



# **Empfehlungen zur Anwendung von Thalidomid bei Patienten mit einem multiplen Myelom**

Konsensusgruppe der  
Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und der  
Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Axel Glasmacher, Ralph Naumann mit Beiträgen von Igor Blau, Patrick Brück,  
Johannes Drach, Hartmut Goldschmidt, Marcus Gorschlüter, Burkhard Hennemann, Dieter  
Huhn, Edgar Jost, Martin Kropff, Heinz Ludwig, Dieter Lutz, Thomas Moehler,  
Christof Scheid, Christoph von Schilling, Ingo G.H. Schmidt-Wolf

**Korrespondenz:**

*Sekretariat der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*  
Albrechtsstraße 10b  
10177 Berlin  
Tel. 0049-(0)30-28879684  
E-Mail: [dgho-berlin@dgho.de](mailto:dgho-berlin@dgho.de)

*Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*  
c/o Prim. Univ. Prof. Dr. Dieter Lutz,  
Krankenhaus der Elisabethinen  
Fadingerstraße 1  
A-4040 Linz  
Tel. 0043-(0)732 7676 4400  
E-Mail: [dieter.lutz@elisabethinen.or.at](mailto:dieter.lutz@elisabethinen.or.at)

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis.....	2
Präambel.....	3
Methodik.....	5
Einsatz bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Myelom.....	7
Dosierung.....	12
Dauer der Verabreichung.....	15
Wirksamkeit in der Therapie neu diagnostizierter Patienten.....	17
Unerwünschte Wirkungen.....	21
Thrombo-embolische Ereignisse.....	25
Thalidomid-induzierte Neuropathie.....	31
Klinische Pharmakokinetik.....	34
Kontraindikationen.....	36
Empfehlungen zur weiteren klinischen Forschung.....	37
Mitglieder der Konsensusgruppe.....	40
Literaturverzeichnis.....	41
Erklärung möglicher Interessenskonflikte.....	50
Publikationsverlauf.....	51

## Präambel

In Deutschland ist das Multiple Myelom die dritthäufigste hämatologische Neoplasie mit einer Inzidenz von 4 auf 100.000 Einwohnern pro Jahr.

Die Substanz Thalidomid, die von der deutschen Firma Grünenthal Chemie (Stolberg) unter dem Handelsnamen Contergan<sup>®</sup> vom 1. Oktober 1957 bis 27. November 1961 als „sicheres“ Schlaf- und Beruhigungsmittel vertrieben wurde, verursachte vor 40 Jahren einer der größten Arzneimittelkatastrophen der Geschichte. Weltweit wurden 10.000-15.000 missgebildete Säuglinge geboren, davon 5.000 in Deutschland. Die Einnahme von Thalidomid führte während der Frühschwangerschaft (etwa Tag 28-42 nach der Konzeption) zu schweren Missbildungen nicht nur an Armen und Beinen (Phokomelie), sondern auch an Augen, Ohren und inneren Organen. Die Teratogenität wurde mit der Hemmung der normalen Gefäßbildung erklärt [1].

Trotz trauriger Berühmtheit ist der Wirkstoff Thalidomid zu keinem Zeitpunkt völlig verschwunden. Bereits wenige Jahre nach dem Ende des Vertriebes wurde die Wirkung beim Erythema nodosum der Lepra beschrieben und Thalidomid findet auch heute Verwendung in dieser Indikation. Seit jener Zeit sind immunmodulatorische Effekte der Substanz bekannt und bei verschiedenen Krankheitsentitäten therapeutisch eingesetzt worden: in der Rheumatologie (z.B. systemischer Lupus erythematoses, chronische Polyarthritis, Morbus Behçet), Dermatologie (z.B. aktinische Prurigo, diskoider Lupus erythematoses), Gastroenterologie (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen), Infektiologie (z.B. aphthöse Schleimhautulzerationen, Wasting-Syndrom und Kaposi-Sarkome bei HIV-Infektionen/AIDS), Onkologie (z.B. androgenrefraktäres Prostatakarzinom, rezidiviertes Glioblastom/Astrozytom, Bronchialkarzinom, myeloproliferative Erkrankungen, insbesondere Myelofibrose mit myeloider Metaplasie, akute myeloische Leukämie, myelodysplastische Syndrome) sowie bei chronischer Graft-versus-host-Erkrankung nach allogener Knochenmark- oder peripherer Stammzelltransplantation.

