

Individualisierung der Therapie

Die Myelom Erkrankung des älteren Patienten

Da das Multiple Myelom in erster Linie ältere Menschen betrifft und die entsprechenden Kardinalsymptome ebenfalls durch typische Alterserkrankungen hervorgerufen werden können, ist die Diagnosestellung im Alter schwierig und häufig eher ein Zufallsbefund. Daneben gibt es keine homogene Patientengruppe im Alter und individuelle Faktoren sind heutzutage entscheidend für die Zuteilung zu einzelnen Therapieverfahren.



Comme le myélome multiple affecte principalement les personnes âgées et les symptômes cardinaux correspondants peuvent aussi être causés par des maladies typiques liées à l'âge, le diagnostic est difficile chez les personnes âgées et souvent il est plutôt une constatation par chance. En outre, il n'y a pas un groupe homogène de patients dans l'âge et des facteurs individuels sont aujourd'hui primordial pour l'attribution à des thérapies individuelles.

Das Multiple Myelom ist eine Systemerkrankung terminal differenzierter B-Zellen (sog. Plasmazellen) und ist die zweithäufigste maligne hämatologische Erkrankung mit ca. 500 Neuerkrankungen in der Schweiz pro Jahr (1). Da insbesondere ältere Patienten in der 6. bzw. 7. Lebensdekade erkranken, muss die Diagnostik, vor allem aber auch die Therapie den Anforderungen dieser Altersgruppe entsprechen (2). Die für das Vorliegen eines symptomatischen Multiplen Myeloms typischen vier Kardinalsymptome sind: Hypercalciämie, Niereninsuffizienz, Anämie bzw. Osteolysen (sog. Bone-Läsionen) sind von besonderer Bedeutung (CRAB Symptome als Zeichen einer symptomatischen Erkrankung) und, wie bei jüngeren Patienten, der Auslöser für eine Therapieeinleitung. Der (klinische) Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms ist im Alter zum Teil schwieriger zu stellen, da für das fortgeschrittene Alter typische Erkrankungen wie Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Osteoporose, Anämie (sei es aufgrund eines Eisenmangels, dysplastischen Knochenmarksveränderungen oder auch chron. Blutungen) auch entsprechende Symptome hervorrufen können. Damit ist die Diagnosestellung im Alter häufig eher ein Zufallsbefund im Rahmen einer internistischen, nephrologischen, kardiologischen (z.B. bei Herzinsuffizienz) oder auch neurologischen Abklärung (z.B. bei Polyneuropathie) als das Ergebnis einer gezielten Suche. Die Biologie, Stadieneinteilung und ein Grossteil der Diagnostik unterscheidet sich nicht im Vergleich zu jüngeren Patienten (3). Lediglich bei der aufwendigen molekularen bzw. zytogenetischen Abklärung werden häufig Abstriche gemacht, da sie zwar weiterhin prognostische, selten aber therapeutische Konsequenzen besitzt.

Definition des älteren Patienten

Lange Zeit war die Definition des älteren Patienten über sein kalendarisches Alter mit Erreichen bzw. Überschreiten des 65. Lebensjah-



Prof. Dr. med. Christoph Renner
Zürich

res von Bedeutung und die Grenze für intensive Therapieverfahren wurde dementsprechend in vielen Studien und Leitlinien bei 65 Jahren gezogen. Damit gehören ca. Zwei-Drittel aller Myelom-Patienten in diese Kategorie bei steigender Inzidenz. Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung und der sehr unterschiedlichen Ausprägung vornehmlich internistischer Begleiterkrankungen spielt aber das rein kalendarische Alter eine zunehmend geringere Rolle als Diskriminator zwischen sog. jüngeren und älteren Patienten. In den letzten Jahren hat sich daher eine Differenzierung in very fit, fit und unfit (gemäß englischem Sprachgebrauch) als therapeutisch relevant herauskristallisiert (4).

