



**Verstehen**  
**REVLIMID<sup>®</sup>**  
(Lenalidomid)



12650 Riverside Drive, Suite 206  
North Hollywood, CA 91607, USA

Telefon:

+1-800-452-CURE (2873)  
*(gebührenfrei in den USA und Kanada)*

+1-818-487-7455  
*(weltweit)*

Fax: +1-818-487-7454

**TheIMF@myeloma.org**

**myeloma.org**



© 2015, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California – u-rev\_g1\_DE\_15

Herausgegeben von der **International Myeloma Foundation**

## Informationen über die International Myeloma Foundation

Die International Myeloma Foundation (IMF) wurde im Jahr 1990 gegründet und ist die älteste und größte myelomspezifische Stiftung der Welt. Die IMF hat mehr als 350.000 Mitglieder in 140 Ländern und kümmert sich um Myelompatienten, deren Familienmitglieder und medizinischen Belange. In den Bereichen **Forschung, Bildung, Hilfestellung und Interessenvertretung** wird von der IMF ein breites **Programmspektrum bereitgestellt:**

**FORSCHUNG** Die IMF steht bei der weltweiten gemeinschaftlichen Myelomforschung an der Spitze. Sie unterstützt die Laborforschung und hat seit 1995 über 100 Stipendien an Nachwuchs- und erfahrene Forscher vergeben. Ferner bringt die IMF durch die International Myeloma Working Group (IMWG) die führenden Experten der Welt auf erfolgreiche und einzigartige Weise an einen Tisch. Die IMWG publiziert in renommierten medizinischen Fachzeitschriften, stellt die Weichen für eine Heilung, betreut die nächste Generation innovativer Forscher und verbessert die Lebensqualität durch eine bessere Versorgung.

**BILDUNG** Die informativen Patienten- und Familienseminare, Klinik-Workshops und regionalen thematischen Veranstaltungen der IMF finden auf der ganzen Welt statt. Bei diesen Veranstaltungen erhalten Myelompatienten und deren Familien aktuelle Informationen von führenden Myelomspezialisten und -forschern. Unsere Sammlung von über 100 Publikationen für Patienten und Angehörige sowie Pflegekräfte wird jährlich auf den neuesten Stand gebracht und ist kostenfrei erhältlich. Die Publikationen sind in über 20 Sprachen erhältlich.

**UNTERSTÜTZUNG** Unsere Mitarbeiter sind unter der InfoLine unter +1-818-487-7455 erreichbar und beantworten Fragen. Jährlich geben sie per Telefon und E-Mail Tausenden von Familien Hilfestellung und Informationen. Die IMF unterhält ein Netzwerk von über 150 Selbsthilfegruppen und bietet Schulungen für Hunderte von engagierten Patienten, Betreuungspersonen und Pflegekräften, die sich freiwillig zur Leitung dieser Gruppen in ihren jeweiligen Gemeinden bereit erklären.

**INTERESSENVERTRETUNG** Das Interessenvertretungsprogramm der IMF schult und unterstützt engagierte Personen, die bei Gesundheitsfragen als Fürsprecher auftreten, von denen die Myelomgemeinschaft betroffen ist. Auf bundesstaatlicher und Landesebene leitet die IMF zwei Vereinigungen, die für die Gleichheit beim Versicherungsschutz eintreten. Tausende von Fürsprechern, die von der IMF geschult wurden, erzielen jedes Jahr Erfolge in Bezug auf Probleme, die der Myelomgemeinschaft wichtig sind.

Erfahren Sie mehr darüber, wie die IMF die Lebensqualität von Myelompatienten verbessert und gleichzeitig an einer Vorbeugung und Heilung arbeitet.

Kontaktieren Sie uns unter der Rufnummer **+1-818-487-7455**  
oder besuchen Sie **myeloma.org**.

Leben verbessern **Heilung bewirken**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Aus der Reihe <i>Verstehen</i> und 10 Schritte zu einer besseren Versorgung</b>	4
<b>Welche Informationen finden Sie in dieser Broschüre?</b>	4
<b>Was ist Revlimid und wie wirkt es?</b>	5
<b>Welche zugelassenen Indikationen gibt es für die Behandlung mit Revlimid?</b>	5
<b>Anwendung von niedrigdosiertem Dexamethason mit Revlimid im Vergleich mit der 4-tägigen Dexamethason-Stoßtherapie</b>	7
<b>Revlimid als Erhaltungstherapie nach einer Transplantation</b>	7
<b>Mögliche Nebenwirkungen von Revlimid</b>	8
<b>Andere Nebenwirkungen, die berücksichtigt werden müssen, wenn Revlimid mit Dexamethason kombiniert wird</b>	11
<b>Dosisanpassungen von Revlimid</b>	12
<b>Wie wird Revlimid verabreicht?</b>	12
<b>Fachbegriffe und Definitionen</b>	12

## Aus der Reihe Verstehen und 10 Schritte zu einer besseren Versorgung

Die von der IMF herausgegebene Reihe *Verstehen* umfasst mehrere Broschüren und dient der Aufklärung über Therapien und unterstützende Behandlungsmaßnahmen beim **Multiplen Myelom** (im Folgenden der Einfachheit halber „Myelom“ genannt).

