

(ix-AZ-oh-mib)

**Generischer Name:** Ixazomib

**Handelsname:** Ninlaro® von Takeda

**Arzneimitteltyp:** Ixazomib ist eine zielgerichtete Therapie und wird als „Proteasom-Inhibitor“ eingestuft. (Weitere Einzelheiten finden Sie im Abschnitt „**Wie wirkt Ixazomib?**“ weiter unten)

## Welche Erkrankungen werden mit Ixazomib behandelt?

Ixazomib wurde von der Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms zugelassen. Es handelt sich um einen neueren Proteasom-Inhibitor, der oral verabreicht wird. Es wurde in klinischen Studien für die Behandlung von Morbus Waldenström (MW) geprüft. Wie die meisten Therapien zur Behandlung von MW (mit Ausnahme von Ibrutinib und Zanubrutinib) wurde Ixazomib von der FDA nicht für die Behandlung von MW zugelassen und wird daher „Off-label“ eingesetzt. Off-Label-Use bedeutet, dass Ärzte, die ein Medikament für eine bestimmte Anwendung zugelassen haben, dasselbe Medikament auch für andere Erkrankungen oder in anderen Kombinationen verwenden können, wenn sie glauben, dass es hilfreich sein könnte. Die Gründe für den Einsatz von Ixazomib bei MW liegen darin, dass die Proteasom-Inhibitoren Bortezomib (Velcade) und Carfilzomib (Kyprolis) nachweislich eine hohe Wirksamkeit bei MW haben, aber bei Bortezomib eine hohe Rate an peripheren Neuropathien (Taubheit/Kribbeln in den Händen/Füßen) und bei Carfilzomib ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse aufweisen. Ixazomib ist gut verträglich, hat eine hohe Wirksamkeit und weist eine geringere Rate an peripheren Neuropathien und kardiovaskulären Ereignissen auf.

## Wie wirkt Ixazomib?

Die Proteasom-Inhibition ist ein Standardverfahren für die Behandlung von MW-Patienten, das laut einer bevölkerungsbasierten Studie der United States Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Database bei etwa 10 bis 15 % der MW-Patienten als Primärtherapie eingesetzt wird. In ähnlicher Weise berichtete eine große Registerstudie aus Europa über eine ungefähre Verwendungsrate von 5 % bis 10 % von Proteasom-Inhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit MW. Mehrere Studien haben über ermutigende Ergebnisse zur Kombination von Proteasom-Inhibitoren und Rituximab als Primärtherapie bei Patienten mit MW berichtet, mit Gesamtansprechraten zwischen 85-95 %, Hauptansprechraten zwischen 60-80 % und einer mittleren progressionsfreien Überlebenszeit zwischen 40-60 Monaten. Allerdings wurde über Behandlungsabbrüche aufgrund peripherer Neuropathie bei Bortezomib und aufgrund von kardialen Ereignissen bei Carfilzomib berichtet, insbesondere bei Patienten über 65 Jahren. Darüber hinaus wird Bortezomib intravenös oder subkutan und Carfilzomib intravenös verabreicht, was ein- oder zweimal wöchentliche Besuche in Infusionszentren für die Behandlung erfordert, während Ixazomib zu Hause eingenommen werden kann.

Ixazomib zielt auf den Proteasom-Enzymkomplex in der Zelle und hemmt ihn reversibel. Das Proteasom ist ein Teil der Zellmaschinerie, die überflüssige oder defekte Proteine abbaut und entsorgt, ähnlich wie ein Müllschlucker. Wenn hemmende Medikamente wie Ixazomib das Proteasom stören, sammelt sich Protein-„Müll“ an und verstopft die Zelle, was zum Zelltod (Apoptose) führt. Einige Arten von Krebszellen, wie die von MW, produzieren und akkumulieren Proteine schneller und sind daher anfälliger für die Wirkung von Proteasom-Hemmern als normale Zellen.

Ixazomib in Kombination mit Dexamethason und Rituximab (IDR-Schema) wurde in einer klinischen Phase-2-Studie mit 26 zuvor unbehandelten MW-Patienten untersucht. Alle Teilnehmer wiesen die MYD88 L265P-Mutation auf, und 58 % hatten auch eine CXCR4-Mutation. Die Gesamtansprechrate lag bei 96 % und war nicht vom CXCR4-Mutationsstatus abhängig. Die mittlere Ansprechzeit war bei Patienten mit CXCR4-Mutationen länger (12 Wochen gegenüber 8 Wochen), aber es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied

im progressionsfreien Überleben basierend auf dem CXCR4-Mutationsstatus. Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichte gastrointestinale Symptome und Rituximab-bedingte Infusionsreaktionen.

IDR wurde auch in einer Phase-2-Studie mit 59 rezidierten/refraktären MW-Patienten in den Niederlanden, Belgien und Griechenland untersucht. Die erste Rituximab-Dosis wurde intravenös verabreicht, die weiteren Dosen subkutan. Die Gesamtansprechrate lag bei 71 %. Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 16 Patienten auf und waren hauptsächlich Infektionen. Bei 16 Patienten kam es zu einem Neuauftreten oder einer Verschlechterung der peripheren Neuropathie (Grad 1 bei 69 %; Grad 2 bei 25 %), und bei 10 der 16 Patienten war sie reversibel. In dieser Studie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben basierend auf dem CXCR4-Mutationsstatus, obwohl die Patienten mit CXCR4-Mutationen tendenziell ein kürzeres progressionsfreies Überleben aufwiesen.

Dieses Merkblatt basiert auf den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) und den jüngsten Konsensempfehlungen des International Workshop for Waldenström macroglobulinemia (IWWM). Das NCCN® ist ein gemeinnütziger Zusammenschluss von 31 Krebszentren in den Vereinigten Staaten. Der IWWM ist ein alle zwei Jahre stattfindender Workshop, auf dem die MW-Wissenschaftsgemeinde zusammenarbeitet und ihre neuesten Forschungsergebnisse austauscht. IDR ist aus der Sicht des National Comprehensive Cancer Network (NCCN® Guidelines) und des International Workshop for Waldenström macroglobulinemia (IWWM) keine bevorzugte Therapie für die Primärbehandlung, aber sie stellt eine Alternative dar. Wie bei anderen Proteasominhibitoren wird eine Gürtelroseprophylaxe dringend empfohlen, und es kann zu einer Verringerung der IgA- und IgG-Spiegel kommen.

## Wie wird Ixazomib verabreicht?

Ixazomib wird als 4-mg-Kapsel einmal wöchentlich über drei von vier Wochen (Tage 1, 8, 15 eines 28-tägigen Zyklus) oral verabreicht, begleitet von Dexamethason an denselben Tagen und von intravenösem Rituximab an Tag 1 ab Zyklus 3. Rituximab wird in der Regel nicht während der Zyklen 1 und 2 verabreicht, da die Gefahr eines IgM-Aufflammens besteht. Dieses Protokoll wird für sechs 4-wöchige Induktionszyklen verabreicht, gefolgt von sechs 8-wöchigen Erhaltungszyklen, insgesamt also 12 Zyklen.

Die Kapsel sollte auf nüchternen Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit) und unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Kapsel darf nicht zerkleinert, gekaut oder aufgelöst werden. Ixazomib sollte immer am gleichen Wochentag und zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis verschoben oder ausgelassen wird, sollte sie nur eingenommen werden, wenn die nächste geplante Dosis mindestens 72 Stunden entfernt ist. Wenn Erbrechen auftritt, sollte die Dosis nicht wiederholt, sondern mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt werden. Die Menge an Ixazomib, die Ihnen verschrieben wird, hängt von vielen Faktoren ab, einschließlich des allgemeinen Gesundheitszustands oder anderer gesundheitlicher Probleme (z. B. Nieren- oder Leberprobleme). Ihr Behandlungsteam wird die genaue Dosierung und den Zeitplan festlegen.

Die Gürtelrose (Herpes zoster) wird mit antiviralen Medikamenten verhindert. Während der gesamten IDR-Therapie werden Protonenpumpenhemmer oder H2-Blocker verabreicht, um die Produktion von Magensäure zu blockieren und zu verringern. Bei Patienten mit Serum-IgM-Spiegeln von 4000 mg/dL oder mehr wird vorsorglich eine Plasmapherese vor der Verabreichung von Rituximab empfohlen, um das Risiko eines IgM-Aufflammens (sehr hohe IgM-Spiegel) zu minimieren.

## Was sind die Nebenwirkungen von Ixazomib?

Die Nebenwirkungen von Ixazomib und deren Schweregrad hängen von der verabreichten Menge des Medikaments ab. Hohe Dosierungen können schwerere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei den meisten Menschen werden nicht alle auf diesem Merkblatt aufgeführten Nebenwirkungen auftreten. Nebenwirkungen sind in Bezug auf Einsetzen, Dauer und Schweregrad oft vorhersehbar. Sie sind fast immer reversibel und

verschwinden nach Abschluss der Therapie. Die Nebenwirkungen von Ixazomib können relativ überschaubar sein. Es gibt viele Möglichkeiten, die Nebenwirkungen von Ixazomib zu minimieren oder zu verhindern.

Folgende Nebenwirkungen von Ixazomib treten häufig auf und sind vorübergehender Natur (bei mehr als 30 % der Patienten): Blutarmut (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen), wodurch das Risiko für Bluttransfusionen, Infektionen und/oder Blutungen steigt. Die Blutplättchen sind zwischen den Tagen 14-21 des 28-tägigen Zyklus am niedrigsten. Diarrhö und/oder Verstopfung sind ebenfalls häufige Nebenwirkungen.

Zu den folgenden weniger häufigen Nebenwirkungen (die bei 10-29 % der Betroffenen auftreten) gehören: periphere Neuropathie (Taubheit/Kribbeln der Hände/Füße), Übelkeit, Augenerkrankungen (verschwommenes Sehen, trockenes Auge und Bindehautentzündung), periphere Ödeme (Schwellung der Unterschenkel/Knöchel), Erbrechen, Hautausschlag und Infektionen der oberen Atemwege.

Nicht alle Nebenwirkungen sind oben aufgeführt. Sehr seltene Nebenwirkungen, die bei weniger als 10 % der Patienten auftreten, sind hier nicht aufgeführt. Informieren Sie jedoch unbedingt immer Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, wenn Sie ungewöhnliche Symptome feststellen.

## Wann sollte ich einen Arzt aufsuchen?

Setzen Sie sich ungeachtet der Uhrzeit – Tag oder Nacht – sofort mit Ihrem Gesundheitsdienstleister in Verbindung, wenn eines der folgenden Symptome auftreten sollte:

- Fieber von 38° C (100,4° F) oder höher, Schüttelfrost (mögliche Anzeichen einer Infektion)
- Ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse
- Schwarzer oder teeriger Stuhl, oder Blut im Stuhl
- Blut im Urin

Die folgenden Symptome müssen womöglich auch behandelt werden, sind aber kein Notfall. Wenden Sie sich innerhalb von 24 Stunden an Ihren Gesundheitsdienstleister, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Übelkeit (beeinträchtigt die Nahrungsaufnahme und wird nicht durch verschriebene Medikamente gelindert)
- Erbrechen (Erbrechen mehr als 4-5 Mal innerhalb von 24 Stunden)
- Diarrhö (4-6 Episoden in einem Zeitraum von 24 Stunden)
- Verstopfung, die nicht durch die Einnahme von Abführmitteln behoben werden kann
- Extreme Müdigkeit (unfähig, Aktivitäten zur Selbstversorgung durchzuführen)
- Wunden im Mund (schmerzhafte Rötungen, Schwellungen und Geschwüre)
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen
- Anschwellen der Füße oder Knöchel
- Plötzliche Gewichtszunahme
- Anzeichen einer Infektion wie Rötung oder Schwellung, Schmerzen beim Schlucken, Abhusten von Schleim oder schmerzhaftes Wasserlassen
- Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme 24 Stunden lang nicht möglich oder Anzeichen von Dehydrierung: Müdigkeit, Durst, trockener Mund, dunkler und wenig Urin oder Schwindel

Informieren Sie unbedingt immer Ihr Behandlungsteam, wenn Sie ungewöhnliche Symptome feststellen.

## Was kann ich während der Behandlung mit Ixazomib für mich selbst tun?

- Trinken Sie alle 24 Stunden mindestens zwei bis drei Liter Flüssigkeit, sofern nicht anders verordnet.

- Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos sollten Sie Menschenmengen oder den Kontakt mit erkälteten Personen vermeiden und bei Anzeichen von Fieber oder Infektionen sofort Ihr Behandlungsteam informieren.
- Waschen Sie sich häufig die Hände.
- Um Wunden im Mund zu behandeln/verhindern, benutzen Sie eine weiche Zahnbürste und wenn Sie Wunden/Beschwerden haben, spülen Sie den Mund dreimal täglich mit einer Lösung, für die Sie 1 Teelöffel Natron mit 250 ml Wasser verrühren.
- Verwenden Sie einen elektrischen Rasierer und eine weiche Zahnbürste, um Blutungen zu minimieren.
- Vermeiden Sie Kontaktsportarten oder Aktivitäten, die zu Verletzungen führen können.
- Um Übelkeit zu reduzieren, nehmen Sie die von Ihrem Behandlungsteam verordneten Medikamente gegen Übelkeit ein und essen Sie häufig kleine Mahlzeiten.
- Befolgen Sie das von Ihrem Behandlungsteam verordnete Schema gegen Diarrhö.
- Wenn Diarrhö auftritt, kann eine Ernährungsumstellung helfen, diese zu reduzieren:
  - Nehmen Sie viel klare Flüssigkeit zu sich (8–10 Gläser am Tag). Zum Beispiel: Gatorade®, Brühe, Götterspeise®, Wasser usw.
  - Nehmen Sie häufig kleine Mengen an weichen, ballaststoffarmen Lebensmitteln zu sich. Beispiele: Bananen, Reis, Nudeln, Weißbrot, Hähnchen ohne Haut, Pute oder milder Weißfisch.
  - Vermeiden Sie:
    - Fettige oder frittierte Speisen.
    - Rohes Obst oder Gemüse.
    - Starke Gewürze.
    - Vollkornbrot und -getreide, Nüsse und Popcorn.
    - Gasbildende Lebensmittel und Getränke (Bohnen, Kohl, kohlenstoffhaltige Getränke).
    - Laktosehaltige Produkte, Nahrungsergänzungsmittel oder Alkohol.
    - Schränken Sie den Konsum von koffeinhaltigen Getränken oder extrem heißen oder kalten Getränken ein.
- Um die Darmtätigkeit aufrechtzuerhalten, wenn Verstopfung auftritt, kann Ihr Behandlungsteam einen Stuhlweichmacher verschreiben, um Verstopfung zu verhindern, die durch dieses Medikament verursacht werden kann.
- Vermeiden Sie Aufenthalte in der Sonne. Tragen Sie einen Sonnenschutz von mindestens SFP 30 (oder höher) auf und schützen Sie Ihre Haut mit geeigneter Kleidung vor der Sonne.
- Generell sollte das Trinken von alkoholischen Getränken auf ein Minimum reduziert oder ganz vermieden werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Behandlungsteam.
- Ruhen Sie sich ausreichend aus.
- Achten Sie auf eine gesunde Ernährung.
- Bleiben Sie so aktiv wie möglich. Leichte Bewegung wird empfohlen, wie zum Beispiel ein täglicher Spaziergang.
- Bevor Sie mit der Behandlung mit Ixazomib beginnen, informieren Sie Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin über *alle* anderen Medikamente, die Sie einnehmen (einschließlich rezeptpflichtiger und rezeptfreier Medikamente, Vitamine, pflanzliche Heilmittel usw.) Es kann zu ernsthaften Wechselwirkungen kommen.
- Nehmen Sie kein Aspirin oder aspirinhaltige Produkte ein, sofern es Ihnen Ihr Gesundheitsdienstleister nicht ausdrücklich erlaubt.
- Nehmen Sie kein Johanniskraut ein, während Sie diese Therapie erhalten.
- Lassen Sie sich während der Einnahme von Ixazomib ohne die Zustimmung Ihres Arztes bzw. Ihrer Ärztin in keinem Fall impfen oder immunisieren.
- Informieren Sie Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, bevor Sie mit dieser Behandlung beginnen. Ixazomib kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, daher darf das Arzneimittel nicht an eine schwangere Frau oder eine Frau, die eine Schwangerschaft plant, verabreicht werden. Wenn eine Frau während der

Einnahme von Ixazomib schwanger wird, muss das Medikament sofort abgesetzt werden, und die Frau muss entsprechend beraten werden.

- Folgendes gilt für Männer und Frauen gleichermaßen: Verwenden Sie Verhütungsmittel und zeugen Sie kein Kind (werden Sie nicht schwanger), während Sie Ixazomib einnehmen. Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung, wie z. B. Kondome, werden für 90 Tage nach der letzten Dosis von Ixazomib empfohlen.
- Während der Einnahme von Ixazomib dürfen Sie nicht stillen.
- Sollten Symptome oder Nebenwirkungen auftreten, besprechen Sie diese unbedingt mit Ihrem Behandlungsteam. Dieses kann Ihnen Medikamente verschreiben und/oder Abhilfemaßnahmen vorschlagen.

## Wie sieht die Kontrolle während der Behandlung mit Ixazomib aus?

Sie werden während der Behandlung mit Ixazomib regelmäßig von Ihrem Behandlungsteam untersucht, um Nebenwirkungen zu überwachen und Ihr Ansprechen auf die Therapie zu überprüfen. Durch periodisch angeordnete Blutuntersuchungen werden Ihr Blutbild und die Funktion anderer Organe (z. B. Nieren und Leber) überwacht.

## Danksagungen

Der Dank der IWMF gilt den bedeutenden Beiträgen zu den hier erörterten Behandlungsleitfäden, die von International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWW) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Die IWMF dankt auch Dr. med. Shayna Sarosiek vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts (USA) für ihre medizinische Überprüfung dieser Veröffentlichung.

Das vorliegende Merkblatt wurde von der Website Chemocare ([www.chemocare.com](http://www.chemocare.com)) übernommen, die von der Cleveland Clinic geführt wird.

## Über die IWMF

Die International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) ist eine von Patienten gegründete und von ehrenamtlichen Helfern geführte, gemeinnützige 501(c)(3) Organisation, die von der Vision „Eine Welt ohne MW“ und dem Auftrag, „alle von MW Betroffenen zu unterstützen und aufzuklären und gleichzeitig die Suche nach einer Heilung voranzutreiben“ geleitet wird.

Weitere Informationen über die Waldenström Makroglobulinämie sowie die von der IWMF und ihren Partnerorganisationen angebotenen Dienste und Unterstützungen sind auf unserer Website unter [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com) zu finden.

Die IWMF ist zur Fortsetzung ihres Auftrags auf Spenden angewiesen, und wir freuen uns über Ihre Unterstützung. Die Stiftung unterhält eine Geschäftsstelle in 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Die Geschäftsstelle ist telefonisch unter +1 941-927-4963, per Fax unter +1 941-927-4467 oder per E-Mail unter [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com) zu erreichen.

Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für pädagogische Zwecke bestimmt. Sie sind kein Ersatz für eine professionelle medizinische Beratung. Patienten sollten die bereitgestellten Informationen nur in vollumfänglicher Absprache mit und unter der Aufsicht eines professionellen medizinischen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung von MW verwenden. Wir raten Patienten davon ab, die hier enthaltenen Informationen ohne Offenlegung gegenüber ihrem Facharzt zu verwenden.