Sogenannte unfit Patienten sind durch relevante Komorbiditäten, d.h. eingeschränkte Organfunktionen (Herz, Lungen, Leber, GI, Nieren), und/oder Grenzen der psychischen bzw. mentalen Funktionen gekennzeichnet. Die Einteilung in die verschiedenen Gruppen kann durch Zuhilfenahme des Charlson-Index und Erfassung der körperlichen Aktivität (ADL bzw. IADL) erfolgen (5). Der Therapiealgorithmus richtet sich in der Regel nach diesen Kriterien und weist sehr unterschiedliche Intensitäten auf (Abb. 1). Die Wahl der Behandlung muss den Zustand des Patienten, das Nutzen/Risiko-Verhältnis der einzelnen Therapie und die Lebensqualität des Patienten berücksichtigen.

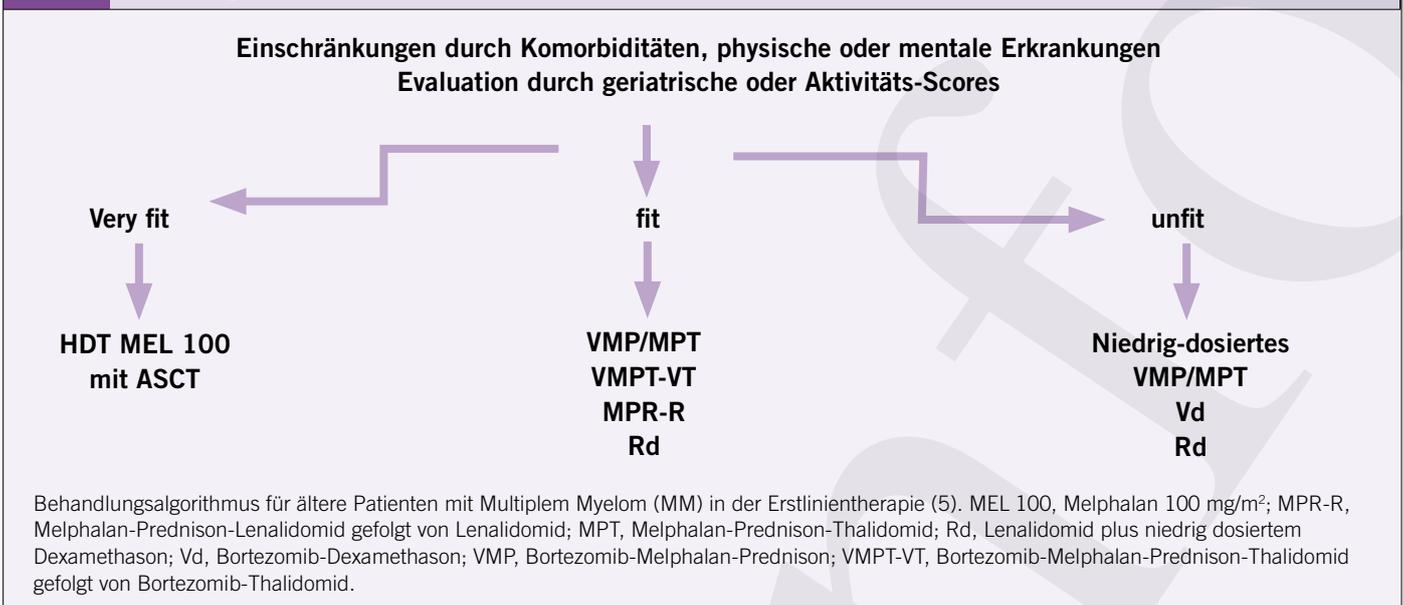
Therapie des very fit Patienten

Patienten über 65 bis 70 Jahre in sehr gutem klinischen Zustand (very fit) oder jüngere Patienten mit Begleiterkrankungen sollten bzgl. einer reduzierten Hochdosistherapie (HDT) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) evaluiert werden. Bei Patienten im Alter zwischen 65 bis 70 Jahren ist eine HDT mit Melphalan 100 mg/m² (MEL100), gefolgt von einer ASCT der alleinigen medikamentösen Standardtherapie aus Melphalan + Prednison (MP) überlegen. Die Verbesserung betrifft dabei sowohl das ereignisfreie Überleben (28 vs. 16,4 Monate) als auch das Gesamtüberleben (OS; 58 vs. 37,2 Monate) (6). Daher sollte bei ausgewählten very fit Patienten (bis ca. 75 Jahre) in Analogie zu jüngeren fitten Patienten eine Induktionstherapie gefolgt von einer reduzierten HDT mit ASCT erwogen werden (7).