Patienten, die sich einen allgemeinen Überblick über das Myelom verschaffen möchten, sollten zuerst im *Patientenhandbuch* der IMF nachlesen. Das Handbuch mit *Kurze Zusammenfassung der Krankheit und Therapiemöglichkeiten* bietet eine ausführlichere Zusammenstellung für Angehörige des medizinischen Fachberufs und den kundigen Leser außerhalb des medizinischen Umfeldes. Diese beiden Publikationen sowie die vielen Broschüren aus der IMF-Reihe *Verstehen* sind auf unserer Website [myeloma.org](http://myeloma.org) abrufbar, wo Sie zusätzlich umfangreiches Informationsmaterial finden. Sie können diese Broschüren auch in Papierform bei der IMF telefonisch unter +1-818-487-7455 oder per E-Mail an [theIMF@myeloma.org](mailto:theIMF@myeloma.org) bestellen.

Damit Sie sich auf der Website der IMF besser zurechtfinden, haben wir unsere Informationen entsprechend des Konzepts „10 Steps to Better Care®“ (10 Schritte zu einer besseren Versorgung) organisiert – von der Diagnose (Schritt 1) bis zu klinischen Studien und wie Sie diese Studien finden können (Schritt 10). Relevante Informationen zu den einzelnen Schritten, darunter Test-, Therapie- und Transplantationsrichtlinien sowie Richtlinien für die Bewertung des Ansprechens auf die Therapie, die Behandlung von Nebenwirkungen, die Überwachung und

die Behandlung von Rückfällen, sind unter dem jeweiligen Schritt auf dem Weg zu einer besseren Versorgung zu finden.

Erläuterungen zu den **fett gedruckten** Begriffen finden Sie im Abschnitt „Fachbegriffe und Definitionen“ am Ende dieser Broschüre. Einen umfassenderen Leitfaden, das *Glossary of Myeloma Terms and Definitions (Glossar zu Myelom-Begriffen und –Definitionen)* der IMF, finden Sie auf [glossary.myeloma.org](http://glossary.myeloma.org).

## Welche Informationen finden Sie in dieser Broschüre?

Sie haben diese Broschüre erhalten, um mehr über das Arzneimittel namens Revlimid® (Lenalidomid) zu erfahren. Nach dem Lesen dieser Broschüre, sollten Sie Folgendes wissen:

- Was Revlimid ist und wie es wirkt
- Welche **Nebenwirkungen** Revlimid haben kann
- Wie Revlimid verabreicht wird

In dieser Broschüre wird der Einsatz von Revlimid zur Behandlung von neu diagnostizierten und **rezidierten** und/oder **refraktären** Patienten besprochen. Außerdem enthält sie Informationen zu Ergebnissen **klinischer Studien**, in denen Revlimid nach einer Hochdosistherapie mit autologer **Stammzellentransplantation** (ASCT) als **Erhaltungstherapie** eingesetzt wird. Und zu guter Letzt werden die möglichen Nebenwirkungen von Revlimid besprochen und wie man diese Nebenwirkungen am besten behandelt.

Diese Broschüre ist somit in mehreren Schritten des Konzepts 10 Schritte zu einer besseren Versorgung von Nutzen, da es die Erstlinientherapie (Schritt 3),

die Behandlung von Nebenwirkungen (Schritt 4, Unterstützende Behandlung), die Erhaltungstherapie (Schritt 7) und die Therapie bei Rückfällen (Schritt 9) betrifft.

Die IMF möchte Ihnen nur Informationen liefern, die Ihnen in Gesprächen mit Ihren Ärzten und dem Krankenpflegeteam als Anhaltspunkte dienen. Die Broschüre ist nicht dazu gedacht, den Rat von Ärzten und Pflegefachkräften zu ersetzen, da diese Ihre Fragen zu Ihrem speziellen Behandlungsplan am besten beantworten können.

## Was ist Revlimid und wie wirkt es?

Revlimid ist ein **Immunmodulator (IMiD®)**. Es handelt sich um ein Medikament, das die Funktionsweise des **Immunsystems** modifizieren bzw. regulieren kann. Revlimid wirkt auf mehrere Arten, sowohl gegen **Krebs** als auch **entzündungshemmend**. Immunmodulatoren regen die Immunabwehr an, verstärken die Aktivität der **Immunzellen** und hemmen Entzündungen. Sie können zudem die Konzentration verschiedener **Wachstumsfaktoren**, sogenannter **Zytokine** und/oder **Interleukine**,

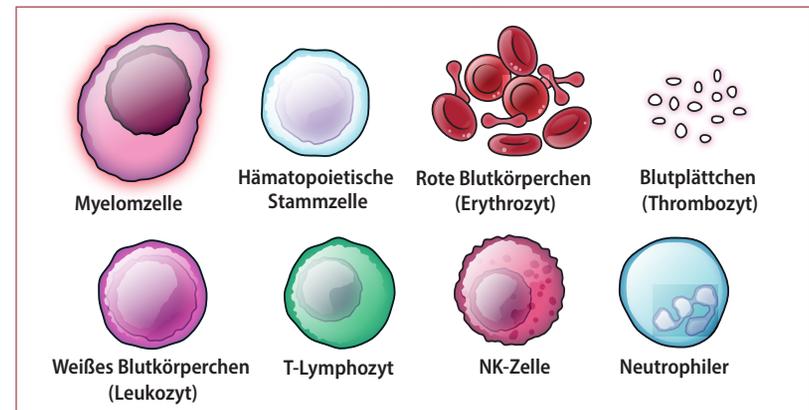
verändern und Zellen des Immunsystems beeinflussen.