Der Einsatz von Thalidomid bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem multiplen Myelom hat in den letzten Jahren sicher das meiste Interesse an der Substanz

geweckt, insbesondere nach der Publikation von Singhal et al. aus der Arbeitsgruppe von Barlogie in Little Rock (USA) im New England Journal of Medicine 1999 [2].

Der genaue Wirkungsmechanismus von Thalidomid ist bis heute nicht bekannt und sehr wahrscheinlich vielfältig. Thalidomid hat eine antiangiogenetische Wirkung [3]. Beim multiplen Myelom konnte ein apoptotischer Effekt auf Plasmazellen und eine Verstärkung der zellulären Abwehr gegen Myelomzellen nachgewiesen werden [4,5]. Die Substanz kann außerdem die Chemotherapieresistenz von Plasmazellen überwinden [5]. Die antiproliferative Wirkung kann durch die Kombination mit Steroiden oder Zytostatika potenziert werden.

Inzwischen sind mehr als 500 Publikationen zu Thalidomid beim multiplen Myelom erschienen. Ziel dieser Empfehlungen ist es, eine wissenschaftliche Bestandsanalyse sowie praktische klinische Empfehlungen zur Anwendung von Thalidomid beim multiplen Myelom festzulegen.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und die Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO) haben nun diesen Konsensus erarbeitet, um eine aktuelle Übersicht über die vorliegenden Daten und evidenzbasierte Empfehlungen vorzulegen.

## Methodik

Auf einem Treffen im März 2004, an dem interessierte und für die Erkrankung spezialisierte Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) teilnahmen, wurden die wesentlichen Fragen erarbeitet, die in diesem Konsensus-Papier beantwortet werden sollten. In Arbeitsgruppen wurden dann Texte zu den einzelnen Fragen erstellt. Dabei konnte ein systematischer Review zur Thalidomid-Monotherapie beim multiplen Myelom zugrunde gelegt werden, der mit dem Stichtag 31.07.2004 eine – soweit möglich vollständige – Literaturübersicht erarbeitet hat [6,7]. Auch für die weiteren Fragen wurde eine möglichst umfassende Literaturrecherche durchgeführt, allerdings konnten für die Bewertung der Kombination von Thalidomid mit Dexamethason bzw. mit Zytostatika bisher nur begrenzt Abstracts ausgewertet werden.

Das Manuskript wurde dann im Januar 2005 in Abstimmung mit dem geschäftsführenden Vorsitzenden der DGHO von zwei Autoren (AG und RN) aus den vorliegenden Texten zusammengestellt und bearbeitet, noch fehlende Texte wurden ergänzt. Allen am Konsensus Beteiligten sowie der Fachgesellschaft lag danach das Manuskript zur Stellungnahme vor. Die eingegangenen Kommentare wurden soweit möglich berücksichtigt. Das Manuskript wurde vom Vorstand der DGHO verabschiedet. Im März und April 2005 wurden Kommentare und Stellungnahmen von Experten der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie eingeholt und im Mai 2005 wurde die gemeinsame Version verabschiedet und veröffentlicht. Gleichzeitig wurde von der DGHO die "Stellungnahme zur sicheren Anwendung von Thalidomid bei Patienten mit einem multiplen Myelom in Deutschland" publiziert ([www.dgho.de](http://www.dgho.de)).

Die Empfehlungen wurden nach der Vorlage der Britischen Gesellschaft für Hämatologie ([www.bcshguidelines.com](http://www.bcshguidelines.com), letzter Zugriff: 03.01.2005) graduiert, wobei zunächst der Evidenzgrad (Tabelle 1) und dann der Grad der Empfehlung (Tabelle 2) angegeben wird. Da es unterschiedliche Meinungen gibt, wie ein systematischer Review von nicht-randomisierten Phase-II-Studien bewertet werden kann, haben wir uns in diesen Fällen für die niedrigste Klassifikation entschieden (Evidenzgrad III). Entsprechend der britischen Klassifikation haben wir Feststellungen, die nur indirekt aus klinischen Studien abgeleitet werden können und Expertenauffassungen mit dem Evidenzgrad IV gekennzeichnet. Der Grad der

Empfehlung wurde mit B angegeben, wenn eine oder mehrere nicht randomisierte Studien diese Fragestellung klar beantwortet haben, Grad C wurde für Empfehlungen aus Expertenauffassungen verwendet.