Behandlung des fit aber nicht-transplantationsfähigen Patienten

Wenn immer möglich sollten sog. Dreifachkombinationen in der Erstlinientherapie eingesetzt werden. Diese Empfehlung basiert

ABB. 1 Beurteilung des Patientenstatus (nach 13)



u.a. auf der VISTA Studie, die den ehemaligen Standard aus MP mit MP + Bortezomib (VMP) verglich und einen deutlichen Vorteil für VMP bezogen auf das progressions-freie Überleben (PFS) und OS demonstrieren konnte (8). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren wurde durch die Zugabe von Bortezomib das OS von 43,1 auf 56,4 Monate ($p < 0,001$) verbessert. Der Überlebensvorteil wurde in allen vorgegebenen Subgruppen, einschließlich im Patientenalter > 75 Jahre, bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung und auch im fortgeschrittenen Stadium III gesehen. Wichtig ist, dass der Überlebensvorteil auch nach Beendigung der VMP-Therapie und trotz unterschiedlicher Behandlungen im Rezidiv erhalten blieb (8).

Eine retrospektive sog. matched-pair Analyse verglich VMP mit einer häufig in der Erstlinientherapie eingesetzten Dreifachtherapie aus Thalidomid + MP (MPT) bei neu diagnostizierten Myelom-Patienten bzw. älteren Menschen und beobachtete einen Vorteil für VMP bezogen auf die kompletten Remissionsraten (CR, 21% vs. 13%, $p = 0,007$), das mediane PFS (33 vs. 23 Monate, $p < 0,001$) und das mediane OS (80 vs. 45 Monate, $p < 0,001$). Der Vorteil wurde in allen Untergruppen außer bei Patienten > 75 Jahre (9) gesehen und untermauert nochmals die Empfehlung einer Bortezomib-haltigen Erstlinientherapie, falls keine Kontraindikationen vorliegen.

Sollte Bortezomib als Medikament in der Erstlinientherapie nicht in Frage kommen (z.B. bei Bestehen einer Polyneuropathie), so können Immunmodulatoren (sog. IMiDs) und hier insbesondere Lenalidomid Verwendung finden. Eine randomisierte Studie untersuchte die Wirkung von Lenalidomid in Kombination mit MP als Erstlinientherapie (MPR) (10). Die Induktions-Behandlung wurde über neun Monate bei allen Patienten (neun 4-Wochen-Zyklen) verabreicht. Lenalidomid wurde dabei in einer niedrigen Dosis von 10 mg täglich von Beginn der Induktion an gegeben. In einer dritten Behandlungsgruppe erhielten die Patienten zusätzlich eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach MPR Induktion bis zur Progression (MPR-R). Während die Therapie mit MPR-R und MPR zu einer höheren Ansprechrate im Vergleich zu MP führten (77% bzw. 68 % vs. 50% für MP, $p < 0,001$ und $p = 0,002$), zeigte nur die

Behandlung mit MPR-R ein deutlich verbessertes medianes PFS im Vergleich zu MPR oder MP (31 Monate vs. 14 Monate vs. 13 Monate, $p < 0,001$). Der Überlebensvorteil wurde nur bei Patienten bis zu 75 Jahren beobachtet, während ältere Patienten nicht von der Lenalidomid-Behandlung (10) profitierten. Diese Studie unterstreicht, dass eine längere Behandlung mit Lenalidomid in der Lage ist, das Behandlungsergebnis nach Abschluss der Induktionsperiode weiter zu verbessern.