Immunmodulatoren (IMiDs) fördern die Aktivierung bestimmter spezialisierter **weißer Blutkörperchen** (WBK) – sowohl der T-Zell-**Lymphozyten** als auch der als natürliche Killerzellen (NK) bekannten T-Zellen –, die Tumorzellen abtöten. Revlimid ist außerdem ein Hemmer des **vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)**. Es gehört zu einer Gruppe von Immunmodulatoren, die die Bildung neuer Blutgefäße hemmen können, von denen das Wachstum von Tumoren abhängt.

## Welche zugelassenen Indikationen gibt es für die Behandlung mit Revlimid?

Insgesamt 1623 Patienten aus 18 Ländern haben an der klinischen Studie FIRST (Frontline Investigation of Revlimid + Dexamethasone versus Standard Thalidomide) teilgenommen. Die Patienten waren entweder  $\geq 65$  oder  $< 65$  Jahre alt und kamen NICHT für eine Stammzellentransplantation in Frage. Sie wurden in drei Arme randomisiert.

Abbildung 1. Zelltypen



©2015 Slough Studios

1. Revlimid plus niedrigdosiertes Dexamethason (Rd) in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression (Rd kontinuierlich),
2. Revlimid plus niedrigdosiertes Dexamethason (Rd) für 72 Wochen (18 Zyklen) oder
3. Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) in 42-tägigen Zyklen über 72 Wochen (12 Zyklen).

Der primäre Endpunkt war ein Vergleich des **progressionsfreien Überlebens (PFS)** bei Rd kontinuierlich gegenüber MPT. Die Ergebnisse zeigten, dass Rd kontinuierlich bei neu diagnostizierten Myelompatienten die beste Option war. Angesichts dieser hochsignifikanten Resultate wurden neue und erweiterte Vorschriften für den Gebrauch von Revlimid erlassen.

Die US-Arzneimittelbehörde (US Food and Drug Administration, FDA) erteilte die Zulassung für Revlimid in Kombination mit Dexamethason – nicht nur für Patienten mit rezidiviertem Myelom, sondern für alle neu diagnostizierten Patienten (sowohl Kandidaten für eine autologe



Stammzellentransplantation als auch diejenigen, bei denen dies nicht der Fall ist). Da also alle neu diagnostizierten Patienten in den USA für eine Behandlung mit Revlimid in Frage kommen, wird der angemessene Einsatz von Revlimid als Erstlinientherapie für Patienten, bei denen eine Transplantation in Frage kommt, und bei solchen, bei denen dies nicht der Fall ist, durch die Zulassung genauer definiert:

- Bei Patienten, bei denen eine autologe Stammzellentransplantation nicht möglich ist, sollte die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen fortgeführt werden.
- Bei Patienten, bei denen eine autologe Stammzellentransplantation möglich ist, sollte eine hämatopoietische Stammzellenmobilisierung innerhalb der ersten 4 Zyklen einer Revlimid-haltigen Therapie erfolgen.

In Europa basiert die neue Indikation für den Einsatz von Revlimid bei Myelompatienten ebenfalls auf den Ergebnissen der FIRST Studie, allerdings ist diese im Vergleich zu den USA eingeschränkt. Dies liegt daran, dass die Indikation in Europa ausschließlich auf der Patientenpopulation in der IRST-Studie basiert, die sich ausschließlich aus neu diagnostizierten Patienten zusammensetzte, bei denen eine autologe Stammzellentransplantation nicht in Frage kam. In der Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) steht daher:

- Revlimid ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem (neu diagnostiziertem) multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.

- Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Während neu diagnostizierte Patienten in den USA daher ungeachtet dessen, ob sie eine Stammzellentransplantation planen oder nicht, mit Revlimid behandelt werden können, kommen in Europa nur neu diagnostizierte Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren (oder Patienten unter 65, aber mit medizinischen Gründen, die gegen eine Stammzellentransplantation sprechen) für eine Behandlung mit Revlimid in Frage. Alle Patienten in Europa mit mindestens einer vorangehenden Therapie können jedoch mit Revlimid behandelt werden.

### Anwendung von niedrigdosiertem Dexamethason mit Revlimid im Vergleich mit der 4-tägigen Dexamethason-Stoßtherapie

Die meisten **Onkologen** verschreiben Dexamethason in einem einmal wöchentlichen Dosierungsschema, und zwar oft mit einer niedrigeren Dosis als 40 mg. Auf Grundlage der klinischen Studie E4A03 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), die Revlimid plus standardmäßiges hochdosiertes Dexamethason (40 mg an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 eines 28-tägigen Zyklus) mit Revlimid plus niedrigdosiertes Dexamethason (40 mg einmal wöchentlich) verglich, ist das einmal wöchentliche Dosierungsschema nun der bevorzugte Ansatz. Die klinische Studie der ECOG evaluierte die Kombination Revlimid plus Dexamethason (hoch und niedrig

dosiert) als Erstlinientherapie. Das einmal wöchentliche, niedrigdosierte Schema erwies sich als wirksamer (besseres Überleben nach einem Jahr), und es traten deutlich weniger Nebenwirkungen auf. Ihr Arzt sollte gemeinsam mit Ihnen ein Dosierungsschema festlegen, das gut vertragen wird und sich am besten zur Behandlung Ihres Myeloms eignet.

### Revlimid als Erhaltungstherapie nach einer Transplantation

Daten aus drei großen randomisierten klinischen Phase-III-Studien (CALGB 100104, MM-015 und IFM 2005-02), in denen Revlimid als Erhaltungstherapie Anwendung fand, wurden auf dem Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH) präsentiert und anschließend im Mai 2012 im *New England Journal of Medicine* (NEJM) veröffentlicht. Durch die Erhaltungstherapie mit Revlimid konnte das progressionsfreie Überleben in allen drei Studien mit durchschnittlich 42 statt 21 Monaten verbessert werden.

