



Manejo de  
**LENALIDOMIDA -  
DEXAMETASONA** en el  
**TRATAMIENTO** del  
**MIELOMA MÚLTIPLE**

Autora  
**M.V. Mateos**




# Manejo de **LENALIDOMIDA - DEXAMETASONA** en el **TRATAMIENTO** del **MIELOMA MÚLTIPLE**

**Dra. María Victoria Mateos**

*Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca*

## Índice

<b>1. Indicaciones</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Posología</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Monitorización</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Profilaxis antitrombótica</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Toxicidad relacionada con lenalidomida</b> .....	<b>8</b>
5.1. Toxicidad hematológica .....	<b>8</b>
5.2. Toxicidad no hematológica.....	<b>11</b>
<b>6. Toxicidad relacionada con dexametasona</b> .....	<b>14</b>
6.1. Infecciones .....	<b>14</b>
6.2. Calambres musculares.....	<b>14</b>
6.3 Otros efectos secundarios.....	<b>14</b>



Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

# 1. Indicaciones

Revlimid® en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

# 2. Posología

PRIMEROS 4 CICLOS																																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28																			
<i>lenalidomida</i>																																														
Dex 40 mg								Dex 40 mg								Dex 40 mg																														

5º CICLO Y POSTERIORES																																															
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28																				
<i>lenalidomida</i>																																															
Dex 40 mg																																															

Tabla 1: Recomendaciones para la identificación de la dosis óptima inicial de lenalidomida cuando se emplea en combinación con dexametasona teniendo en cuenta la función renal y los valores hematológicos.

Aclaramiento de creatinina				
Función renal	Normal ClCr ≥ 50 ml/min	30 ml/min ≤ CLCr <50 ml/min	IR Severa ClCr <30 ml/min	IR Terminal ClCr <30 ml/min (Diálisis)
Dosis inicial de lenalidomida				
Neutrófilos >1 x 10 <sup>9</sup> /L y Plaquetas > 50 x 10 <sup>9</sup> /L	25 mg cada 24h	10 mg cada 24h	15 mg cada 48h	5 mg cada 24h
Neutrófilos <1 x 10 <sup>9</sup> /L o Plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /L*	15 mg cada 24h Soporte con G-CSF/ transfusiones de plaquetas. Controles frecuentes	15 mg cada 48h Soporte con G-CSF/ transfusiones de plaquetas. Controles frecuentes	5 mg cada 24h Soporte con G-CSF/ transfusiones de plaquetas. Controles frecuentes	5 mg cada 48h Soporte con G-CSF/ transfusiones de plaquetas. Controles frecuentes

\*Si estas cifras son debidas a una infiltración importante de la médula ósea, no es necesario ajustar la dosis.

Es necesario ajustar la dosis de lenalidomida al inicio de cada ciclo si se producen cambios en el aclaramiento de creatinina y/o valores hematológicos.

Aunque la mayoría de ensayos clínicos realizados con lenalidomida y dexametasona excluyen **pacientes con insuficiencia renal**, evaluada como creatinina en suero  $>2,5$  mg/dl, si se ha evaluado la eficacia y seguridad de su administración en función del aclaramiento de creatinina y, dado que lenalidomida es un fármaco de eliminación renal, es necesario ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina. Además, para evitar toxicidad hematológica adicional por acumulación excesiva del fármaco, se puede realizar un ajuste en función de los valores hematológicos.

Partiendo de una dosis inicial de 25 mg, en caso de que aparezca toxicidad existen tres niveles de reducción de dosis de lenalidomida:

<b>NIVEL 1 DE REDUCCIÓN</b>	15 mg diarios durante 21 días cada 28 días.
<b>NIVEL 2 DE REDUCCIÓN</b>	10 mg diarios durante 21 días cada 28 días.
<b>NIVEL 3 DE REDUCCIÓN</b>	5 mg diarios durante 21 días cada 28 días.

En cuanto a la dosis inicial de dexametasona existe la posibilidad de iniciar el tratamiento con bajas dosis (40 mg semanales equivalentes a 160 mg/ciclo) en pacientes con comorbilidades y elevada posibilidad de complicaciones severas relacionadas con las altas dosis de dexametasona.

### 3. Monitorización

■ **Para pacientes que presentan neutrófilos  $>1 \times 10^9/L$  y plaquetas  $>50 \times 10^9/L$**  al inicio del tratamiento, con función renal normal:

- Hemograma en el día 1 y 15 durante los primeros 3-4 ciclos. Posteriormente, en el día 1 de cada ciclo.

■ **Para pacientes que presentaban neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $<50 \times 10^9/L$**  al inicio del tratamiento con aclaramiento de creatinina normal o reducido, o neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $>50 \times 10^9/L$ , pero con función renal alterada:

- La realización de hemograma debe ser semanal para control de los valores de neutrófilos y plaquetas, así como bioquímica para evaluar la función renal hasta que se observe estabilización de la dosis de lenalidomida a administrar.

## 4. Profilaxis antitrombótica

El riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos es bajo si se administra lenalidomida en monoterapia, pero aumenta cuando se combina con dexametasona, especialmente a altas dosis, y por ello todos los pacientes que reciban tratamiento con lenalidomida y dexametasona deberán recibir tromboprofilaxis. Es muy importante valorar los factores de riesgo que presenta cada paciente antes de iniciar el tratamiento, no siendo necesario realizar estudios de trombofilia como screening previo.

### Factores de riesgo individuales y/o relacionados con el Mieloma Múltiple

- Mieloma de nuevo diagnóstico
- Hiperviscosidad
- Historia familiar o personal de fenómenos trombóticos
- Obesidad
- Comorbilidad: diabetes, cardiopatía, fallo renal, enfermedad inflamatoria crónica...
- Inmovilización
- Trombofilia, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinopatías...
- Cirugía reciente (en las últimas 6 semanas)
- Fármacos: agentes estimuladores de la eritropoyesis, tratamiento hormonal sustitutivo, tamoxifeno

### Factores de riesgo relacionados con el tratamiento del Mieloma Múltiple

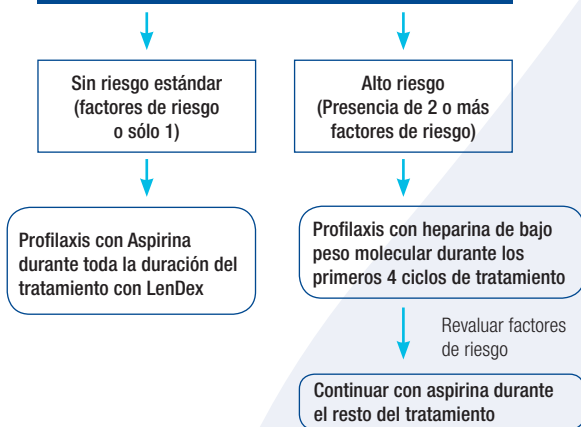
- Doxorrubicina
- Corticoides a altas dosis (más de 480 mg mensuales de dexametasona o equivalentes)
- Administración de poliquimioterapia

### Recomendaciones

- Administrar ácido acetilsalicílico a bajas dosis (81-100 mg) a pacientes de riesgo bajo o estándar ( $\leq 1$  factor de riesgo).
- Administrar heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas a pacientes de alto riesgo ( $\geq 2$  factores de riesgo), al menos durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y, posteriormente, si el riesgo disminuye, cambiar a ácido acetilsalicílico durante el resto del tratamiento.

## TROMBOEMBOLISMO VENOSO

### Valoración del riesgo de TVP/TEP



- Es necesario ajustar la dosis de heparina de bajo peso molecular en función del aclaramiento de creatinina para evitar sobredosificación y posibles complicaciones hemorrágicas.
- Mantener la anticoagulación en pacientes que estuvieran anticoagulados por otro motivo, vigilando que estén en niveles adecuados.
- Si el paciente presenta trombopenia, ( $< 50 \times 10^9/L$  plaquetas), valorar el beneficio de la anticoagulación y el riesgo de sangrado para mantener la anticoagulación junto con soporte transfusional, o bien, retirar la anticoagulación hasta la recuperación de plaquetas.

## 5. Toxicidad relacionada con lenalidomida

### 5.1. Toxicidad hematológica

Durante el tratamiento con lenalidomida, es importante prestar atención a la toxicidad hematológica, puesto que aproximadamente un tercio de los pacientes presentarán neutropenia grado 3-4, aunque en menos de un 4% se asociará a infecciones graves, y un 13% trombopenia grado 3-4.



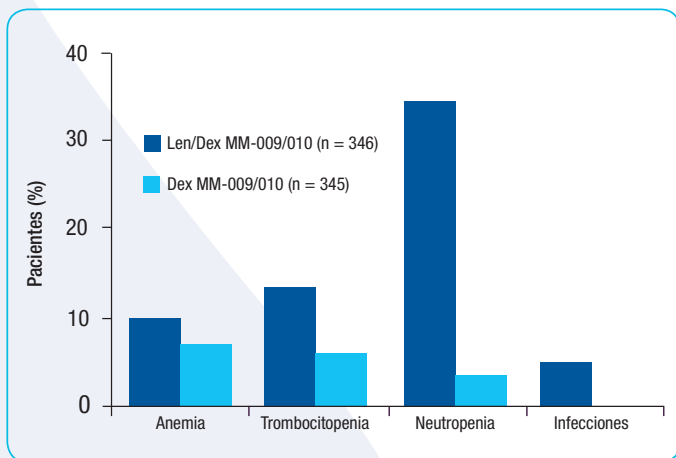


Figura 1. Toxicidad hematológica grado III-IV asociada a lenalidomida/dexa y dexametasona en los ensayo MM-009 y MM-010

### a) Neutropenia y trombopenia

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Recuento absoluto de granulocitos	<LLN - 1.500/mm <sup>3</sup> <LLN - 1,5x10 <sup>9</sup> /L	<1.500-1.000/mm <sup>3</sup> <1,5-1,0 x 10 <sup>9</sup> /L	<1.000-500/mm <sup>3</sup> <1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	<500/mm <sup>3</sup> <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L

LLN: límite bajo de la normalidad

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Recuento absoluto de plaquetas	<LLN - 75.000/mm <sup>3</sup> <LLN - 75,0 x 10 <sup>9</sup> /L	<75.000-50.000/mm <sup>3</sup> <75,0 - 50,0 x 10 <sup>9</sup> /L	<50.000-25.000/mm <sup>3</sup> <50,0-25,0 x 10 <sup>9</sup> /L	<25.000/mm <sup>3</sup> <25,0 x 10 <sup>9</sup> /L

### Día 1 de cada ciclo

- En el día 1 de cada ciclo es necesario evaluar la posible existencia de toxicidad hematológica (neutrófilos y plaquetas) y, teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina, iniciar el tratamiento con lenalidomida ajustando la dosis de acuerdo a la tabla 1 en función de estos parámetros.

- Considerar el empleo de G-CSF como profilaxis primaria o secundaria, haciendo recuentos hematológicos más frecuentes hasta la estabilización de la dosis, para evitar acontecimientos adversos, interrupciones del tratamiento e, incluso, posibles suspensiones definitivas del tratamiento. La pauta de administración de G-CSF es opcional, siendo una pauta recomendada su administración durante dos o tres días previos al inicio de un nuevo ciclo.
- En caso de infiltración importante de la médula ósea por células plasmáticas, no es necesario tener en cuenta el ajuste de dosis en función de neutrófilos y plaquetas, sino únicamente tener en cuenta el aclaramiento de creatinina para ajustar la dosis al inicio del tratamiento.
- Es muy importante reevaluar la dosis a administrar al inicio de cada nuevo ciclo, puesto que si hay mejoría de la función renal y/o de los valores hematológicos, se puede escalar la dosis, así como en caso de no observarse respuesta de la enfermedad y ausencia de toxicidad significativa tras dos ciclos de administración con una dosis inferior.

### Días intermedios de cada ciclo

#### ■ Para pacientes que presentan neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y plaquetas $>50 \times 10^9/L$ al inicio del tratamiento:

- En los días intermedios del ciclo se requieren neutrófilos de al menos  $0,5 \times 10^9/L$ , para poder administrar el tratamiento. Cuando la cifra es inferior, se debe suspender el tratamiento con lenalidomida, y realizar recuentos semanales. Cuando se alcancen  $0,5 \times 10^9/L$  se reinicia el tratamiento, aplicando un nivel reducción de dosis (inicio de G-CSF sin reducción de dosis si la neutropenia es la única toxicidad o disminución de la dosis según los niveles de reducción si la neutropenia no es la única toxicidad).
- En los días intermedios del ciclo se requieren recuentos plaquetarios de al menos  $30 \times 10^9/L$ , para poder administrar el tratamiento. Cuando la cifra es inferior, se debe suspender el tratamiento con lenalidomida, y realizar recuentos semanales. Cuando se alcancen  $30 \times 10^9/L$  se reinicia, aplicando un nivel reducción de dosis.

## ■ Para pacientes que presentan neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<50 \times 10^9/L$ al inicio del tratamiento:

- no es necesario tener en cuenta estos valores para los días intermedios del ciclo, sino iniciar con las dosis reducidas indicadas anteriormente y reevaluar al inicio de cada nuevo ciclo, siendo muy importante el soporte con G-CSF así como soporte transfusional con plaquetas si el paciente lo requiriera y a criterio del médico responsable.

### b) Anemia

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Hemoglobina	<LLN-10,0 g/dL <LLN-6,2 mmol/L <LLN-100 g/L	<10,0-8,0 g/dL <6,2-4,9 mmol/L <100-80 g/L	<8,0-6,5 g/dL <4,9-4,0 mmol/L <80-65 g/L	<6,5 g/dL <4,0 mmol/L <65 g/L

LLN: Límite bajo de la normalidad

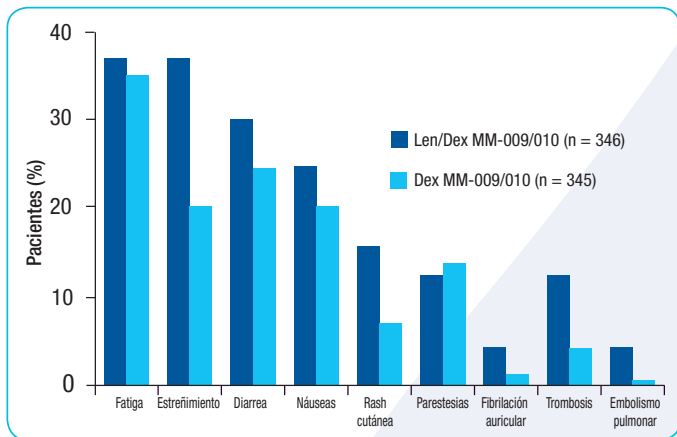
Se recomienda soporte transfusional con concentrados de hematíes si existe anemia más síndrome anémico.

Es habitual no realizar soporte transfusional por encima de 8 g/dl de hemoglobina, a no ser que existan comorbilidades asociadas, como cardiopatía.

Se aconseja el uso de Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis junto con el tratamiento de la enfermedad si la hemoglobina  $< 10$  g/dl, con especial precaución de suspenderlos cuando la hemoglobina llegue a 12 g/dl. En estos casos debemos asegurarnos de que el paciente reciba una correcta profilaxis antitrombótica.

## 5.2. Toxicidad no hematológica

Durante el manejo de los pacientes en tratamiento con lenalidomida y dexametasona, la toxicidad no hematológica también es importante, prestando especial atención a la profilaxis de los fenómenos tromboembólicos y la toxicidad cutánea. Los acontecimientos adversos descritos con lenalidomida y dexametasona son, en su mayoría, grado 1 ó 2 pero es importante considerarlos para evitar su agravamiento y, sobre todo, porque un manejo adecuado permitirá continuar el tratamiento y evitar que la calidad de vida de los pacientes se vea afectada.



**Figura 2. Toxicidad no hematológica (todos los grados) asociada a lenalidomida/dexa y dexametasona en los ensayos MM-009 y MM-010**

### a) Toxicidad cutánea

El rash cutáneo puede aparecer hasta en un 16% de los pacientes en tratamiento con lenalidomida. Suele ocurrir durante los primeros ciclos de tratamiento, aunque también está descrito a lo largo del tratamiento prolongado.

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Rash cutáneo</b>	Máculas/Pápulas en <10% de la superficie corporal con/sin síntomas	Máculas/Pápulas en el 10%-30% de la superficie corporal con/sin síntomas	Máculas/Pápulas en >30% de la superficie corporal con/sin síntomas	-

- Tratamiento con antihistamínicos y esteroides tópicos si es de grado 1 ó 2, sin ser necesaria la suspensión del tratamiento con lenalidomida.
- Tratamiento con antihistamínicos y prednisona a bajas dosis, 10-15 mg durante 5-7 días si es de grado 3, sin ser necesaria la suspensión del tratamiento con lenalidomida.
- Suspender temporalmente el tratamiento con lenalidomida si el rash, en cualquier grado, es pruriginoso y afecta a la capacidad para realizar las

actividades diarias, reiniciando el tratamiento cuando se controle la sintomatología, aplicando un nivel de reducción de dosis.