Die optimale Dauer einer Rd-Therapie ist bisher kaum untersucht worden und so bietet die sog. FIRST-Studie Argumente für den kontinuierlichen Einsatz von Lenalidomid + Dexamethason (Rd). Getestet wurde der Einsatz von Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason bis zur Progression (Rd cont.) bzw. Rd für einen fixen Zeitpunkt von 18 Monaten (Rd18) gegen den ehemaligen Goldstandard von MPT für 18 Monate. Rd cont. zeigte dabei ein signifikant verbessertes PFS im Vergleich zu MPT und Rd18 (25,5 vs. 21,2 vs. 20,7 Monate; Rd cont. gegen MPT, $p = 0,00006$) und ein verbessertes 4-Jahres-OS im Vergleich zu MPT (59,4 % vs. 51,4 %, $p = 0,0168$). Alle Subgruppen profitierten von dem Rd cont. Einsatz und es traten keine signifikant unterschiedlichen Toxizitäten zwischen den Behandlungsarmen auf. Damit ist Rd cont. eine weitere Behandlungsoption für ältere Patienten, insbesondere bei bereits vorhandener peripherer Neuropathie oder starker Präferenz einer oralen Therapie (Facon et al., ASH 2013, Abstract 2).

Die Steroiddosis ist im fortgeschrittenen Alter von grosser Bedeutung und es gibt mehrere Studien, die einen negativen Effekt hoher Dosen belegen konnten. Dies wird mit einer höheren Infektanfälligkeit im Alter und damit auch einer höheren Komplikationsrate erklärt. Der Zugewinn höherer Ansprechraten durch den Einsatz hoher Steroiddosen wird somit durch eine höhere Therapie-bedingte Mortalität zunichte gemacht bzw. ins Gegenteil konvertiert. So wurde z.B. die Kombination von Lenalidomid (25 mg pro Tag für 3 Wochen, dann 1 Woche Pause) mit wöchentlich Dexamethason 480 mg (RD) bzw. 160 mg (Rd) verglichen. Die RD Therapie erzielte zwar höhere Ansprechraten (79% vs. 68%, $p = 0,008$), aber das 1-Jahres OS war signifikant länger unter Rd Therapie (96%

TAB. 1 Empfohlene Dosismodifikationen bei älteren Patienten (nach 13).

Medikament	< 65 Jahre	65–75 Jahre	> 75 Jahre
Dexamethason	40 mg/d p.o. Tag 1–4, 15–18 alle 4 Wo.; oder 40 mg/d p.o. an Tag 1,8, 15, 22 alle 4 Wo.	40 mg/d p.o. Tag 1, 8, 15, 22 alle 4 Wo.	20 mg/d p.o. Tag 1, 8, 15, 22 alle 4 Wo.
Melphalan	0.25 mg/kg p.o. Tag 1–4 alle 6 Wo.	0.25 mg/kg p.o. Tag 1–4 alle 6 Wo.; oder 0.18 mg/kg p.o. Tag 1–4 alle 4 Wo.	0.18 mg/kg p.o. Tag 1–4 alle 6 Wo.; oder 0.13 mg/kg p.o. Tag 1–4 alle 4 Wo.
Cyclophosphamid	300 mg/m ² p.o. Tag 1, 8, 15, 22 alle 4 Wo.	300 mg/m ² p.o. Tag 1, 8, 15 alle 4 Wo.; oder 50 mg/d p.o. Tag 1–21 alle 4 Wo.	50 mg/d p.o. Tag 1–21 alle 4 Wo.; oder 50 mg jd. 2. Tag p.o. für 21 Tage alle 4 Wo.
Thalidomid	200 mg/d p.o.	100–200 mg/d p.o.	50-100 mg/d p.o.
Lenalidomid	25 mg/d p.o. Tag 1–21 alle 4 Wo.	15–25 mg/d p.o. Tag 1–21 alle 4 Wo.	10–25 mg/d p.o. Tag 1–21 alle 4 Wo.
Bortezomib	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. Tag 1, 4, 8, 11 alle 3 Wo.	1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. Tag 1, 4, 8, 11 alle 3 Wo.; oder 1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. Tag 1, 8, 15, 22 alle 5 Wo.	1,0–1,3 mg/m ² i.v. oder s.c. Tag 1, 8, 15, 22 alle 5 Wo.

p.o., per os; i.v., intravenös; s.c., subkutan

vs. 87%, p = 0,0002), da höhere Toxizitäten und insbesondere eine höhere Mortalität mit RD auftraten (11). So ist Lenalidomid in Kombination mit niedrigen Dosen von Dexamethason wöchentlich die besser verträgliche und damit bevorzugte Therapie.

