie überlebten 13,7 Monate unter der Kombinations- und 8,9 Monate unter der Monotherapie.

Beide Gruppen waren etwa gleich häufig von unerwünschten Nebenwirkungen betroffen, wobei in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe häufiger Dosisveränderungen vorgenommen werden mussten. In der Kombinationstherapie-Gruppe erkrankten 2% der Patienten an einem kutanen Plattenepithelkarzinom, wohingegen 9% in der Dabrafenib-Gruppe betroffen waren. An Fieber litten 51% der Patienten aus der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe und 28% aus der Monotherapiegruppe.

Fazit

Patienten mit metastasiertem Melanom mit BRAF-V600E- oder V600K-Mutationen profitieren von einer Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib. Die Kombinationsbehandlung führt im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben. Insbesondere für Patienten mit erhöhten Laktat-Dehydrogenase-Konzentrationen war die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in dieser Studie von Vorteil, so die Autoren.

Dr. Dunja Voos, Pulheim