

Melanom: vorteilhafte Dreierkombination

Die Zusatztherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Vemurafenib und Cobimetinib konnte in einer Phase-III-Studie das progressionsfreie Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF^{V600}-Melanom um Monate verlängern.

Kombinationen von BRAF- und MEK-Blockern sowie Therapien mit Checkpointhemmern haben die Prognose von Melanompatienten mit BRAF^{V600}-Tumormutationen deutlich verbessert. Dabei glänzt die BRAF/MEK-Hemmer-Kombi mit einer recht hohen Ansprechrate, aber meist nur einer kurzen Ansprechdauer. Umgekehrt sieht es bei den Checkpointhemmern aus: Hier ist die Ansprechrate geringer, dafür profitieren die Patienten länger davon. „Aufgrund der komplexen klinischen Merkmale ist es verlockend, beide Ansätze zu kombinieren“, schreiben Onkologen und Dermatologen aus Hannover und legen Phase-III-Daten zu einer solchen Kombitherapie vor. Hierbei lebten Patienten mit einer Dreierkombi bestehend aus dem BRAF-Hemmer Vemurafenib, dem MEK-Blocker Cobimetinib sowie dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab im Median 15,1 Monate progressionsfrei, dagegen waren es mit der BRAF/MEK-Hemmer-Kombi allein nur 10,6 Monate.

An der Studie (IMspire150) nahmen 514 Patienten aus 20 Ländern mit metastasiertem oder nicht mehr resektierbarem Melanom im Stadium IIIc oder IV teil. Weitere Voraussetzungen waren eine nachgewiesene BRAF^{V600}-Tumormutation, ein guter Allgemeinzustand sowie noch keine systemische Vorbehandlung. Patienten mit Hirnmetastasen wurden ausgeschlossen. Im Schnitt waren die Patienten 54 Jahre alt.

Die Patienten wurden auf zwei gleich große Gruppen aufgeteilt. Alle erhielten zunächst einen 28-Tage-Zyklus mit der BRAF/MEK-Hemmer-Kombi, ab dem zweiten Zyklus bekam die eine Gruppe zusätzlich Atezolizumab, die Kontrollgruppe Placebo. In einer vorhergehenden Phase-Ib-Studie hatte es sich als günstig erwiesen, vor der Checkpointhemmer-Therapie vier Wochen mit BRAF/MEK-Blockern zu behandeln, wobei ab der dritten Woche die Vemurafenib-Dosis von 960 mg auf 720 mg zweimal täglich reduziert werden konnte. Dieses Schema über-

nahmen die Ärzte für die Atezolizumab-Gruppe, in der Kontrollgruppe erhielten die Patienten durchgehend die höhere Vemurafenib-Dosis. Alle Patienten bekamen 60 mg/d Cobimetinib, die Atezolizumab-Gruppe erhielt den PD-L1-Hemmer (840 mg i. v.) an den Tagen 1 und 15 eines Zyklus.

Die Patienten wurden median knapp 19 Monate nachbeobachtet, dabei erzielten Patienten der Atezolizumab-Gruppe ein um 4,5 Monate längeres progressionsfreies Überleben (PFS) als in der Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung von Patienten- und Tumorcharakteristika kamen die Experten auf ein um 22 % geringeres Risiko für Tumorprogression oder Tod in der Gruppe mit dem PD-L1-Hemmer.

Vorteile der Dreierkombi deuten sich auch beim Gesamtüberleben (OS) an: Insgesamt starben bis zur Auswertung

36 % in der Atezolizumab- und 43 % in der Kontrollgruppe, die Sterberate lag mit dem Checkpointhemmer um 15 % niedriger. Aus den Daten prognostizierten die Ärzte ein Zweijahresüberleben von 60 % mit und 53 % ohne den PD-L1-Hemmer, hier ist jedoch eine längere Nachbeobachtungsdauer abzuwarten.

Kaum Unterschiede gab es beim objektiven Ansprechen zwischen der Atezolizumab- und der Kontrollgruppe, ebenso wenig beim kompletten und partiellen Ansprechen, allerdings war die mediane Ansprechdauer unter Atezolizumab deutlich länger als im Kontrollarm (21,0 vs. 12,6 Monate).

Fazit: In einer Phase-III-Studie konnte eine Zusatztherapie mit Atezolizumab im Vergleich zu einer alleinigen BRAF/MEK-Hemmer-Kombi das progressionsfreie Überleben um viereinhalb Monate verlängern.

Thomas Müller

Gutzmer R et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395: 1835–44



Zahlreiche Papeln entlang der Buchstaben („Valparaiso“) des Tattoos

Ein reizendes Tattoo

Ein 42-jähriger Mann hatte sich vor zehn Jahren ein Tattoo stechen lassen. In den letzten fünf Monaten waren entlang der zuvor glatten Linien zahlreiche Papeln entstanden. Weitere Beschwerden hatte der Patient nicht; auch die körperliche Untersuchung war unauffällig.

Die Biopsie der Papeln zeigte nicht verkäsende Granulome im Sinne einer kutanen Sarkoidose und in den oberflächigen und tiefen Hautschichten schwarzes und braunes Pigment durch die Tätowierfarben. Kulturen auf diverse Bakterien und Pilze blieben negativ. Die Tomografie ergab eine biläre und mediastinale Lymphadenopathie. Extrapulmonale Organe waren nicht beteiligt, es bestand also eine Sarkoidose Typ 1.

Die Hautveränderungen verschwanden nach mehrmonatiger topischer Therapie mit Steroiden.

Prof. Heinrich Holzgreve

Lim D, Nantel-Battista M. Sarcoidal reaction in a tattoo. *N Engl J Med*. 2020; 382: 744

© N Engl J Med. 2020; 382: 744