

09. Oktober 2017

Vom Studiensetting in die Realität: Der Proteasom-Inhibitor Ixazomib beim Multiplen Myelom: Wirksamkeit im Praxisalltag

Seit knapp einem Jahr steht Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Deutschland zur Behandlung erwachsener, vortherspielter Patienten mit Multiplem Myelom (MM) im klinischen Alltag zur Verfügung. Bei einem Praxis-Workshop in Aschaffenburg präsentierten zwei Onkologinnen neben aktuellen Daten auch ihre bisherigen persönlichen Erfahrungen mit dem oralen Proteasom-Inhibitor.

Das MM ist die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und macht etwa 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland aus (1). Das mediane Erkrankungsalter von Frauen liegt bei 73 Jahren, bei Männern 71 Jahre (1). Die Prognose der Betroffenen hängt Dr. Silke Schirmacher-Memmel, ORT, zufolge u.a. von der Tumormass, der Charakteristika der Tumorzellen (z.B. Zytogenetik) und Patientencharakteristika wie Begleiterkrankungen und Allgemeinzustand ab (1).

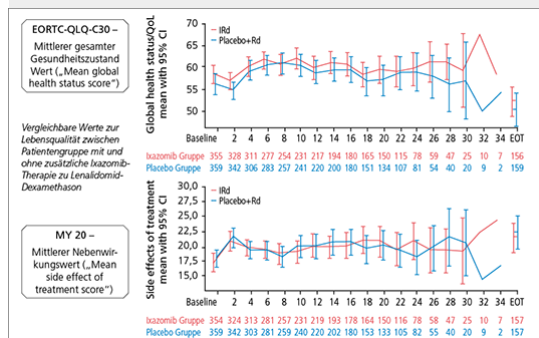
In den vergangenen Jahren gab es in der Therapie erhebliche Fortschritte, die Schirmacher-Memmel als „Erfolgsstory“ bezeichnete: „Fast jeder Behandler kennt Patienten, die seit über 15 Jahren mit einem Multiplen Myelom leben. Aus meiner Sicht kann man hier deshalb immer mehr von einer chronischen statt von einer palliativ zu behandelnden Erkrankung sprechen. Insbesondere die in der Langzeittherapie eingesetzten Therapieregime müssen daher effektiv und verträglich sein.“

Gute Wirksamkeit auch bei zytogenetischer Hochrisiko-Konstellation

Schirmacher-Memmel präsentierte da-zu die positiven Daten der multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1, die 722 erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder/und refraktärem Multiplen Myelom (RR/MM) einschloss (2, 3). Etwa 70% der Patienten waren zu Studienbeginn bereits mit Proteasom-Inhibitoren vorbehandelt und 21% der Patienten im Ixazomib+Rd-Arm bzw. 17% im Placebo+Rd-Arm wiesen eine Hochrisiko-Zytogenetik (del(17p); t(4;14), t(14;16)) auf. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,7 Monaten war das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) unter dem Proteasom-Inhibitor Ixazomib (Ninlaro®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) um rund 6 Monate länger als unter Placebo+Rd (HR= 0,74; 95%-KI:0,59-0,94; p=0,01) (3). Schirmacher-Memmel unterstrich auch die verkürzte mediane Dauer bis zum Ansprechen unter Ixazomib+Rd von 1,1 Monaten (vs. Placebo+Rd 1,9 Monate) (3). „Das ist deutlich weniger, als wir von einer oralen Therapie erwartet hätten“, kommentierte sie die Ergebnisse. Die Dauer des Ansprechens betrug 20,5 Monate unter Ixazomib+Rd vs. 15,0 unter Placebo+Rd (3). Die Behandlung mit Ixazomib+Rd war im Vergleich zu Placebo+Rd mit wenigen zusätzlichen

Nebenwirkungen verbunden (2, 3). Die gute Verträglichkeit von Ixazomib spiegelt sich auch in Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den TOURMALINE-MM-1-Daten wider: Zwischen Patientengruppen mit und ohne zusätzliche Ixazomib-Therapie gab es keine relevanten Unterschiede beim mittleren gesamten Gesundheitszustand sowie dem mittleren Nebenwirkungswert (Abb. 1) (3).

Abb. 1: Die Lebensqualität von Patienten unter Ixazomib war vergleichbar mit der von Patienten, die mit Placebo behandelt wurden – jeweils zusätzlich zu Rd (mod. nach (4)).

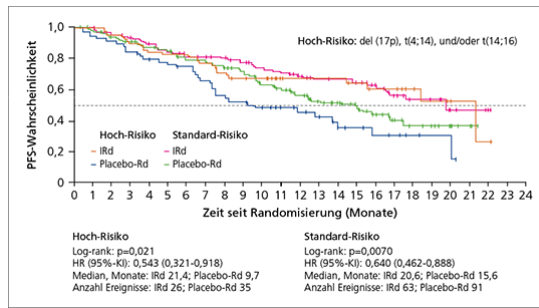


Eine weitere Auswertung von TOURMALINE-MM1 legt nahe, dass Ixazomib+Rd die negative Prognose zytogenetischer Hochrisiko-Konstellationen – beispielsweise Translokation t(4;14) oder Deletion 17p – mit Blick auf das PFS ausgleichen kann: Es betrug unter Ixazomib+Rd 21,4 Monate bei Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko vs. 20,6 bei Patienten mit Standardrisiko (unter Placebo+Rd 9,7 vs. 15,6 Monate; Abb. 2) (3). Schirmmacher-Memmel betonte: „Diese gute Wirksamkeit bei Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko ist ein wichtiger Aspekt in der Kommunikation mit betroffenen Patienten.“