Eine Studie der CALGB-Daten mit einer medianen Nachbeobachtung von 65 Monaten wurde vor kurzem abgeschlossen. Bei denjenigen Patienten, die in eine Erhaltungstherapie mit Revlimid randomisiert wurden, betrug die Zeit bis zur Krankheitsprogression 53 Monate gegenüber den 27 Monaten bei Patienten unter Placebo. Das mediane **Gesamtüberleben (OS)** war bei Patienten im Revlimid-Arm der Studie nach 65 Monaten noch nicht erreicht – bei den Patienten im Placebo-Arm hingegen betrug das mediane Gesamtüberleben 76 Monate. Die Zeit bis zur Krankheitsprogression und das längere Gesamtüberleben bei der Revlimid-Erhaltungstherapie wurden ungeachtet

dessen beobachtet, ob sich die Patienten zum Zeitpunkt der Studienrandomisierung in der kompletten **Remission** befanden oder nicht.

Basierend auf den Erkenntnissen aus diesen klinischen Phase-III-Studien hat das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die Anwendung von Revlimid als Erhaltungsmonotherapie von der Kategorie 2A (was bedeutet, dass die umfassende Gegenprüfung der Ergebnisse aus den klinischen Studien noch aussteht und die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit noch vorläufig sind) in die Kategorie 1 heraufgestuft (was bedeutet, dass sich das NCCN basierend auf höherer Evidenzebene einig ist, dass die Intervention angemessen ist). Eine Metaanalyse von Daten aus vier klinischen Studien zur Erhaltungstherapie nach autologer Transplantation wurde von Dr. Preet Paul Singh der Mayo Clinic auf dem ASH 2013 präsentiert. Trotz unvollständiger Daten und einer großen Heterogenität zwischen den Studien stellte Dr. Singh fest, dass bei einer Revlimid-Erhaltungstherapie der Trend zu einem Gesamtüberlebensvorteil besteht.

Es kamen jedoch Bedenken bezüglich der Inzidenz von Zweittumoren (auch sekundäre Primärmalignome/Sekundärtumoren bzw. SPM genannt) unter den Patienten in diesen Studien auf, die nach hochdosiertem Melphalan eine Revlimid-Erhaltungstherapie erhielten. Daraufhin wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um festzustellen, ob die Kombination von Melphalan mit Revlimid die Ursache der Sekundärmalignitäten ist. Im März 2014 veröffentlichte die Fachzeitschrift „Lancet“ eine Studie von Dr. Antonio Palumbo *et al.* mit dem Titel „Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly

diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data“ (Zweite Primärmalignome unter Lenalidomid-Therapie bei neu diagnostiziertem Myelom: Eine Meta-Analyse einzelner Patientendaten). Die Prüfer analysierten Daten von 2620 neu diagnostizierten Myelom-Patienten, die Revlimid erhalten hatten, und 598 Patienten, die kein Revlimid erhalten hatten, und stellten fest, dass „Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom, die Lenalidomid erhielten, ein höheres Risiko hatten, hämatologische sekundäre Primärmalignome zu entwickeln, hauptsächlich aufgrund von Behandlungsstrategien, die eine Kombination von Lenalidomid und Melphalan oral umfassten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Myelom anstelle von Melphalan oral in Kombination mit Lenalidomid Alternativen wie Cyclophosphamid oder Kombinationen ohne alkylierende Wirkstoffe in Betracht gezogen werden sollten.“ Es sollte darauf hingewiesen werden, dass die Rate der sekundären Primärmalignitäten in der vorstehend erwähnten klinischen Erstlinienstudie MM-020 unter den Patienten in den Revlimid/Dexamethason-Armen 0,4% betrug, während sie im Melphalan/Prednison/Thalidomid-Arm bei 2,2% lag. Sie sollten die relativen Risiken und Nutzen der Revlimid-Erhaltungstherapie in Ihrer spezifischen Situation unbedingt mit Ihrem Arzt besprechen.

## Mögliche Nebenwirkungen von Revlimid

Die meisten mit Revlimid assoziierten Nebenwirkungen sind behandelbar und vorhersehbar. Die wichtigsten Nebenwirkungen werden im Folgenden beschrieben. Ihr Arzt oder Ihre Pflegefachkraft kann Sie ausführlicher über diese und andere mögliche Nebenwirkungen informieren.

Wie die bisher durchgeführten klinischen Studien gezeigt haben, unterscheidet sich das Nebenwirkungs-/Sicherheitsprofil von Revlimid von demjenigen von Thalidomid. Bei der Thalidomid-Therapie häufig auftretende Nebenwirkungen (z. B. starke Schläfrigkeit, Verstopfung, Neuropathie) sind unter Revlimid wesentlich seltener. Früher durchgeführte Tierstudien haben jedoch gezeigt, dass Revlimid dieselben schweren Geburtsdefekte/Fehlbildungen bei ungeborenem Leben verursacht, wie sie in der Vergangenheit bei Thalidomid beobachtet wurden. Die Ziele des Konzepts zur Risikobeurteilung und -minderung während der Revlimidtherapie (auch als Revlimid REMS™ bekannt) sind:

1. Vorbeugen des Risikos einer Revlimidexposition für Embryos/ungeborenes Leben.
2. Informieren von Ärzten, Patienten und Apothekern über die schweren Risiken und die Bedingungen für eine sichere Anwendung von Revlimid.

Revlimid REMS gewährleistet, dass nur registrierte Apotheker und Ärzte Revlimid verschreiben bzw. verkaufen können. Der Plan schreibt vor, dass sich Patientinnen im gebärfähigen Alter einem obligatorischen, regelmäßigen Schwangerschaftstest unterziehen und bei allen Patienten vor der Einnahme von Revlimid ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit nachfolgender Einverständniserklärung erfolgt. Patientinnen im gebärfähigen Alter und alle männlichen Patienten werden monatlich telefonisch befragt. Ärzte müssen Schwangerschaftstests durchführen, die Verschreibung jeweils auf eine 28-Tage-Dosis begrenzen und sämtliche Schwangerschaften unverzüglich der FDA melden.



Die Informationen zum Nebenwirkungs-/Sicherheitsprofil von Revlimid stammen aus klinischen Studien, von denen viele noch nicht abgeschlossen sind. Aus diesem Grund können zu diesem Zeitpunkt keine definitiven Schlüsse gezogen werden. Die beobachteten Ereignisse sind nachfolgend nach abnehmender Häufigkeit geordnet aufgelistet – von den häufigsten zu den seltensten.

- Verstopfung
- **Neutropenie**
- Durchfall
- **Thrombozytopenie**
- Hautausschlag
- Müdigkeit
- Tiefe Beinvenenthrombose (TVT, Blutgerinnsel)

„Black-Box-Warnungen“ sind eine besondere Art von Warnhinweisen für verschreibungspflichtige Medikamente. In der Fachinformation zu Revlimid aus dem Jahr 2015 umfassen die Black-Box-Warnungen das Risiko für schwere Fehlbildungen von Embryonen/Neugeborenen bis hin zum Tod eines heranwachsenden Fötus/Neugeborenen sowie Neutropenie und

Thrombozytopenie (zu niedrige Konzentration an weißen Blutkörperchen und Blutplättchen). Für Patienten, die mit einer Kombination aus Revlimid und Dexamethason behandelt werden, umfassen die Black-Box-Warnungen ein erhöhtes Risiko für eine tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (ein Blutgerinnsel, das die Lungengefäße verstopft), das Risiko eines Myokardinfarkt (Herzinfarkt) und Schlaganfall.

Sprechen Sie immer mit Ihrem Arzt oder Ihrer Pflegefachkraft, wenn Sie Veränderungen an Ihrem Gesundheitszustand bemerken.

### **Verminderte Anzahl von Blutplättchen – Thrombozytopenie**

Bei Patienten, die Revlimid einnehmen, kann es zu einer sogenannten Thrombozytopenie kommen, einer verminderten Anzahl von Blutplättchen. Blutplättchen unterstützen die Blutgerinnung; eine verminderte Anzahl von Blutplättchen kann zur Hämatom- und Blutungsneigung oder zu verzögerter Wundheilung führen.

### **Vorbeugung und Behandlung einer zu niedrigen Anzahl an Blutplättchen**

Falls Sie eine vermehrte Bildung von Hämatomen oder eine verstärkte Blutungsneigung bei sich beobachten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Die Therapie kann z.B. eine Transfusion von Blutplättchen umfassen. Dies liegt im Ermessen Ihres Arztes.

### **Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen – Neutropenie**

Bei Patienten, die Revlimid einnehmen, kann es zu einer sogenannten Neutropenie kommen, einer verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutrophile). Neutrophile sind für die Abwehr von Infektionskrankheiten notwendig; eine verminderte

Anzahl von Neutrophilen kann zu einer „Erkältung“ mit Fieber, Halsschmerzen und wunden Stellen im Mund führen.

### **Vorbeugung und Behandlung einer zu geringen Anzahl an weißen Blutkörperchen**

Falls Sie Fieber, Halsschmerzen oder wunde Stellen im Mund bei sich feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Fieber bei Neutropenie ist hinweisend auf eine Infektion.

In diesem Fall sollten Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Die Behandlung der Neutropenie hängt von deren Ursache und dem Schweregrad ab. In manchen Fällen erholt sich das **Knochenmark** wieder, ohne dass eine Behandlung notwendig wird. Eine Neutropenie, die in Zusammenhang mit Virusinfektionen auftritt (z.B. Grippe), ist mitunter nur vorübergehend und kann nach Abklingen des Infektes zurückgehen. Eine leichte Neutropenie verläuft im Allgemeinen symptomfrei und muss möglicherweise gar nicht behandelt werden.

### **Müdigkeit und Erschöpfung**

Müdigkeit kommt bei einer Revlimid-Therapie häufig vor. Obwohl diese Nebenwirkung meist nicht sehr schwerwiegend ist, empfiehlt sich Vorsicht beim Bedienen von Maschinen bzw. beim Autofahren. Weitere Informationen finden Sie in einer separaten Broschüre der IMF: *Müdigkeit verstehen*.

### **Vorbeugung und Behandlung von Müdigkeit**

Die Behandlung der Müdigkeit kann eine von Ihrem Arzt bestimmte **unterstützende Behandlung** umfassen. Ihre Auswirkungen lassen sich wie folgt minimieren:

- Moderate körperliche Betätigung
- Ausgewogene Ernährung und ausreichende Aufnahme von Flüssigkeit
- Regelmäßiger Schlafrhythmus und ausreichend Schlaf
- Regelmäßige Termine beim Arzt, um Ihre Müdigkeitsproblematik zu besprechen.

### **Tiefe Venenthrombose**

Die tiefe Venenthrombose (TVT) ist eine schwere Erkrankung und potenziell lebensbedrohlich. TVT bezeichnet ein Blutgerinnsel, das in den tiefen Venen der unteren Extremitäten (meist im den Beinen oder Unterschenkeln, sehr selten auch im Nacken oder den Oberarmen) auftritt. Das Blutgerinnsel einer TVT kann sich lösen (embolieren) und ins Herz oder die Lunge wandern. Eine Embolie ist äußerst gefährlich. Wenn Sie die Behandlung mit Revlimid beginnen und Atemschwierigkeiten, Wärmegefühl, Schwellungen, Rötungen und/oder Schmerzen in den Extremitäten auftreten, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt.

### **Vorbeugung und Behandlung von TVT**

Sie sollten unbedingt unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen, falls Sie Schwellungen und/oder Rötungen und/oder Schmerzen in einem Bein oder Oberschenkel verspüren. Bei der ärztlichen Untersuchung wird festgestellt, ob es sich um eine TVT handelt. Die Behandlung einer TVT hängt von ihrer Position und Ursache ab. Ihr Arzt kann einen Blutverdünner verschreiben, um zu verhindern, dass das Blutgerinnsel größer wird.

### **Hautausschlag**

Hautausschlag ist ein ernstes Problem. Ein Hautausschlag kann gefährlicher werden,

als es zunächst den Anschein hat, da ein anfänglich milder Ausschlag über kurze Zeit in eine schwerere Verlaufsform übergehen kann. Die Schwere eines arzneimittelbedingten Ausschlags variiert von leichten Rötungen mit kleinen Pusteln auf einem kleinen Hautareal bis zu einem Abschälen der gesamten Haut. Der Ausschlag kann plötzlich, wenige Minuten nach Einnahme des Medikaments oder auch verzögert nach Stunden oder Tagen auftreten.

### **Vorbeugung und Behandlung von Hautausschlägen**

Sie sollten unbedingt Ihren Arzt informieren, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen. Normalerweise ist eine Untersuchung durch einen Arzt notwendig, um die Ursache des Ausschlags festzustellen. Bei sachgemäßer Erkennung und Behandlung ist ein Hautausschlag komplett rückläufig.

### **Andere Nebenwirkungen, die berücksichtigt werden müssen, wenn Revlimid mit Dexamethason kombiniert wird**

Bei den größeren Studien, die die Grundlage für die Zulassung von Revlimid bei Rezidiv bildeten, wurde eine Kombination von Revlimid mit Dexamethason angewendet. Es ist wichtig zu wissen, dass mit dieser Kombination im Vergleich zur Gabe von Revlimid allein zusätzliche Nebenwirkungen auftreten können.

Zu den Nebenwirkungen unter Revlimid in Kombination mit Dexamethason zählen Muskelschwäche, Angst, Unruhe, Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, ein erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhte **Leberenzyme** sowie Verstopfung und/

oder Durchfall. Ausführliche Informationen zu Dexamethason werden in einer separaten, von der IMF herausgegebenen Broschüre behandelt: *Dexamethason und andere Steroide verstehen*. Veränderungen Ihres Gesundheitszustands sollten immer mit Ihrem Arzt oder Ihren Pflegefachkräften besprochen werden.

## Dosisanpassungen von Revlimid

Die Standarddosierung von Revlimid ist eine 25-mg-Kapsel täglich an 21 Tagen eines 28-tägigen Zyklus. Nach 3–6 Monaten kann Ihr Arzt aufgrund einer verringerten Anzahl weißer und/oder **roter Blutkörperchen (RBK)** die Dosis reduzieren. Darüber hinaus gibt es kumulative Nebenwirkungen, wie Müdigkeit oder sogar eine leichte Neuropathie. In solchen Fällen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein – zuerst auf 15 mg, dann auf 10 mg und falls erforderlich sogar auf 5 mg.

### Wird die Wirksamkeit der Behandlung durch eine Dosisreduktion von Revlimid beeinträchtigt?

Die Ergebnisse laufender Studien zeigen, dass der Therapienutzen bei einer Dosisreduktion erhalten bleibt. In den klinischen Studien MM-009 und MM-010 zu Revlimid im Krankheitsrezidiv wurden lange Remissionszeiten berichtet und Patienten konnten die Behandlung (mit Dosisreduktionen) für mehr als 10 Monate erfolgreich fortsetzen.

Es ist wichtig, dass Sie offen mit Ihrem Arzt sprechen, Ihre verschriebene Dosis wie angewiesen einnehmen und regelmäßige Arzttermine wahrnehmen, um Ihr Revlimid-Therapie regime erfolgreich fortzuführen. In manchen Fällen kann Ihr Arzt Ihre Revlimid-Dosis anpassen,

um aufgetretene Nebenwirkungen zu behandeln. Die übliche Dosis in den klinischen Phase-III-Studien beträgt 25 mg pro Tag. Im Falle einer Nebenwirkung könnte Ihr Arzt entweder die tägliche Dosis reduzieren oder den Behandlungszyklus verkürzen, um die Nebenwirkung abzuschwächen, wobei die erwünschte Wirkung aber bestehen bleiben soll.

## Wie wird Revlimid verabreicht?

Revlimid wird in Form von Kapseln eingenommen. Die übliche Dosierung bei multiplem Myelom beträgt 25 mg täglich von Tag 1–21 eines 28-tägigen Zyklus (an den Tagen 22–28 werden keine Kapseln eingenommen). Eine Dosismodifikation erfolgt entsprechend der Verträglichkeit.