Behandlung des unfit Patienten

Bei Patienten > 75 Jahre und jüngeren Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen sollte die Therapie sorgfältig gewählt und individuell angepasst werden, da zu hohe Toxizitäten Therapiebedingte Todesfälle oder Unterbrechungen der Behandlung und damit negative Auswirkungen auf das Überleben bewirken. Bei diesen Patienten sollten eher zwei- anstatt dreifache Kombinationen eingesetzt werden, da sich die Therapieergebnisse für Bortezomib + Dexamethason (VD), VMP bzw. VD + Thalidomid (VTD) nicht unterscheiden, die Abbruchrate mit VD aber niedriger ist (12). Auch die Zweifach-Kombination mit Rd ist bei jüngeren und älteren Patienten gleichsam aktiv und daher eine gute Option. Bei der Gruppe der unfit Patienten müssen Dosisanpassungen häufig erfolgen. Studien konnten belegen, dass niedrigere Dosen von Dexamethason (10–20 mg / Woche) besser verträglich sind. Thalidomid bei 50 mg pro Tag und Lenalidomid bei 15 mg pro Tag sind die bevorzugten Dosierungen für diese Substanzen. Für Bortezomib kann auf die einmalig Applikation von 1 mg/m² pro Woche bei Beibehaltung der therapeutischen Aktivität gewechselt werden (13) (Tab. 1).

Therapie der rezidierten Erkrankung

Bei der Behandlung von Patienten mit rezidiertem Multiplem Myelom, ist der Zeitabstand zur vorherigen Therapie als wichtiger Entscheidungsfaktor zu berücksichtigen. Eine Wiederholung der gleichen Behandlung sollte nach lang anhaltender Remission (20–24 Monate) in Erwägung gezogen werden, solange keine (schweren) Nebenwirkungen der Erstlinientherapie vorliegen. Ein Wechsel auf alternative Therapien ist für Patienten mit kürzerer Remissionsdauer (9 bis 12 Monate) zu empfehlen. Da eine Kuration kein realistisches Ziel darstellt, müssen insbesondere einfach zu applizierende und gut verträgliche Substanzen eingesetzt werden. Zweifach-Kombinationen aus Bortezomib oder Lenalidomid mit Dexamethason oder im Fall von Bortezomib auch mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin stellen oft eine valable Option dar. Von Seiten der klassischen Chemotherapie gibt es positive Daten für den Einsatz von Bendamustin mit Prednison. Neue Substanzen wie Pomalidomid oder Carfilzomib sind kurz vor der Zulassung in der Schweiz und können bereits bezogen werden.

Prof. Dr. med. Christoph Renner

Onkozentren Hirslanden & Zürich, 8032 Zürich
christoph.renner@hirslanden.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Definition des älteren Myelom-Patienten über sein kalendarisches Alter von > 65 Jahren ist nicht mehr zutreffend
- ◆ Individuelle Faktoren sind heutzutage entscheidend für die Zuteilung zu einzelnen Therapieverfahren
- ◆ Eine genaue Beurteilung der Therapiefähigkeit des Patienten ist essenziell für eine optimale Therapie

Message à retenir

- ◆ À l'âge il n'y a pas un groupe homogène de patients
- ◆ La définition des patients atteints de myélome âgées au-dessus de son âge calendaire de > 65ans n'est plus applicable
- ◆ Les facteurs individuels sont aujourd'hui primordial pour l'attribution des procédures de thérapie individuelle
- ◆ Une évaluation précise de l'aptitude du patient à la thérapie est essentielle pour une thérapie optimale

Literatur:

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
2. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Annals of Oncology: Official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007 Jan;18 Suppl 1:i3-i8.
3. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):269-77.
4. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev*. 2013 May;27(3):133-42.
5. Cerrato C, Palumbo A. Initial treatment of nontransplant patients with multiple myeloma. *Semin Oncol*. 2013 Oct;40(5):577-84.
6. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3052-7.
7. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.
8. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):448-55.
9. Morabito F, Bringhen S, Larocca A, Wijermans P, Victoria Mateos M, Gimsing P, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol*. 2014 Apr;89(4):355-62.
10. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4459-65.
11. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2010 Jan;11(1):29-37.
12. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study. *Blood* 118, 2011 (abstr 478)
13. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 17;364(11):1046-60.