

Aanpassing leeftijdsgrens voor hoge dosis melfalan gevolgd door autologe stamceltransplantatie?

Editorial bij de bijdrage van J.P. van Kuijk, J.S. Vermaat, A.M. Reitsma, O. de Weerd en H.R. Koene, getiteld 'Autologe stamceltransplantatie bij ouderen (65+) met multipel myeloom: veilig en effectief'

dr. A. Broijl

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:339-40)

Van Kuijk et al. beschrijven een single-centrumstudie waarin werd gekeken naar de effectiviteit en toxiciteit van hoge dosis melfalan (HDM) gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) bij patiënten ouder dan 65 jaar met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom (MM). Na een kritische beoordeling van de patiënt, zonder echter gebruik van vooraf vastgestelde criteria voor 'eligibility', werden uiteindelijk 22 patiënten ouder dan 65 jaar, met een maximum van 72 jaar, geconsolideerd met HDM/ASCT. De behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) was 4% (1 patiënt) en de graad 3-4 niet-hematologische toxiciteit was 32% (7/22 patiënten). De mediane progressievrije overleving (PFS) van deze 22 patiënten was 2,3 jaar (27,6 maanden) en de driejaarsoverleving (OS) 83%. Hierbij geven de auteurs terecht aan dat een zekere selectiebias niet kan worden uitgesloten.

Er zijn al centra in Nederland die incidenteel bij fitte 65-plussers HDM gevolgd door ASCT overwegen. In de richtlijn wordt vooralsnog HDM gevolgd door ASCT als standaardbehandeling geadviseerd voor patiënten jonger dan 65 jaar.¹ Er zijn verschillende redenen waarom kan worden overwogen de leeftijdsgrens te verhogen en patiënten ouder dan 65 jaar te consolideren met HDM en ASCT. Ten eerste heeft HDM/ASCT als consolidatietherapie bewezen de PFS te verbeteren.² Een kanttekening is wel dat deze studies uit de tijd komen waarin geen nieuwe middelen werden gegeven, maar het inductieschema bestond uit chemotherapeutica als vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide.

Recentelijk is er ook een studie uitgekomen bij MM-patiënten ≤ 65 jaar die een voordeel ten gunste van tandem

HDM/ASCT aantoonde ten opzichte van een lagere dosis melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison.³ Zoals ook al genoemd in het artikel van Van Kuijk et al. is het een feit dat 65-70% van de mensen bij wie de diagnose 'multiple myeloom' wordt gesteld ouder is dan 65 jaar.

Het is ook een feit dat in 2012 het percentage 65-plussers 16% is, echter in 2040 zal naar schatting 26% van de bevolking 65-plusser zijn en zal naar alle waarschijnlijkheid het aantal myeloompatiënten ouder dan 65 jaar ook zijn gestegen.⁴

Daarnaast blijkt al dat mensen langer gezond blijven; in de periode 2002-2012 is de gezonde levensverwachting bij geboorte, uitgedrukt in goed ervaren gezondheid, zonder beperkingen en in goede geestelijke gezondheid, zowel voor mannen als vrouwen significant gestegen.⁴

Dus het is begrijpelijk dat de vraag opkomt of we de leeftijdsgrens van HDM/ASCT kunnen verhogen. Het is echter onduidelijk of bij patiënten ouder dan 65 jaar de effectiviteit en toxiciteit van HDM/ASCT opweegt tegen de nu geldende standaard in eerstelijnsbehandeling; bortezomib, melfalan en prednison (VMP). Ten tweede is het niet duidelijk welke criteria moeten worden gebruikt om te bekijken of patiënten ouder dan 65 jaar in aanmerking kunnen komen voor HDM/ASCT, of schuiven we simpelweg de leeftijdsgrens op? En wat wordt dan vervolgens de leeftijdsgrens die zal worden gehanteerd? En als laatste vraag: Hoort HDM/ASCT nog thuis in de eerstelijnsbehandeling van multipel myeloom nu er de beschikking is over nieuwe middelen, zoals proteasoomremmers (bortezomib, carfilzomib) en immuunmodulerende middelen (IMiD'; thalidomide, lenalidomide, pomalidomide)?

