

Multiples Myelom (MM)

Optimierung der Therapie von älteren Patienten mit MM – was kann Bendamustin dazu beitragen?

Lugano, Juni 2011 – Obwohl die Inzidenz bei jüngeren Patienten ansteigt, ist das multiple Myelom (MM) vorwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters. In der onkologischen Praxis herrscht die große Gruppe der über 65 Jahre alten Patienten vor, die auf Grund ihres Allgemeinzustandes oder wegen Komorbiditäten meist nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. So profitiert diese große Patientengruppe nicht von den therapeutischen Fortschritten der letzten Jahre, die ein längeres Überleben bewirken können. Für die älteren Patienten gilt es, so war auf einem Symposium bei der International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) in Lugano zu erfahren, die konventionelle Therapie zu optimieren und Strategien für die Vielzahl schwieriger Therapiesituationen bei älteren Patienten zu entwickeln. Besonders wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Patienten nicht durch zusätzliche Toxizitäten belastet werden. Bendamustin lässt sich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einsetzen und bietet selbst bei Kontraindikationen gegen die momentan verwendeten Behandlungsoptionen noch ein gutes Therapieergebnis. Aufgrund des guten Verträglichkeitsprofils ist die Substanz sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationspartner für moderne Substanzen eine wichtige Bereicherung der Therapieoptionen bei MM. Daher wird Bendamustin zurzeit in Studien in verschiedensten Kombinationen untersucht.

Behandlungsziel: Lebensverlängerung bei Erhalt der Lebensqualität

Das multiple Myelom (MM) gehört zu den B-Zell-Neoplasien und stellt eine maligne Transformation der Plasmazellen des Knochenmarks dar. Das MM ist das zweihäufigste hämatologische Malignom und seine Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu. Mehr als zwei Drittel der Patienten mit MM sind zum Zeitpunkt der Diagnose 60 Jahre und älter, 30 % sind sogar 75 Jahre und älter, erläuterte Professor Heinz Ludwig, Wien. Charakteristisch für das MM ist die übermäßige Anreicherung von Plasmazellen im Knochenmark. Dies führt einerseits zur Verdrängung der normalen blutbildenden Zellen und andererseits zu einer Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit. Zudem kommt es zu Auflösungserscheinungen der Knochen, die mit dem Risiko von Knochenbrüchen und Osteoporose einhergehen. Die Plasmazellherde schütten zudem unspezifische Antikörper und Eiweißstoffe aus, die Organe wie die Nieren schädigen können. In den vergangenen Jahren hat sich die Behandlung dieser Erkrankung grundlegend gewandelt. Dies ist insbesondere der Verfügbarkeit neuer Substanzen zu verdanken, erläuterte Ludwig. Eine Heilung des multiplen Myeloms ist aber auch heute meist nicht möglich. Ziel der Behandlung ist es daher, eine möglichst lang anhaltende (möglichst komplette) Remission mit Verbesserung bzw. Erhalt der Lebensqualität des Patienten zu erreichen.

Nicht nur nach chronologischem Alter therapieren, Komorbiditäten beachten

Üblicherweise orientiert sich die Therapiestrategie am Alter, es gibt Behandlungskonzepte für Patienten über und unter 65 Jahre. „Aber dies ist natürlich zu stark vereinfacht“, meinte Ludwig. Die Eingliederung der Patienten solle nicht nur nach dem chronologischen Alter erfolgen, sondern auch das biologische Alter berücksichtigen. Damit fließen Faktoren wie der Performance-Status (graduiert z. B. nach Karnofsky-Index oder ECOG-Kriterien) sowie bestehende Begleiterkrankungen mit in die Therapieentscheidung ein. Nach Ansicht des Wiener Experten haben insbesondere bestehende Komorbiditäten einen entscheidenden Einfluss.

Eine aktuelle Studie bei Patienten mit MDS bestätigt dies: Patienten mit schweren Komorbiditäten oder mehr als drei zusätzlichen Erkrankungen hatten eine um 50 % geminderte Überlebenschance – unabhängig vom vorliegenden Alter und dem Risikoscore IPSS [International Prognostic Scoring System, Naqvi et al. J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2240-6]. Um welche Komorbiditäten handelt es sich in der Regel bei älteren Patienten? „Dies sind meist kardiale Probleme, Nierenfunktionsstörungen, verringerte Lungkapazität sowie kognitive Störungen“, berichtete Ludwig aus der klinischen Praxis. Daher sollte sich die Therapie nicht nur am Alter orientieren, sondern in erster Linie an den Komorbiditäten. Dies stelle im klinischen Behandlungsallday den Arzt oft vor große Herausforderungen, resümierte Ludwig.