- Suspender definitivamente el tratamiento con lenalidomida si aparece rash difuso, descamativo, exfoliativo o bulloso, o en el caso de desarrollo de un síndrome de Steven-Johnson.
- Si el paciente hubiera desarrollado previamente un rash extenso (grado 4) durante el tratamiento previo con talidomida, se puede administrar lenalidomida, con especial precaución del desarrollo de nuevo de toxicidad cutánea.

## b) Fenómenos tromboembólicos

Si se produce algún fenómeno trombótico o tromboembólico durante el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, se suspenderá el tratamiento temporalmente hasta estabilización de la situación, pudiendo realizarse entonces el tratamiento. Se puede valorar incluso la no suspensión del tratamiento con lenalidomida y dexametasona si el fenómeno trombótico no es severo.

En todos los casos será necesario iniciar tratamiento si el paciente recibía ácido acetilsalicílico profiláctico deberá recibir heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas y si ya la recibía, pero a dosis profilácticas, deberá incrementarse la dosis a la terapéutica. Se recomienda dosis terapéuticas durante 6 meses, pudiendo luego pasar a dosis profiláctica durante el resto del tratamiento con lenalidomida y dexametasona, sin cambiar a ácido acetilsalicílico.

## c) Otros efectos secundarios

### Fatiga, astenia

Puede aparecer hasta en un 27% de los pacientes que reciben lenalidomida y dexametasona y es un problema importante, especialmente en pacientes de edad avanzada, y causa de discontinuación.

- Es esencial descartar la presencia de otras causas que justifiquen la fatiga como anemia, infecciones, hipotiroidismo, depresión, miopatía inducida por dexametasona, etc.
- Manejo de la fatiga: Tratamiento sintomático, como ejercicio moderado, bebidas isotónicas, sin suspender el tratamiento.

- Manejo de la fatiga que interfiere con las actividades de la vida diaria: Suspensión temporal del tratamiento y reiniciarlo tras la recuperación a niveles basales, aplicando un nivel de reducción de dosis.

## 6. Toxicidad relacionada con dexametasona

En el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, además de la toxicidad inducida por lenalidomida, también es obligado considerar la dexametasona ante la aparición de efectos secundarios y, en ocasiones, la modificación de su dosificación o incluso, el cambio a prednisona, puede hacer solucionar la sintomatología que los pacientes presentan sin ser necesario modificar la dosis de lenalidomida.

### 6.1. Infecciones

El riesgo de desarrollar infecciones puede estar aumentado cuando se asocia dexametasona al tratamiento con lenalidomida.

Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos al menos durante los primeros 3 meses de tratamiento y especialmente en pacientes de edad avanzada, enfermedad agresiva, neutropenia o historia previa de infecciones.

Las opciones pueden ser: trimetropim-sulfametoxazol (evitarlo si hay neutropenias pues podría agravarlas), quinolonas, levofloxacino, o incluso, penicilina.

### 6.2. Calambres musculares

Aparecen frecuentemente durante el tratamiento con corticoides, hasta en un 30% y se deben manejar de una manera sintomática, con control adecuado de los iones.

### 6.3. Otros efectos secundarios

Es importante considerar que hay otros efectos secundarios, como la miopatía esteroidea, la fatiga, hiperglucemia, alteraciones psiquiátricas, ... que pueden aparecer durante el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, como

consecuencia de la administración de la dexametasona, y por ello, debe ser también modificada la dosis de dexametasona.

Cualquier toxicidad que se considere relacionada con la dexametasona, debe ser correctamente manejada y si se presenta en grado 3 o superior, será necesario suspender temporalmente el tratamiento y reiniciarlo cuando se recupere o alcance al menos un grado 2, aplicando un nivel de reducción de dosis, consistente en:

<b>1ª DE REDUCCIÓN</b>	reducir la dosis a 20 mg
<b>2ª DE REDUCCIÓN</b>	reducir la dosis a 10 mg
<b>3ª DE REDUCCIÓN</b>	suspenderla definitivamente, considerado la posibilidad de cambiar a prednisona.



*Con el compromiso de  
mejorar la vida de los pacientes*

[www.celgene.es](http://www.celgene.es)

110707.04