

Dreierkombination mit PD-1-Antikörper beim BRAF-mutierten Melanom ungeeignet

Beim inoperablen oder metastasierten BRAF-mutierten Melanom wurden bereits verschiedene Checkpointinhibitoren getestet. In der aktuellen COMBI-i-Studie stand nun Spartalizumab in der Kombination mit Dabrafenib und Trametinib auf dem Prüfstand – mit nur mäßigem Erfolg.

Die Kombination aus einem BRAF- und MEK-Inhibitor ist heute Therapiestandard der zielgerichteten Therapie des BRAF-mutierten Melanoms. In der Studie COMBI-i, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie, wurde nun ermittelt, ob der PD-1-Antikörper Spartalizumab in Kombination mit Dabrafenib und Trametinib (Sparta-DabTram) wirksamer ist als Placebo plus Dabrafenib und Trametinib (Placebo-DabTram). Insgesamt 532 Patientinnen und Patienten wurden zwischen September 2017 und Juli 2018 an weltweit 179 Zentren zu gleichen Teilen in die beiden Gruppen randomisiert. Die Tumoren waren entweder unbehandelt beziehungsweise die neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie lag mindestens sechs Monate zurück. Der primäre Endpunkt der Untersu-

chung war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS).

Bei der Datenerhebung im Juli 2020, nach einem medianen Follow-up von 27,2 Monaten, hatten 68 % der Teilnehmer in der Sparta-DabTram-Gruppe die Therapie abgebrochen, in der Placebo-DabTram-Gruppe waren es 69%. Der häufigste Grund war ein Fortschreiten der Erkrankung bei 37% der Patienten unter Spartalizumab und 48% unter Placebo. Wegen unerwünschter Wirkungen gab es bei 19% versus 9% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer einen Therapiestopp.

In der Gruppe mit dem PD-1-Antikörper lag das PFS bei 16,2 Monaten im Vergleich zu Placebo mit 12,0 Monaten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Hazard Ratio lag zwar bei 0,82, jedoch schwankte das 95%-Konfi-

denzintervall zwischen 0,66 und 1,03 und konnte somit länger oder auch kürzer im Vergleich zur Placebogruppe sein. Die objektiven Ansprechraten betragen 69 % beziehungsweise 64 %. 34 % der Patienten, die mit der Dreierkombination behandelt worden waren, und 39 % unter Placebo waren zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs verstorben. Das OS konnte nicht bestimmt werden, weil der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde. Die geschätzten 24-Monats-OS-Raten lagen bei 68 % (Sparta-DabTram) beziehungsweise 62 % (Placebo-DabTram).

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3 traten bei 55 % im Spartalizumab-Arm beziehungsweise 33 % unter Placebo auf. Fieber (66%), Schüttelfrost (29%), Diarrhö (24%) und Übelkeit (24%) waren die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Spartalizumab erhielten, und traten mit einer höheren Rate auf als bei der Kontrollgruppe.

Die Sparta-DabTram-Patienten benötigten mehr Dosisunterbrechungen und -reduzierungen bei den Wirkstoffen Dabrafenib und Trametinib. In dieser Gruppe erhielten nur 32 % der Patienten die volle Dabrafenib-Dosis, verglichen mit 54% der Probanden in der Placebogruppe. Diese Tatsache könnte eine mögliche Erklärung für das magere Abschneiden in puncto PFS und OS sein.

Fazit: Die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom mit dem PD-1-Antikörper Spartalizumab in Kombination mit Dabrafenib und Trametinib ergab kaum Vorteile gegenüber Placebo plus BRAF- und MEK-Inhibitor, dafür jedoch eine erhöhte Toxizität. Für die Studienautoren kommt Sparta-DabTram als Erstlinien-Therapie beim BRAF-V600-mutierten metastasierten Melanom daher nicht infrage. Weitere biomarkergesteuerte Untersuchungen könnten Patientenuntergruppen identifizieren, die von Kombinationen aus Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapien profitieren. *Dr. Nicola Zink*

Dummer R et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Spartalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2022; <https://doi.org/hhms>

Schönheitspflege mit Nebenwirkungen



Erytheme, Ödeme, Hyperkeratosen und Petechien an den peri- und subungualen Arealen der Fingerspitzen.

Eine Woche nach einer Manikürebehandlung mit acrylathaltigem Nagellack klagte eine Patientin über Müdigkeit, Fieber, Kopfschmerzen und Gelenksteifigkeit. An den Fingerspitzen zeigten sich vesikuläre, juckende und schmerzhaft Hautveränderungen. Peri- und subungual fanden sich Erytheme, Ödeme, Hyperkeratosen und Petechien. Die Laborbefunde waren normal, die Biopsie stützte den Verdacht auf eine acrylatbedingte allergische Kontaktdermatitis. Nach 15 Minuten Spülung mit Aceton verschwanden alle Symptome.

Durch Acrylat induzierte Dermatitis treten häufig auf. Systemische Beschwerden wie bei dieser Patientin sind allerdings selten. *Prof. Heinrich Holzgreve*

Secret A. Acute nail changes after manicure with acrylate containing nail polish. *BMJ* 2021;375:e067253