

Internationale Empfehlungen für die Hochdosis-Interferontherapie im Stadium III

Algorithmus zur Durchführung der Hochdosis-Interferontherapie

Patientenaufklärung essenziell für Therapieerfolg

ZUM THEMA

Der Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen mittels Wächterlymphknotenbiopsie gehört zu den wichtigsten Prognosefaktoren bei Patienten mit primärem malignem Melanom. Patienten mit Lymphknotenmetastasierung (Stadium III) werden der Hochrisikogruppe zugeordnet, die im Anschluss an die operative Tumorentfernung eine adjuvante Therapie mit Interferon alfa (IFN- α) erhalten sollte. Aktuelle internationalen Publikationen (z.B. Tsao H et al., Management of Cutaneous Melanoma, *N Engl J Med* [2004] 351: 998-1012; Deutsche Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie [ADO] der Deutschen Krebsgesellschaft) zufolge liegen die klarsten Ergebnisse für eine Hochdosistherapie mit IFN- α vor – zwei prospektiv randomisierte Studien haben übereinstimmend einen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich zum jeweiligen Kontrollarm gezeigt.

Malignes Melanom

Der Hochrisikopatient – standardisierte Abläufe in der Hochdosistherapie mit Interferon alfa

Melanom-Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz haben anlässlich der 43. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Dresden über standardisierte Abläufe in der Interferontherapie diskutiert und Empfehlungen für die praktische Handhabung einer hochdosierten IFN- α -Therapie (z.B. mit IntronA®) formuliert.

Datenlage: Signifikanter Überlebensvorteil für Hochrisikopatienten

Mit adjuvanten Chemotherapieprotokollen sowie unspezifischen Immuntherapien konnte die Prognose von Hochrisikopatienten mit Lymphknotenbefall nicht nachhaltig verbessert werden, erläuterte Prof. Dr. Axel Hauschild, Kiel. Erst mit der Einführung von IFN- α ließ sich das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben positiv beeinflussen. Das zeigen die Daten einer Metaanalyse mit 3.500 Patienten unter adjuvanter IFN- α -Therapie in verschiedenen Do-

sierungsschemata, wonach das rezidivfreie Überleben um 10% bis 20% sowie das Gesamtüberleben um 5% bis 10% signifikant verbessert wurden. Diese Zahlen sind vergleichbar mit dem Nutzen einer adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit anderen Tumorentitäten.

Eine adjuvante Therapie mit IFN- α sollte daher Melanom-Patienten angeboten werden. Die aktuell publizierten Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft empfehlen die Therapie mit IFN- α ab einer Tumordicke von 1,5 mm. Im Stadium III (Lymphknotenmetastasierung) liegen die klarsten Ergebnisse für die Hochdosis-IFN-Therapie nach dem Kirkwood-Schema vor:

- ▶ Induktion: IFN- α 5 x 20 Mio. IE/m² Körperoberfläche pro Woche als Kurzinfusion über vier Wochen,
- ▶ Erhaltung: IFN- α 3 x 10 Mio. IE/m² Körperoberfläche s.c. pro Woche über elf Monate.

Empfehlungen für die praktische Handhabung der hochdosierten Interferontherapie

Ist die Diagnose gesichert und das Staging vollzogen, ist zunächst die Frage zu

klären, ob der Patient für eine Hochdosistherapie geeignet ist.

An erster Stelle steht dabei eine umfassende Anamnese, die auch eine soziale und berufliche Anamnese beinhalten muss (Abb. 1). Letztere ist nach Ansicht der Experten von besonderer Bedeutung, da die Behandlung mit Interferonen zu

Teilnehmer am Round-Table-Gespräch

Deutschland:

