

Therapie eines metastasierten malignen Melanoms

Lernziele

1. Palliative Chemotherapie des malignen Melanoms
2. Panzytopenie unter Chemotherapie
3. Patientenaufklärung Ipilimumab

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Apotheke der Niels-Stensen-Kliniken im Franziskus-Hospital Harderberg versorgt 18 Krankenhäuser und Rehakliniken mit Arzneimitteln. Im Jahr 2001 wurde die Apotheke als 4. Krankenhaus-Apotheke Niedersachsens nach den Qualitätsrichtlinien der Apothekerkammer Niedersachsen zertifiziert. In der Zentralen Zytostatikazubereitung der Apotheke werden jährlich ca. 13.000 applikationsfertige Zubereitungen sowohl für den stationären als auch den ambulanten Bereich hergestellt. Seit dem Umzug in einen neuen Herstellungsbereich im September 2013 findet die Produktion in GMP-gerechten Reinräumen der Klasse B statt. Die Mitarbeiter der Zytostatikaabteilung arbeiten eng mit den onkologischen Stationen und Ambulanzen zusammen und dienen als Ansprechpartner bei onkologisch-pharmazeutischen Fragestellungen. Sie erstellen zusammen mit den Onkologen Therapie-Ablaufpläne, sind eingebunden in die Betreuung zahlreicher klinisch-onkologischer Studien und zuständig für Schulungen des Pflegepersonals.

► Bewertung

Das maligne Melanom ist für mehr als 90% der hautkrebsbedingten Sterbefälle verantwortlich. Es ist der Hauttumor mit der größten Metastasierungsrate und die Inzidenz nimmt in den letzten Jahren stetig zu. Die Operation ist prinzipiell Therapie der Wahl für Primärtumor, Lymphknotenmetastasen und solitäre Organ- und Fernmetastasen. Patienten mit Melanom im Stadium IV haben eine mediane Überlebenszeit von ca. 8 (+/-2) Monaten. Es gibt nur unzureichende Hinweise, dass eine medikamentöse Tumortherapie im metastasierten Stadium einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat. Wie im Fall von Frau K. können therapieassoziierte Nebenwirkungen die Lebensqualität aber stark einschränken und es sollte abgewogen werden, ob eine Polychemotherapie indiziert ist, obwohl diese statistisch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigt. Eine zielgerichtete molekulare Therapie oder eine Immuntherapie führt trotz zum Teil drastischer Nebenwirkungen zu einer signifikanten Verlängerung der Lebenszeit. Frau K. zeigt im Vergleich zu den bisherigen Therapien eine relativ gute Verträglichkeit unter Ipilimumab. Die Therapie wurde planmäßig nach der 4. Injektion abgeschlossen. Im Oktober 2014 fand ein Kon-

troll-CT statt, bei dem keine neuen Tumormanifestationen festgestellt wurden. Die Krankheit befindet sich im stable disease. Weitere Kontrollen finden alle drei Monate statt.

► Literatur

- Fachinformation Zelboraf®, Stand Juni 2014
- Fachinformation Detimedac®, Stand Mai 2014
- Fachinformation Carmubris®, Stand Juli 2010
- Fachinformation Cisplatin Accord®, Stand November 2011
- Fachinformation Yervoy®, Stand Dezember 2013
- Wichtige Produktinformation für die Behandlung mit Yervoy®, Bristol-Myers Squibb
- Berger D.P., Engelhardt R., Mertelsmann R.: Das Rote Buch, 5. Aufl. 2014, ecomed Verlag
- S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ Version 1.1 - Februar 2013, AWMF-Register-Nummer: 032-0240L
- McClay EF et al.: Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:465-9
- Rusthoven JJ et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol.* 1996 Jul; 14(7):2083-90
- Chapman PB et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507-16
- Hodi FS et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23

► Autorin

Leonie Buschlüter
Krankenhausapotheke
Niels-Stensen-Kliniken
Franziskus-Hospital Harderberg
49124 Georgsmarienhütte

Therapie eines metastasierten malignen Melanoms

Patientin, 51 Jahre, Gewicht: 54 kg, Größe: 162 cm, KOF: 1,57 m²

Subjektive Daten/ Äußerungen	Frau K. befindet sich in laufender palliativer Chemotherapie mit Ipilimumab und erscheint zur 2. Gabe des Antikörpers in der Tagesklinik des Krankenhauses. Die Patientin klagt über Müdigkeit und Abgeschlagenheit, zeitweise sei ihr übel gewesen.
Objektive Daten (Anamnese)	<p>Anamnese: Patientin in stabilem Allgemeinzustand, ECOG 2 (nicht arbeitsfähig, kann sich aber selbst versorgen)</p> <p>Erstdiagnose 11/2005: Malignes Melanom Stadium IIb, Tumordicke 2,11mm ulzeriert, SLN linke Axilla negativ, Nachweis BRAF-V600-Mutation</p> <p>11/05 Primärexzision</p> <p>12/05 Nachexzision und SLN-Biopsie rechte Axilla</p> <p>01-02/06 Adjuvante niedrig dosierte Immuntherapie mit Roferon 3x3Mill. I.E. s.c. pro Woche, Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen</p> <p>05/13 Diagnose: Mediastinal, intraabdominell (Adnexe links) und pulmonal metastasiertes malignes Melanom linke Flanke Stadium IV Adnektomie beidseits, Omentektomie und Lymphknoten-Biopsie linke Beckenwand bei Metastase des Melanom in der linken Adnexe</p> <p>Histologie: Adnexe links: Metastase des vorbekannten Melanoms mit Zeichen der Lymphangiosis melanomatosa. Lymphknoten linkes Becken: kein Hinweis auf Metastasen. Adnexe rechts und Omentum majus: kein Hinweis auf Metastasen. Histologische Sicherung einer pulmonalen Metastase im linken Unterlappen im Rahmen einer Bronchoskopie.</p> <p>07/13 Einleitung der Therapie mit Vemurafenib aufgrund nachgewiesener BRAF-V600 Mutation.</p> <p>10/13 Einleitung einer Chemotherapie nach dem McClay-Protokoll (Dartmouth-Schema) nach Progress und Therapieabbruch bei Unverträglichkeit unter Vemurafenib</p> <p>seit 07/14 Umstellung auf Immuntherapie mit Ipilimumab nach Progress und Leuko- und Thrombozytopenien unter dem McClay-Protokoll</p> <p>Nebendiagnosen: 07/13 akute Mononucleose CT-morphologisch bekannte Bronchiektasen Portpflasterallergie 2006</p>

Therapie eines metastasierten malignen Melanoms

Ärztliche Verordnungen und Therapieziele	Ärztliche Verordnung	Therapieziele
	Bestehende Therapie Pantoprazol 40mg 0-0-1 MCP 10mg 1-1-1 MST 10mg 1-0-1	Magenschutz Bedarfsmedikation bei Übelkeit Schmerztherapie bei generalisiertem Schmerzsyndrom
	Chemotherapie 07/13 - 09/13 Vemurafenib 960mg 2 x tgl. p.o.	palliative Chemotherapie nach Nachweis einer BRAF-V600-Mutation
	10/13 - 05/14 McClay-Protokoll (Dartmouth-Schema) Dacarbazin (DTIC) 250mg/m ² d1-3 Carmustin (BCNU) 150mg/m ² d1 (nur jeden 2. Zyklus) Cisplatin 35mg/m ² d1-3	Umstellung auf palliative Polychemotherapie nach Progress und Therapieunverträglichkeit unter Vemurafenib
	Supportivtherapie 10/13 - 05/14	
	Granisetron 1mg i.v. d 1-3 Dexamethason 8mg i.v. d 1-3 Aprepitant (125/80/80mg) d 1-3	Antiemetische Therapie
	2x1000ml Sterofundin über 6h d 0 1000ml NaCl 0,9% d 1-3 + 250ml Mannitol 15% vor Cisplatingabe 500ml NaCl 0,9% nach Cisplatingabe 2x1000ml Sterofundin über 6h d 4	Prä- und Posthydratation bei Cisplatin-Gabe
	ab Zyklus 2: Neulasta® 6mg s.c. (24h nach Chemotherapie)	Verkürzung der Neutropenie
	Immuntherapie 7/14-10/14 Ipilimumab 3mg/kg in 100ml NaCl 0,9% über 90 Minuten q3w 4 Zyklen	palliative Immuntherapie

Therapie eines metastasierten malignen Melanoms

Analyse und Plan Chemotherapie	Analyse	Plan/Beratung
	<p>Leitliniengerecht wurde bei Frau K. nach Nachweis einer BRAF-V600-Mutation eine zielgerichtete Therapie mit Vemurafenib eingeleitet. In einer der Zulassungsstudien (BRIM-3) war Vemurafenib der Monotherapie mit Dacarbazin signifikant überlegen. Das Sterberisiko lag im Vemurafenib-Arm signifikant unter dem Dacarbazin-Arm, sowohl das progressionsfreie Überleben als auch die Ansprechrate waren unter Vemurafenib signifikant erhöht.</p> <p>Nachdem die Therapie im Juli 2013 angesetzt wurde, bekam Frau K. eine akute Mononukleose-Infektion mit Nachtschweiß und Gelenkschmerzen, so dass die Therapie bereits nach einer Woche unterbrochen werden musste. Im September 2013 ergaben Staginguntersuchungen einen Progress der Erkrankung mit einem mediastinalen Lymphknotenkonglomerat. Die Therapie mit Vemurafenib wurde wieder aufgenommen, musste aber nach der nächsten Gabe erneut abgebrochen werden: Es war einen Tag nach der Gabe zu einer Progredienz der Gelenksbeschwerden, Nachtschweiß und Fieber gekommen. Analgetische Medikation mit Ibuprofen, Paracetamol und Novaminsulfon führte nicht zu einer Verbesserung der Beschwerden. Da insbesondere die Arthralgie zu den sehr häufigen Nebenwirkungen von Vemurafenib zählt, lag der Verdacht auf eine Therapieunverträglichkeit nahe.</p> <p>Der positive Nutzen von Tamoxifen in diesem Schema wurde in einigen Studien widerlegt, weshalb die Onkologen in unserem Hause seit vielen Jahren auf die Gabe von Tamoxifen verzichten (Rusthoven et al 1996). Im Vergleich zu einer Monotherapie mit DTIC, konnte in einer Studie eine signifikant höhere Ansprechrate unter dem Dartmouth-Schema erreicht werden, jedoch keine signifikante Verlängerung des Überlebens. Dennoch sollte analog der Leitlinie Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie eine Polychemotherapie angeboten werden. Hauptziel ist dabei eine vorübergehende Stabilisierung und Linderung von Beschwerden.</p>	<p>Die Therapie wurde auf ein nach den Vorgaben des behandelnden Onkologen dosismodifiziertes Dartmouth-Schema ohne Tamoxifen umgestellt.</p>

Therapie eines metastasierten malignen Melanoms

<p>Antiemese</p>	<p>Das emetogene Potential der vorliegenden Polychemotherapie ist als hoch einzustufen.</p>	<p>Analog der MASCC-Leitlinie ist die Antiemese zu optimieren, indem die Dexamethason-Dosis auf 12mg am Tag 1 erhöht wird. Zur Prophylaxe der verzögerten Emesis ist der Einsatz von Dexamethason 8mg über 3-4Tage, sowie Aprepitant 80mg bis 2 Tage nach Beendigung der Cisplatin-Gabe zu empfehlen.</p>
<p>Panzytopenie</p>	<p>Nach dem ersten Zyklus Carmustin/Cisplatin/DTIC entwickelte Frau K. eine therapieassoziierte Panzytopenie WHO Grad 4.</p> <p>Laborwerte: Leukozyten 900/µl Thrombozyten 3000/µl Hämoglobin 8,0g/dl</p> <p>Sie zeigte keine Blutungs- oder Infektzeichen und konnte nach Normalisierung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl nach 5 Tagen aus der stationären Behandlung wieder entlassen werden.</p> <p>Diese ausgeprägte myelosuppressive Nebenwirkung ist auf die Kombinations-Chemotherapie zurückzuführen. Vor allem Carmustin und Dacarbazin führen häufig zu dosislimitierender Myelosuppression.</p>	<p>Die Patientin erhielt in stationärer Versorgung zwei Thrombozyten-konzentrate und ein Erythrozyten-konzentrat, sowie unterstützend G-CSF (Neupogen® 30Mio I.E. über 4 Tage). Desweiteren wurde eine prophylaktische antibiotische Therapie mit Levofloxacin eingeleitet.</p> <p>In Folge wurde die Dosis bei den nächsten 5 Zyklen um 50% reduziert und Carmustin wurde abgesetzt. Zur Verkürzung der Neutropenie wurde nach jedem Zyklus G-CSF (Neulasta® 6mg) verabreicht. Da Frau K. weiterhin prolongierte Leuko- und Thrombopenien aufwies, mussten fast alle Zyklen zeitverzögert appliziert werden. Nach dem 6. Zyklus wurde die Chemotherapie letztendlich abgebrochen.</p>

Therapie eines metastasierten malignen Melanoms

Immuntherapie

Ipilimumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen wurde. Die Zulassungsstudie MDX010-20 zeigte eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens, sowie ein nahezu verdoppeltes Ein- und Zwei-Jahres-Überleben im Vergleich zum Kontrollarm mit einer Vakzine.

Ipilimumab kann zu schwerwiegenden immunvermittelten Nebenwirkungen führen. Deshalb sind eine detaillierte Aufklärung des Patienten sowie eine engmaschige Kontrolle während und auch nach Ende der Therapie erforderlich. In der Zulassungsstudie kam es zu 7 Todesfällen bedingt durch immunvermittelte Nebenwirkungen. Diese können in Form von Kolitis, Hepatitis, Entzündungen der Haut, Neuropathien und Hypophysitis auftreten. In der Regel wird eine hochdosierte Kortikoid-Therapie empfohlen, in schweren Fällen muss die Therapie dauerhaft abgesetzt werden.

Frau K. wurde durch die behandelnde Onkologin mit Hilfe eines Wegweisers für Patienten über die Therapie aufgeklärt und angewiesen, mögliche Nebenwirkungen, insbesondere des Gastrointestinaltraktes, unverzüglich zu melden.