

TumorDiagnostik & Therapie

Dexamethason in der Myelomtherapie – warum und wieviel?

Dexamethason ist fester Bestandteil fast aller medikamentösen Regime zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Doch insbesondere die Langzeitgabe systemischer Kortikosteroide ist mit zahlreichen unerwünschten Ereignissen assoziiert. Im Interview verdeutlicht Dr. Hans Salwender, Hamburg, die Wirkung von Dexamethason beim Multiplen Myelom und geht auf die Möglichkeiten einer Dosisreduktion ein.

Interview

Welche Bedeutung hat Dexamethason in der Myelomtherapie?

Dr. Salwender: Dexamethason ist beim Multiplen Myelom (MM) insbesondere für die Symptomkontrolle wichtig: Liegt ein hoher Remissionsdruck vor, bspw. wegen eines Nierenversagens oder einer hohen Anzahl an Knochenläsionen, kann mit Dexamethason ein schnelles erstes Ansprechen erreicht werden. Dies zeigt sich u. a. in einem raschen Rückgang des M-Proteins. Darüber hinaus wird vermutet, dass Dexamethason apoptotisch auf Myelomzellen wirkt [1]. Da die Ansprechraten auf tumorizide Substanzen in Kombination mit Dexamethason meist besser sind als ohne das Kortikosteroid, ist Dexamethason Bestandteil der Zulassung fast aller verfügbaren Regime zur Behandlung des Multiplen Myeloms und muss daher initial immer verabreicht werden. Das gilt auch in späteren Therapielinien. Dexamethason scheint initial ein „Wirkverstärker“ der kausal wirkenden Therapien zu sein.

Wie können immunmodulierende Substanzen (IMiDs) und Dexamethason gleichzeitig wirken?

Dr. Salwender: IMiDs modulieren und aktivieren das Immunsystem und haben zudem tumorizide Effekte [2, 3]. Kortikosteroide wie Dexamethason wirken zwar in erster Linie immunsuppressiv [4],

jedoch in der Therapie des Multiplen Myeloms kommt der oben genannte Effekt der Apoptose-Induktion hinzu [1]. Darüber hinaus gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass Dexamethason die Halbwertszeit des M-Proteins stark reduziert und somit anfänglich wesentlich zur Symptomkontrolle bei Myelom-Patienten beitragen kann [5, 6].

In welcher Dosierung setzen Sie Dexamethason in IMiD-Kombinationen ein?

Dr. Salwender: Die Dosierung von Dexamethason erfolgt hier altersadjustiert – unterschieden wird zwischen Patienten unter bzw. über 75 Jahre [2, 3]. Aus meiner Sicht kommt es hier aber mehr auf das biologische Alter an; ein fitter Patient kann initial auch eine höhere Dosierung erhalten. Sobald eine Remission bzw. mind. ein gutes Ansprechen erreicht ist, sollte die Dexamethason-Dosis bei ersten Nebenwirkungen des Kortikosteroids reduziert werden. So sieht z. B. die Fachinformation von Lenalidomid vor, dass bei Patienten mit einem rezidierten/refraktären MM die anzuwendende Dexamethason-Dosierung unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abgewogen werden soll [2]. Auch in Kombination mit Pomalidomid gilt, dass die Dosierung von Dexamethason im Ermessen des behandelten Arztes liegt [3].

Gibt es Daten zur Dosisreduktion von Dexamethason in Kombination mit IMiDs?

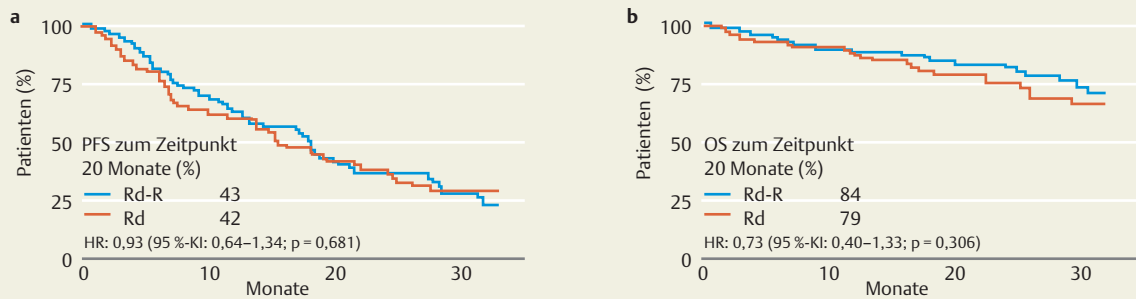


Dr. Hans Salwender
Sektionsleiter Hämatologie,
Asklepios Tumorzentrum
Hamburg, AK Altona und
AK St. Georg, Hamburg

Dr. Salwender: Einen ersten Hinweis gab die DSMM2-Studie: Sie zeigte, dass die Dexamethason-Gabe zwar für ein initiales Ansprechen relevant ist, jedoch für die Dauer der Remission keine nennenswerte Bedeutung hat [7]. Eine aktuelle Studie von Larocca und Kollegen verglich u. a. das Absetzen von Dexamethason nach 9 Zyklen einer Induktion mit Lenalidomid plus Dexamethason (Rd-R) mit einer kontinuierlichen Gabe von Rd bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem MM und intermediärer Fitness. Dabei zeigten sich keine Nachteile beim progressionsfreien Überleben sowie beim Gesamtüberleben nach Absetzen des Kortikosteroids (► **Abb. 1**) [8].