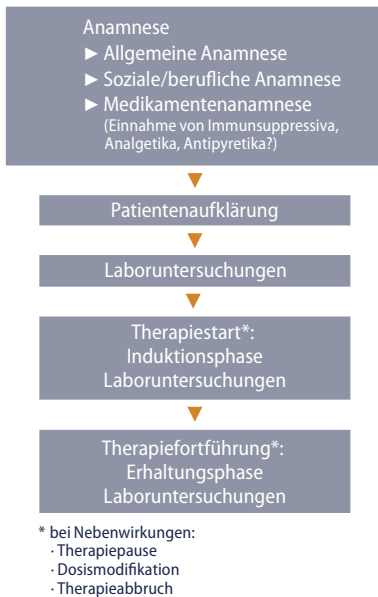
Prof. Jürgen Becker, Würzburg
 Prof. Norbert Brockmeyer, Bochum
 Prof. Alexander Enk, Heidelberg
 Prof. Axel Hauschild, Kiel
 Dr. Peter Mohr, Buxtehude
 Dr. Uwe Trefzer, Berlin

Schweiz:

Prof. Reinhard Dummer, Zürich
 Dr. Roger von Moos, Chur/St. Gallen

Österreich:

Prof. Helmut Kerl, Graz
 Prof. Hubert Pehamberger, Wien



▲ Abbildung 1: Algorithmus des Expertengremiums zur Durchführung der adjuvanten Hochdosistherapie mit IFN- α bei Patienten mit malignem Melanom

Müdigkeit und Konzentrationsstörungen führen kann.

1. Schritt: Abklären von Risikofaktoren

Einen wichtigen Raum nimmt zudem die Evaluation möglicher Risikofaktoren in Form von bestehenden schwerwiegenden Erkrankungen ein. Sofern der Patient das Vorhandensein einer der in **Tabelle 1** angeführten Erkrankung bejaht, sollte ein fachspezifisches Konsilium zur weiteren Abklärung hinzugezogen werden. Die Anamnese wird ergänzt durch die Erhebung des Performance-Status nach den Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG)-Kriterien sowie des generellen Zustands des Patienten.

Die Frage, ob es eine Altersbegrenzung für eine Hochdosistherapie mit IFN- α gibt, wurde von den internationalen Melanom-Spezialisten kontrovers diskutiert. Man einigte sich darauf, dass eine Behandlung bei Patienten ab dem 70. Lebensjahr besonders kritisch hinterfragt werden sollte.

2. Schritt: Patientenaufklärung essenziell für Therapieerfolg

Die Experten unterstrichen einhellig die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung des Patienten über Nutzen und mögliche Risiken der Hochdosis-Therapie mit IFN- α . Denn die praktischen Erfahrungen zeigen klar, dass die Nebenwirkungen von den Betroffenen besser akzeptiert werden, wenn sie entsprechend darauf vorbereitet und informiert worden waren. Der Aufbau eines intensiven Vertrauensverhältnisses zwischen betreuendem Arzt und dem Patienten ist eine essenzielle Voraussetzung dafür, Therapieabbrüche zu vermeiden und die Sicherheit sowie den Erfolg der Behandlung zu gewährleisten. Das Gespräch selbst, für das mindestens 30 Minuten einzuplanen sind, sollte in einem geeigneten, ruhigen und ungestörten Umfeld stattfinden.

Bewährt hat sich die Begleitung des Patienten durch eine Vertrauensperson, da erfahrungsgemäß die Fülle der Informationen vom Betroffenen allein in dieser für ihn belastenden Situation nicht oder

nur unzureichend aufgenommen werden kann. Ein standardisiertes, schriftliches Vorgehen zur Aufklärung über die IFN- α -Hochdosistherapie steht zur Verfügung*.

3. Schritt: Laborwerte regelmäßig kontrollieren

Vor Beginn der Behandlung müssen verschiedene Laborparameter kontrolliert werden, um Begleiterkrankungen auszuschließen und einen Ausgangsstatus zu erhalten (**Tabelle 2**).

