

WISSEN AKTUELL

Internationale Experten zu Besuch in der Schweiz

Update zur Behandlung des Multiplen Myeloms

Das Management von Patienten mit einem Multiplen Myelom (MM) hat sich in den vergangenen Jahren, nicht zuletzt auch dank neuer Therapieoptionen, laufend weiterentwickelt. In einer Weiterbildungsveranstaltung mit den beiden bekannten Myelom-Experten Prof. Dr. med. Paul Richardson, Boston, und Prof. Dr. med. Antonio Palumbo, Turin, erhielten die Teilnehmenden ein Update zu den aktuellen Therapiestandards bei den verschiedenen Patientengruppen.

Mit Prof. Dr. med. Paul Richardson, Boston, und Prof. Dr. med. Antonio Palumbo, Turin, konnten im November zwei ausgewiesene Myelom-Experten in Zürich begrüsst werden. Im Zentrum der Weiterbildungsveranstaltung standen fallbasierte Diskussionen bezüglich eines optimalen Timings, der optimalen Behandlungssequenz und der optimalen Dosierung in der Behandlung von Myelom-Patienten während den verschiedenen Phasen ihrer Erkrankung.

Neu diagnostizierte, transplantierbare Patienten

Den Auftakt machte das Update zur Behandlung neu diagnostizierter, transplantierbarer Patienten. In der Induktionstherapie dieser Patienten haben sich in den letzten Jahren Dreifach-Kombinationstherapien durchgesetzt (1). „Sinn machen vor allem synergistische Kombinationen, also z.B. ein Proteasom-Inhibitor kombiniert mit alkylierenden Substanzen oder einem Immunmodulator“, so Prof. Richardson. Wie ein während der Veranstaltung durchgeführtes elektronisches Voting zeigte, hätten sich die meisten der Anwesenden denn auch für die Dreierkombinationen CyBorD (Cyclophosphamid-Bortezomib-Dexamethason) oder RVD/VTD (Lenalidomid-Bortezomib-Dexamethason bzw. Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason) als Induktionstherapie entschieden.

An neuen Substanzen für die Induktionstherapie werden aktuell unter anderem Carfilzomib, Vorinostat, Panobinostat und Ixazomib untersucht. Als besonders spannend wird dabei die Kombination aus Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason angesehen, da damit erstmals eine rein orale Induktionstherapie verfügbar würde. „Studien mit Ixazomib einmal bzw. zweimal pro Woche haben eine sehr hohe Qualität des Ansprechens gezeigt. Allerdings traten bei der zweimal wöchentlichen Gabe mehr Nebenwirkungen auf. Denkbar wäre es daher, bei jungen, fitten oder auch Hochrisiko-Patienten die zweimal wöchentliche Gabe von Ixazomib zu wählen und bei älteren die einmal wöchentliche.“

Wie Prof. Richardson weiter erläuterte, ist die Bedeutung einer Konsolidierungstherapie innerhalb des Managements von MM-Patienten mittlerweile unbestritten. Weiterhin miteinander verglichen wird jedoch die Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Strategien der Konsolidierung – z.B. mit Stammzelltransplantation vs. alleiniger Einsatz neuer Substanzen und Durchführung der Transplantation erst im Rezidiv – sowie der Einfluss einer nachfolgenden Erhaltungstherapie.

Neu diagnostizierte, nicht transplantierbare Patienten

Als Induktionstherapie der Wahl empfahl Prof. Palumbo bei älteren, fitten Patienten neun bis zwölf Zyklen einer Bortezomib-basierten Dreierkombination, wie z.B. VMP (Bortezomib-Melphalan-Prednison). Diese Kombination führte in Studien zu einer Reduktion des Progressionsrisikos um 52% und zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 36% (2). „Ich bevorzuge allerdings Cyclophosphamid anstelle von Melphalan, da dies weniger toxisch zu sein scheint“, fügte er an. Bei älteren Patienten käme zudem nur die einmal wöchentliche Gabe von Bortezomib infrage, nicht die zweimal wöchentliche. Denn es konnte gezeigt werden, dass die einmal wöchentliche Applikation gleich gut wirksam ist wie die zweimal

wöchentliche, sie jedoch signifikant seltener zu nicht hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3/4, darunter insbesondere peripheren Neuropathien, führt (3). „Ausserdem wähle ich immer die subkutane Bortezomib-Applikation, auch bei jungen Patienten“, betonte Prof. Palumbo.

Im Weiteren wies er auf die grosse Bedeutung der Erhaltungstherapie bei diesen Patienten hin: „Weshalb sollte ich bei einem Multiplen Myelom, das wie eine CML eine Residualerkrankung aufweist, die Behandlung stoppen? Schliesslich stoppe ich eine Imatinib-Therapie bei CML auch nicht nach 6 Monaten.“ Voraussetzung sei aber natürlich die gute Verträglichkeit der Erhaltungstherapie. Persönlich würde Prof. Palumbo Lenalidomid als Erhaltungstherapie bevorzugen.