Adhärenz der Patienten fördern

„Eine vollständig orale Therapie kann die Lebensqualität der Patienten gegenüber Infusionstherapien steigern, da durch die Einnahme zu Hause normalerweise weniger Praxisbesuche nötig sind. Dies kann mit mehr Freiraum für Beruf und Freizeit verbunden sein. Auch eine reduzierte Anzahl an i.v.-Zugängen ist für Patienten oft ein relevanter Aspekt“, erklärte die onkologische Fachkraft Christiane Sauer, ORT. Für den Erfolg der oralen Therapie sei eine hohe Adhärenz der Patienten wichtig. Um diese zu erreichen, spielen auch die kommunikativen Fähigkeiten der Fachpersonen eine wesentliche Rolle, so Sauer und ergänzte: „Je besser sich der Patient informiert fühlt und je zufriedener er ist, desto adhärenter ist er.“ Neben der Aufklärung zu Einnahme und Aufbewahrung ist daher eine ganzheitliche Betreuung gefragt. Die Praxis in Aschaffenburg bietet daher ein umfangreiches Angebot an Sport-, Koch- und Kosmetik-Kursen, die das körperliche und psychische Wohlbefinden der Patienten steigern sollen.

Abb. 2: Patienten mit einem hohen zytogenetischen Risiko profitierten von Ixazomib+Rd mit einem besseren PFS als Patienten unter Placebo+Rd (mod. nach (5)).



Kasuistik: Ixazomib bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik

PD Dr. Angelika Böhme, ORT, machte anhand der Kasuistik eines 80-jährigen Patienten mit einem rezidierten MM deutlich, wie die Therapie mit Ixazomib+Rd im Praxisalltag beispielhaft verlaufen kann.

- 1937 geborener Patient mit zahlreichen Komorbiditäten: Parkinson-Erkrankung/Demenz, KHK, Z.n. PTCA/Stents 2005, Hypertonie
- Diagnose MM 8/2015; multiple Aberrationen in der Molekularzytogenetik (u.a. t(14;16), Zugewinn 1q)
- Vortherapie mit Bortezomib/Melphalan/Prednison (2015); Bortezomib/Dexamethason (2016) und Carfilzomib/Dexamethason (12/2016 bis 01/2017)
- Trotz Therapie fortbestehende Anämie mit Transfusionsbedarf
- Ablehnung der Fortsetzung der Therapie mit Carfilzomib u.a. wegen der Belastung durch häufige Infusionen
- Ohne Therapie kam es innerhalb weniger Wochen zu einer deutlichen Verschlechterung des Zustands des Patienten – u.a. Verschlechterung der Nierenfunktion, Zunahme von Bence-Jones-Proteinurie und Anstieg der Kappaketten i.S.
- Im März 2017 wurde eine Therapie mit Ixazomib+Rd begonnen; wegen Nierenfunktionsstörung wurde mit einer niedrigeren Startdosis begonnen: 3 mg Ixazomib (statt 4 mg) 1x/Woche für 3 Wochen + Lenalidomid 5 mg (statt 25 mg)/Tag (Tage 1-21) und Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-tägigen Behandlungszyklus
- Seither sind keine weiteren Transfusionen mehr nötig (letzte Transfusion 2/2017); der Patient ist zunehmend wach, zeigt mehr Appetit und eine Gewichtszunahme. Darüber hinaus kam es zur Normalisierung bzw. deutlichen Verbesserung von Laborparametern – u.a. bei den spezifischen Myelom-Parametern, dem Hämoglobinwert (Hb-Ausgangswert 3/2017: 9,9 g/dl; Hb-Wert 7/2017: 13,2 g/dl) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR-Ausgangswert 3/2017: 31,3 ml/min; GFR 7/2017: 80,0 ml/min)
- Der Patient berichtete bisher nicht von nennenswerten Nebenwirkungen. Aufgrund der guten Verträglichkeit ist eine Eskalation der Ixazomib-Dosis geplant
- Die Einnahme wird sorgfältig durch die Angehörigen kontrolliert, sie werden dabei durch die Praxis mit regelmäßigen Einnahmeplänen unterstützt

Mit freundlicher Unterstützung von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Monika Walter

Quelle: Praxis-Workshop: „Mit der Chance auf mehr Freiraum: Der orale Proteasom-Inhibitor Ixazomib im Behandlungsalltag beim Multiplen Myelom“, 09.08.2017, Aschaffenburg; Veranstalter: Takeda Pharma, Berlin

Literatur:

(1) Leitlinie Multiples Myelom der DGHO, www.onkopedia.com (Stand: 9/2013).

(2) Fachinformation NINLARO[®], Stand 11/2016.

(3) Moreau P et al. *NEJM* 2016;374:1621-34.

(4) Moreau P et al. *NEJM* 2016;374:1621-34 Supplementary Appendix.

(5) Avet-Loiseau H et al. *EHA* 2016 Poster:P269.