

r/r MM: Erkrankungsdiversität erfordert patientenindividuelle Therapie

Ixazomib + Lenalidomid und Dexamethason (Rd) ist ein Proteasom-Inhibitor-basiertes Triplett-Regime zur Therapie von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom (r/r MM). Das vollständig orale Regime, das wirksam und sicher ist (1,2), eignet sich u.a. zur Behandlung von Patienten mit Komorbiditäten (2), für Risikopatienten mit zytogenetischen Aberrationen (3) sowie für Patienten, bei denen der Arzt nicht auf einen Proteasom-Inhibitor verzichten möchte. Darüber hinaus kann die Triplett-Therapie Ixazomib + Rd für Patienten in Frage kommen, die eine rein orale Krebstherapie präferieren (4).

„Patienten mit einem Multiplen Myelom sind keine einheitliche Gruppe“, erklärte Prof. Dr. Martin Gramatzki, Kiel, und ergänzte: „Einige Patienten erkranken bereits im Alter von unter 50 Jahren, andere sind bei Krankheitsbeginn schon 85 Jahre alt. Außerdem ist die Ausprägung der Symptome sehr unterschiedlich und bei über 80% der Patienten mit einem Multiplen Myelom treten verschiedene zytogenetische Aberrationen auf.“ Angesichts dieser Diversität forderte Gramatzki eine individuelle Therapie, die dem jeweiligen Patienten gerecht wird.

Ixazomib + Rd: Wirksam und sicher

Zur MM-Behandlung stehen heute, insbesondere in der rezidivierten Situation, zahlreiche Wirkstoffe zur Verfügung. Eine wichtige Rolle dabei nehmen Proteasom-Inhibitoren wie Ixazomib, Bortezomib und Carfilzomib ein. Über die Hemmung des Proteasoms kommt es unter diesen Substanzen in der Zelle zur Akkumulation von nicht mehr benötigten Proteinen, was die Apoptose vorantreibt (5). Der einzige Proteasom-Inhibitor, der in Kombination mit Rd bei erwachsenen Patienten eine vollständig orale Therapie des r/r MM ermöglicht, ist Ixazomib (1).

Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib + Rd unterstrich Dr. Manfred Welslau, Aschaffenburg, anhand der multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten TOURMALINE-MM1-Studie mit 722 erwachsenen Patienten, die an einem r/r MuM litten (1,2). Die vorbehandelten Patienten erhielten Ixazomib bzw. Placebo 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus zusätzlich zu Rd (1,2). Die Behandlung wurde bzw. wird im Rahmen der Studie solange fortgesetzt, bis es zu einer Progression der Erkrankung kommt oder inakzeptable Nebenwirkungen auftreten (1,2). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,7 Monaten war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) unter dem Proteasom-Inhibitor + Rd um rund 6 Monate länger als unter Placebo + Rd (1,2). Die Hazard Ratio zugunsten von Ixazomib + Rd betrug 0,74 (95%-KI: 0,59-0,94; p=0,01) (2).

Ausgleich einer zytogenetischen Hochrisiko-Konstellation

Ein Trend zur PFS-Verlängerung unter Ixazomib + Rd war im Vergleich zu Placebo + Rd über alle vordefinierten Subgruppen hinweg zu beobachten (2). Darüber hinaus scheint Ixazomib die schlechte Prognose von Patienten mit einer Hochrisiko-Zytogenetik im Vergleich zu Placebo + Rd überwinden zu können. So war in der TOURMALINE-MM1-Studie das PFS unter Ixazomib + Rd bei Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko und Patienten mit Standardrisiko vergleichbar gut (3). Alexander Burchardt, Gießen, betonte: „Der PFS-Benefit von Ixazomib + Rd vs. Placebo + Rd besteht bei zytogenetischem Hochrisiko unabhängig von den verwendeten Cut-off-Werten“ (3).