Behandlungsstrategien bei nicht transplantationsfähigen Patienten

Bei der Therapie des MM wurden in den letzten 50 Jahren große Fortschritte erzielt. Aber während sich bei den jüngeren Patienten unter 60 Jahren und vor allem in der Gruppe der unter 50-Jährigen die 10-Jahres-Überlebensraten in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert haben, sind bei den über 60-Jährigen in

den letzten 50 Jahren kaum Verbesserungen erzielt worden, sagte Dr. María-Victoria Mateos, Salamanca, Spanien.

Denn die meisten älteren Patienten kommen nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage. Daher bestehe, so Mateos, besonders für diese Patienten ein großer Bedarf an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten. In den letzten Jahren wurde die Therapie des MM kontinuierlich weiterentwickelt. Zu dem jahrelang als Standardschema geltenden Melphalan/Prednisolon (MP) wird heute als Induktionstherapie eine der neuen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib dazu kombiniert. Denn eine Metaanalyse von sechs prospektiven Studien, die MP in Kombination mit Thalidomid (MPT) mit MP bei älteren Patienten mit multiplem Myelom verglichen, zeigte ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben für MPT gegenüber MP (median 20,4 vs. 14,9 Monate; $p < 0,05$). Auch das Gesamtüberleben war für Patienten, die mit MPT behandelt wurden, länger, allerdings ohne statistische Signifikanz (39,3, vs. 32,7 Monate; $p = 0,085$ [Waage et al., EHA 2010, Abstract 567].

Die Kombination von MP mit Bortezomib (VMP-Schema) ist ebenfalls eine der Standardtherapien für ältere Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom. Dies beruht auf den Daten der VISTA-Studie [San Miguel et al., N Engl J Med 2008], welche die Überlegenheit von VMP gegenüber MP betreffend aller Effektivitätsparameter (Ansprechraten, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberlebenszeit) gezeigt hatte. Dieses Schema wird momentan noch weiter modifiziert. „Die Kombination des Standardregimes MP mit den neueren Wirkstoffen Thalidomid (MPT) oder Bortezomib (MPV) hat zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei älteren und für eine ASCT ungeeigneten Myelom-Patienten geführt“, sagte Mateos. Ebenfalls werden beide Optionen in der Erhaltungstherapie überprüft. Dort zeigt sich, dass sich sowohl mit der Thalidomid- als auch mit der Bortezomib-Erhaltungstherapie die Qualität des Ansprechens in der Erhaltungsphase verbessert [Mateos et al., Lancet Oncol 2010;11:934-41].

Wie schon die Zulassungsstudien zeigten, kommt es jedoch unter beiden Regimen nicht selten zum Auftreten peripherer Neuropathien aller Schweregrade. Aufgrund seines günstigeren Nebenwirkungsprofils, insbesondere der im Vergleich zu Thalidomid niedrigeren Neurotoxizität – bietet sich Lenalidomid als günstigerer Kandidat für die Behandlung älterer Patienten an. Die zur Wirkstoffgruppe der immunmodulatorischen Moleküle (IMiDs) zählende Substanz wird ebenfalls als Induktionstherapie eingesetzt, wobei in letzter Zeit insbesondere Studien mit Melphalan/Prednisolon/Lenalidomid (MPR), gefolgt von Lenalidomid-Erhaltungstherapie (MPR-R) auch bei älteren Patienten durchgeführt wurden. Das progressionsfreie Überleben war unter MPR-R signifikant besser, beim Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein Unterschied. Abschließend fasste Mateos zusammen, dass eine Erhaltungstherapie bei älteren MM-Patienten zwar die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben, bisher aber nicht das Gesamtüberleben verbessern konnte. Auch die Frage nach der optimalen Dauer einer Erhaltungstherapie konnte noch nicht geklärt werden, da eine kontinuierliche Therapie möglicherweise zu resistenten Rezidiven führen könnte, so Mateos. „Letztlich bleibt festzustellen, dass bei älteren Patienten modifizierte Schemata entwickelt werden sollten, die ebenfalls neue und besser verträgliche Substanzen enthalten.

In diesem Zusammenhang nannte die Hämatologin auch Bendamustin, das sich aufgrund seiner in einer Phase-III-Studie gezeigten Effektivität und der sehr guten renalen und neurologischen Verträglichkeit als Kombinationspartner geradezu anbietet.

Nebenwirkungsmanagement bei MM

Professor Antonio Palumbo, Turin, Italien, ergänzte, dass bei älteren Patienten mit Komorbiditäten manchmal Dosisreduktionen der bekannten Substanzen notwendig seien, um die Behandlungen überhaupt durchführen zu können. „Wir machen häufig den Fehler, dass wir alle Patienten gleich behandeln. Patienten über 75 Jahre sollten jedoch niedrigere Dosen bekommen. So können die Nebenwirkungsrate und die Rate der Therapieabbrüche reduziert werden.“ Welche Toxizitäten sind dies nun in erster Linie, die bei den älteren Patienten eine Rolle spielen? Niereninsuffizienz und akutes Nierenversagen sind die häufigsten Komplikationen beim multiplen Myelom. Sowohl bei Erstdiagnose als auch im Rezidiv kann es zu klinisch relevanten Nierenfunktionseinschränkungen kommen. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist beim multiplen Myelom von hoher therapeutischer und prognostischer Relevanz. Vor allem beim Vorliegen einer Leichtketten-induzierten Cast-Nephropathie ist die rasche therapeutische Intervention mit dem Ziel der Wiederherstellung der Nierenfunktion von großer Bedeutung. Bei dieser Befundkonstellation gilt es, eine rasch wirksame und nicht nephrotoxische Therapie einzuleiten.

Teilweise können dann die neuen Substanzen wie Bortezomib und Lenalidomid noch eingesetzt werden, aber wenn diese nicht möglich ist, z. B. beim Vorliegen allergischer Reaktionen oder Kontraindikationen, dann sind andere Therapieoptionen zwingend notwendig, so Palumbo weiter. In dieser Situation erweist sich Bendamustin von Vorteil.

Pharmakokinetische Untersuchungen bei Patienten mit normaler sowie eingeschränkter Nierenfunktion bzw. auch bei dialysepflichtigen Patienten haben gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Bendamustin unabhängig von der Nierenfunktion ist [Preiss et al: Bendamustine in patients with multiple myeloma and renal Insufficiency. DGHO 2003, Poster P717; Onkologie 2003; (Sonderheft 5): 171]. Bendamustin kann daher auch bei niereninsuffizienten Patienten problemlos in der Standarddosierung eingesetzt werden. Bei

dialysepflichtigen Patienten empfiehlt sich eine Dosisreduktion bei der Erstgabe, bei guter Verträglichkeit kann aber auch bei diesem Patientenkollektiv ab dem zweiten Zyklus die Standarddosierung appliziert werden. Palumbo schlussfolgerte: „Bei Patienten, die auf die bisherigen Standardtherapien kein Ansprechen oder zu starke Toxizitäten zeigen oder es zu allergischen Reaktionen kommt, ist Bendamustin eine gute Option.“

Bendamustin kann im Rezidiv auch bei Komorbiditäten mit Erfolg eingesetzt werden

Bei der Therapieentscheidung im rezidierten Setting gilt es vor allem, die Komorbiditäten sowie die Toxizität der vorangegangenen Therapien bei der Entscheidungsfindung in Betracht zu ziehen, fügte Professor Philippe Moreau, Nantes, Frankreich, an. Für diese Patientengruppe ist Bendamustin ebenfalls eine effektive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit. Pönisch konnte in einer Phase-I-Studie mit der Kombination von Bendamustin, Prednisolon sowie Thalidomid (dosiseskaliert) bei stark vorbehandelten Patienten ein Gesamtansprechen von 86 % erzielen, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten [Pönisch et al., Br J Haematol 2008; 143: 191-200].

Durch fehlende Kreuzresistenzen mit anderen alkylierenden Substanzen kann Bendamustin auch bei Nichtansprechen auf eine vorausgegangene Melphalan-Behandlung eingesetzt werden. Der französische Experte vermerkte, dass in der Rezidivsituation zukünftig Kombinationen eine wichtige Rolle spielen werden. Hier sieht er Bendamustin als einen idealen Kombinationspartner für andere Substanzen in der Myelomtherapie an. Es existieren bereits erste Daten für die Kombination von Bendamustin mit Thalidomid, Bortezomib und auch mit Lenalidomid. Eine laufende Studie überprüft die Effektivität und Verträglichkeit von Bendamustin in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (BRd-Protokoll). Unter Bendamustin ist zudem keine routinemäßige Infektions- oder Thromboseprophylaxe notwendig, was sich in der klinischen Praxis von erheblichem Vorteil für das Therapiemanagement bei Patienten mit multiplem Myelom erweist.

Bericht: Dr. Petra Ortner, München

Quelle:

*Symposium „Optimising therapy in the elderly multiple myeloma patient“ im Rahmen des 11. Kongresses der International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) vom 15.-18. Juni 2011 in Lugano.
Unterstützt von Mundipharma / Napp Associated Independent Companies, Cambridge, UK*

[+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++](#)