Was bedeuten die Daten von Larocca et al. für Ihren klinischen Alltag?

Dr. Salwender: Wir haben schon immer die Toxizität von Dexamethason kritisch gesehen und die typischen Nebenwirkungen (► **Kasten**) im Auge behalten. Entsprechend reduzieren wir bei Patienten, die unter der Dexamethason-Gabe leiden und bereits ein gutes Ansprechen erlangt haben, die Dosis großzügig bzw. setzen das Dexamethason ab. Dabei kontrollieren wir regelmäßig die Leichtketten, um im Falle eines Anstiegs schnell reagieren zu können. Bei Patienten, bei denen eine noch tiefere Remission erreicht werden soll, die jedoch



► **Abb. 1** Daten von Larocca et al. zeigen ein vergleichbares **a** progressionsfreies Überleben (PFS) und **b** Gesamtüberleben (OS) unter kontinuierlicher Rd-Gabe und nach Absetzen von Dexamethason (Rd-R). HR = Hazard Ratio; 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall [8].

unter Dexamethason-assoziierten unerwünschten Ereignissen leiden, splitten wir die Kortikoid-Dosis auf 2 Tage oder ersetzen Dexamethason durch Prednison, das eine kürzere Halbwertszeit hat und damit besser vertragen wird. Darüber hinaus ist Prednison weniger ZNS-gängig, was die psychischen Nebenwirkungen reduzieren kann [9, 10].

Grundsätzlich sollte in Betracht gezogen werden, dass Patienten, die eine MM-Therapie als unangenehm empfinden und deshalb wechseln möchten, häufig nicht unter den Effekten der Hauptsubstanz leiden, sondern unter den Nebenwirkungen von Dexamethason. Bei diesen Patienten kann eine reduzierte Dexamethason-Dosis oder die Umstellung auf Prednison dazu beitragen, dass die Hauptsubstanz weitergegeben werden kann.

Unserer Erfahrung nach ist Dexamethason aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen nicht für die Langzeittherapie geeignet. Die Larocca-Daten zeigen, dass unser Vorgehen, Dexamethason beherrscht zu reduzieren, richtig ist. Gleichzeitig liegt nahe, dass auf das Immunsystem wirkende onkologische Therapien durch eine Immunblockade bei dauerhafter Dexamethason-Gabe ihre Wirksamkeit nicht voll entfalten können.

Handhaben Sie die Dexamethason-Gabe bei Triplettkombinationen mit IMiDs ähnlich?

Dr. Salwender: Bei den Triplettkombinationen mit IMiDs zur MM-Behandlung gehen wir analog zu den Zweifachkombinationen vor.

Vielen Dank für das Gespräch!

DEXAMETHASON: DIE KLASSISCHEN NEBENWIRKUNGEN

Dexamethason ist insbes. in der Langzeittherapie mit zahlreichen unerwünschten Ereignissen assoziiert – dazu gehören u. a. [4]:

- kurzfristig:
 - psychische Störungen: u. a. Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Depression, Agitiertheit
 - verschlechterter Allgemeinzustand: u. a. Müdigkeit, Asthenie, Ödeme
 - Erkrankungen der Skelettmuskulatur: u. a. Muskelschwäche, Muskelkrämpfe
 - endokrine Erkrankungen: u. a. Cushing-Syndrom
 - Stoffwechselstörungen: u. a. Steroiddiabetes, Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hypokalämie
 - Herzerkrankungen: u. a. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie
 - Gefäßerkrankungen: u. a. Hypertonie
 - Infektionen: u. a. Pneumonie, Herpes zoster, Herpes simplex, Pilzinfektionen
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: u. a. gastrointestinale Perforation
- langfristig:
 - Augenerkrankungen: u. a. Katarakt, Glaukom
 - Knochenerkrankungen: u. a. Osteoporose (beim MM selten, da oft Therapie mit Bisphosphonaten)

Literatur

- [1] Greenstein S et al. Clin Cancer Res 2002; 8: 1681–1694
- [2] Fachinformation Revlimid®, Stand Dezember 2019
- [3] Fachinformation Imnovid®, Stand Mai 2019
- [4] EPAR-Produktinformation Neofordex, Stand Oktober 2019
- [5] Giles HV et al. Brit J Haematol 2016; 173 (Suppl. 1): 107–108
- [6] Kuo TT et al. J Clin Immunol 2010; 30: 777–789
- [7] Straka C et al. Haematologica 2016; 101: 1398–1406
- [8] Larocca C et al. ASH 2018; Abstract 305 verfügbar unter: <https://www.clinicalop-tions.com/oncology/conference-coverage/hematology-2018/multiple-myeloma/capsule-summary-slidesets/305?origin=2>; letzter Zugriff: 1.12.2019
- [9] Balis FM et al. J Clin Oncol 1987; 5: 202–207
- [10] Teuffel O et al. Leukemia 2011; 25: 1232–1238

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift
TumorDiagnostik & Therapie
41. Jahrgang, Heft 1, Februar 2020

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie.

Berichterstattung: Monika Walter, München

Redaktion: Lilian Seidt, Stuttgart

Titelbild: Dr. Hans Salwender, Hamburg

Eine Sonderpublikation unterstützt von Celgene GmbH, München.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2020 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart