

## Myelombehandlung interdisziplinär denken

**Mit seinem typischen Verlauf von wiederkehrenden Rezidiven und Remissionen stellt das multiple Myelom eine therapeutische Herausforderung dar. Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren ist zudem bei vielen Betroffenen mit Komorbiditäten zu rechnen, die das Myelom-Management zusätzlich verkomplizieren und ein multi- sowie interdisziplinäres Denken erforderlich machen. In therapeutischer Hinsicht haben sich die Möglichkeiten deutlich erweitert: Wie die Ergebnisse der ASPIRE-Studie zeigen, erreichten Myelompatienten im Rezidiv mit einer Carfilzomib-haltigen Dreierkombination eine deutliche Verlängerung ihres Überlebens sowie eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber herkömmlichen Standardtherapien (1).**

Das Spektrum der häufigsten potenziellen myelombedingten Komplikationen reicht von ossären Komplikationen einschließlich Knochenschmerzen und Hyperkalzämie, Anämie, einer Dysfunktion des Immunsystems bis hin zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Rund ein Drittel der Patienten mit einem multiplen Myelom weist bei Erstdiagnose eine manifeste Niereninsuffizienz auf, der Anteil der Patienten mit renaler Funktionsbeeinträchtigung wird auf 20-40% beziffert (2). In schweren Fällen eines renalen Versagens ist die Cast-Nephropathie („Myelomniere“) die häufigste Ursache beim multiplen Myelom (2). Für eine Erholung der Nierenfunktion kommt es auf eine konsequente Behandlung des Myeloms an: Durch eine rasche Reduktion von freien monoklonalen Leichtketten (FLCs) verbessert sich auch das renale Outcome nachweislich (3).

Auch wenn periphere Neuropathien zu den seltenen krankheitsbedingten Komplikationen beim multiplen Myelom gehören (4), rücken die therapieinduzierten Polyneuropathien (CiPN) mit der Etablierung der neueren Anti-Myelomtherapien stärker in den Vordergrund: Zu den potenziell CiPN-induzierenden Substanzgruppen zählen neben der Chemotherapie auch Proteasom-inhibitoren und immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) (5). CiPN-assoziierte Beschwerden treten dabei meistens dosisabhängig auf, was die Abgrenzung von Myelom-assoziierten peripheren PN wie Sensibilitätsstörungen und neuropathischen Schmerzen erleichtert.

### **Therapie mit Carfilzomib: Längeres progressionsfreies Überleben**

Carfilzomib (Kyprolis®) repräsentiert einen Proteasom-inhibitor der nächsten Generation: Er bindet selektiv und irreversibel an das Proteasom und ist seit November 2015 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom zugelassen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (6).

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie ASPIRE zeigte sich die Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit einer signifikanten Verbesserung der Therapieoutcomes bei Myelompatienten in der rezidierten Situation assoziiert. Die Patienten profitierten von einer klinisch relevanten Risikoreduktion um 31% für Krankheitsprogression oder Tod. Für Patienten, die ein Carfilzomib-haltiges Regime (KRd) erhielten (n = 396), verlängerte sich die Zeit bis zu Krankheitsprogression/Tod damit um 8,7 Monate (progressionsfreies Überleben, PFS: 26,3 Monate vs. 17,6 Monate; HR = 0,69; 95% KI: 0,57-0,83, p=0,0001) gegenüber Lenalidomid und Dexamethason (Rd) allein (n = 396). Der Auswertung der sekundären Endpunkte zufolge betrug die Gesamtansprechrate (ORR) im KRd-Arm 87,1% und war damit signifikant höher als im Vergleichsarm mit 66,7% (p<0,001). Dabei erreichten 31,8% der Patienten im Carfilzomib-haltigen Therapiearm mindestens eine Komplettremission (CR). Im Vergleich: Nur 9,3% der Patienten aus der Rd-Gruppe erreichten mindestens eine CR (p<0,001). Die mediane Dauer des Therapieansprechens umfasste unter der

Dreierkombination mit Carfilzomib 28,6 vs. 21,2 Monate mit Rd. Die verbesserte Krankheitskontrolle und höhere Remissionsrate unter KRd führte auch zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Myelompatienten. Bei der Inzidenz von Polyneuropathien gab es keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen KRd (17,1%) vs. Rd (17,0%). Der Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, fiel mit 15,3% unter Carfilzomib/Rd vs. 17,7% unter Rd allein zwischen den beiden Therapiearmen vergleichbar aus.

Quelle: Amgen

#### Literatur:

- (1) Stewart KA et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 142-52
- (2) Hutchinson CA et al. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 234-43
- (3) Leung N et al. *Kidney Int* 2008; 73: 1282-8
- (4) Gay F, Palumbo A. *Med Oncol* 2010; 27: S43-52
- (5) Jongen JL et al. *J Neurooncol* 2015; 121: 229-37
- (6) Fachinformation Kyprolis®, Stand: April 2016