„Die Therapie ist verträglich – im Vergleich zu Placebo + Rd traten unter Ixazomib + Rd nur wenige zusätzliche Nebenwirkungen auf“ (2), so Burchardt weiter und ergänzte, dass es unter Ixazomib + Rd insbesondere nicht zu einer Erhöhung der Raten an kardialen, nephrologischen oder nicht-infektiösen pulmonalen Toxizitäten kam (2). „Viele Patienten mit einem Multiplen Myelom sind älter und einige weisen kardiovaskuläre Komorbiditäten auf“, unterstrich Burchardt die Relevanz dieses Aspektes. Im Vergleich zu Placebo + Rd traten unter Ixazomib + Rd darüber hinaus kaum zusätzliche periphere Neuropathien auf (2).

Persistenz fördert tiefes Ansprechen

Besonders erfreulich ist Burchardt zufolge außerdem die Tatsache, dass mit zunehmender Therapiedauer das Ansprechen der Patienten immer tiefer wird und die Anzahl an Patienten mit einem sehr guten bzw. kompletten Ansprechen steigt (6). „Je länger Patienten mit Ixazomib + Rd behandelt werden, umso besser ist das Ergebnis“, so Welslau und forderte Ärzte auf, Patienten verstärkt zur Therapietreue zu ermuntern. „Der Arzt hat zusammen mit dem Praxisteam eine tragende Rolle für die Persistenz. Das Wissen um die Vorteile einer längeren Therapiedauer sollten dem Patienten verständlich gemacht und er damit für eine hohe Compliance motiviert werden“, unterstrich Welslau.

Patienten bevorzugen orale Therapieregime

Eine Krebstherapie kann für Patienten und ihre Angehörigen mit einer Reihe an Belastungen verbunden sein. Als Beispiele nannte Welslau die Einschränkungen durch therapiebedingte Nebenwirkungen wie beispielsweise Polyneuropathie (7-9) oder eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit (10).

Faktoren, die dem Patienten die Behandlung erleichtern können, sind Welslau zufolge u.a. eine gute Verträglichkeit der Therapie, die Schulung des Patienten und die Möglichkeit der oralen Gabe der Medikation. Dies bestätigt die Patientenpräferenzstudie von Bauer et al., die die Therapiepräferenz von Patienten mit einem r/r MM evaluierte. Mit weitem Abstand vor den anderen Attributen war es den Patienten wichtig, dass die Therapie wirksam ist und dass sie die Medikation oral einnehmen können und nicht zur Applikation einer Dosis in Praxis oder Ambulanz kommen müssen (11). Dies steht im Einklang mit Daten von Eek et al., die zeigen, dass die Mehrzahl der Patienten mit malignen Erkrankungen, darunter Patienten mit hämatologischen Neoplasien, eine orale gegenüber einer parenteral applizierten Chemotherapie präferiert – u.a. aufgrund der Möglichkeit der Medikamenteneinnahme von zuhause aus (4).

„Ixazomib + Rd ist eine wirksame und verträgliche Therapieoption zur Behandlung des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms, die mit einem Erhalt der Lebensqualität (6) sowie der Selbstständigkeit des Patienten assoziiert ist“, schloss Welslau.

Quelle: Takeda

Literatur:

- (1) NINLARO® Fachinformation Stand September 2018.
- (2) Moreau P et al. *N Engl J Med* 2016;374:1621-1634.
- (3) Avet-Loiseau H et al. *Blood* 2017;130:2610-2618.
- (4) Eek D et al. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1609-1621.
- (5) Yong K et al. *Eur J Haematol* 2018;101:220-236.
- (6) Moreau P et al. *N E J M* 2016;374:1621-1634 Supplementary Appendix.
- (7) Jordan K et al. *Support Care Cancer* 2014;22:417-426.
- (8) Boland EG et al. *PLoS One* 2014;9:e96474.
- (9) Snowden JA et al. *Br J Haematol* 2017;176:888-907.
- (10) Goodwin JA et al. *Cancer Nurs* 2013;36:301-308.
- (11) Bauer S et al. PCN217, 20. Europäischer Kongress der International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), November 2017, Glasgow, Schottland.