

De gerandomiseerde fase III HOVON 87-studie: melfalan, prednison, thalidomide versus melfalan, prednison, lenalidomide

Auteurs S. Zweegman, G.M.J. Bos en P. Sonneveld

Trefwoorden HOVON, lenalidomide, multipel myeloom, thalidomide

(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:335-8)

Inleiding

Tot recentelijk bestond de behandeling van de oudere patiënt met multipel myeloom (MM), die niet in aanmerking kwam voor hoge dosis chemotherapie, uit melfalan/prednison (MP). Dit resulteerde slechts bij 50% van de patiënten in een respons, waarvan <5% een complete respons (CR).¹ Toevoeging van thalidomide (MP-T) resulteert in een verbetering van zowel de kans op respons alsook de kwaliteit van de respons. Dit heeft geleid tot een verlenging van de ziektevrije overleving in 2 recent gepubliceerde gerandomiseerde studies en een verbetering van de mediane algemene overleving; 52 maanden bij de met MP-T behandelde patiënten versus 33 maanden bij de met MP behandelde patiënten.^{1,2} Ook de preliminaire gegevens van de HOVON 49-studie tonen een verbetering van de progressievrije overleving door de toevoeging van thalidomide.

Zeer recentelijk zijn de gegevens van de Vistastudie gepubliceerd, waaruit bleek dat ook toevoeging van bortezomib (Velcade®) aan MP (MP-V), de kans op respons, de kwaliteit en duur van de respons en de overleving verbeterden.³ De toxiciteit van dit regime was overigens niet gering; polyneuropathie \geq graad 3 (hetgeen beperking van het dagelijks functioneren inhoudt) trad bij 13% van de patiënten op en bij 40% van de patiënten was er sprake van neutropenie en trombopenie \geq graad 3. Het effect van toevoeging van lenalidomide (Revlimid®) aan MP (MP-L) is nog niet bekend uit de recent afgesloten gerando-

miseerde MM015-studie. Wel zijn er data van een niet-gerandomiseerde studie waarin het effect en de toxiciteit van MP-L wordt beschreven, zoals hieronder samengevat.⁴

Echter, gezien de bij herhaling aangetoonde significante verbetering van de respons en de prognose van het MM door toevoeging van thalidomide aan MP, zijn nu klinische studies waarin de waarde van toevoeging van lenalidomide of bortezomib aan MP wordt onderzocht ten opzichte van MP-T vereist alvorens kan worden bepaald of toevoeging van lenalidomide of bortezomib betere resultaten biedt dan MP-T.

Een niet-gerandomiseerde studie van Palumbo et al. toonde aan dat bij MP-L, een dosering melfalan van 0,18 mg/kg/dag gedurende 4 dagen iedere 4 weken, minstens zo effectief was als 0,25 mg/kg/dag. Met deze dosis was er sprake van 100% 'response rate', waarvan 24% CR en 24% 'very good partial response' (VGPR). Dit is hoger dan de respons die dezelfde auteurs met MP-T al eerder beschreven. Deze kwalitatief goede respons is van belang gezien de correlatie tussen CR/VGPR en ziektevrije en algehele overleving. Daarnaast bleek er in tegenstelling tot bij thalidomide nageenog geen polyneuropathie voor te komen. De frequentst voorkomende toxiciteit was hematologisch van aard: 40% neutropenie en 15% trombopenie. Daarnaast trad bij 5% van de patiënten trombose op. Bij zowel op thalidomide als op lenalidomide gebaseerde therapie komt een hoge incidentie van veneuze trombose voor, met name in combinatie

Tabel 1. Behandelschema van MP-thalidomide en MP-lenalidomide.

Middel	Dosering/dag	Toedieningsroute	Dagen
melfalan	0,18 mg/kg	oraal	1-4
prednison	2 mg/kg	oraal	1-4
thalidomide tegelijkertijd met MP of lenalidomide tegelijkertijd met MP	200 mg 10 mg	oraal oraal	tot 4 weken na de laatste cyclus van MP dag 1-21, vervolgens 7 dagen niet
thalidomide-onderhoud of lenalidomide-onderhoud	100 mg 10 mg	oraal oraal	tot aan progressie tot aan progressie

MP=melfalan.

Ondersteunende maatregelen

Als tromboseprofyaxe wordt aspirine geadviseerd (80 mg), behalve in geval van een eerder doorge-
maakte veneuze trombose. Dan is LMWH in een
profyactische dosering te prefereren (bijvoorbeeld
Fraxiparine® 2.850 anti-factor Xa IE).

Omdat het effect van de therapie afhankelijk is van
het voorkomen van uitstel en omdat uit de studie
van Palumbo et al. is gebleken dat indien neutro-
penie de enige toxiciteit is, het toedienen van 'granu-
locyte-colony-stimulating factor' (G-CSF) effectief
is, wordt geadviseerd bij een neutrofielenaantal $<0,5$
 $\times 10^9/l$, of $<1,0 \times 10^9/l$ in combinatie met neutropene
koorts de lenalidomide die cyclus te staken en deze
te hervatten bij de volgende cyclus en dan op dag 5
van deze cyclus gepegyleerde G-CSF voor te schrij-
ven (Neulasta® 6 mg op dag 5, eenmalig).

Inclusiecriteria

- Tevoren niet behandelde patiënten met een symp-
tomatisch MM volgens de International Myeloma
Working Group (IMWG)-criteria.
- Leeftijd >65 jaar of patiënten die ≤ 65 jaar zijn,
maar niet in aanmerking komen voor hoge dosis
chemotherapie en een autologe stamceltransplan-
tatie.
- WHO-performancestatus 0-3 voor patiënten <75
jaar en WHO-performancestatus 0-2 voor patiën-
ten ≥ 75 jaar.
- Meetbare ziekte gedefinieerd als aanwezigheid van
een M-proteïne $>10g/l$ in serum of >200 mg/24
uur in urine.

Gekoppeld aan de HOVON 87 wordt verder on-
derzoek naar de biologie van de ziekte uitgevoerd
en naar voorspellende factoren voor prognose ge-

keken. Hiertoe zal fluorescentie-in-situhybridisatie
(FISH)-analyse van het beenmerg toegepast worden
ter detectie van chromosoom 13-, 14q32- en p53-
afwijkingen. Tevens zal gevraagd worden perifeer
bloed af te nemen voor 'single nucleotide polymor-
fism'-analyse. Daarnaast zal getracht worden de rol
van MRI en PET-CT in de diagnostiek te verdui-
delijken, hetgeen in een subpopulatie zal worden
onderzocht.

De studie is goedgekeurd door de medisch-ethische
toetsingscommissie (METC) in het VUmc en dus
kan de studie nu geïnitieerd worden in de andere
participerende centra. Mocht u nog niet aangegeven
hebben te willen participeren, maar dit wel graag
doen, en voor overige informatie kunt u zich wen-
den tot de studiecoördinatoren: Sonja Zweegman,
Gerard Bos en Pieter Sonneveld.

Referenties

1. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F,
Giuliani N, et al. Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA.
Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalido-
mide compared with melphalan and prednisone alone in el-
derly patients with multiple myeloma: randomised controlled
trial. *Lancet* 2006;367:825-31.
2. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M,
Pegourie B, et al. Intergroupe Francophone du Myélo-
me. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus
melphalan and prednisone alone or reduced-intensity au-
tologous stem cell transplantation in elderly patients with
multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*
2007;370:1209-18.
3. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA,
Shpilberg O, Kropff M, et al. VISTA Trial Investigators. Bortez-
omib plus melphalan and prednisone for initial treatment of
multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.

4. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA–Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25:4459–65.

5. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–23.

Ontvangen 14 oktober 2008, geaccepteerd 20 oktober 2008.

Correspondentieadres

Mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Tel.: 020 444 26 04
E-mailadres: s.zweegman@vumc.nl

Dhr. dr. G.M.J. Bos, internist-hematoloog

Academisch ziekenhuis Maastricht
Afdeling Interne Geneeskunde, werkgroep Hemato-/
Oncologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht

Dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog

Erasmus MC – Centrumlocatie
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.