**Tabelle 1:** Klassifikation der Evidenzebenen (nach British Society of Haematology, [www.bcshguidelines.com](http://www.bcshguidelines.com))

---

Ia	Evidenz aus einer Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aus mindestens einer gut aufgebauten kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aus mindestens einer gut kontrollierten quasi-experimentellen Studie (in einer Situation, in der die Intervention außerhalb der Kontrolle der Untersucher liegt, aber ihr Effekt beobachtet werden kann)
III	Evidenz aus gut aufgebauten nicht-experimentellen deskriptiven Studien, z.B. vergleichende Studien, Korrelationsstudien und Fallberichte
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees, Meinungen und/oder klinische Erfahrungen anerkannter Experten

---

**Tabelle 2:** Klassifikation der Empfehlungsgrade (nach British Society of Haematology, [www.bcshguidelines.com](http://www.bcshguidelines.com))

---

A	Wenigstens eine randomisierte und kontrollierte publizierte klinische Studie von guter methodischer Qualität mit konsistenten Ergebnissen zu der spezifischen Fragestellung (Evidenzgrad Ia, Ib).
B	Nicht-randomisierte, klinische Studien guter Qualität zur der spezifischen Fragestellung (Evidenzgrad IIa, IIb, III).
C	Evidenz aus Berichten von Expertengruppen, Meinungen oder klinische Erfahrungen anerkannter Experten. Beinhaltet das Fehlen klinischer Studien von guter Qualität zu dieser Fragestellung (Evidenzgrad IV)

---

## **Einsatz bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Myelom**

Die Wirkung einer Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit einem multiplen Myelom wird allgemein seit dem ersten Bericht [2] als sehr eindrucksvoll beschrieben [8,9]. Zunächst wurde Thalidomid bei vorbehandelten Patienten mit refraktärer oder mehrfach rezidivierter Erkrankung eingesetzt, wobei – in Anbetracht des Fehlens einer Vergleichstherapie – keine randomisierten Studien durchgeführt wurden.

Die Frage der Wirksamkeit von Thalidomid muss in verschiedene Teilfragen gegliedert werden: (1.) Der Einsatz von Thalidomid als Monotherapie bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom, (2.) Der Einsatz von Thalidomid in einer Kombinationstherapie (Dexamethason oder Dexamethason und Chemotherapie) in dieser Indikation.

### **Thalidomid-Monotherapie zur Behandlung des refraktären/rezidierten Myelomes**

Die britischen Leitlinien zu Thalidomid haben Anfang 2003 eine klare Empfehlung für die Indikation und Wirksamkeit der Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom abgegeben [8]. Dieser Kenntnisstand wurde inzwischen durch einen systematischen Review aller Studien zum Einsatz von Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit einem rezidiviertem oder refraktärem Myelom erweitert [6,7]. Es wurden 42 Studien mit 1629 auswertbaren Patienten identifiziert und evaluiert. In dieser Analyse wurden Patienten, über die keine Informationen vorlagen (z.B. Ausscheiden vor Response-Bewertung), in der Gesamtpopulation belassen und damit als Therapieversager gewertet. Eine partielle Remission mit einer Reduktion des Paraproteins um mehr als 50% erreichten (unabhängig von eventuell abweichenden Remissionskriterien der einzelnen Studien) 479/1629 Patienten (29%, 95%-Konfidenzintervall 27-32%). Das mediane Gesamtüberleben in den zehn Studien, die dazu Angaben machten, lag bei 13,8 Monaten nach Therapiebeginn. Damit ist – auch bei Fehlen einer randomisierten Studie – die Effektivität einer Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom gut belegt.

Aus den Daten der publizierten Studien kann nur teilweise zwischen rezidivierten und refraktären Patienten unterschieden werden. Im systematischen Review machten 26 Studien

Angaben über die Anzahl der jeweiligen Patienten (insgesamt 52% Patienten mit Rezidiven und 48% Patienten mit refraktärer Erkrankung) [6,7]. Meist war eine Differenzierung der Ansprechraten nicht möglich. In einer Untergruppe von sieben Studien, die überwiegend Patienten mit refraktärer Erkrankung (86% von 335 Patienten) behandelten, konnte eine Ansprechrate mit mindestens partieller Remission von 37% (95%-Konfidenzintervall, 32-42%) belegt werden, die gut mit der Ansprechrate in den verbleibenden Studien vergleichbar ist (35 Studien, 27% refraktäre Patienten, Ansprechen in 28%, 95%-Konfidenzintervall 25-30%). Diese gute Wirksamkeit bestätigt sich auch in einer Studie, die ausschließlich Patienten mit Rückfall nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation untersuchte [10].

Für Patienten mit rezidivierter Erkrankung kann es noch Behandlungsalternativen zu Thalidomid geben, wenn eine Wiederholung der letzten Therapie (z.B. nach einer Plateauphase von mehr als sechs Monaten) möglich ist, oder wenn noch andere gut belegte Therapieregime zur Verfügung stehen (z.B. der Einsatz von Doxorubicin und Dexamethason nach Melphalan und Prednison). Mit der Einführung von Bortezomib in die Therapie des rezidivierten/refraktären multiplen Myelomes wurde nach Thalidomid eine zweite neue Substanz verfügbar [11]. In der Studie, die zur Zulassung von Bortezomib für diese Indikation geführt hat, waren allerdings 83% der Patienten bereits mit Thalidomid behandelt worden, bevor sie – mit gutem Erfolg, 27% Ansprechen – Bortezomib erhielten. Neuere, noch nicht vollständig publizierte Daten belegen eine Überlegenheit von Bortezomib gegenüber Dexamethason bei rezidivierten, überwiegend nicht Thalidomid vorbehandelten Patienten, so dass absehbar wird, dass die Indikation für Bortezomib erweitert werden kann [12-15]. Die progressionsfreie Zeit ist nach der Gabe von Bortezomib und nach der Gabe von Thalidomid etwa gleich lang [6,7,11].

Kontrovers diskutiert wurde die Wirksamkeit von Thalidomid bei extramedullären Plasmozytomen. Einige Autoren beschrieben bei kleinen Patientengruppen eine fehlende Wirksamkeit bei extramedullärem Befall oder bei solitären Plasmozytomen [16,17]). Im Gegensatz dazu fanden Wu et al. ein Ansprechen bei acht von 15 Patienten mit Weichteil-Plasmozytom und Biagi et al. bei allen von vier Patienten [18,19]. Es gibt daher zur Zeit keinen Grund, Thalidomid Patienten mit extramedullärem Myelom vorzuenthalten.



Ein wesentlicher Vorteil der Therapie mit Thalidomid ist die geringe Knochenmarktoxizität. Unter Thalidomid-Monotherapie wurde eine Neutropenie von nur 15% beobachtet, davon nur 4% Grad III-IV nach WHO [6,7]. Daher können auch Patienten mit verminderter Knochenmarkreserve behandelt werden, und die Knochenmarkreserve wird nicht zu Ungunsten späterer Interventionen weiter reduziert.

### **Thalidomid in Kombination mit Dexamethason**

Bereits in einer frühen klinischen Studie wurde bei Patienten, die auf Thalidomid nicht oder nicht mehr ansprachen, zusätzlich Dexamethason verabreicht und ein zusätzliches Ansprechen in 35% der Patienten erreicht [20]. Daher wurde eine größere Anzahl von Studien mit Thalidomid und Dexamethason in Kombination durchgeführt, für die allerdings noch kein systematischer Review vorliegt. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse von drei vollständig publizierten Studien mit 211 Patienten. Auch wenn zu diesem Zeitpunkt kein systematischer Review oder randomisierte Studien zu dieser Fragestellung vorliegen, wird eine Tendenz zu einer höheren Ansprechrate als bei Monotherapie deutlich. Dies wird auch durch die Studienergebnisse bei Patienten erkennbar, die zuvor auf eine Monotherapie mit Thalidomid nicht angesprochen haben [20,21]. Die zusätzliche Toxizität des Dexamethasons muß berücksichtigt werden. Es muß deshalb für jeden Patienten sorgfältig geprüft werden, ob eine Monotherapie oder die Kombination mit Dexamethason indiziert ist.

Aufgrund des Fehlens randomisierter, kontrollierter Studien ist die Auswirkung von Thalidomid auf die Überlebenszeit weniger sicher zu beurteilen. Jedoch zeigen die Studien in der Regel ein medianes Gesamtüberleben zwischen 10-14 Monaten, wie es für diese Patientengruppe erwartet werden kann.

**Tabelle 3:** Ansprechraten von Patienten mit rezidiviertem/refrakträrem multiplen Myelom unter Therapie mit Thalidomid (T) und Dexamethason (Dex)

Studie	Therapieregime (Gesamtdosis pro Zyklus)	N	Ansprechrate (CR+PR)
Palumbo et al. 2004 [22]	T 100 mg/d, Dex 160 mg/28 d	120	52%
Anagnostopoulos et al. 2003 [23]	T 200-600 mg/d, Dex 100 mg/m <sup>2</sup> /15 d	47	47%
Dimopoulos et al. 2001 [24]	T 200-400 mg/d, Dex 240 mg/m <sup>2</sup> /28 d (cycle 1), Dex 80 mg/m <sup>2</sup> /28 d (following cycles)	44	55%

### Thalidomid in Kombination mit Zytostatika und Dexamethason

Bei einer inzwischen großen Serie von Studien wurden Thalidomid und Dexamethason mit unterschiedlichen Zytostatika kombiniert (siehe auch Tabelle 7). Aufgrund der Verschiedenheit der Kombinationen ist eine systematische Auswertung nicht möglich.

Relativ gut vergleichbar erscheinen jedoch fünf große Studien, die Thalidomid und Dexamethason mit Cyclophosphamid und teilweise weiteren Medikamenten kombinieren (Tabelle 4). Dabei zeigten sich ebenfalls sehr gute Ansprechraten, in der Tendenz besser als mit Thalidomid und Dexamethason, und ein sehr rasches Ansprechen. In diesen Studien waren entsprechend hämatotoxische Nebenwirkungen häufiger. Auffällig ist, dass die Ansprechraten in dieser Höhe bisher nur von zuvor unbehandelten Patienten berichtet wurden und nicht von rezidivierten/refraktären Patienten. Mit dieser Therapie erfahrene Kollegen vertreten die Auffassung, daß gerade bei vorbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (z.B. Hypercalcämie), wenn ein rasches Ansprechen von großer Bedeutung ist, eine derartige Kombination sinnvoll ist. Dazu wird auch auf die deutlich bessere Remissionsrate verwiesen, die mit Thalidomid-Zytostatika-Dexamethason-Kombinationen in der Primärtherapie erreicht wurden (siehe Tabelle 5). Auch hier muß die zusätzliche Toxizität (u.a. bei Studien, die Thalidomid mit Doxorubicin kombinierten, eine Häufung von Thromboembolien [25]) berücksichtigt werden.

**Tabelle 4:** Thalidomid (T) in Kombination mit Dexamethason (Dex), Cyclophosphamid (Cy)

Studie	Therapieregimen (Gesamtdosis pro Zyklus)	N	Ansprechrate (CR+PR)
Moehler et al. 2001 [26,27]	Cy 1600 mg/m <sup>2</sup> , VP16 160 mg/m <sup>2</sup> , T 400 mg/d, Dex 160 mg	119	55% (46-65)
Kropff et al. 2003 [28]	Cy 1800 mg/m <sup>2</sup> , T ≤ 400mg/d, Dex 240 mg/m <sup>2</sup>	60	70% (57-81)
Dimopoulos et al. 2004 [29]	Cy 1500 mg/m <sup>2</sup> , T 400 mg, Dex 160 mg/m <sup>2</sup>	43	67% (51-81)
Garcia-Sanz et al. 2004 [30]	Cy 50 mg/d, T ≤ 800 mg/d, Dex 160 mg	66	55% (42-67)

**Empfehlungen für die Behandlung außerhalb von Studien:**

- 1.1 Eine Thalidomid-Monotherapie ist bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom indiziert (Evidenzgrad III B).**
- 1.2 Eine Kombination von Thalidomid und Dexamethason führt vermutlich zu einer höheren Remissionsrate und kann bei einem Teil der Patienten, die auf Thalidomid allein nicht ansprechen, eine Remission bewirken. Diese Kombination kann daher bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom eingesetzt werden, wenn entweder eine höhere Remissionsrate angestrebt wird oder eine Thalidomid-Monotherapie nach zwei bis drei Monaten nicht wirksam war und die Dexamethason-bedingten Nebenwirkungen zumutbar erscheinen (Evidenzgrad IV C).**
- 1.3 Zur Dosierung von Dexamethason kann noch keine feste Empfehlung abgegeben werden, da vergleichende Untersuchungen fehlen. Die Variation der verwendeten Dexamethason-Dosierungen entspricht der Variation der Dexamethason-Dosierung bei VAD. Eine Orientierung an den dort verwendeten Dosierungen ist daher empfehlenswert (Evidenzgrad IV C).**
- 1.4 Die Datenlage für die Kombination von Thalidomid, Dexamethason und Zytostatika ist deutlich weniger einheitlich und erlaubt zur Zeit noch keine sichere Empfehlung für die klinische Praxis. Der Einsatz kann gerade bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und der Notwendigkeit des raschen Erreichens eines Ansprechens sinnvoll sein (Evidenzgrad IV C). Eine weitere wissenschaftliche Bewertung in klinischen Studien ist sinnvoll und wünschenswert.**

## Dosierung

Zur optimalen Dosierung sowie zur optimalen Therapiedauer von Thalidomid kann noch keine abschließende Empfehlung gegeben werden. Die meisten Berichte liegen zur Behandlung rezidivierter oder refraktärer Krankheitsverläufe vor. In der ersten größeren Studie betrug die Anfangsdosis 200 mg Thalidomid. Zweiwöchentlich wurde die Dosis um 200 mg/Tag erhöht bis zu einer maximalen Tagesdosis von 800 mg [2]. Barlogie und Mitarbeiter postulierten eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei einer Subgruppe von Patienten mit einem Hochrisikoprofil ihrer Erkrankung ( $\beta$ -2-Mikroglobulin  $> 3$  mg/l, Plasma- Labelling-Index  $> 0,5\%$ , pathologischer Zytogenetikbefund) anhand unterschiedlicher kumulativer Dosierungen. Patienten, die mehr als 42 g Thalidomid während eines Zeitintervalls von drei Monaten eingenommen hatten (entsprechend einer medianen Tagesdosis von 460 mg), zeigten eine signifikant höhere Remissionsrate sowie ein besseres Zweijahresüberleben als Patienten mit einer kumulativen Gesamtdosis von weniger als 42 g [31]. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte den Effekt der kumulativen Thalidomiddosis im Rahmen der Primärtherapie („Total Therapy II“). Für Patienten im Thalidomidarm konnten sie keine Dosis-Wirkungsbeziehung während der Induktionstherapie und der Tandemtransplantation nachweisen [32].

In der Literatur finden sich keine Publikationen randomisierter Studien, welche die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen verglichen haben. Daten einer randomisierten französischen Studie zum Vergleich von zwei unterschiedlichen Dosierungen liegen noch nicht vor. Indirekte Schlussfolgerungen sind lediglich aus den Ansprechraten möglich.

Im Rahmen des systematischen Reviews unterschiedlicher Studien zur Rezidivtherapie fanden sich weder Hinweise für eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei unterschiedlicher

Startdosis (50-200 mg täglich) noch für die verabreichte mediane Dosis (100-600 mg täglich) [6,7]. Allerdings konnten diese Analysen nur mit dem Vergleich von gesamten Studienpopulationen durchgeführt werden und sind daher wenig verlässlich. Eine Analyse der Daten der einzelnen Patienten aller Studien wird zur Zeit vorbereitet.

Für die Korrelation von Nebenwirkungen und der kumulativen Dosis sowie der Applikationsdauer von Thalidomid gibt es dagegen zahlreiche Belege. Im Vordergrund steht die dosislimitierende Neurotoxizität [33]. Das individuelle Risiko ist jedoch sehr variabel. Die Inzidenz der Thalidomid-induzierten Polyneuropathie wird zwischen 1% und mehr als 70% angegeben [34]. Sie bildet sich bei einigen Patienten schnell und vollständig zurück, während sie bei anderen Patienten noch nach Jahren persistieren kann. Im bereits zitierten systematischen Review zur Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit einem refraktären oder rezidierten multiplen Myelom lag die Rate der Neurotoxizität bei 28% (davon 6% Grad III/IV nach WHO) [6,7].

