Verbessert nab-Paclitaxel die Melanom-Chemotherapie?

Trotz den Fortschritten in der Immuntherapie spielt die Chemotherapie beim metastasierten Melanom nach wie vor eine wichtige Rolle. Dies zeigt sich in einer aktuellen Phase-III-Studie, in der an Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel (nab-Paclitaxel) mit Dacarbazin verglichen wurde.

Innovative Therapieprinzipien haben die meist infauste Prognose von Patienten mit metastasiertem Melanom in den letzten Jahren deutlich verbessert. Dazu beigetragen haben gegen CTLA- („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein“)-4 und PD („programmed cell death protein“)-1 gerichtete Immuntherapien sowie die zielgerichtete Behandlung von BRAF-mutierten Melanomen. Dennoch hat die Chemotherapie ihren Stellenwert nicht verloren. Derzeitiger Chemotherapiestandard ist die Dacarbazin-Monotherapie. Verbesserungen bringt womöglich eine neue Paclitaxel-Galenik, bei der das Taxan an Albumin-Nanopartikel gebunden infundiert wird (nab-Paclitaxel). In einer Phase-III-Studie wurde dieses mit Dacarbazin bei Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem Melanom verglichen.

Insgesamt 529 Patienten mit einem Melanom im Stadium IV erhielten 1:1 randomisiert nab-Paclitaxel in einer Dosis von 150 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen oder Dacarbazin in einer Dosis von 1.000 mg/m² alle 3 Wochen. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). 71 % der Studienteilnehmer hatten einen ECOG-Performancestatus von 0. Das PFS betrug unter nab-Paclitaxel median 4,8 und unter dem Standard Dacarbazin median 2,5 Monate (Hazard Ratio [HR] 0,792, 95,1 %-Konfidenzintervall [95,1 %-KI] 0,631–0,992; $p = 0,044$). Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben bestand mit 12,6 Monaten unter dem Taxan und 10,5 Monaten unter Dacarbazin kein signifikanter Unterschied (HR 0,897, 95,1 %-KI 0,738–1,089; $p = 0,271$). Gleiches galt für die objektive Ansprechraten (15 vs. 11 %; Ansprechraten-Ratio [RRR] 1,205, 95 %-KI 0,837–2,035; $p = 0,239$). Die Krankheitskontrollrate war unter nab-Paclitaxel besser (39 vs. 27 %; RRR 1,442, 95 %-KI 1,123–1,852; $p = 0,004$).

Trotz Nanopartikel-Bindung traten unter nab-Paclitaxel schwere Nebenwirkungen vom Grad 3 und höher deutlich häufiger auf als unter Dacarbazin. An der Spitze standen Neuropathien mit 25 versus 0 % ($p < 0,0001$) und Neutropenien mit 20 versus 10 % ($p = 0,004$).

Fazit: Bei Chemotherapie-naiven Patienten mit einem Melanom im metastasierten Stadium verbesserte nab-Paclitaxel im Vergleich zum Standard-Chemotherapeutikum Dacarbazin das PFS und die Krankheitskontrollrate. Schwere Neuropathien und Neutropenien waren unter dem Taxan häufiger. *Barbara Kreutzkamp*

Hersh EM et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2267-74.

Kommentar von Prof. Berking:

Chemotherapeutika sind in der Behandlung des metastasierten Melanoms in die Zweit-, Dritt- oder noch höhere Therapielinie gerückt. Das hat damit zu tun, dass einerseits die Immuncheckpointblockade über CTLA-4- und PD-1-Antikörper und andererseits die zielgerichtete mutationsbasierte Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren nicht nur sprunghaft verbesserte Ansprechraten, sondern auch ein signifikant längeres PFS und Gesamtüberleben mit sich gebracht haben.

Dennoch behalten Chemotherapeutika ihren Stellenwert für Patienten, die nicht oder aufgrund von Resistenzbildung nicht mehr auf die modernen Onkologika ansprechen. Besonders eingeschränkt sind die Optionen für metastasierte Uvea- und Schleimhautmelanome bzw. alle Melanome ohne aktivierende BRAF- oder NRAS-Mutationen. Nicht unerwähnt bleiben sollten auch Patienten aus Ländern, die keinen Zugang zu den hochpreisigen innovativen Medikamenten haben.

In Deutschland ist einzig das Chemotherapeutikum Dacarbazin (DTIC) – seit 1975 – zur Monotherapie des metastasierten Melanoms zugelassen. Die extrem niedrigen Ansprechraten und das kurze PFS unter DTIC haben immer wieder die Frage aufgeworfen, ob nicht andere Chemotherapeutika ein besseres Wirkungsprofil haben.

Durch die gut kontrollierte, relativ große, internationale Multicenterstudie der Phase-III von Evan M. Hersh und Kollegen kann diese Frage nur mit einem eingeschränkten Ja beantwortet werden. Zwar konnte immerhin eine signifikante Verbesserung der Krankheitskontrollrate und des PFS durch nab-Paclitaxel im Vergleich zu DTIC erzielt werden, aber die Unterschiede sind nicht sehr groß. Und hinsichtlich der objektiven

„nab-Paclitaxel als Monotherapie ist eine zusätzliche Option für die Chemotherapie.“

Ansprechrate und des Gesamtüberlebens zeigten sich zwischen nab-Paclitaxel und DTIC keine statistisch signifikanten Unterschiede. Demgegenüber ist das Toxizitätsprofil von nab-Paclitaxel im Vergleich zu dem von DTIC nicht unerheblich stärker, wobei die relativ häufig auftretende Paclitaxel-assoziierte Neuropathie für den Patienten doch sehr beeinträchtigend sein kann und meistens irreversibel ist.

Interessanterweise lagen die Effektivitätsdaten von nab-Paclitaxel in der Monotherapie in einem vergleichbaren Bereich wie die Ergebnisse unter einer Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel. Sie wird in anderen Studien getestet und häufig in der Routine verwendet, ist aber nicht offiziell zugelassen. Im Vergleich zu dieser dürfte das Nebenwirkungsprofil für nab-Paclitaxel günstiger ausfallen.

Als Schlussfolgerung aus diesen Studiendaten betrachte ich eine Monotherapie mit nab-Paclitaxel als eine zusätzliche Chemotherapieoption neben DTIC.

© Carola Berking, München

Prof. Dr. med. Carola Berking
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München
Carola.Berking@med.uni-muenchen.de