

Ate gonEen positieve benadering van terugval

09 maart 2023

Alle myeloompatiënten willen terugval voorkomen. Maar zelfs met onze beste nieuwere opties komt er voor de meeste patiënten op een gegeven moment een terugval.

Het goede nieuws is dat de eerste remissies steeds langer worden - in het bereik van 4 tot 5 jaar of beter. **Het menu voor terugvalbehandelingsopties bevat veel middelen of combinaties met de kans op lange extra remissies.**

Bovendien proberen sommige vroege interventies zeer diepe reacties en het potentieel voor genezing zonder indicatie van resterende ziekte of **functionele genezing** met een laag niveau van resterende ziekte, die zich in een MGUS-achtige toestand bevindt.

Uitdagingen en kansen

Uitdaging: is er een terugval?

De eerste uitdaging is om duidelijk te zijn of er een terugval optreedt of niet. De niveaus van myelomeiwitten kunnen van test tot test fluctueren. De eerste stap is om dubbel te controleren op een verhoogd myeloom-eiwitniveau dat plotseling veel hoger kan zijn dan verwacht.

Aarzel niet om uw arts om een hercontrole te vragen. Als het serum-eiwitniveau bij een nieuwe controle met 25% stijgt en het spike-eiwit ten minste 500 mg [0,5 Gm /dl] is, wordt dit een biochemische terugval genoemd - het kan al dan niet gepaard gaan met andere indicatoren van ziekteprogressie.

De volgende stappen omvatten het controleren van andere resultaten op eventuele **CRAB-kenmerken** (calciumverhoging, nierinsufficiëntie,

bloedarmoede en botlaesies/nieuwe of toenemende laesies op röntgenfoto's of scans).

Follow-up beenmergafname kan nodig zijn om de situatie op te helderen. Als dit is gebeurd, moeten er genetische **FiSH-testen (Fluorescentie in situ hybridisatie)** worden uitgevoerd om eventuele chromosomale afwijkingen in de myeloomcellen, zoals 17p-, te identificeren; t [11 ;14]; 1q + of andere veranderingen die de keuze voor behandeling kunnen sturen. De Free-lite-ratio wordt gecontroleerd, aangezien elke toename van > 100 wordt beschouwd als een myeloomdefiniërende gebeurtenis.

Kansen: wanneer behandeling starten

Het veelvoorkomende dilemma is vaak of het **in de kiem moet worden gesmoord** en meteen met de behandeling moet worden begonnen, of dat moet worden gewacht terwijl nauwlettend wordt gecontroleerd of de myeloom echt zo actief is of niet.

Soms kan een terugval in de loop van de tijd heel langzaam evolueren en is er geen reden tot haast. Als er echter genetische kenmerken met een hoog risico zijn geconstateerd en/of de terugval binnen het eerste jaar optreedt (**functioneel hoog-risico myeloom** genoemd), dan raden de meeste myeloomexperts aan om eerder dan later met de behandeling te beginnen.

Gedeelde besluitvorming tussen de patiënt en de behandelend arts is essentieel bij deze fasering, niet alleen om te beslissen of de behandeling moet worden gestart, maar ook om de resultaten van eerdere behandelingen te beoordelen en alles te overwegen, van beschikbaarheid tot kosten en mogelijke bijwerkingen, evenals gemak voor patiënt en familie.

Leeftijd en onderliggende medische aandoeningen kunnen het besluitvormingsproces aanzienlijk beïnvloeden. Er is gelegenheid om de vele uitstekende combinaties en nieuwe agenten die in 2023 beschikbaar zijn te bespreken om de beste keuzes te maken.

Opties beschikbaar in 2023

Goedgekeurde behandelingen

Er is een volledig scala aan behandelingen beschikbaar met middelen die door de FDA zijn goedgekeurd en in de handel verkrijgbaar zijn.

1. Resistent tegen Revlimid (lenalidomide)

Veel patiënten hebben standaard eerste behandeling gekregen met VRd [Velcade®(bortezomib), Revlimid® (lenalidomide) + dexamethason] + of - ASCT (autologe stamceltransplantatie) en hervallen na Revlimid-onderhoud.

In dit geval worden alternatieve middelen overwogen, zoals pomalidomide (een immunomodulerend geneesmiddel van de derde generatie/IMiD) of Kyprolis® (carfilzomib), een proteasoomremmer van de volgende generatie. Er zijn verschillende zeer actieve combinaties, zoals een combinatie met een nieuwer middel, daratumumab (een anti-CD 38-remmer), waaronder:

Daratumumab + pomalidomide en dexamethason (pom-dex) of KPd (carfilzomib, pomalidomide en dexamethason), of combinaties nog steeds het gebruik van bortezomib (versus carfilzomib) en/of alternatieven zoals ixazomib, isatuximab of elotuzumab.

Het is duidelijk dat er veel opties zijn om in gezamenlijke discussies te bespreken. Andere te overwegen middelen zijn selinexor en Cytosan® (cyclofosfamide) als onderdeel van combinaties plus venetoclax, dat selectief actief is bij patiënten met t [11;14].

2. Revlimid (lenalidomide) nog steeds een optie

Als men denkt dat er nog steeds respons kan optreden met Revlimid, kan een verscheidenheid aan combinaties worden overwogen, waaronder tripletten (combinaties van 3 geneesmiddelen) die in alle scenario's de voorkeur hebben (Revlimid-resistent en gevoelig) om maximaal voordeel te behalen in de terugvalsetting.

Gebruikelijke regimes zijn bijvoorbeeld Dara-Rd (MAIA-regime), dat uitstekende remissies heeft opgeleverd (langer dan 4-5 jaar) bij

recidiverende patiënten of KRd (carfilzomib, lenalidomide en dexamethason).

3. De rol van autologe stamceltransplantatie (ASCT)

In beide situaties kan autologe stamceltransplantatie (ASCT) worden overwogen bij patiënten die deze niet hebben gekregen, evenals bij patiënten die een lange eerste remissie hebben bereikt na eerstelijns ASCT (na inductie).

Wat als lang wordt beschouwd, is enigszins controversieel in 2023, aangezien zoveel therapieën die minder zwaar zijn dan ASCT, remissies van meerdere jaren kunnen bieden. Over het algemeen wordt 2-3 jaar als lang beschouwd, maar sommigen pleiten voor langer, zoals 5 jaar of langer voor de eerste remissie, met een verwachting van misschien 3 jaar met een aanvullende transplantatie.

Impact van nieuwe immuuntherapieën en medicijnen in ontwikkeling

Wat zorgt voor een zeer positieve benadering in de setting van terugval, is de beschikbaarheid van veel nieuwe opties. Immuuntherapieën zoals **CAR T-cellen** (gericht op BCMA: ide-cel en cilta-cel zijn al door de FDA goedgekeurd in de setting van een latere terugval) en **bispecifieke monoklonale antilichamen** (gericht op BCMA/CD3: teclistamab is ook al goedgekeurd in de setting van een latere terugval) zijn opwindende opties, indien mogelijk beschikbaar in een klinische proef en andere therapieën niet werken.

Het is opmerkelijk dat responspercentages tussen 65-100% zijn waargenomen bij eerder zwaar behandelde patiënten, wat sterke hoop geeft op significant voordeel bij eerder gebruik. Dit is vooral belangrijk bij patiënten die resistent zijn geworden tegen eerder daratumumab.

Nieuwere CAR-T-celproducten en bispecifieke antilichamen laten ook veelbelovende resultaten zien in klinische onderzoeken, waaronder

talquetamab, een niet-BCMA gerichte bispecifieke, die uitstekende remissies produceert. Andere middelen, zoals de **CELMoD's** (middelen die lijken op IMiD's) zijn beschikbaar in klinische onderzoeken en veel aanvullende middelen bevinden zich in een vroege ontwikkelingsfase.

Het komt erop neer

Dat al deze positieve informatie beschikbaar is, waardoor besluitvorming veel minder beangstigend is. Als er een terugval is opgetreden, zijn er echt uitstekende opties met de kans op jaren van remissie (zelfs vele jaren) met de eerdere introductie van nieuwere immuuntherapieën.

Aangezien toegang tot klinische onderzoeken cruciaal en noodzakelijk kan worden, wordt aanbevolen om vooruit te plannen. Welke kliniek bij u in de buurt kan u het sterkste keuzemenu bieden? Zijn er myeloomexperts beschikbaar?

Overweeg een afspraak en beoordeling, zodat myeloomexperts vertrouwd kunnen raken met uw situatie voor huidige en/of mogelijke toekomstige keuzes. Deze positieve benadering stelt u in staat om toegang te krijgen tot agenten die uw overleving verlengen - misschien zelfs letterlijk uw leven redden op het juiste moment of in de toekomst.

Ik wens alle patiënten de beste keuzes, terwijl ze positief vooruitgaan!