
Die Behandlung mit Lenalidomid (Revlimid®) und Sekundärtumore.

Gibt es einen Zusammenhang?

Die Behandlung mit Lenalidomid (Revlimid®) ist eine der häufigsten Therapien, die in den letzten zehn Jahren in der Myelom-Behandlung eingesetzt wird. Aktuell ist es für Patienten, die mindestens eine Vorbehandlung hatten, in der Kombination mit Dexametason zugelassen. Entsprechend vorangegangener internationaler klinischer Studien ist es - sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Erhaltungstherapie - wirksam.

Während des Kongresses der Amerikanischen Hämatologischen Gesellschaft (ASH) im Dezember 2010 sind jedoch drei unabhängige klinische Phase III- Studien bekannt geworden, die erkennen lassen, dass es einen Zusammenhang zwischen langer Lenalidomid-Einnahme und Sekundärtumoren gibt. Diese Beobachtungen sind inzwischen angezweifelt worden und haben eine weltweite Debatte ausgelöst.

Was beinhalten diese drei Studien?

In zwei dieser Studien wurde die Wirkung der Behandlung mit Lenalidomid nach einer Hochdosistherapie plus Stammzelltransplantation als Erhaltungstherapie während der Remission untersucht.

In der dritten Studie wurde die Wirkung von Lenalidomid in der Erstlinientherapie bei neu Erkrankten untersucht.

Die Studien zeigten, dass eine signifikante Mehrheit der Myelom-Patienten, die Lenalidomid erhielten, eine längere Remission hatte, als die Myelom-Patienten ohne Lenalidomid-Einnahme.

Die achtzehnmonatige **Studie CALGB 100104** erbrachte, dass die Patienten mit Lenalidomid-Einnahme durchschnittlich 42 Monate in der Remission lebten gegenüber 22 Monaten bei jenen ohne Lenalidomid. Annähernd dasselbe Ergebnis erbrachte die **Studie IFM 2005-02**.

In der Erstlinientherapie bei älteren oder schwachen Myelom-Patienten (**Studie MM-015**) erhöhte sich die Remissionszeit unter Lenalidomid-Einnahme auf 31 Monate gegenüber 14 Monaten ohne Lenalidomid.

Unter dem Eindruck dieses deutlichen therapeutischen Vorteils erlaubten die Forscher den Nicht-Lenalidomid-Patienten in die R-Gruppe zu wechseln.

Jedoch wurde in keiner dieser Studien der Gesamtüberlebensvorteil untersucht. Das liegt daran, dass die Gesamtzeit der Nachverfolgung noch nicht lang genug war. Ungeachtet dessen hat man in den drei Studien die Entstehung von Sekundärtumoren beobachtet.

Was ist ein Sekundärtumor und warum entsteht er?

Ein Sekundärtumor ist ein neuer Tumor, der nichts mit dem Ersttumor des Patienten zu tun hat. Man spricht daher auch von zweiten Erstattumoren.

Zweitumoren treten bei bestimmten Krebsbehandlungen auf.

Das liegt daran, dass Krebstherapien zwar in erster Linie Tumorzellen bekämpfen, jedoch nicht auszuschließen ist, dass sie auch gesunde Zellen schädigen. Meistens können diese sich dagegen erfolgreich wehren – jedoch nicht immer.

Bisher trat dieses Problem aufgrund der relativ kurzen Überlebensdauer von Myelom-Patienten kaum auf. Inzwischen jedoch ist die Lebensdauer häufig lang genug, so dass Sekundärtumore zum Problem werden können.

Im Falle von Myelom-Patienten sind die Sekundärtumore häufig andere hämatologische Erkrankungen wie Leukämien und Lymphome.

Konnte für Lenalidomid in diesen drei klinischen Studien ein höheres Risiko für Sekundärtumore gefunden werden?

Nein.

Zurzeit gibt es keinen statistisch relevanten Nachweis dafür, dass Myelom-Patienten mit Lenalidomid-Therapie ein höheres Zweittumor-Risiko hätten als andere Patienten.

- In den CALGB-Studien bekamen 18 von 231 Patienten einen Zweittumor im Vergleich zu 5 von 229 in der Gruppe ohne Lenalidomid-Behandlung.
- In der IFN-Studie zeigten sich bei 17 von 306 Rev.-Patienten Sekundärtumore im Vergleich zu 3 von 302 Patienten ohne Lenalidomid-Therapie.