## Fachbegriffe und Definitionen

**Blutplättchen:** Neben den roten und weißen Blutkörperchen einer der drei Hauptbestandteile des Blutes. Blutplättchen verschließen Defekte in der Wand von Blutgefäßen und produzieren Botenstoffe, welche die Bildung von Blutgerinnseln anregen. Blutplättchen sind der wichtigste Schutz gegen Blutungen. Sie werden auch als Thrombozyten bezeichnet.

**Entzündung:** Teil einer Schutzreaktion des Körpers gegen Verletzungen oder Krankheiten.

**Enzym:** Eine Substanz, die die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion im Körper beeinflusst.

**Erhaltungstherapie:** Medikamente, die Patienten in Remission verabreicht werden, um ein Rezidiv zu hinauszuzögern oder zu verhindern.

**Gesamtüberlebenszeit (OS):** Bei einer Gruppe von an Krebs erkrankten Personen bezeichnet dieser Begriff die Überlebenschancen. Die Gesamtüberlebenszeit bezieht sich auf die mediane Anzahl an Personen in der Gruppe, die nach einem bestimmten Zeitraum wahrscheinlich noch am Leben sind. Im Grunde genommen weist das Gesamtüberleben auf die Heilungsquote hin. Es wird in klinischen Studien oft als Parameter für die Therapiewirksamkeit herangezogen.

**Hämato-/Onkologe:** Ein Arzt, der auf die Krebsbehandlung spezialisiert ist. Einige Onkologen spezialisieren sich auf eine bestimmte Krebsart.

**Immunmodulator (IMiD®):** Ein Arzneimittel, das das Immunsystem beeinflusst, stimuliert oder hemmt.

**Immunsystem:** Die komplexe Gruppe von Organen und Zellen, die Antikörper zur Verteidigung des Körpers gegen fremde Substanzen wie Bakterien, Viren, Giftstoffe und Krebs produzieren.

**Induktionstherapie (Erstlinientherapie):** Die Erstlinientherapie, die bei einem neu diagnostizierten Myelompatienten angewendet wird, um eine Remission zu erzielen.

**Interleukin:** Ein natürlich produzierter chemischer Botenstoff, der vom Körper freigesetzt wird, bzw. eine Substanz, die in der biologischen Therapie verwendet wird. Interleukine regen Wachstum und Aktivität bestimmter weißer Blutkörperchen an. Interleukin-2 (IL-2) gehört zu den Biomodulatoren (biological response modifiers) und stimuliert das Wachstum bestimmter Blutzellen im Immunsystem, von denen einige bestimmte Krebstypen bekämpfen

können. Interleukin-6 (IL-6) ist ein Zytokin, das die Aktivitäten von Osteoklasten und Plasmazellen stark stimuliert.

**Klinische Studie:** Eine Forschungsstudie zu einer neuen Behandlung, die an Patienten durchgeführt wird. Jede Studie wird entwickelt, um bessere Wege zur Prävention, Erkennung, Diagnose oder Behandlung von Krebs zu finden und um wissenschaftliche Fragen zu beantworten.

- **Kontrollgruppe** – Der Arm einer randomisierten klinischen Studie, die die Standardbehandlung oder Placebo (keine Behandlung/Scheinbehandlung) erhält.
- **Endpunkt** – Das Ziel der Studie; was eine klinische Studie messen oder herausfinden möchte. Typische Endpunkte umfassen Messungen zu Toxizität/Nebenwirkungen, Ansprechraten und Überleben.
- **Experimentelle Gruppe** – Der Arm einer randomisierten Studie, der die neue Behandlung erhält.
- **Randomisierte klinische Studie** – Eine Forschungsstudie, in der die Teilnehmer zufällig einer bestimmten Behandlung zugeordnet werden.
- **Phase I-Studie** – Eine Studie, bei der die maximal tolerierbare Dosis (MTD) eines neuen Medikaments oder einer neuen Medikamentenkombination bestimmt werden soll. Normalerweise ist dies die erste Anwendung einer neuen Behandlung beim Menschen, obwohl in Phase I-Studien mit Kombinationstherapien die individuellen Elemente auch bereits getestet worden sein können. Patienten, die an einer Phase I-Studie teilnehmen, müssen eine fortgeschrittene Krebserkrankung haben,

die refraktär auf jede Standardbehandlung ist. In einer typischen Studie der Phase I wird die Behandlung bei aufeinanderfolgenden Gruppen („Kohorten“) von 3–6 Patienten angewendet. Alle Patienten in einer Kohorte erhalten die gleiche Dosis. In der Regel erhält die erste Kohorte eine sehr niedrige Dosis. Die Dosis wird bei jeder nachfolgenden Kohorte angehoben, bis eine vorgegebene Anzahl der Patienten an dosislimitierender Toxizität (DLT) leidet. Die Dosis, die für die vorhergehende Kohorte verwendet wurde, wird dann als MTD genommen. Diese Dosis wird dann in einer Phase II-Studie angewendet.

• **Phase II-Studie** – Eine Studie, in der die Ansprechrate einer neuen Therapie bestimmt werden soll, die bereits in einer Phase I-Studie getestet wurde. Normalerweise werden ca. 14 bis 50 Patienten mit einer bestimmten Krebsart behandelt, um herauszufinden, wie viele auf die Behandlung ansprechen. Die Patienten müssen eine fortgeschrittene Krebserkrankung haben, die refraktär auf eine Standardbehandlung ist und zusätzlich eine messbare Erkrankung vorweisen. Wenn die Ergebnisse einer Phase II-Studie vielversprechend genug sind, kann die Therapie in einer Phase III-Studie getestet werden. Wenn die Ergebnisse offensichtlich viel besser ausfallen als die der Standardbehandlung, muss eine Phase III-Studie nicht notwendigerweise durchgeführt werden, sondern die Therapie kann, basierend auf den Ergebnissen der Phase II Studie, direkt zur Standardbehandlung werden.

• **Phase III-Studie** – Eine Studie, bei der zwei oder mehr Behandlungen für eine bestimmte Art und ein bestimmtes Stadium einer Krebserkrankung verglichen werden. Der Endpunkt einer Phase III-Studie ist normalerweise das Überleben oder das krankheitsfreie Überleben. Phase III-Studien sind normalerweise randomisiert, sodass Patienten nicht auswählen können, welche Behandlung sie erhalten. Eine typische Phase III-Studie hat 50 bis Tausende von Patienten als Teilnehmer. Manche Phase III-Studien vergleichen eine neue Therapie, die in Phase II-Studien zu guten Ergebnissen geführt hat, mit einer älteren, bereits etablierten Standardbehandlung. Andere Phase III-Studien vergleichen Behandlungen, die bereits verwendet werden. Einige Behandlungen der Phase III-Studien sind möglicherweise auch außerhalb klinischer Studien verfügbar.

**Knochenmark:** Das weiche, schwammige Gewebe im Inneren des Knochens. Hier werden weiße und rote Blutkörperchen sowie Blutplättchen produziert. Hierbei handelt es sich um das Gewebe, in dem sich abnorme Plasmazellen bilden und so zum Myelom führen.

**Krebs:** Eine Bezeichnung für Erkrankungen, bei denen sich bösartige Zellen unkontrolliert teilen. Krebszellen können umgebendes Gewebe infiltrieren und sich über den Blutstrom sowie das Lymphsystem in andere Teile des Körpers ausbreiten.

**Lymphozyten:** Weiße Blutkörperchen, die Infekte und Erkrankungen abwehren.

**Multiples Myelom:** Eine Krebserkrankung der Plasmazellen im Knochenmark. Entartete Plasmazellen werden als Myelomzellen bezeichnet.

**Nebenwirkungen:** Unerwünschte Wirkungen eines Arzneimittels.

**Neutropenie:** Eine verminderte Anzahl an Neutrophilen.

**Neutrophile:** Eine Untergruppe weißer Blutkörperchen, die zur Bekämpfung bakterieller Infektionen notwendig sind.

**Periphere (Poly-) Neuropathie (PN):** Taubheit, Kribbeln und/oder Schmerzen in Händen, Füßen, Beinen und/oder Armen.

**Progressionsfreies Überleben (PFS):** Die Zeitspanne, die ein Patient überlebt, ohne dass die Krebserkrankung wiederkommt bzw. der Patient rezidiert/relabiert (siehe progressive Erkrankung). Ein verbessertes progressionsfreies Überleben steht direkt mit der letzten Therapie des Myeloms im Zusammenhang.

**Progressive Erkrankung (PD):** Eine Myelomerkrankung, welche sich verschlimmert oder relabiert/rezidiert. Dies kann anhand von Untersuchungen dokumentiert werden. Dies ist z.B. definiert als ein Anstieg des M-Proteinspiegels um  $\geq 25\%$  und/oder einen neuen Nachweis der Krankheit in verschiedenen Untersuchungen.

**Refraktär:** Die Erkrankung spricht nicht mehr auf Standardbehandlungen an.

**Remission oder Ansprechen:** Komplettes oder teilweises Verschwinden der Anzeichen und Symptome der Krebserkrankung. Remission und Ansprechen sind synonyme Begriffe.

• **Stringente komplette Remission (sCR)** – Die sCR ist eine CR (gemäß nachstehender Definition) plus ein normales FLC-Verhältnis im Serum und Fehlen klonaler Myelomzellen im Knochenmark (in der Immunhistochemie oder der Immunfluoreszenz).

• **Komplette Remission (CR)** – Eine CR liegt dann vor, wenn die Immunfixation an Serum und Urin negativ ist und keine Weichgewebe-Plasmozytome mehr vorhanden sind. Außerdem müssen 5% Plasmazellen oder weniger im Knochenmark sein. Eine komplette Remission ist nicht mit einer Heilung gleichzusetzen.

• **Sehr gute partielle Remission (VGPR)** – Eine VGPR ist weniger als eine CR. Bei einer VGPR können M-Protein im Serum und Urin durch Immunfixation, aber nicht durch Elektrophorese nachgewiesen werden, aber es liegt eine Reduktion des Serum-M-Proteins von mindestens 90% und des Urin-M-Proteins von  $< 100$  mg in 24 Stunden vor.

• **Partielle Remission (PR)** – Eine PR ist ein Ansprechen mit einer mindestens 50%igen Reduktion des M-Proteins und einer Reduktion des M-Proteins im 24-Stunden-Urin um mindestens 90% (auf unter 200 mg in 24 Stunden).

**Rezidiert/Refraktär:** Patienten mit rezidivierter Erkrankung wurden bereits behandelt und zeigen innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsende neue Symptome/Anzeichen der Myelomerkrankung. Patienten mit einem refraktärem Myelom zeigen entweder während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach der Behandlung ein Fortschreiten der Erkrankung. Die meisten