Correspondentie graag richten aan mw. dr. A. Broijl, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, kamer Na-818, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 0 704, e-mailadres: a.broyl@erasmusmc.nl

Deze vraag is ook zeker van toepassing, omdat patiënten die niet in de eerste lijn HDM/ASCT krijgen dit wellicht in de tweede lijn kunnen krijgen. Met een PFS tegenwoordig variërend van 1,5 tot meer dan 4-5 jaar zullen patiënten ook vaker ouder zijn dan 65 jaar voor ze aan HDM/ASCT toekomen.

Een meta-analyse uit verschillende studies liet zien dat de combinatie VMP zeer effectief is bij ouderen, waarbij een mediane PFS van 32 maanden werd gezien en een mediane OS van 63 maanden.⁵ Eveneens werden in de recentelijk gepubliceerde FIRST-studie, waarin continue behandeling met lenalidomide/dexamethason werd vergeleken met lenalidomide/dexamethason gedurende een gelimiteerde periode en melifalan, prednison en thalidomide (MPT), de langste mediane PFS gezien bij continue behandeling met lenalidomide/dexamethason. De mediane PFS bij continue lenalidomide/dexamethason betrof 25,5 maanden met een mediane OS van ongeveer 54 maanden.⁶ Bij VMP was de niet-hematologische toxiciteit 32%, in de FIRST-studie werd de niet-hematologische toxiciteit niet apart benoemd, maar was de niet-hematologische plus hematologische toxiciteit 85%. Tot nog toe zijn er geen studies die in de oudere populatie VMP of lenalidomide/dexamethason hebben afgezet tegen HDM/ASCT.

Ten aanzien van het tweede punt: in de studie van Van Kuijk et al. worden patiënten ouder dan 65 jaar kritisch beschouwd, zonder dat daarbij strikte criteria werden gehanteerd. Ik ben hierin van mening dat er goede, gestandaardiseerde criteria moeten komen om de 'fite' 65-plusser te onderscheiden van de 'niet-fite' 65-plusser, vergelijkbaar met de comorbiditeitsindex zoals wordt gebruikt voor patiënten die een allogene stamceltransplantatie moeten ondergaan en waarbij een bepaalde waarde van de index een 'non-relapse mortality' (NRM)-percentage weergeeft, zodat een goede afweging kan worden gemaakt.⁷ Ten aanzien van de plaats van autologe stamceltransplantatie in de eerste lijn van myeloombehandeling is er recentelijk een internationale, gerandomiseerde fase 3-studie, HOVON95/EMN02, opgezet, die inmiddels na voldoende inclusie van patiënten is gesloten. Hierin werden mensen jonger dan 65 jaar gerandomiseerd naar een standaard consolidatiebehandeling met hoge dosis melifalan en autologe stamceltransplantatie

of naar een lagere dosis melifalan gecombineerd met bortezomib en prednison (VMP). Deze studie zal de vraag kunnen beantwoorden hoe de effectiviteit en toxiciteit van VMP zich verhoudt tegen de standaard HDM/ASCT en of HDM/ASCT wellicht kan worden opgeschoven naar de tweede lijn.

Door het artikel van Van Kuijk et al. wordt de discussie weer heropend over de leeftijdsgrens bij HDM/ASCT. Er is zeker wat voor te zeggen om deze leeftijdsgrens aan te passen, maar het meest elegant zou toch zijn om HDM/ASCT te vergelijken met VMP in een prospectieve, multicentrum, gerandomiseerde studie, waarin patiënten tussen 65 en 75 jaar na een nader te specificeren uitgebreide standaardcheck worden gerandomiseerd naar een standaard VMP-behandeling of HDM/ASCT. Interessant is ook om in deze groep extra aandacht te geven aan toxiciteit en kwaliteit van leven, maar ook welke risicogroepen het meest baat hebben bij HDM/ASCT versus melifalan, prednison met nieuwe middelen of zelfs zonder melifalan, bijvoorbeeld lenalidomide/dexamethason.

Referenties

1. Zweegman S, Levin M-D, De Waal E, et al, namens de Myeloom Werkgroep van HOVON. Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2012. *Ned Tijdschr Hematol* 2012;9(8):300-20.
2. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(2):183-96.
3. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371(10):895-905.
4. Poos MJ, Nusselder WJ. Nationaal Kompas Volksgezondheid Gezonde levensverwachting samengevat. 2014.
5. Mateos MV, Bringhen S, Richardson PG, et al. Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melfalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Haematologica*. 2014;99(6):1114-22.
6. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371(10):906-17.
7. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912-9.