Während der vierwöchigen Induktionsphase wird diese Untersuchung mit Ausnahme des Schwangerschaftstests und des TSH-Werts am Mittwoch und Freitag einer jeden Therapiewoche wiederholt. Sollten Veränderungen am Freitag festgestellt werden, muss die Dosis am darauf folgenden Montag entsprechend angepasst werden oder es müssen – bei Werten außerhalb des Normbereichs – die Parameter vor Therapie nochmals kontrolliert werden. Bei der Untersuchung des TSH-Werts sind den Experten

Tabelle 1: Schwerwiegende Vorerkrankungen, die eine fachspezifische Abklärung vor Beginn einer IFN- α -Hochdosistherapie erfordern

Herz/Gefäße	▶ KHK ▶ Thrombosen/Embolie ▶ Entzündliche Erkrankungen ▶ Zerebrovaskuläre Ereignisse
Lunge	▶ Pneumonie ▶ schwere Lungenfunktionsstörungen
Leber	▶ Funktionsstörung ▶ Chronische Hepatitis/Leberzirrhose
Niere	Funktionsstörungen
Autoimmunerkrankungen	ausschließen
Haut	▶ Psoriasis ▶ Sarkoidose
Stoffwechsel	▶ Diabetes ▶ Schilddrüse
ZNS	▶ Depression/Suizidgefahr ▶ Psychose ▶ Epilepsie
Auge	abklären
Hämatologie	Knochenmarkfunktion

zufolge Abstände von vier bis acht Wochen ausreichend.

Vor der anschließenden Erhaltungsphase werden die in **Tabelle 2** genannten Parameter erneut kontrolliert. In welchen Abständen diese Werte im weiteren Verlauf zu überprüfen sind, wird unterschiedlich gehandhabt. Folgende Möglichkeiten wurden von den Experten als praktikabel beschrieben:

- ▶ Kontrolle der Laborparameter alle vier bis acht Wochen in der Klinik.
- ▶ Vorstellung in der Klinik alle drei Monate, dazwischen einmal Kontrolle der Laborparameter durch den Hausarzt.

4. Schritt: Therapiestart mit Infusionsvorbereitungen gemäß der Fachinformation (Induktionsphase)

Zur Herstellung der intravenös zu verabreichenden IFN- α -Lösung in der Induktionsphase wird die entsprechende Dosis mit einer sterilen Injektionsspritze direkt in 50 ml 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung injiziert. Zu beachten ist dabei, dass

- ▶ die Endkonzentration des Interferons in der Kochsalzlösung nicht kleiner als 0,3 Millionen IE/ml ist,
- ▶ kein anderes Arzneimittel mit der Interferon-Infusion gleichzeitig infundiert wird,
- ▶ die Infusion unmittelbar vor der Anwendung hergestellt wird und keine gelösten Teilchen oder Verfärbungen sichtbar sind.

5. Schritt: Therapiefortführung (Erhaltungsphase)

Für die anschließende Erhaltungstherapie, bei der sich der Patient die körperoberflächenadaptierte IFN- α -Dosis subkutan mit dem Pen selbst injiziert, ist eine ausführliche Patientenschulung notwendig. Für den korrekten Umgang mit dem Pen gibt es entsprechende Informationsmaterialien zur Abgabe an den Patienten*. Zudem sollte der Betroffene auch weiterführende Informationen zur Kontaktaufnahme mit der Klinik/dem Arzt erhalten, damit er weiß, an wen er sich bei

IFN- α -Therapie: ambulant oder stationär?

Nach Ansicht von *Prof. Dr. Alexander Enk, Heidelberg*, können keine allgemeine Empfehlungen für die optimale Durchführung von IFN- α -Therapien bei Patienten mit malignem Melanom gegeben werden. Verschiedene Faktoren, darunter die logistischen Voraussetzungen (ambulante Betreuung möglich? Tagesklinik?), ökonomische Gesichtspunkte (Ambulanzermächtigung? Tagesklinkentgelte?) sowie das Einzugsgebiet bestimmen die idealen Therapiemodalitäten. Laut Enk kann somit die Hochdosis-IFN- α -Behandlung je nach örtlichen Gegebenheiten stationär, teil-stationär oder ambulant durchgeführt werden. Bei der Entscheidung sollten die Mobilität des Patienten, die örtlichen Versorgungsstrukturen und der Patientenwunsch Berücksichtigung finden.