Ein beachtlicher Anteil älterer Myelom-Patienten ist jedoch nicht mehr fit. „Aktuell sind annähernd 40% der Myelom-Patienten aus irgendeinem Grund als unfit oder gebrechlich anzusehen“, meinte der Experte. Die Aufarbeitung älterer Patienten sollte daher stets eine gründliche Überprüfung der Organfunktionen (Herz-Kreislauf, Leber, Nieren) beinhalten. „Und stellen Sie sich zusätzlich die Frage, wie es mit den kognitiven Fähigkeiten Ihrer Patienten aussieht, hat dies doch z.B. einen Einfluss auf die korrekte Einnahme oraler Medikamente.“ Eine wichtige Rolle spielt bei dieser Patientenkategorie das Nebenwirkungsprofil der Behandlung. „Nicht hämatologische Nebenwirkungen der Grade 3 bis 5 treten bei unfitten/gebrechlichen Patienten häufiger auf als bei fitten und ausserdem führen solche Ereignisse oft auch zum Abbruch der Behandlung.“ Und selbst unter Studienbedingungen würden zwischen 10% und 20% der unfitten/gebrechlichen Patienten nicht an ihrem Myelom versterben, sondern an den Nebenwirkungen ihrer Behandlung. Generell empfiehlt Prof. Palumbo bei dieser Patientengruppe die Wahl einer Zweierkombination anstelle der Dreierkombination. Gemäss einer eigenen Untersuchung führt z.B. die Kombination Rd (Lenalidomid plus tief dosiertes Dexamethason) zu gleich guten Ansprechraten und Langzeitresultaten (PFS/OS) wie MPR (Melphalan-Prednison-Lenalidomid) bzw. CPR (Cyclophosphamid-Prednison-Lenalidomid) (4). Sollte eine alkylierende Substanz notwendig sein, ist Cyclophosphamid aufgrund der geringeren Rate an Nebenwirkungen bei dieser Patientengruppe die bessere Wahl als Melphalan. Prof. Palumbo schloss diesen Teil seines Referats mit einem Vorschlag für eine mögliche Behandlungsstrategie ab (Abb.1).

Rezidiverte/refraktäre Myelom-Erkrankung

„Im Laufe der Zeit wird ein Multiples Myelom nach und nach resistenter und auch das Risiko für Nebenwirkungen einer Therapie nimmt zu“, erläuterte Prof. Palumbo. Er setzt in der rezidivierten/refraktären Situation bevorzugt Zweier- anstelle von Dreierkombinationen ein. Die Strategie richtet sich danach, ob es sich um einen asymptomatischen oder symptomatischen Progress handelt. Bei einem asymptomatischen Progress (keine CRAB-Kriterien, bestätigte Zunahme des M-Proteins > 25%) wird die Dosisintensität des bisherigen „Backbone“ erhöht (z.B. Lenalidomid 10 mg auf 25 mg, Bortezomib einmal wöchentlich auf zweimal) (5, 6). Als zweite Substanz kann ein Steroid (z.B. Dexamethason 40 mg), danach eine weitere Substanz dazugegeben werden. „Denken Sie hier neben Cyclophosphamid auch an Doxorubicin“, meinte Prof. Palumbo.

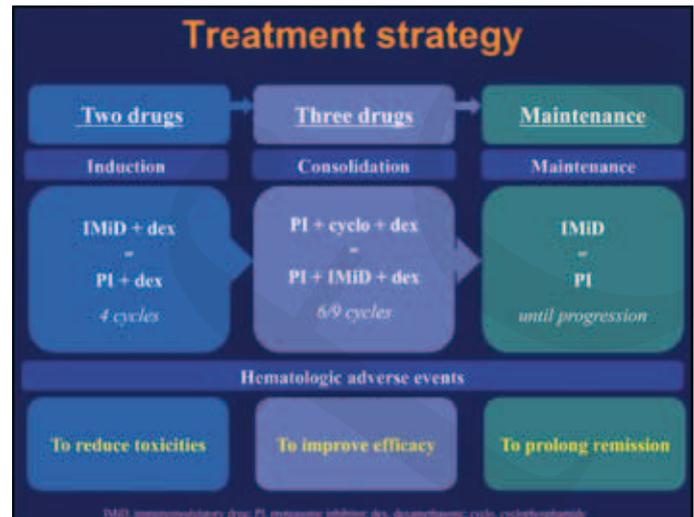


Abb. 1: Von Prof. Antonio Palumbo vorgeschlagene mögliche Strategie zur Behandlung neu diagnostizierter, nicht-transplantierbarer Myelom-Patienten. Sie basiert auf dem bei transplantierbaren Patienten verwendeten Konzept der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Zur Reduktion der Toxizitäten wird mit einer Zweierkombination begonnen. Es folgt die Konsolidierung mit einer Dreierkombination und eine Erhaltungstherapie bis zum Progress

Bei einem symptomatischen Progress (CRAB-Kriterien erfüllt, M-Protein-Verdoppelung innerhalb < 2 Monaten) wird der Therapie-Backbone geändert, d.h. von einer Bortezomib-haltigen Kombination auf eine Lenalidomid-haltige umgestellt (und umgekehrt) (5, 6). Danach kann eine Pomalidomid-haltige gefolgt von einer Carfilzomib-haltigen Kombination gewählt werden (je nach Verfügbarkeit). Die Entscheidung für eine Umstellung der Therapie bzw. für den erneuten Einsatz des bisherigen Regimes kann auch auf der Dauer und Tiefe des Ansprechens beruhen. Liegt das PFS unter 6 Monaten oder war das Ansprechen auf die vorherige Therapie schlecht, sollte umgestellt werden (6, 7).

▼ Dr. Therese Schwender

Quelle: Meet the Myeloma Experts. 13. November 2014, Zürich.

Literatur:

- Ludwig H et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist* 2012;17:592-606.
- San Miguel J et al. Updated Follow-up and Results of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial: Bortezomib Plus Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood* 2008;112: 650.
- Bringhen S et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745-53.
- Palumbo A et al. A Randomized Phase 3 Trial of Melphalan-Lenalidomide-Prednisone or Cyclophosphamide-Prednisone-Lenalidomide vs Lenalidomide plus Dexamethasone in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood* 2013;122:536.
- Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117:4691-5.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.