

Verminderde perifere neuropathie bij subcutaan bortezomib-gebruik, ook na eerdere intraveneuze toediening

Reduced peripheral neuropathy in subcutaneously administered bortezomib, even after previous intravenous administration

drs. M.J. Klouwens¹ en dr. L.M. Faber²

Samenvatting

Een 71-jarige man bekend met een multipel myeloom was bij progressie na 10 kuren melfalan/prednison/thalidomide gestart met bortezomib/dexamethason intraveneus. De kuren moesten worden gestaakt in verband met ernstige neuropathie van de voeten. Ruim een jaar later werd gestart met bortezomib/dexamethason subcutaan, waarbij opvallend weinig neuropathieklachten werden gerapporteerd. We hebben 2 groepen patiënten uit ons ziekenhuis vergeleken die zijn behandeld met respectievelijk bortezomib intraveneus en bortezomib subcutaan. Onze resultaten suggereren dat bortezomib subcutaan de voorkeur verdient boven bortezomib intraveneus, zoals ook door de richtlijn van de Nederlandse Myeloom Werkgroep van Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) wordt aangeraden. Tevens kan bij patiënten die perifere neuropathie krijgen tijdens intraveneus toegediende bortezomib bij herstel van de perifere neuropathie bortezomib subcutaan worden overwogen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:354-8)

Summary

A 71 year-old man with multiple myeloma was diagnosed with progressive disease after 10 cycles of melphalan/prednisone/thalidomide after which he switched to bortezomib/dexamethason intravenously. Those cycles had to be stopped due to serious peripheral neuropathy of the feet. Over a year later the patient started with bortezomib/dexamethason subcutaneously. During this treatment he reported strikingly little peripheral neuropathy. We compared 2 groups of patients from our hospital who had been treated with bortezomib intravenously and subcutaneously respectively. Our results suggest that bortezomib subcutaneously is preferred over intravenous gifts, as is recommended in the guideline of the Dutch Myeloom Werkgroep of Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). Also, in patients who have peripheral neuropathy due to bortezomib intravenously after recovery of the peripheral neuropathy, bortezomib subcutaneously can be considered.

Inleiding

De Myeloom Werkgroep (MWG) van Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) heeft in 2012 de richtlijnen voor behandeling multipel myeloom opgesteld. Bortezomib is in alle initiële behandelingschema's opgenomen.^{1,2} Voor de initiële behandeling bij

patiënten jonger dan 65 jaar die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie adviseerde de MWG behandeling in de HOVON 95-studie (inmiddels is deze studie gesloten). Na inductietherapie met bortezomib (Velcade®)/cyclofosfamide/dexamethason (VCD) en stamcelmobilisatie na cyclofosfamide, vergeleek deze

¹aios interne geneeskunde, ²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Rode Kruis Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.J. Klouwens, aios interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, e-mailadres: michelleklouwens@hotmail.com / m.j.klouwens@amc.uva.nl en lfaber@rkz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bortezomib intraveneus, bortezomib subcutaan, multipel myeloom

Keywords: bortezomib intravenously, bortezomib subcutaneously, multiple myeloma

Tabel 1. Karakteristieken van patiënten met multipel myeloom.

Patiënt	Leeftijd	Eerdere therapie
1	70	MPT 10 x, bortezomib/dexamethason i.v. 3 x
2	75	-
3	79	MPT 8 x (na vijfde kuur thalidomide gestaakt)*, dexamethason/lenalidomide 6 x
4	71	MPT 9 x (na zesde kuur thalidomide gestaakt)*
5	62	TAD 3 x
6	78	MPT 4 x*
7	61	-
8	68	TAD 2 x, MPT 3 x
9	65	bortezomib/dexamethason i.v. 2 x, MPT 2 x*
10	55	-
11	65	-
12	65	-
13	54	-
14	69	MPT 10 x (na derde kuur thalidomide gestaakt)*
15	68	MPT 8 x (na vierde kuur thalidomide gestaakt)*

*Thalidomide is vroegtijdig gestopt wegens neuropathie CTC-graad 4; bij patiënt 14 was de reden gehoorverlies.
MPT=melfalan/prednison/thalidomide, TAD=thalidomide/adriamycine/dexamethason.

fase 3-studie hoge dosis melfalan (HDM) 200 mg/m² met een standaarddosering melfalan en prednison waaraan bortezomib (Velcade) was toegevoegd (VMP). Er volgde een tweede randomisatie tussen 2 cycli bortezomib (Velcade)/lenalidomide (Revlimid®)/dexamethason (VRD)-consolidatie versus geen consolidatie. Voor patiënten die buiten de HOVON 95-studie werden behandeld adviseerde de MWG de standaardinductie van deze studie: VCD-kuren, gevolgd door consolidatie met HDM en autologe stamceltransplantatie. Alternatief is het inductieschema van de HOVON 65-studie: bortezomib/adriamycine/dexamethason (PAD-schema). De MWG adviseert voor patiënten ouder dan 65 jaar die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie als eerstelijnsbehandeling melfalan/prednison/bortezomib (MPV)-kuren.

Bij de introductie van nieuwe middelen zoals thalidomide, bortezomib en lenalidomide zijn complete remissiepercentages, progressievrije overleving en algehele overleving drastisch verbeterd. Hierbij trad echter ook een

frequente bijwerking van bortezomib op, namelijk perifere polyneuropathie. Bij multipel myeloom induceert bortezomib, een proteasoomremmer, een stressrespons in de cel, gevolgd door activatie van meerdere eiwitten leidend tot apoptose.^{3,4}

In verschillende onderzoeken is gekeken naar de effectiviteit van intraveneus bortezomib bij recidiverende of refractaire hematologische maligniteiten. Ofwel als monotherapie, ofwel in combinatie met andere middelen werden ook de bijwerkingen in kaart gebracht waarvan de meest significante perifere polyneuropathie betreft. Deze neuropathie ontstaat al tijdens de behandeling. Er werden geen duidelijke verschillen gerapporteerd in de incidentie en ernst tussen nieuw gediagnosticeerde, recidiverende of refractaire patiënten. Wel tonen meerdere niet-gerandomiseerde studies aan dat minder frequente dosering (eenmaal per week) een significant lagere incidentie van perifere polyneuropathie geeft met eenzelfde effectiviteit.⁵⁻⁷

Een recente studie van Rampen et al. heeft de karakte-

Tabel 2. Intraveneuze toediening en subcutane toediening van bortezomib en de mate van perifere neuropathie uitgedrukt volgens de NCI/CTC-definitie ('Current Toxicity Criteria') versie 3.0 van het Amerikaanse 'National Cancer Institute'.

Patiënten zijn gestart met bortezomib/dexamethason subcutaan bij een neuropathiegraad ≤ 1 , behalve patiënt 9. Alle patiënten hebben driewekelijkse kuren bortezomib/dexamethason gekregen, behalve patiënt 11 (3 x cyclofosfamide/bortezomib) wegens intolerantie voor prednison. Patiënt 13 heeft 3 x VCD-kuren (bortezomib/cyclofosfamide/dexamethason) gehad.

Patiënt	Bortezomib i.v.	CTC-graad i.v.	Bortezomib s.c.	CTC-graad s.c.
1	3 x	4	9 x	1
2	8 x	2	-	
3	8 x	3	-	
4	9 x	3	-	
5	4 x	2	-	
6	1 x	3	-	
7	4 x	1	-	
8	2 x	2	-	
9	2 x	3	4 x	1
10	-		9 x	0
11	-		3 x	3*
12	-		9 x	0
13	-		3 x	0
14	-		9 x	1
15	-		8 x	1

*De perifere neuropathiescore bij subcutane bortezomib van patiënt 11 is mogelijk niet geheel betrouwbaar en niet te wijten aan de bortezomib gezien veel pijn ten gevolge van een zeer uitgebreide myeloomhaard van het skelet.

ristieken van bortezomib-gerelateerde polyneuropathie beschreven. Hieruit komt naar voren dat het met name een zeer pijnlijke polyneuropathie betreft, waarbij naast sensorische symptomen ook autonome en motorische symptomen worden beschreven. Zij hebben geen lineaire correlatie tussen de cumulatieve dosis en de ernst van de neuropathie kunnen vaststellen. Ook wordt beschreven dat bortezomib-geïnduceerde polyneuropathie een gunstig beloop kan hebben indien de dosering tijdig wordt verlaagd.⁸ Deze studie heeft de manier van toediening niet onderzocht.

In andere studies is wel gekeken naar een andere vorm van toediening, namelijk subcutaan. Moreau et al. hebben in een wereldwijde, gerandomiseerde fase 3-studie

gekeken naar de effectiviteit en de veiligheid van subcutaan versus intraveneus gebruik van bortezomib bij de standaarddosering van 1,3 mg/m² tweemaal per week bij patiënten met een recidief van multipel myeloom.^{9,10} Als uitkomstmaten werd gekeken naar het totale responspercentage na 4 cycli. Het primaire doel was non-inferioriteit van subcutaan bortezomib versus intraveneus aan te tonen. Moreau et al. hebben aangetoond dat een gelijke dosering bortezomib subcutaan en intraveneus geen verschil oplevert in het behandelings-effect, maar dat de groep met subcutane toediening significant minder perifere polyneuropathie rapporteert. Opvallend was dat de perifere neuropathie van elke graad significant lager was bij subcutaan bortezomib-gebruik.¹⁰ Het exacte

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Binnen de huidige richtlijn van de Myeloom Werkgroep vormt bortezomib een belangrijke behandeling.
2. Er treedt minder perifere neuropathie op bij subcutaan toegediende bortezomib in vergelijking met intraveneus toegediende bortezomib.
3. Perifere neuropathie door intraveneus bortezomib is geen contra-indicatie om bij herstel van perifere neuropathie over te gaan tot subcutane toediening van bortezomib.

mechanisme verantwoordelijk voor de afname in perifere polyneuropathie is niet duidelijk. Zoals verwacht was de tijd die nodig was voor absorptie van de subcutane toediening langer dan bij intraveneuze toediening en daaraan gerelateerd waren de gemiddelde plasmaconcentraties lager bij de subcutane toediening met een langere mediane tijd om de uiteindelijke plasmaconcentratie te bereiken.

Onderzoek naar de farmacokinetiek en farmacodynamiek van subcutane versus intraveneuze bortezomib liet zien dat subcutane toediening resulteert in een equivalente 'area under the curve' vergeleken met intraveneuze toediening. Ook zijn de farmacodynamische effecten van de 20S-proteasoomremming in het bloed vergelijkbaar bij subcutane en intraveneuze bortezomib-toediening.¹⁰

Onder andere gebaseerd op bovenstaande literatuur wordt in de richtlijn van de MWG voor alle schema's subcutane toediening van bortezomib geadviseerd in plaats van intraveneuze toediening in verband met significant minder optreden van polyneuropathie bij gelijkblijvende effectiviteit.^{2,11}

Patiëntencasus

Een 71-jarige man was sinds 1997 bij ons onder controle in verband met een MGUS-IgG-kappa. In 2008 was er sprake van progressie naar een symptomatisch multipel myeloom stadium III-A, ISS-stadium I, waarvoor werd gestart met een systemische behandeling met melfalan/prednison/thalidomide-kuren. Er werd na 10 kuren een partiële respons bereikt met een plateau IgG-kappa van 12 g/l. In oktober 2010 was er wederom sprake van progressie en werd gestart met bortezomib/dexamethason intraveneus. Na de derde kuur in december 2010 is deze gestaakt in verband met ernstige neuropathie van de voeten, 'Current Toxicity Criteria' (CTC) graad 4, hetgeen zich uitte in een sensorische neuropathie met ernstige functiebeperking. Wegens opnieuw progressie van de ziekte is in februari 2012 gestart met een behandeling

dexamethason en bortezomib subcutaan. De patiënt rapporteert tijdens en na de 9 kuren opvallend geringe neuropathie, CTC-graad 1, in vergelijking met eerdere intraveneuze toediening. Na de subcutane kuren werd een partiële respons bereikt met een plateau van IgG-kappa van 9 g/l.

Patiëntenanalyse

Zoals eerder vermeld, is in verschillende klinische studies aangetoond dat bortezomib subcutaan non-inferieur is aan bortezomib intraveneus en dat er bij subcutane toediening minder perifere polyneuropathie optreedt. Er zijn echter geen Nederlandse gegevens uit de klinische praktijk, vandaar dat wij in ons ziekenhuis hebben gekeken naar de patiënten behandeld met bortezomib. In ons ziekenhuis zijn we in januari 2012 overgegaan van intraveneuze toediening naar subcutane toediening van bortezomib en hebben ook bij deze vorm van toediening, conform de richtlijn, de perifere neuropathie gescoord en zo nodig de doseringen aangepast. Deze CTC-gradering hebben we vergeleken met de perifere neuropathiescores van een eerdere patiëntengroep (januari 2011 t/m december 2011) die nog intraveneuze bortezomib heeft ontvangen (zie *Tabel 1*, pagina 355 en *Tabel 2*).

Resultaten

De onderzochte patiëntengroepen zijn klein en tevens zijn de patiënten verschillend voorbehandeld, maar we zien een trend waarbij de groep die subcutane bortezomib heeft ontvangen beduidend minder hoge neuropathiescores aangeeft. Er zijn 2 patiënten die aanvankelijk intraveneus en later subcutaan toegediende bortezomib hebben gekregen (patiënt 1 en 9). Beide patiënten hebben een minder hoge neuropathiescore bij de subcutaan toegediende bortezomib. Patiënt 1 is de hierboven beschreven patiënt, patiënt 9 is aanvankelijk gestart met 2 kuren bortezomib/dexamethason intraveneus, wegens

graad 3 neuropathie is zij overgegaan op MPT-kuren (2 x). Wegens persisterende neuropathie is zij vervolgens behandeld met bortezomib/dexamethason subcutaan waaronder de neuropathie zelfs is verbeterd.

Beschouwing

Ondanks positieve behandelresultaten is de belangrijkste bijwerking van bortezomib het optreden van polyneuropathie. De pathogenese van door bortezomib geïnduceerde neuropathie is multifactorieel. Bij diagnose heeft 10-37% van de multipelmyeloompatiënten al tekenen van neuropathie. Onderzoek naar 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's) van patiënten met graad 2-4 neuropathie na bortezomib-gebruik liet zien dat verschillende genen, die betrokken zijn bij de ontwikkeling en functie van het zenuwstelsel, het risico op perifere neuropathie verhogen. Dit suggereert dat ook het genprofiel van de patiënt een rol speelt bij het ontstaan van de neuropathie.¹¹

Bortezomib is de eerste goedgekeurde proteasoomremmer in de behandeling van multipel myeloom. Gesteund door de goede klinische resultaten hiervan zijn alternatieven voor bortezomib die minder neuropathie induceren volop in ontwikkeling. Dit betreft immuunmodulerende middelen zoals lenalidomide of tweede generatie proteasoomremmers zoals carfilzomib en zelfs orale proteasoomremmers zoals ixazomib.¹¹

Uit de literatuur blijkt perifere neuropathie minder ernstig op te treden tijdens subcutaan toegediende bortezomib. Aangezien hierover geen Nederlandse klinische gegevens zijn, hebben wij gekeken naar gegevens van ons ziekenhuis, waar bortezomib vanaf januari 2012 subcutaan wordt toegediend. Wij vonden inderdaad dat er minder perifere neuropathie voorkwam bij subcutane toediening van bortezomib. Opvallend was dat patiënten die eerder een ernstige perifere neuropathie hadden ontwikkeld tijdens intraveneuze bortezomib, dit in veel mindere mate kregen tijdens subcutane toediening. Wij hebben in de literatuur geen gegevens kunnen vinden over de ernst van perifere neuropathie na subcutane bortezomib-toediening bij patiënten die reeds eerder waren behandeld met in-

traveneuze bortezomib. Op grond van onze bevindingen kan echter worden overwogen om zelfs bij patiënten die een ernstige neuropathie hebben tijdens intraveneus bortezomib een subcutaan bortezomib-bevattend regime te geven na herstel van de perifere neuropathie.

Referenties

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:226-35.
2. Zweegman S, Lokhorst HM, Levin MD, et al. Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2012. *Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:300-20.
3. Mateos M. Subcutaneous bortezomib: a step towards optimized drug use. *Lancet Oncol* 2011;12:410-1.
4. Mateos MV, San Miguel J. Safety and efficacy of subcutaneous formulation of bortezomib versus the conventional intravenous formulation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2012;3:117-24.
5. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934-41.
6. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101-9.
7. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745-53.
8. Rampen AJ, Jongen JL, Van Heuvel I. Bortezomib-induced polyneuropathy. *Neth J Med* 2013;71:128-33.
9. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2011;12:431-40.
10. Moreau P, Karamanesht I, Domnikova N, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and covariate analysis of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:823-9.
11. Broyl A, Jongen JL, Sonneveld P. Multipel myeloom en behandeling- geïnduceerde polyneuropathie. *Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:92-104.

Ontvangen 23 november 2013, geaccepteerd 8 april 2014.