Aktuelle internationale Studien (ADO, EADO) zur adjuvanten IFN- α -Therapie bei malignem Melanom

Zur Optimierung der adjuvanten IFN- α -Therapie werden aktuell drei Studienprotokolle der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) sowie der European Association of Dermato-Oncology (EADO) geprüft. Eine randomisierte Multizenterstudie (Leitung: Dr. Peter Mohr, Buxtehude) vergleicht die Hochdosierung mit einer gepulsten Hochdosis-Therapie bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium IIIA bis IIIC. Primärer Endpunkt sind das Fernmetastasen-freie Überleben und die Verringerung der Toxizität. Insgesamt sollen 600 Patienten aufgenommen werden, derzeit sind 135 Patienten rekrutiert.

Zwei weitere Protokolle untersuchen den Nutzen von pegyliertem IFN- α (PEG-IFN- α). Die ADO-Studie, die in Deutschland, in der Schweiz und in Österreich durchgeführt wird, vergleicht den Nutzen von PEG-IFN- α (180 μ g 1x pro Woche) mit einer niedrig dosierten IFN- α -Therapie (3 x 3 Mio. IE/Woche) über jeweils zwei Jahre bei Melanom-Patienten im Stadium IIA-III B. Definierter Studienendpunkt ist das fernmetastasenfreie Überleben, die Rekrutierung begann im Oktober 2004.

Das prospektiv-randomisierte EADO-Protokoll sieht die Gabe von PEG-IFN- α (150 μ g über 36 Monate) vs. niedrig dosiertem IFN- α vor (3 x 3 Mio. IE). Eingeschlossen werden Patienten ohne klinisch manifeste Lymphknotenmetastasen ab einer Tumordicke von 1,5 mm. Die Leitung der teilnehmenden deutschen Zentren liegt bei Professor Claus Garbe, Tübingen, die der österreichischen bei Professor Hubert Pehamberger, Wien, und die der Schweizer Zentren bei Professor Reinhard Dummer, Zürich.

Tabelle 2: Laborparameter, die vor und während der Hochdosistherapie mit IFN- α kontrolliert werden müssen

Vor der Induktionsphase	Während der Induktionsphase	Während der Erhaltungsphase
<ul style="list-style-type: none"> • Großes Blutbild • Kreatinin • SGOT oder SGPT, GGT • Elektrolyte • Alkal. Phosphatase • LDH • CK • Nüchtern glukose • TSH • Schwangerschaftstest 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mittwoch und Freitag jeder Woche: <ul style="list-style-type: none"> • Großes Blutbild • Kreatinin • SGOT oder SGPT, GGT • Elektrolyte • Alkal. Phosphatase • LDH • CK • Nüchtern glukose • TSH alle 4 bis 8 Wochen ▶ Bei Werten außerhalb des Normbereichs Überprüfung am darauf folgenden Montag 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Großes Blutbild alle 8 Wochen ▶ alle 4 bis 8 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> • Kleines Blutbild • Kreatinin • SGOT oder SGPT, GGT • Elektrolyte • Alkal. Phosphatase • LDH • CK • Nüchtern glukose ▶ Eventuell Zwischenkontrolle durch den Hausarzt

Tabelle 3: Grad-III-Toxizitäten unter adjuvanter Hochdosistherapie mit IFN- α , bei denen keine Dosismodifikation vorgenommen werden muss

Induktionsphase	Erhaltungsphase
GGT, SGOT, oder SGPT: Erhöhung $\leq 10 \times N$	
Fieber: kurzzeitig über 40°C	Fieber: kurzzeitig über 40°C
Neutrophile Granulozyten: $\geq 500/\mu\text{l}$	Neutrophile Granulozyten: $\geq 500/\mu\text{l}$
Leukozyten: nicht relevant, wenn neutrophile Granulozyten gemessen worden sind	Leukozyten: nicht relevant, wenn neutrophile Granulozyten gemessen worden sind
Lymphozytopenie Grad III	Lymphozytopenie Grad III

Tabelle 4: Mögliches Vorgehen beim Auftreten einer Grad-III-Toxizität unter adjuvanter Hochdosistherapie mit IFN- α

