

Lenalidomid bei vorbehandeltem multiplemyelom

Leitfaden für die Therapie

In den letzten Jahren publizierte Studien attestieren dem Immunmodulator Lenalidomid (Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason bei vorbehandeltem multiplemyelom eine hohe Effektivität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Dieser Behandlungsleitfaden mit Erläuterungen zum Therapiemanagement dient als Hilfestellung zur optimierten Anwendung.

CHRISTIAN TAVERNA, DANIEL DESALMAND, JÜRGMÜR, MICHAEL GREGOR, URS HESS, NICOLAS KETTERER, ERIKA LERCH, ULRICH MEY, THOMAS PABST, JAKOB PASSWEG, CHRISTOPH RENNER, JÉRÔME VÖGELI

Ziel dieses Leitfadens ist es, unnötige Therapieabbrüche und Dosisreduktionen zu verhindern und so die bestmögliche Wirksamkeit der Therapie für die Patienten auszusüßöpfen.

Einleitung

Bei 10% aller bösartigen hämatologischen Erkrankungen liegt als Diagnose ein multiples Myelom (MM) vor. Trotz Fortschritten im Verständnis der Pathogenese ist das MM weiterhin eine nicht heilbare Krankheit. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt heute knapp vier Jahre (1). Etablierte Erstlinientherapie des MM für jüngere Patienten ist die Induktionstherapie mit Stammzellsammlung, der eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation folgt. Für ältere Patienten oder solche, die für eine Stammzelltransplantation nicht qualifizieren, kommen Kombinations-Chemotherapien mit Alkylanzien, Steroiden und neuen Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid zum Einsatz. Die Patienten benötigen zusätzliche supportive Massnahmen, inklusive Bisphosphonate. Obwohl die meisten Patienten auf die neuen Therapien ansprechen, beträgt die Rezidivrate beinahe 100%. Mit den neuen Substanzen, insbesondere auch mit Lenalidomid, stehen heute effektive und gut verträgliche Medikamente zur Verfügung, die hohe Ansprechraten erzielen und oft zu lang dauernden Remissionen führen.

Lenalidomid: Indikation und Wirkprofil

Lenalidomid hat eine strukturelle Verwandtschaft mit Thalidomid, jedoch ein günstigeres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. Es wurde 2007 in der Schweiz

in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit MM nach wenigstens einer Vorbehandlung zugelassen. Innerhalb dieser Indikation wird es nach formaler Kostengutsprache durch den Vertrauensarzt des Krankenversicherers aus der obligatorischen Grundversicherung vergütet.

Verschiedene Wirkmechanismen von Lenalidomid werden postuliert: Einerseits besteht eine direkte Wirkung auf die Myelomzellen, welche zu einem Wachstumsstillstand oder zur Apoptose führt, andererseits besteht eine Wirkung auf die Interaktion zwischen Myelom- und Knochenmarkstromazellen. Im Weiteren verstärkt Lenalidomid die zytotoxische Wirkung von Zellen des Immunsystems (T- und NK-Zellen). Zudem geht man davon aus, dass die Sekretion verschiedener Zytokine wie Interleukin-6, Interleukin-1beta, Interleukin-10 und Tumor-Nekrose-Faktor alpha vermindert und die Aktivität des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktors (bFGF) gehemmt werden (2).

Wirksamkeit

Zwei doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Zulassungsstudien, MM-009 und MM-010, haben den Nutzen von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Dexamethason/Plazebo bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem MM aufgezeigt (3, 4). Die Langzeitergebnisse der beiden Studien wurden 2009 publiziert (5). Patienten unter oraler Therapie mit täglich 25 mg Lenalidomid (Tag 1–21 von 28 Tagen) plus 40 mg Dexamethason (Tag 1–4, 9–12, 17–20) profitierten gegenüber der Gruppe mit Dexamethason/Plazebo

hochsignifikant (siehe *Abbildung 1*):

- ▲ Mediane Zeit bis zur Progression (TTP): 13,4 versus 4,6 Monate (*Abbildung 1*)
- ▲ Gesamtansprechen: 60,6% versus 21,9%
- ▲ Rate an kompletten Remissionen (CR): 15,0% versus 2,0%
- ▲ Mediane Dauer des Ansprechens (DOR): 15,8 versus 7,0 Monate.

Nach einer Beobachtungszeit von durchschnittlich vier Jahren betrug das mediane Gesamtüberleben bei diesen vorbehandelten Patienten unter Lenalidomid plus Dexamethason 38,0 Monate und in der Dexamethason/Plazebo-Gruppe 31,6 Monate ($p = 0,045$). Bei der Interpretation der Daten muss zusätzlich berücksichtigt werden, dass fast die Hälfte der Patienten (47,6%) im Dexamethason/Plazebo-Arm nach Progression oder Entblindung der Studien Lenalidomid erhielten (crossover).

Gemäss einer aktuellen Multivarianzanalyse der beiden genannten Studien war der Therapieerfolg mit Lenalidomid plus Dexamethason grösser, wenn die Anzahl vorgängiger Behandlungen gering und die β_2 -Mikroglobulinspiegel niedrig waren (6). Nach nur einer Vorbehandlung betrug die mediane Zeit bis zur Progression 17,1 Monate, nach zwei oder mehr Vorbehandlungen 10,6 Monate, wie *Abbildung 2* zu entnehmen ist ($p = 0,026$), wobei die Zeit für die Vorbehandlungen nicht einbezogen wurde. Ein ähnlicher Unterschied zeigte sich beim medianen Gesamtüberleben (42 vs. 35,8 Monate, $p = 0,041$). Der therapeutische Nutzen von Lenalidomid ist umso grösser, je früher im Krankheitsverlauf die Therapie zum Einsatz kommt. Trotz längerer Therapiedauer waren keine Unterschiede bezüglich Toxizität, Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen nachweisbar.

Therapiedauer

In den beiden grossen Phase-III-Studien, MM-009 und MM-010, wurde Lenalidomid plus Dexamethason bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer therapielimitierenden Nebenwirkung eingenommen. Ab dem fünften Therapiezyklus erfolgte die Verabreichung von Dexamethason nur noch an den ersten vier Therapietagen eines Zyklus.

Die Lenalidomidtherapie sollte mindestens so lange aufrechterhalten werden, bis ein maximales Ansprechen erreicht, die Krankheit trotz Therapie progredient oder die Toxizität der Behandlung nicht mehr akzeptabel ist. Die Qualität des Ansprechens erhöht sich mit zunehmender Therapiedauer. Aus einer Analyse der MM-009- und MM-010-Studien geht hervor, dass Patienten mit kompletter oder nahezu kompletter Remission (CR + nCR) eine signifikant längere Zeit bis zur Progression und ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben haben (7).

Die Frage nach der optimalen Therapiedauer mit Lenalidomid liess sich bisher nur anhand von retrospektiven Analysen der MM-009- und MM-010-Studien beurteilen (8). Diese zeigten für Patienten mit einer mindestens partiellen Remission (PR) bei Fortsetzung der Lenalidomidtherapie bis zur Progression ein längeres Überleben im Vergleich zu Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen, einem freiwilligen Ausscheiden aus der Studie oder anderen Ursachen die Therapie frühzeitig abgebrochen hatten (50,9 vs. 35,0 Monate, $p = 0,0594$).

Dosisanpassung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten bis mässigen Niereninsuffizienz ist unter Lenalidomid plus Dexamethason bezüglich Ansprechrate, Dauer bis zur Krankheitsprogression und Gesamtüberleben kein Unterschied zu Patienten mit normaler Nierenfunktion festzustellen (9). Bei einer Kreatininclearance < 30 ml/min besteht ein erhöhtes Thrombozytopenierisiko, nicht jedoch ein erhöhtes Risiko für Neutropenien. Aufgrund der Resultate einer pharmakokinetischen Studie werden bei

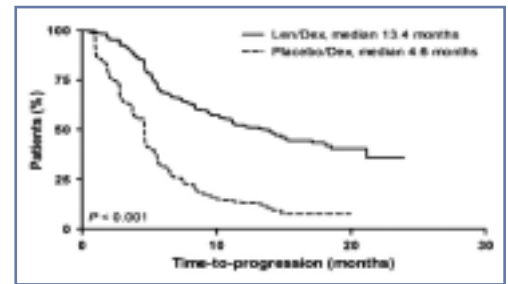


Abbildung 1: Zeit bis zur Progression (TTP; primärer Endpunkt) nach 4 Jahren Beobachtung

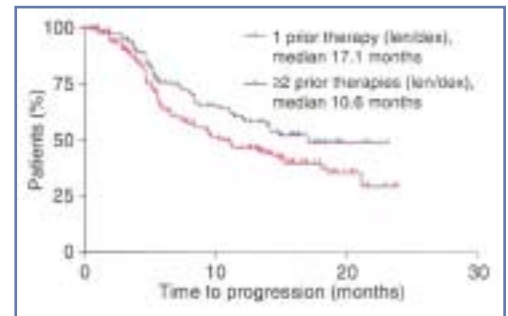


Abbildung 2: Dauer bis zur Krankheitsprogression nach 1 Vortherapie versus ≥ 2 Vortherapien

einer Niereninsuffizienz mit einer Kreatininclearance < 50 ml/min die in *Tabelle 1* beschriebenen Dosisanpassungen empfohlen (10).

Lenalidomid wird hauptsächlich renal ausgeschieden. Die grossen klinischen Studien mit Lenalidomid haben Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ausgeschlossen. Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten. Gemäss In-vitro-Studien ist das P-450-Isoenzymssystem beim Metabolismus von Lenalidomid nicht wesentlich beteiligt. Interaktionen zwischen Lenalidomid und oralen Antikoagulantien sowie Digoxin sind deshalb nicht zu erwarten. Allerdings kann unter der Einnahme von Lenalidomid eine Erhöhung der Leberenzymwerte auftreten.

Tabelle 1:

Lenalidomid-Dosis-Anpassung bei Niereninsuffizienz

Grad der Niereninsuffizienz	Dosis (Tag 1-21)
Leicht ($CL_{CR} \geq 50$ ml/min)	25 mg täglich (Standarddosis)
Mässig ($CL_{CR} 30-49$ ml/min)	10 mg täglich*
Schwer ($CL_{CR} < 30$ ml/min)	15 mg alle 2 Tage
Terminal mit Dialysepflicht	5 mg täglich**

CL_{CR} = Kreatininclearance

* Falls kein Ansprechen auf Therapie und bei guter Verträglichkeit kann die Dosis nach 2 Zyklen auf 15 mg gesteigert werden.

** Am Tag der Dialyse wird Lenalidomid nach der Dialyse eingenommen.

Dosierung von Dexamethason

Wesentliche Nebenwirkungen der Kombinationstherapie werden durch das hoch dosierte Dexamethason und nicht durch Lenalidomid verursacht. In der Studie E4A03 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) an Patienten mit bisher unbehandeltem MM wurde Lenalidomid 25 mg täglich an 21 von 28 Tagen in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 28 Tage, total 160 mg; Rd) mit Lenalidomid 25 mg täglich an 21 von 28 Tagen in Kombination mit hoch dosiertem Dexamethason (40 mg an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 alle 28 Tage, total 480 mg; RD) verglichen. Bei einmal wöchentlicher Verabreichung von 40 mg Dexamethason traten insgesamt signifikant weniger hochgradige nicht hämatologische Nebenwirkungen auf (48% vs. 65%, $p = 0,0002$). Dabei waren sowohl die Anzahl Thromboembolien (12% vs. 26%, $p = 0,0003$), Infekte/Pneumonien (9% vs. 16%, $p = 0,04$) wie auch Hyperglykämien (6% vs. 11%, $p = 0,09$) deutlich niedriger. Das Gesamtüberleben nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,5 Monaten war signifikant höher in der Gruppe, welche Lenalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason erhielt ($p = 0,0002$). Das 1-Jahres-Überleben von Rd versus RD betrug 96% versus 87%. Das Überleben betrug nach zwei Jahren 87% gegenüber 75%. Dieses Resultat kam zustande, obwohl die Gesamtansprechrate (\geq PR) bei der Gruppe mit hoch dosiertem Dexamethason (RD) im Vergleich zur Gruppe mit einmal wöchentlich verabreichtem Dexamethason (Rd) signifikant höher lag (81% vs. 70%, $p = 0,009$). Ein Vorteil der niedrigeren Dexamethasondosierung zeigte sich sowohl bei den unter wie auch bei den über 65-jährigen Patienten (11). Zum gleichen Schluss kommt eine retrospektive Subgruppenanalyse der MM-009- und MM-010-Studien bei der Therapie von Patienten mit vorbehandeltem multiplem Myelom: 46 Patienten, bei welchen eine Reduktion der Dexamethasondosierung notwendig war, profitierten gegenüber denjenigen ohne Reduktion der Dexamethasondosierung in allen Wirksamkeitsparametern signifikant (12). Diese Ergebnisse belegen ein deutlich

verbessertes Nutzen-Risiko-Profil für die Kombination von Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason im Rahmen der Erstlinientherapie. Zusammen mit den retrospektiven Ergebnissen der MM-009- und MM-010-Studien geben sie Hinweise, dass eine Reduktion der Dexamethasondosierung in der Therapie von Patienten mit vorbehandeltem MM einen analogen Effekt haben könnte.

Prognostische Faktoren Vorgängige Therapien

Die Art der Erstlinientherapie hat per se keinen ungünstigen Effekt auf den Behandlungserfolg mit Lenalidomid. Aufgrund der chemischen Verwandtschaft zwischen Lenalidomid und Thalidomid wurde untersucht, inwieweit eine Vorbehandlung mit Thalidomid die Wirksamkeit von Lenalidomid beeinträchtigt. Sowohl mit Thalidomid vorbehandelte als auch Thalidomid-naive Patienten profitieren von Lenalidomid (13). Wie bereits erwähnt, ist die Therapie mit Lenalidomid wirksamer, je früher sie in der Therapiesequenz zum Einsatz kommt (6).

Zytogenetische Aberrationen

Verschiedene zytogenetische Aberrationen wie die Translokation t(4;14) oder die del(17p) gehen bei Patienten mit MM mit einer schlechten Prognose einher. Die Post-hoc-Analyse des erweiterten Zugangsprogramms für Lenalidomid in Kanada (MM-016-Studie) zeigte, dass das ereignisfreie Überleben nach sechsmonatiger Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason bei diesen Patienten nicht kürzer war als bei solchen ohne genetische Aberration (14). Diese Daten deuten darauf hin, dass Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason die schlechte Prognose bei zytogenetisch ungünstiger Konstellation – zumindest bei t(4;14) – überwinden kann. Die bisherigen Resultate zur prognostischen Bedeutung der del(17p) bei der Verwendung der neuen Substanzen sind widersprüchlich. Hier sind weitere Studien notwendig, um diese Frage zu klären.

Ältere Patienten

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose eines MM beträgt 65 Jahre. Höheres Al-

ter ist das häufigste Ausschlusskriterium für eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Auf Ansprechrate, progressionsfreies Überleben sowie Dauer bis zur Krankheitsprogression hat das Alter bei der Therapie mit Lenalidomid keinen Einfluss, wie eine Subgruppenanalyse der MM-009- und MM-010-Studien belegt (15).

Schwangerschaftsverhütung

Schwangerschaft ist eine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit Lenalidomid. Bei der Beratung einer gebärfähigen Patientin mit MM, die mit Lenalidomid behandelt werden soll, ist vor Therapiebeginn eine Schwangerschaft auszuschliessen und darauf zu achten, dass die Patientin die Notwendigkeit einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung während der gesamten Behandlungsperiode inklusive Behandlungsunterbrüche und bis vier Wochen nach Therapieende verstanden hat und entsprechende Massnahmen ergreift. Die Wiederholung des Schwangerschaftstests alle vier Wochen wird empfohlen. Fällt ein Test positiv aus, ist dieser dem Swiss Teratogen Information Service (STIS) zu melden.*

Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass Lenalidomid bei behandelten Patienten auch im Sperma vorkommt. Sexuell aktive Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der ganzen Behandlungsdauer, inklusive Therapieunterbrüche und bis vier Wochen nach Abschluss der Lenalidomideinnahme, ein Kondom verwenden. Eine Kryokonservation von Spermien ist während dieser Zeit verboten. (Weiterführendes Informationsmaterial zur Schwangerschaftsverhütung kann direkt bei der Herstellerfirma Celgene GmbH bezogen werden.)

Nebenwirkungen

Obwohl mit Thalidomid strukturell verwandt, hat Lenalidomid ein günstigeres Sicherheitsprofil mit geringerem Neuropathie-, Sedierungs- und Obstipationsrisiko. Die häufigsten unter Lenalidomid

* Swiss Teratogen Information Service, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital de Beaumont, 6ème étage, 1011 Lausanne-CHUV, Tel. 021-314 42 67, Fax 021-314 42 66, E-Mail: stis@chuv.ch, Internet: www.swisstis.ch

Tabelle 2:

Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (bei mehr als 5% der Patienten auftretend)

Unerwünschtes Ereignis	Lenalidomid + Dex. (n = 353)	Plazebo + Dex. (n = 351)
Neutropenie	125 (35,4%)**	12 (3,4%)
Thrombozytopenie	46 (13,0%)**	22 (6,3%)
Anämie	38 (10,8%)*	21 (6,0%)
Pneumonie	32 (9,1%)	19 (5,4%)
Thromboembolisches Ereignis	56 (15,9%)**	19 (5,4%)
Hyperglykämie	27 (7,6%)	27 (7,7%)
Fatigue	23 (6,5%)	17 (4,9%)
Muskelschwäche	20 (5,7%)	11 (3,1%)
Hypokaliämie	20 (5,7%)	5 (1,4%)
Asthenie	17 (4,8%)	18 (5,1%)

* p < 0,001; ** p < 0,05

(In den Studien MM-009 und MM-010 war noch keine obligatorische Prophylaxe zur Vermeidung venöser thromboembolischer Ereignisse vorgesehen.)

Tabelle 3:

Schrittweise Dosisreduktion bei Zytopenien

Dosierschritt	Lenalidomidosis
1	25 mg Tag 1-21, alle 28 Tage
2	15 mg Tag 1-21, alle 28 Tage
3	10 mg Tag 1-21, alle 28 Tage
4	5 mg Tag 1-21, alle 28 Tage

aufgetretenen Grad-3- bis -4-Nebenwirkungen sind Zytopenie, Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Hautausschlag, Infektionen, Schlafstörungen und Thromboembolien (Tabelle 2). In den Phase-III-Studien wurde unter Lenalidomid plus Dexamethason versus Dexamethason/Plazebo kein erhöhtes Neuropathierisiko beobachtet. Insbesondere wurden bei Patienten, die Lenalidomid in der zweiten Linie erhielten, keine Grad-3- oder -4-Neuropathien beobachtet (6, 16).

In den klinischen Zulassungsstudien waren Thrombozytopenien und Neutropenien die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten (3, 4). Grad-3- bis -4-Anämien traten bei 10,8% der Patienten unter Lenalidomid und Dexamethason auf, Grad-3- bis -4-Thrombozytopenien bei 13% und Grad-3- bis -4-Neutropenien bei 35,4% aller behandelten Patienten. Patienten mit einer Niereninsuffizienz hatten ein grösseres Risiko für eine Thrombozytopenie als solche mit normaler Nierenfunktion.

Die Thromboembolierate betrug in den MM-009- und MM-010-Studien 15,9% (5). Die Verabreichung von Erythropoese-stimulierenden Medikamenten (ESA) scheint das Thromboserisiko zu erhöhen.

Einen Einfluss auf das Risiko hat auch die Dosierung von Dexamethason: In der ECOG-Studie E4A03, die noch ohne obligatorische Thromboembolie-Prophylaxe begonnen wurde, betrug die Inzidenz für eine Grad-3- bis -4-Thromboembolie 23,8% bei hoch dosiertem Dexamethason und 9,1% bei niedrig dosiertem Dexamethason (11).

Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Schlafstörungen und gastrointestinale Symptome können symptomatisch behandelt werden und sind selten ein Grund für eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch. Unter Lenalidomid plus Dexamethason tritt gelegentlich ein Hautausschlag auf, der aber meistens selbstlimitierend ist. Es wurde auch über vermehrtes Auftreten von Vorhofflimmern unter der Kombinationstherapie berichtet, insbesondere unter hoch dosiertem Dexamethason oder bei Patienten mit früherem Vorhofflimmern. Pneumonien vom Grad 3 bis 4 wurden bei 9,1% der Patienten mit Lenalidomid plus Dexamethason und bei 5,4% der Patienten unter Dexamethason/Plazebo beobachtet. Aufgrund von Daten der ECOG-Studie wurde das Infektionsrisiko bei einmal wöchentlichem Einsatz von Dexametha-

son (low-dose Dex) gegenüber der Standarddosierung (high-dose Dex) um zwei Drittel reduziert.

Management von Nebenwirkungen

Zytopenien

Unter Lenalidomid sollte das Blutbild in den ersten acht Wochen wöchentlich kontrolliert werden. Später können diese Kontrollen in grösseren Abständen, zumindest jedoch alle vier Wochen, erfolgen. Beim Auftreten einer Zytopenie muss je nach Schweregrad eine Dosisreduktion (Tabelle 3) oder ein Behandlungsunterbruch erfolgen. Bei einigen Patienten mit Neutropenie kann die Verabreichung von G-CSF indiziert sein. Dies gilt insbesondere, wenn es sich um Patienten handelt, welche bedingt durch die Myelominfiltration bereits eine reduzierte Knochenmarkreserve aufweisen. Bei der Gabe von Erythropoese-stimulierenden Medikamenten (ESA) ist Vorsicht geboten. Vorderhand wird empfohlen, den Einsatz von ESA nur bei einem Hämoglobin < 105 g/l zu erwägen.

Venöse Thromboembolie (VTE)

MM-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine VTE, das durch eine Behandlung mit Lenalidomid plus Dexamethason weiter ansteigt. Eine Behandlung mit ESA oder eine Hormonersatztherapie kann das Risiko von thromboembolischen Komplikationen zusätzlich erhöhen. Je nach Risikofaktoren wird ein unterschiedliches Vorgehen empfohlen. Eine Indikation für eine VTE-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (LMWH) in prophylaktischer Dosierung ist bei hohem Risiko (2 und mehr Risikofaktoren oder eine Kombination von Lenalidomid mit hoch dosiertem Dexamethason, Doxorubicin oder eine Multi-Chemotherapie) angezeigt. Bei geringem Risiko (0–1 Risikofaktoren) ist niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) (80–100 mg/Tag) eine Alternative. Individuelle VTE-Risikofaktoren sind (17):

- ▲ Frühere VTE-Ereignisse oder Blutgerinnungsstörungen
- ▲ Höheres Patientenalter
- ▲ Adipositas
- ▲ Zentralvenenkatheter oder Schrittmacher
- ▲ Herzerkrankung

- ▲ Chronische Nierenerkrankung
- ▲ Diabetes mellitus
- ▲ Akute Infektion
- ▲ Immobilisation
- ▲ Chirurgische Eingriffe oder Narkose
- ▲ Trauma
- ▲ Erythropoetin-Behandlung
- ▲ Hohe Tumorlast bei Behandlungsbeginn
- ▲ Hyperviskosität.

Bei entsprechenden Symptomen muss der Patient auf das Vorliegen einer VTE abgeklärt werden. Wird die Diagnose bestätigt, ist eine Therapie mit LMWH in therapeutischer Dosierung notwendig. Je nach Verlauf kann zu einem späteren Zeitpunkt wieder auf die prophylaktische Dosierung gewechselt werden. Vorsicht ist bei eingeschränkter Nierenfunktion geboten, da das Blutungsrisiko unter LMWH zunimmt. Eine Behandlung mit Coumarinen ist wegen des Risikos einer Thrombozytopenie in der Regel nicht zu empfehlen. Die Therapie mit Lenalidomid kann aufrechterhalten oder nach Stabilisierung des Patienten wieder aufgenommen werden, je nach Ausmass des thromboembolischen Ereignisses.

Hautausschlag

Ein Hautausschlag tritt unter Lenalidomid/Dexamethason relativ oft auf, ist aber meist selbstlimitierend mit einer Dauer von einigen Tagen oder Wochen. Ist eine Therapie notwendig, können Antihistaminika oder kurzzeitig niedrig dosiert Prednison eingesetzt werden. In einzelnen Fällen kann eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsstopp notwendig sein.

Infektionen

Eine routinemässige antimikrobielle Prophylaxe zur Vermeidung einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie wird bei einer Lenalidomidtherapie in Kombination mit hoch dosiertem Dexamethason – zumindest während der ersten vier Therapiemonate – empfohlen.

Die unter Lenalidomid relativ häufig auftretende Neutropenie führt in der Regel nicht zu einer Infektkomplikation.

Evidenz für die Notwendigkeit für Impfungen besteht keine. Eine Impfung gegen Pneumokokken ist allerdings bei allen Myelompatienten – unabhängig von der Therapie – zu erwägen. Die Wirk-

Tabelle 4:

Management unerwünschter Wirkungen unter Lenalidomid/Dexamethason

Nebenwirkung	Empfehlung zum Management
Neutropenie	ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l: Behandlungsunterbruch bis ANC ≥ 0,5 × 10 ⁹ /l. In der Regel Wiedereinstieg mit nächstniedriger Dosis. Bei Patienten mit myelombedingter Einschränkung der Knochenmarkreserve kann die Dosisreduktion erst beim zweiten Abfall der ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l indiziert sein. Gegebenenfalls ist eine Gabe von G-CSF zu erwägen (Tabelle 3).
Febrile Neutropenie	Patient muss umgehend einen Arzt aufsuchen, wenn während der Neutropenie Fieber auftritt. Einleitung der entsprechenden diagnostischen Abklärungen und antibiotischen Behandlung. Hospitalisation des Patienten erwägen.
Thrombozytopenie	Tc < 30 × 10 ⁹ /l: Behandlungsunterbruch bis Tc ≥ 30 × 10 ⁹ /l. Wiedereinstieg mit nächstniedriger Dosis (Tabelle 3).
Anämie	Erwägen von ESA bei Hb < 105 g/l
VTE-Prophylaxe	4-6 Monate Aspirin 80-100 mg bei geringem Thromboserisiko oder LMWH in prophylaktischer Dosierung bei hohem Thromboserisiko (Risikofaktoren siehe Text).
VTE-Therapie	LMWH in therapeutischer Dosierung, danach Prophylaxemassnahmen weiterführen. Weiterführung der Therapie mit Lenalidomid oder Wiederaufnahme nach Stabilisierung.
Rash	Versuch mit Antihistaminika, sonst Prednison. Allenfalls Dosisreduktion gemäss Tabelle 3.
Müdigkeit	Suche nach Anämie, Infektion, Depression oder Hypothyreose.
Infektionen	Antimikrobielle Prophylaxe gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie ab Beginn der Lenalidomidtherapie bei hoch dosiertem Dexamethason zumindest während der ersten vier Therapiemonate. Bei allen Patienten Pneumokokkenimpfung erwägen.

samkeit von Impfungen kann beeinträchtigt sein. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten wegen der Gefahr einer Infektion nicht während der Behandlung mit Lenalidomid durchgeführt werden.

Andere Nebenwirkungen

Bei ausgeprägter Müdigkeit gilt es, andere Ursachen wie Anämie, Infektionen, eine Depression oder eine Hypothyreose auszuschliessen. Eine Obstipation ist meist mild und nicht therapiebedürftig. Tabelle 4 gibt eine Übersicht zum Management unerwünschter Wirkungen

Effekt auf die Stammzellmobilisation

Da nach zwölfmonatiger Therapie mit Lenalidomid bei der Stammzellsammlung weniger CD34⁺-Zellen gesammelt werden können, wird eine Mobilisation der Stammzellen innerhalb von 4 bis 6 Monaten nach Beginn einer Lenalidomidbehandlung empfohlen. Trotz der myelosuppressiven Wirkung ist die

Stammzellsammlung nach einer Lenalidomid-haltigen Therapie bei den meisten Patienten gut möglich. Es liegen keine Hinweise für eine Schädigung der Stammzellen oder einen ungünstigen Einfluss auf die Regeneration nach Stammzelltransplantation vor. Nach einer Induktionstherapie von weniger als vier Monaten mit Lenalidomid plus Dexamethason wird empfohlen, G-CSF und allenfalls Vinorelbin zur Stammzellmobilisation zu verwenden. Wenn die Induktionstherapie länger als vier Monate dauert, empfiehlt sich nach neuesten Erkenntnissen der Einsatz von G-CSF in Kombination mit Cyclophosphamid oder allenfalls Vinorelbin (18, 19).

Weitere Kombinationsmöglichkeiten

Zurzeit ist Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von MM-Patienten, die mindestens eine vorangegangene medikamentöse Therapie erhalten haben, zugelassen. Verschiedene, teilweise noch laufende Studien

haben die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid in Kombination mit anderen Wirkstoffen bei der Therapie von Patienten mit vorbehandeltem MM untersucht. Die wichtigsten Kombinationstherapien werden hier kurz vorgestellt.

▲ **RAD (Lenalidomid, Doxorubicin, Dexamethason)**

Die Autoren einer Phase-I/II-Studie haben die Wirkung und Verträglichkeit des RAD-Regimes bei 69 intensiv vortherapierten Patienten mit einem MM untersucht (20). Die Kombination von Lenalidomid (25 mg Tag 1–21), Doxorubicin (9 mg/m² Tag 1–4) und Dexamethason (40 mg Tag 1–4 und Tag 17–20) resultierte in einer Rate an VGPR + CR von 74%. Grad-3- bis -4-Neutropenien traten in 48% und Grad-3- bis -4-Thrombozytopenien in 38% der Fälle auf. 10,5% der Patienten erlitten eine schwere Infektion, 4,5% eine Thromboembolie.

▲ **RCP (Lenalidomid, Cyclophosphamid, Prednison)**

Erste Resultate einer Phase-I/II-Studie zur Wirkung von Lenalidomid plus Cyclophosphamid und Prednison wurden an der Jahresversammlung der Amerikanischen Hämatologengesellschaft 2008 präsentiert (21). Die maximal tolerierbare Dosis (MTD) wurde bei der vollen Dosierung von Lenalidomid (25 mg Tag 1–21), Cyclophosphamid (300 mg/m² Tag 1, 8 und 15) plus Prednison (100 mg jeden zweiten Tag in einem 28-Tage-Zyklus) erreicht. Bei 13 bisher auswertbaren Patienten wurde eine Gesamtansprechrate von 87% beobachtet. Die Toxizität dieser Kombination scheint relativ gering zu sein.

Vielversprechende retrospektive Daten liegen auch für eine Kombinationstherapie von Lenalidomid, Cyclophosphamid plus Dexamethason (RCD) vor. Weitere Dosisfindungsstudien dieser Kombination sind im Gange (22).

▲ **VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason)**

In einer Phase-II-Studie bei 63 auswertbaren Patienten mit stark vorbe-

handeltem MM wies die Kombination VRD eine erfreulich hohe Gesamtansprechrate von 86% auf. Die Dosierung lag für Lenalidomid bei 15 mg (Tag 1–14), für Bortezomib bei 1,0 mg/m² (Tag 1, 4, 8 und 11) sowie für Dexamethason bei 40/20 mg (Tag 1–4 und Tag 5–8 eines 21-Tage-Zyklus für 8 Zyklen). 67% der Patienten erreichten zumindest eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zur Progression und das mediane Überleben waren noch nicht erreicht. Die Nebenwirkungen waren insgesamt akzeptabel. Die häufigste Nebenwirkung war eine Grad-1- bis -2-Myelosuppression. Bei 2 Patienten kam es zu einem venösen thromboembolischen Ereignis, das jedoch nicht zum Behandlungsabbruch führte. 1 Patient erlitt eine Grad-3-Neuropathie und musste aus der Studie ausscheiden. 1 weiterer Patient verstarb an einer invasiven pulmonalen Mykose (23). Diese hochwirksame Kombination wird gegenwärtig in verschiedenen Protokollen auch bei Patienten mit unbehandeltem MM untersucht. In einer Phase-I/II-Studie fand sich in diesem Kollektiv eine Gesamtansprechrate von 100% (24).

▲ **R-DVd (Lenalidomid, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Vincristin, Dexamethason)**

Die maximal tolerierbare Dosis von Lenalidomid in Kombination mit DVd betrug in einer Phase-I/II-Studie mit 62 Patienten 10 mg täglich (Tag 1–21). Die DVd-Kombination bestand aus liposomalem, pegyliertem Doxorubicin 40 mg/m² (Tag 1), Vincristin 2 mg (Tag 1) und Dexamethason 40 mg (Tag 1–4). Die Gesamtansprechrate der R-DVd-Kombination lag bei 75% mit 29% CR und nCR. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 12 Monate (25).

Therapiekosten

Lenalidomidkapseln sind in den Dosierungen 25 mg, 15 mg, 10 mg und 5 mg erhältlich. Die Therapie ist kassenpflichtig für die Therapie von Patienten mit mutiplem Myelom, welche mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Die Medikamentenkosten für Lenalidomid plus Dex-

amethason betragen im Durchschnitt 8000 Franken pro Monat. Dieser Wert liegt in derselben Grössenordnung wie andere moderne Myelomtherapien (26).

Ausblick

Zurzeit wird in einer gross angelegten randomisierten Phase-III-Studie (MM-020) die Wirksamkeit von Lenalidomid in Kombination mit einer wöchentlichen Gabe Dexamethason (Rd) als Erstlinientherapie bei älteren Patienten mit der Kombinationstherapie aus Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) verglichen. Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie MM-015, welche die Kombination von Melphalan, Prednison und Lenalidomid mit Weiterführung der Lenalidomidgabe (MPR-R) mit Melphalan und Prednison (MP) verglichen hat, wurden am Jahreskongress der Amerikanischen Hämatologengesellschaft (ASH) 2009 veröffentlicht. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war unter MPR-R signifikant länger als unter MP. MPR-R war auch MPR ohne weiterführende Lenalidomidgabe signifikant überlegen (27).

Die Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) dürfte in Kürze ebenfalls erste Resultate ihrer plazebokontrollierten Studie IFM-2005-02 präsentieren. Im Rahmen dieser Studie wird der Effekt einer Lenalidomid-Konsolidierungs- und Erhaltungs-Therapie nach Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation prospektiv geprüft. Die Cancer Leukemia Group B (CALGB) hatte vor Kurzem den frühzeitigen Stopp ihrer Studie CALGB 100104 bekannt gegeben. Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie führte in dieser Studie im Vergleich zum Behandlungsarm ohne Erhaltungstherapie zu einer signifikanten Risikoreduktion bei der Krankheitsprogression. Die Präsentation der Daten wurde für das Meeting der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) 2010 angekündigt (28).

Schlussfolgerung

Das Gesamtüberleben hat sich für eine grosse Gruppe von Patienten mit multiplem Myelom durch den Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie sowie Kombinationstherapien mit den neuen Substanzen nachweislich verlängert (1). Mit Lenalidomid steht in der Schweiz seit

mehr als zwei Jahren eine wirksame, orale Therapie zur Verfügung, die bei MM-Patienten nach einer Vortherapie zugelassen ist. Die gute Verträglichkeit von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason erlaubt es, die einmal erreichte Remission bei einer Vielzahl von Patienten über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten. ▲

Dr. med. Christian Taverna
(Korrespondenzadresse)
Abt. Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital Münsterlingen
8596 Münsterlingen
E-Mail: christian.taverna@stgag.ch

Autorengruppe:
Christian Taverna^a, Daniel Desalmand^b, Jürg Gmür^c, Michael Gregor^d, Urs Hess^e, Nicolas Ketterer^f, Erika Lerch^g, Ulrich Mey^h, Thomas Pabstⁱ, Jakob Passweg^j, Christoph Renner^k, Jérôme Vögeli^l

^a Kantonsspital Münsterlingen, Onkologie/
Hämatologie

^b Mediscope, Zürich

^c Klinik Im Park AG, Zürich

^d Luzerner Kantonsspital, Hämatologie

^e Kantonsspital St. Gallen, Onkologie/
Hämatologie

^f CHUV, Oncologie Clinique (CePO)

^g Istituto Oncologico della Svizzera Italiana,
IOSI

^h Kantonsspital Graubünden, Medizinische On-
kologie und Hämatologie

ⁱ Inselspital Bern, Klinik für Medizinische Onko-
logie

^j Hôpitaux Universitaires Genève, Service d'Hé-
matologie

^k Universitätsspital Zürich, Klinik für Onkologie

^l La Chaux-de-Fonds

Acknowledgements: Dominik Heim, Hämatologie
Universitätsspital Basel

Interessenkonflikte: Diese Publikation wurde
mit finanzieller Unterstützung der Firma Cel-
gene GmbH ermöglicht.

Quellen:

- Kumar SK, et al.: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–2520.
- Hideshima T, et al.: A review of lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 129–136.
- Weber DM, et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *NEJM* 2007; 357: 2133–2142.
- Dimopoulos M, et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *NEJM* 2007; 357: 2123–2132.
- Dimopoulos MA, et al.: Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009 Nov; 23(11): 2147–2152.
- Stadtmauer EA, et al.: Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009; 82: 426–432.
- Harousseau JL, et al.: Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Lenalidomide/Dexamethasone Who Achieve a Complete or near Complete Response Have Longer Overall Survival and Time to Progression Compared with Patients Achieving a Partial Response. *Blood* 2007; 110: 3598.
- San Miguel J, et al.: Longer duration of treatment and maintenance of best response with lenalidomide + dexamethasone increases overall survival (OS) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *EHA 2009, Berlin, Abstract 0949*.
- Weber DM, et al.: The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl): Abstract 8542.
- Chen N, et al.: Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1466–1475.
- Rajkumar SV, et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 Oct 21 [Epub ahead of print].
- San Miguel JF, et al.: Dexamethasone dose adjustment seem to result in better efficacy and improved tolerability in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who are treated with lenalidomide/dexamethasone (MM009/010 sub-analysis). *Blood* 2007; 110: Abstract 2712.
- Wang M, et al.: Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008; 112(12): 4445–4451.
- Bahlis NJ, et al.: Lenalidomide Overcomes Poor Prognosis Conferred by Deletion of Chromosome 13 and t(4; 14) in Multiple Myeloma: MM016 Trial. *Blood* 2006; 108; Abstract 3557.
- Lonial S, et al.: Effect of Len/Dex in MM in different age groups. *Haematologica* 2007; 92(s2): Abstract PO-663.
- Rajkumar SV, et al.: Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050–4053.
- Palumbo A, et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–423.
- Kumar S, et al.: Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009; 114: 1729–1735.
- Bargetzi MJ, et al.: Mobilization of peripheral blood progenitor cells with vinorelbine and granulocyte colony-stimulating factor in multiple myeloma patients is reliable and cost effective. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(2): 99–103.
- Knop S, et al.: Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 2009 113: 4137–4143.
- Reece DE, et al.: Phase I–II Trial of Oral Cyclophosphamide, Prednisone and Lenalidomide (Revlimid®) (CPR) for the Treatment of Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2008; 112: Abstract 1723.
- Morgan GJ, et al.: Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007; 137: 268–269.
- Richardson P, et al.: Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM): Encouraging Response Rates and Tolerability with Correlation of Outcome and Adverse Cytogenetics in a Phase II Study. *Blood* 2008; 112: Abstract 1742.
- Richardson PG, et al.: Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5713–5719.
- Baz R, et al.: Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Annals of Oncology* 2006; 17: 1766–1771.
- Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit, Stand 1. Januar 2010.
- Palumbo A, et al.: A Phase III Study to Determine the Efficacy and Safety of Lenalidomide in Combination with Melphalan and Prednisone (MPR) in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood* 2009; 114(22): 253 (ASH 2009, Abstract 613).
- <http://www.nih.gov/news/health/dec2009/nci-18.htm>