Die meisten der betroffenen Myelom-Patienten bekamen Lenalidomid länger als zwei Jahre.

- In der dritten Studie war das Verhältnis 12 Fälle in der Gruppe mit Lenalidomid gegenüber 4 Fällen in der Gruppe ohne.

In Prozenten ausgedrückt beträgt das Risiko eines Sekundärtumors nach Lenalidomid-Therapie 7% gegenüber 2% bei anderen Behandlungen.

Diese Ergebnisse sind jedoch statistisch gesehen nicht ausreichend signifikant.

Was meinen die Experten?

Weltweit haben die Myelom-Experten diese Frage diskutiert und sind zu dem Schluss gekommen, dass die vorliegenden Daten keine Änderung in der Therapie mit Lenalidomid rechtfertigen.

Sie glauben, dass die Vorteile einer Lenalidomid-Behandlung bei weitem das Risiko eines Zweittumors überwiegen und, dass die vorliegenden Daten keine Änderung des Therapiekonzeptes rechtfertigen würden. Weitere Forschungen bleiben abzuwarten.

Die Forscher der IFM-Studie haben angekündigt, dass sie bei bereits mindestens zwei Jahre lang behandelten Patienten die Lenalidomid-Therapie unterbrechen würden, man man keinen weiteren Vorteil von einer weiteren Einnahme erwarte.

Was die Sache zusätzlich erschwert, sind die unterschiedlichen Vorbehandlungen der Studien-Patienten ebenso die Wechselmöglichkeit der Plazebo-Patienten in die Lenalidomidgruppe bei einer der Studien.

Die Mehrheit der Experten ist der Meinung, dass die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid systematisch sein muss. Einige meinen, dass es auf die Ersttherapie ankäme und dass eine Vorbehandlung mit Melphalan ein höheres Risiko darstelle. Eine Gruppe der wichtigsten europäischen Experten hat eine Erklärung bezüglich ihrer Einstellung zu einer Behandlung mit Lenalidomid abgegeben (Wissenschaftliche Organisation: *European Myeloma Network = EMN*, www.myeloma-europe.org).

Was wird noch unternommen?

Unter dem Eindruck der Sekundärtumor-Debatte wird die europäische Arzneimittelzulassungsagentur (EMA) eine komplette Nachbewertung der Nutzen und Risiken von Lenalidomid unternehmen. Der Hersteller von Lenalidomid wird dazu die Daten von 170.000 Myelom-Patienten zur Verfügung stellen, die Lenalidomid entweder innerhalb



von Studien oder als Therapie bekommen haben. Dies wird etwa sechs Monate dauern. Bis dahin wird die Lenalidomid-Therapie bei Myelom-Patienten fortgesetzt.

Ist es richtig, die Behandlung mit Lenalidomid fortzuführen?

Ja, ist es.

Wichtig ist, zu bedenken, dass es sich bei den Studien ausschließlich entweder um Patienten in der Erhaltungstherapie nach Stammzell-Transplantation oder um ältere oder schwache Patienten handelt.

Nur diese waren in den klinischen Studien zugelassen.

Die Mehrheit der Patienten, die Lenalidomid erhalten, ist in einer Rezidiv-Behandlung und es gibt keine Beweise dafür, dass unter diesen Umständen ein erhöhtes Sekundärtumorrisiko besteht.

Die Studien für Patienten in der Erstlinientherapie in Großbritannien werden weder abgeändert noch unterbrochen.

Welche Zukunftsperspektiven hat Lenalidomid in der Behandlung des Multiplen Myeloms?

Im Allgemeinen hat Lenalidomid eine hohe Effizienz in der Kombination mit anderen Behandlungsoptionen, sowohl in der Erhaltungstherapie als auch in der Erstlinientherapie gezeigt. Im Allgemeinen wird es mit kontrollierbaren Nebenwirkungen gut vertragen. Unter diesen Prämissen kann festgehalten werden, dass die Vorteile der Einnahme von Lenalidomid die vermuteten Risiken bei weitem übersteigen und es beginnt, allgemein in der Erstlinientherapie gegen das Multiple Myelom eingesetzt zu werden.

Der Originaltext stammt von der britischen Patientenorganisation *'myeloma-uk'*.

Er wurde von der spanischen Patientenorganisation *aea/* übernommen und von Christa Kolbe-Geipert, *LHRM*, ins Deutsche übertragen.

Er kann unter www.myeloma-euronet.org in Englisch und Spanisch nachgelesen werden (April 2011).