Induktionsphase	Erhaltungsphase
1. Auftreten einer Grad-III-Toxizität ▶ Therapiepause*	
2. Auftreten einer Grad-III-Toxizität im selben i.v. Zyklus ▶ Therapiepause*, dann 33%ige Reduktion IFN- α 2b	1. Auftreten einer Grad-III-Toxizität ▶ Therapiepause*, dann 33%ige Reduktion IFN- α 2b
3. Auftreten einer Grad-III-Toxizität im selben i.v. Zyklus ▶ Therapiepause*, dann 66%ige Reduktion IFN- α 2b	2. Auftreten einer Grad-III-Toxizität ▶ Therapiepause*, dann 66%ige Reduktion IFN- α 2b

* Eine Therapiepause sollte aufrecht erhalten werden, bis sich die Toxizität auf Grad I zurückgebildet hat.

In der Fachinformation IntronA ist ein anderes Dosisreduktions-Schema (50%ige Reduktion) angegeben, welches dem Vorgehen in der Studie E1684 (JCO 1996,1:7–17) entspricht. Das hier angegebene Schema entspricht dem Vorgehen in den Studien E 1690 (JCO 2000,12:2444–2458) und E1694 (JCO 2001,9:2370–2380).

Fragen rund um die Uhr wenden kann. Eine Dokumentation in Form eines Patiententagebuchs – wie für viele andere chronische Therapien bereits üblich – halten die Experten auch in der IFN- α -Hochdosistherapie für sinnvoll*.

6. Schritt: Vorgehen bei Nebenwirkungen

Die Experten diskutierten abschließend, welche Nebenwirkungen eine Dosismodifikation von IFN- α erfordern. Prinzipiell gilt dabei, so der Expertenkonsens,

dass die Sicherheit des Patienten gewährleistet sein muss.

Die Tabellen 3 und 4 beinhalten Erfahrungswerte. Demnach müssen bei Erhöhungen der GOT-, GPT- und GGT-Werte bis zum Zehnfachen des Normwertes (Grad III) keine Dosismodifikationen vorgenommen werden. Empfehlenswert ist bei anderen Toxizitäten ab Grad III eine kurzzeitige Therapiepause, weil sich die Werte in der Regel innerhalb von zwei bis drei Tagen erholen. Sobald die Werte auf Grad I zurückgegangen sind, kann die Behandlung in der selben Dosis wieder aufgenommen werden.

Tritt in der selben Phase eine weitere Grad-III-Toxizität auf, sollte die Dosis nach Erholung in der Therapiepause um 33% reduziert werden; bei einer weiteren Grad-III-Toxizität ist nach der Therapiepause eine Reduzierung der Dosis um 66% indiziert.

Fazit

Die Interferon-Hochdosis-Therapie beim malignen Melanom hat sich in den letzten Jahren für Patienten im Stadium III als wesentliche adjuvante Therapie an vielen Zentren etabliert. Diese Therapieoption benötigt eine hohe Qualifikation der Behandler bei der Patientenführung und beim Therapiemanagement, ist aber in entsprechend spezialisierten Zentren sehr gut zum Vorteil der Patienten durchführbar. ■

* Alle genannten Materialien sind unter www.introna.de (Service) verfügbar.

Impressum

Melanom Round-Table-Gespräch
2. deutschsprachige Expertenrunde
im Rahmen der 43. Tagung der
Deutschen Dermatologischen
Gesellschaft (DDG)
Dresden, 21. April 2005

Berichterstattung:
Dr. Katrina Recker, München

Corporate Publishing
(verantwortlich):

PD Dr. Beate Fruhstorfer,
Ulrike Hafner, Ursula Hilpert,
Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Christine Leist,
Katrin Stobbe, Sandra Thake,
Teresa Windelen

Mit freundlicher Unterstützung von
essex pharma GmbH, München
AESCA Pharma, Wien
ESSEX Oncology, Schweiz

Druck:
Wörmann & Partner, Mannheim
© Springer Medizin Verlag,
Heidelberg 2005



Springer

Springer Medizin Verlag GmbH
Wissenschaftliche Kommunikation
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg