

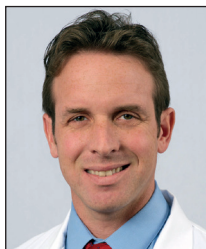
Kasuistik eines Patienten mit Multiplem Myelom

Carfilzomib auch in der Praxis wirksam

■ Patienten mit Multiplem Myelom, bei denen die Erstlinientherapie versagt, können in der 2. Linie z. B. mit einem Regime behandelt werden, das auf dem Proteasom-Inhibitor Carfilzomib basiert. Die Substanz ist in der Schweiz unter dem Namen Kyprolis® - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd^a) oder mit Dexamethason allein (Kd^b) - indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.¹ In klinischen Studien hat sich der Einsatz von Kyprolis® bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom seit Jahren bewährt. So betrug in der Zulassungsstudie ASPIRE (KRd27 vs. Rd) das progressionsfreie Überleben der untersuchten MM-Patienten mit mindestens 1 Vortherapie 26,3 Monate unter KRd vs. 17,6 Monate unter Kd ($p=0,0001$).² In ENDEAVOR (Kd56 vs. Vd^c) überlebten die Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung unter Kd 18,7 Monate, ohne dass die Erkrankung fortschritt, im Vergleich zu 9,4 Monaten bei einer Therapie mit Bortezomib plus Dexamethason ($p < 0,0001$).³

Das Multiple Myelom (MM) ist der zweithäufigste maligne Tumor des hämatopoetischen Gewebes.⁴ Zwischen 2012 und 2016 erkrankten in der Schweiz pro Jahr im Mittel 277 Frauen und 345 Männer neu daran.⁵ Carfilzomib als KRd bewirkt ein schnelles und tiefes Ansprechen bei insgesamt guter Verträglichkeit. Insbesondere Patienten mit hohem zytogenetischem Risiko, mit frühem Rezidiv und/oder hoher Krankheitslast benö-

tigen im ersten Rezidiv eine schnell wirksame Behandlung mit tiefem Ansprechen und können von dem raschen und ausgeprägten Wirkungseintritt unter einem Carfilzomib-haltigen Regime profitieren.^{2,6} Dass sich MM-Patienten auch unter den Bedingungen des klinischen Alltags wirksam mit einem Carfilzomib-basierten Regime behandeln lassen, verdeutlicht der nachfolgende Fall eines Patienten von Dr. von Burg, Solothurn.



Dr. med. Philippe von Burg
Leitender Arzt Onkologie & Hämatologie
Bürgerspital Solothurn

Anamnese und diagnostische Untersuchungen

Am 21. Mai 2019 stellte sich der damals 78-jährige pensionierte Kaufmann im Bürgerspital Solothurn vor. Er hatte kurz zuvor Anfang Mai 2019 seinen Hausarzt wegen Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit konsultiert und dabei auch die Sorge geäussert, an einem Pankreaskarzinom erkrankt zu sein. Die anschliessenden Laboruntersuchungen hatten eine leichte Anämie mit einem Hämoglobingehalt von 128 g/l ergeben. Ansonsten waren keine gravierenden klinischen Auffälligkeiten oder laboranalytischen Besonderheiten nachweisbar. Eine Computertomographie vom Thorax bis zum Becken, die am 7. Mai durchgeführt worden war, hatte allerdings multiple Osteolysen in Sternum, Becken und

Wirbelsäule gezeigt (**Abb. 1**). Trotz dieses bildmorphologischen Befunds war der Patient jedoch weitgehend beschwerdefrei, was Knochenschmerzen betrifft.

Am 9. Mai wurde eine erweiterte Laboranalyse – inklusive einer Eiweiss-Elektrophorese – durchgeführt, die den Nachweis einer deutlichen, monoklonalen Gammopathie vom Typ IgG kappa unter anderem mit folgenden Werten erbrachte:

- γ -Globulin relativ/absolut: 39,6 % bzw. 36,3 g/l
(Referenzbereich: 11,1 bis 18,8 % bzw. 8,0 bis 13,5 g/l)



Abb. 1 CT Thorax bis Becken vom 7. Mai 2019. Im Beckenbereich und Sternum sind multiple Osteolysen erkennbar.

Elektrophorese-Grafik:

- Albumin: 33,3 g/l (Referenzbereich: 35,0 bis 52,0 g/l)
- IgG-Wert: 41,6 g/l (Referenzbereich: 7,1 bis 16,0 g/l)
- IgA-Wert: 0,22 g/l (Referenzbereich: 0,7 bis 4,0 g/l)
- IgM-Wert: 0,31 g/l (Referenzbereich: 0,4 bis 2,3 g/l)
- freie Kappa-Leichtketten: 156,0 mg/l (Referenzbereich: 3,3 bis 19,4 mg/l)
- freie Lambda-Leichtketten: 8,7 mg/l (Referenzbereich: 5,7 bis 26,3 mg/l)
- Quotient aus freien Kappa-/Lambda-Leichtketten: 17,93 (Referenzbereich: 0,26 bis 1,65)

Daraufhin hatte der Hausarzt den Patienten an das Bürgerspital Solothurn überwiesen. Dort wurden am 21. Mai 2019 eine erneute Untersuchung des Blutbilds sowie eine blutchemische Analyse veranlasst. Die Ergebnisse bestätigten die leichte Anämie bei normalen Thrombozyten- und Leukozytenwerten sowie die deutlich erhöhten Werte für IgG und freie Kappa-Leichtketten (**Tab. 3**). Zudem konnte eine leichte Niereninsuffizienz sowie eine Hypalbuminämie nachgewiesen werden. Die Eiweiss-Elektrophorese zeigte einen deutlichen Gamma-Peak und verifizierte somit das Vorhandensein einer monoklonalen Gammopathie (**Abb. 2**).

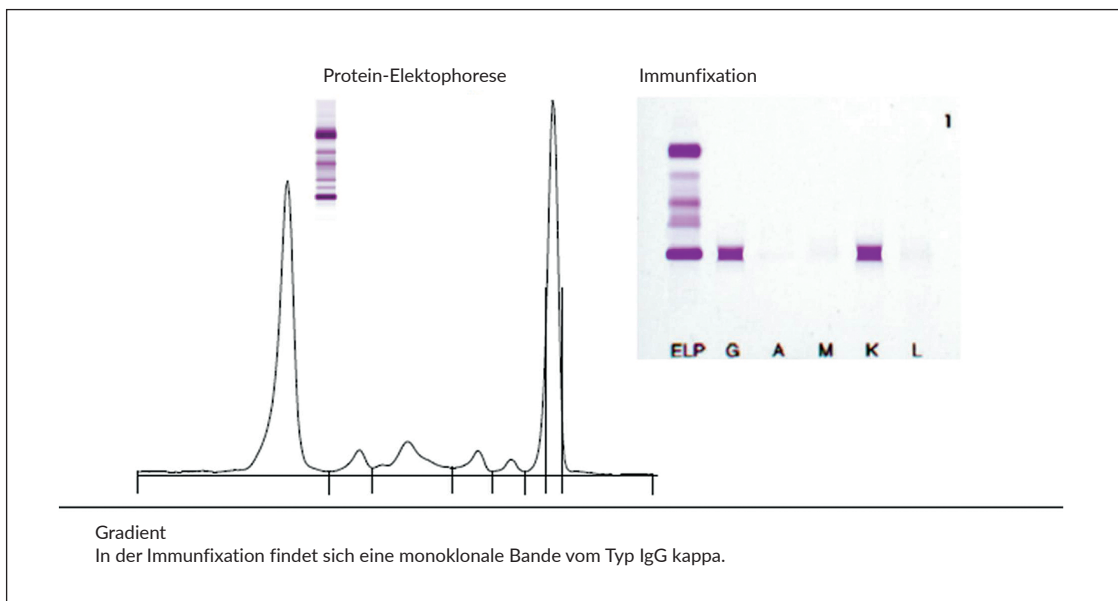


Abb. 2 Eiweiss-Elektrophorese vom 21. Mai 2019. Es ist ein deutlicher Gamma-Peak erkennbar.

Daraufhin wurde am 5. Juni 2019 eine Knochenmarksbiopsie des Beckenkamms durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab interstitielle und noduläre Infiltrate eines Plasmazellmyeloms (Infiltrationsvolumen $\geq 60\%$) und darüber hinaus eine partiell verdrängte, trilinear durchreifende Hämatopoese. Immunhistochemisch wurden bis zu 60% CD38-positive Plasmazellen mit klonaler Kappa-Leichtkettenrestriktion (Quotient Kappa-/Lambda: ca. 100:1) gefunden. Die zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks ergab – im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Krankheitsprogression prognostisch ungünstige – 1p-Deletionen (del1p).

Diagnosestellung

Auf Basis dieser Untersuchungen wurde folgende Diagnose gestellt: «symptomatisches Multiples Myelom im Stadium III gemäss revidiertem internationalem Staging-System (R-ISS) vom Paraprotein-Typ IgG Kappa».

Therapie und weiterer Verlauf

Daraufhin wurde am 7. Juni 2019 eine Therapie gemäss dem VMP-Schema^d eingeleitet, wobei der 1. Zyklus nach folgendem Protokoll durchgeführt wurde (**Tab. 1**). Hierbei ist anzumerken, dass die Bortezomib-Dosis bereits ab der 3. Gabe wegen erhöhter Hämatoxizität reduziert werden musste.

Tab. 1 Dosierungsprotokoll bei der Therapie des MM-Patienten gemäss dem VMP-Schema.

Datum	Substanz	Dosis/Tag (Applikation)
07.06.2019	Bortezomib Melphalan Prednison	2,27 mg = 1,3 mg/m ² (s. c.) 48 mg = 27,55 mg/m ² (oral) 400 mg = 229,55 mg/m ² (oral)
14.06.2019	Bortezomib	2,27 mg = 1,3 mg/m ² (s. c.)
21.06.2019	Bortezomib	1,51 mg = 0,87 mg/m ² (s. c.)
28.06.2019	Bortezomib	1,51 mg = 0,87 mg/m ² (s. c.)
09.07.2019	Bortezomib	1,13 mg = 0,65 mg/m ² (s. c.)
16.07.2019	Bortezomib	1,13 mg = 0,65 mg/m ² (s. c.)

Der 2. Zyklus startete dann am 30.07.2019. Eine Therapie der Osteoporose mit Zoledronat oder Denosumab wurde – bei latenter Zahnproblematik und entsprechend erhöhter Gefahr für eine Kieferosteonekrose – zu diesem Zeitpunkt nicht begonnen. Nach 2 Zyklen dieser VMP-Therapie hatte der Patient, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, den serologischen Werten zufolge nur ungenügend auf die Behandlung angesprochen (**Tab. 3**).

Daraufhin leitete der behandelnde Arzt am 13. September 2019 eine Therapie nach dem KRd-Schema^a ein, wobei der 1. Zyklus nach dem in **Tabelle 2** dargestellten Protokoll durchgeführt wurde.

Tab. 2 Dosierungsprotokoll bei der Therapie des MM-Patienten gemäss dem KRd-Schema.

Datum	Substanz	Dosis/Tag (Applikation)
13. + 14.09.2019	Carfilzomib Lenalidomid Dexamethason	35,51 mg = 20 mg/m ² (i. v.) 315 mg (oral) = 25 mg d1 - 21 160 mg (oral) = 40 mg d1/8/15/22
20. + 21.09.2019	Carfilzomib	47,25 mg = 27 mg/m ² (i. v.)
27. + 28.09.2019	Carfilzomib	47,25 mg = 27 mg/m ² (i. v.)

Auf diese Therapie sprach der Patient sowohl klinisch als auch serologisch gut an. Eine Auswertung der entsprechenden Parameter nach dem 4. und 9. Therapiezyklus ist in **Tabelle 3** aufgeführt. Gleichzeitig wurde die Behandlung gut vertragen, d. h., es konnten keine erhöhten Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen festgestellt werden. Der Patient zeigte demzufolge auch eine gute Adhärenz gegenüber der Therapie.

1. Fachinformation Kyprolis® (Stand Februar 2020); www.swissmedinfo.ch.

2. Stewart AK et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(2): 142–52.

3. Dimopoulos MA et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a

randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(1): 27–38.

4. Kuehl WM et al. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(10): 3456–63.

5. Bundesamt für Statistik (BFS). Krebs, Neuerkrankungen und Sterbefälle: Anzahl, Raten, Medianalter und Risiko pro Krebslokalisierung; abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfsstatic/dam/assets/12107828/master>.

ch/bfsstatic/dam/assets/12107828/master.

6. Mateos M-V et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol.* 2018; 36(2): 463–70.

a KRd: Kyprolis® (Carfilzomib) plus Revlimid® (Lenalidomid) plus Dexamethason

b Kd: Kyprolis® (Carfilzomib) plus Dexamethason

c Vd: Velcade® (Bortezomib) plus Dexamethason

d VMP: Velcade® (Bortezomib) plus Melphalan plus Prednison

e ECOG: Eastern Co-operative of Oncology Group

Tab. 3 Blutbild und serologische Werte des Patienten zu Beginn der Behandlung sowie unter der VMP-Therapie bzw. der KRd-Therapie.

Hb: Hämoglobin; IgG, A, M: Immunglobulin G, A, M; MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin; MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; MCV: Mean Corpuscular Volume.

Blutbild bzw. serologische Parameter	Basiswerte (21.05.2019)	VMP-Therapie nach 2 Zyklen (27.08.2019)	KRd-Therapie	
			nach 4 Zyklen (03.01.2020)	nach 9 Zyklen (22.05.2020)
Hb-Wert (Referenzbereich: 140 bis 180 g/l)	125 g/l	103 g/l	115 g/l	116 g/l
Hämatokrit (Referenzbereich: 0,38 bis 0,52 l/l)	0,35 l/l	0,30 l/l	0,36 l/l	0,36 l/l
Erythrozyten (Referenzbereich: 4,5 bis 6,3 x 10 ¹² /l)	3,7 x 10 ¹² /l	2,9 x 10 ¹² /l	3,6 x 10 ¹² /l	3,4 x 10 ¹² /l
MCV (Referenzbereich: 75 bis 95 fl)	95 fl	103 fl	99 fl	106 fl
MCH (Referenzbereich: 28 bis 33 pg)	34 pg	37 pg	32 pg	34 pg
MCHC (Referenzbereich: 320 bis 360 g/l)	353 pg	357 pg	321 pg	324 pg
Thrombozyten (Referenzbereich: 150 bis 450 x 10 ⁹ /l)	249 x 10 ⁹ /l	147 x 10 ⁹ /l	155 x 10 ⁹ /l	109 x 10 ⁹ /l
Leukozyten (Referenzbereich: 3 bis 10 x 10 ⁹ /l)	5,1 x 10 ⁹ /l	2,1 x 10 ⁹ /l	4,1 x 10 ⁹ /l	3,4 x 10 ⁹ /l
IgG-Wert (Referenzbereich: 6,10 bis 16,16 g/l)	45,87 g/l	34,51 g/l	3,60 g/l	2,07 g/l
IgA-Wert (Referenzbereich: 0,85 bis 4,99 g/l)	0,10 g/l	< 0,05 g/l	0,07 g/l	0,06 g/l
IgM-Wert (Referenzbereich: 0,35 bis 2,42 g/l)	< 0,3 g/l	< 0,3 g/l	0,32 g/l	< 0,3 g/l
Beta-2-Mikroglobulin (Referenzbereich: 0,80 bis 2,20 mg/l)	3,15 mg/l	3,59 mg/l	2,81 mg/l	2,44 mg/l
freie Kappa-Leichtketten (Referenzbereich: 3,3 bis 19,4 mg/l)	159,0 mg/l	71,8 mg/l	1,88 mg/l	1,01 mg/l
freie Lambda-Leichtketten (Referenzbereich: 5,71 bis 26,3 mg/l)	7,51 mg/l	1,65 mg/l	5,72 mg/l	4,91 mg/l
Quotient aus freien Kappa-/Lambda-Leichtketten (Referenzbereich: 0,26 bis 1,65)	21,2	43,5	0,33	0,21
Gesamt-Proteingehalt:	91 g/l	82 g/l	47 g/l	45 g/l
M-Gradient IgG (Eiweiss-Elektrophorese)	29,8 g/l	28 g/l	1,7 g/l	1,4 g/l

FAZIT VON DR. VON BURG

Der Patient ist nach einer Behandlung mit dem Carfilzomib-basierten Therapieregime über 10 Zyklen nach wie vor klinisch beschwerdefrei und befindet sich auch laboranalytisch in einer sehr guten partiellen Remission. Der Patient weist einen Gesundheitsstatus gemäss ECOG^e von 0 auf, kann also in normalem Umfang und uneingeschränkt so aktiv sein wie vor seiner Erkrankung. Darüber hinaus ist er zufrieden mit seiner aktuellen Situation. Da der Patient sehr nahe der Klinik wohnt, stellen die häufigen Termine keine allzu grosse Belastung für ihn dar. Eine gute Alternative zu der hier gewählten Vorgehensweise wäre zunächst eine Erstlinientherapie mit Lenalidomid und Dexamethason gewesen, um dann in der 2. Linie eine Behandlung mit hochdosiertem Kyprolis[®] plus Dexamethason einzuleiten. Als mögliche 3. Linie wäre dann eine kombinierte Therapie mit Isatuximab plus Pomalidomid und Dexamethason denkbar gewesen.

Wir danken Herrn Dr. von Burg für seinen Patientenfall.

Kyprolis[®] (Carfilzomib): Irreversibler Proteasom-Inhibitor. **Indikation:** Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Dosierung/Anwendung:** In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Kyprolis wird während 3 Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 10 minütige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhepause (Tage 17 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg/m² (max. 44 mg) an den Tagen 1 und 2 des Zyklus 1. Am Tag 8 von Zyklus 1 wird die Dosis auf 27 mg/m² (max. 60 mg) erhöht. Ab Zyklus 13 werden die Kyprolis-Dosen an Tag 8 und 9 ausgelassen. Dazu werden jeweils 25 mg Lenalidomid an den Tagen 1, 21 und 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In Kombination mit Dexamethason allein, 2x wöchentliche Anwendung: Kyprolis wird während 3 Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 30 minütige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhepause (Tage 17 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg/m² (max. 44 mg) an den Tagen 1 und 2 des Zyklus 1. Am Tag 8 von Zyklus 1 wird die Dosis auf 56 mg/m² (max. 123 mg) erhöht. Dazu werden jeweils 20 mg Dexamethason an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 verabreicht. In Kombination mit Dexamethason allein, 1x wöchentliche Anwendung: Kyprolis wird während 3 Wochen 1x wöchentlich (Tag 1, 8 und 15) als 30 minütige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer 13-tägigen Ruhepause (Tage 16 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg/m² (max. 44 mg) am Tag 1 von Zyklus 1. Am Tag 8 von Zyklus 1 wird die Dosis auf 70 mg/m² (max. 154 mg) erhöht. Dazu werden 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8 und 15 in allen Zyklen und an Tag 22 nur in den Zyklen 1-9 verabreicht. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Nach der Verabreichung von Kyprolis wurden pulmonale Toxizität (Acute Respiratory Distress Syndrome, akute respiratorische Insuffizienz, akute diffuse infiltrative Lungenerkrankung), pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie, Herzinfarkt), Hypertonie (einschliesslich hypertensiver Krisen und Notfälle), akutes Nierenversagen, Tumor-Lyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, Venenthrombose (eine Thromboseprophylaxe wird empfohlen), Hämorrhagie, Thrombozytopenie, Leberinsuffizienz, thrombotische Mikroangiopathie (einschliesslich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom (TTP/HUS)), posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virusinfektion und progressive multifokale Leukenzephalopathie beobachtet. **Interaktionen:** Es ist Vorsicht geboten bei der Kombination mit Substraten von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 oder 2B6 (z. B. orale Kontrazeptiva). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Während der Schwangerschaft und bei Frauen und Männern im reproduktionsfähigen Alter, die keine effektive Verhütungsmethode anwenden, wird Kyprolis nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Carfilzomib in die Muttermilch übergeht. **Unerwünschte Wirkungen: Häufigste (> 20%):** Anämie, Fatigue, Thrombozytopenie, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Dyspnoe, Atemwegsinfektion, Husten, Neutropenie. **Schwerwiegendste:** Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Herzstillstand, myokardiale Ischämie, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, akute respiratorische Insuffizienz, pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, Hypertonie einschliesslich hypertensiver Krisen, akute Nierenschädigung, Tumorlyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, gastrointestinale Hämorrhagie, intrakranielle Hämorrhagie, pulmonale Hämorrhagie, Thrombozytopenie, toxischer Leberschaden mit Leberinsuffizienz, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virusinfektion, progressive multifokale Leukenzephalopathie, PRES, thrombotische Mikroangiopathie, TTP/HUS. **Packungen:** 1 Durchstechflasche à 10 mg, 30 mg oder 60 mg Carfilzomib. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicin.ch. **Verkaufskategorie:** A. **Zulassungsinhaber:** Amgen Switzerland AG, Risch; Domizil: 6343 Rotkreuz. CH-P-CARF-0220-082050