

## BRAF-mutiertes Melanom: Kombinationstherapie verlängert Gesamtüberleben

Der Einsatz von Proteinkinaseinhibitoren nimmt heutzutage einen hohen Stellenwert in der Behandlung des BRAF-positiven Melanoms ein. Neue Daten der multizentrischen COLUMBUS-Studie zeigen Verträglichkeit und Gesamtüberleben der Kombinationstherapie Encorafenib plus Binimetinib im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie.

Mit der Einführung von Encorafenib und Binimetinib erweiterte sich 2015 das Spektrum der Melanomtherapie um zwei vielversprechende Wirkstoffe. Neue Daten einer multizentrischen Phase-III-Studie (COLUMBUS) untersuchen das Gesamtüberleben bei erwachsenen Patienten mit histologisch gesichertem, BRAF-V600-mutiertem, lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder nicht resezierbarem kutanen Melanom oder einem unbekanntem primärem Melanom. In einem ersten Teil der Studie wurden zwischen 2013 und 2015 insgesamt 577 BRAF-V600-Melanompatienten randomisiert (1:1:1) und erhielten einmal täglich oral 450 mg Encorafenib plus zweimal täglich 45 mg Binimetinib (Encorafenib/Binimetinib-Gruppe) oder einmal

täglich oral 300 mg Encorafenib (Encorafenib-Gruppe) oder zweimal täglich 960 mg Vemurafenib (Vemurafenib-Gruppe). Der primäre Endpunkt der Studie, das progressionsfreie Überleben mit Encorafenib plus Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib, wurde in einer vorherigen Publikation veröffentlicht (bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Encorafenib/Binimetinib sowie einer Enzofenib-Monotherapie im Vergleich zu Vemurafenib; Dummer R et al. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 603-15).

Nun wurde das Gesamtüberleben der Melanompatienten analysiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 36,8 Monate. Patienten der Encorafenib/Binimetinib-Gruppe lebten deutlich länger als Patienten der Vemurafenib-Gruppe

(33,6 vs. 16,9 Monate). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse der Grade 3 oder 4 änderten sich gegenüber dem ersten Bericht nicht wesentlich. Ein Todesfall wurde in der Encorafenib/Binimetinib-Gruppe als möglicherweise therapiebedingt verzeichnet.

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat eine noch immer laufende Teilstudie zu der genauen Wirkungsweise von Binimetinib in der Kombinationstherapie gefordert. Die Ergebnisse werden separat veröffentlicht.

**Fazit:** Laut neuer Studienergebnisse kann bei fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation die Kombinationstherapie mit Encorafenib plus Binimetinib ein Gesamtüberleben von fast drei Jahren erreichen werden. Dies zeigt eine deutliche Verbesserung gegenüber Vemurafenib (33,6 vs. 16,9 Monate).

Marie Fahrenhold

Dummer R. 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

## Schwarze Haare auf der Zunge

Eine 55-jährige Frau erhielt nach einem Verkehrsunfall wegen multibakterieller Wundinfektionen an beiden Beinen eine Antibiotikatherapie mit Meropenem intravenös und Minocyclin oral. Innerhalb einer Woche berichtete die Patientin über Übelkeit, unangenehmen Geschmack

sowie eine schwarzgefärbte Zunge. Es wurde eine „Schwarze Haarzunge“ als Folge der Minocyclintherapie vermutet. Dabei handelt es sich um eine Hypertrophie und Verlängerung sowie eine braun-schwarze Färbung der filiformen Papillen auf der Zungenoberfläche.

Ursächlich ist ein Wechsel der Mundhöhlenflora, der wiederum durch schlechte Mundhygiene, Tabak und reizende Mundwässer hervorgerufen werden kann. Doch auch Antibiotika kommen als Auslöser infrage, vor allem solche aus der Gruppe der Tetracycline wie Minocyclin. Die Veränderungen an der Zunge sind in der Regel reversibel, wenn die Ursache beseitigt und eine adäquate Mundhygiene eingeleitet wird. Im vorliegenden Fall wurde Minocyclin durch ein anderes Antibiotikum ersetzt. Nach vier Wochen war die Zunge wieder normal. Minocyclin kann auch andere Färbungen bewirken, wie eine blaugraue Verfärbung der Skleren und der Ohrmuscheln.

Prof. Heinrich Holzgreve



Abb. 1: A: Durch Minocyclin verursachte Schwarzfärbung der Zunge. B: Zustand vier Wochen nach Antibiotikumwechsel.

© The New England Journal of Medicine

Hamad Y et al. Black Hairy Tongue. *N Engl J Med.* 2018; 379: e16