Aufgrund der vor wenigen Jahren noch allgemein favorisierten stufenweisen Dosisescalation haben die Autoren eine anzustrebende Tagesdosis von 400-600 mg mit der Begründung einer dadurch verbesserten Prognose empfohlen [35]. Inzwischen liegen mehrere Beobachtungen über die Wirksamkeit niedriger Thalidomiddosierungen vor [36,37]. Die Ansprechraten neuerer Studien mit meist nur wenigen Patienten wurden mit 40-60% angegeben. Die medianen Tagesdosierungen wurden mit 50-200 mg angegeben [38-41]. Die mediane effektive Dosierung von Thalidomid scheint bei etwa 200 mg zu liegen.

***Empfehlungen für die Behandlung außerhalb von Studien:***

- 2.1 Beginn mit einer Startdosis von 50 mg/Tag (Abendgabe), Dosissteigerung wöchentlich um 50 mg/Tag bis auf 200 mg/Tag und Überprüfung der individuellen Wirksamkeit nach 2 Monaten, Beibehaltung dieser Dosierung bei klinischem Ansprechen (Evidenzgrad III C).**
- 2.2 Weitere individuelle Dosissteigerung auf 400 mg/Tag bei fehlendem Ansprechen (Evidenzgrad III C).**
- 2.3 Kontinuierliche, engmaschige Überprüfung der Nebenwirkungen, ggf. Dosisreduktion bzw. keine Steigerung (Evidenzgrad IV B).**

***Empfehlungen für die Forschung:***

- 2.4 Durchführung prospektiver klinischer Studien und einer Einzelpatienten-Analyse zur Klärung der Dosis-/Toxizitäts-Wirkungsbeziehungen.**

## **Dauer der Verabreichung**

### **Therapiedauer bis zur Beurteilung des Ansprechens einer Thalidomid-Monotherapie.**

In zwei Phase-II-Studien wurden Patienten mit fortgeschrittenem und refraktärem multiplen Myelom mit Thalidomid in steigender Dosis behandelt. In beiden Studien ließ sich das Ansprechen auf die Thalidomid-Monotherapie (Abnahme des monoklonalen Immunglobulins um mindestens 25 %) nach zwei Monaten nachweisen [2,42]. Befunde, dass das spätere Ansprechen durch eine Quantifizierung des monoklonalen Immunglobulins vierzehn Tage nach Therapiebeginn vorausszusagen sei, wurden bisher nicht bestätigt [43].

Thalidomid-Dexamethason-Kombinationstherapie: 44 Patienten mit refraktärem Myelom wurden mit Thalidomid (beginnend mit 200 mg täglich, Steigerung auf 400 mg täglich) und Dexamethason (20 mg/m<sup>2</sup> täglich Tag 1-4, 9-12, 17-20, dann monatlich für 4 Tage) behandelt. Die mediane Zeitdauer bis zum Erreichen einer Teilremission betrug 1,3 Monate [24].

### **Gesamte Therapiedauer mit Thalidomid oder Thalidomid-Kombinationen**

In den bisherigen Studien wurde Thalidomid in der Regel bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen oder bis zum Progress des multiplen Myelomes verabreicht. In der bisher größten Phase-II-Studie mit 169 Patienten mit fortgeschrittenem oder refraktärem multiplen Myelom und einer Thalidomid-Monotherapie führte dies zu folgendem Ergebnis: Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 22 Monaten befanden sich nur noch 24 Patienten innerhalb der Studie. Gründe für einen Studienabbruch waren Krankheitsprogression bei 105 Patienten, Toxizität bei 28 Patienten und andere Gründe in 12 Fällen [31]. Die bisherigen Studienergebnisse erlauben jedoch noch keine Empfehlung zur Therapiedauer.

***Empfehlungen für die Behandlung außerhalb von Studien:***

- 3.1 Eine abschließende Empfehlung zur Therapiedauer mit Thalidomid ist nicht möglich.**
- 3.2 Bis zur Beurteilung des Ansprechens sollte die Therapiedauer bei der Thalidomid-Monotherapie mindestens zwei bis drei Monate, bei der Thalidomid-Dexamethason-Kombinationstherapie mindestens ein bis zwei Monate betragen (Evidenzgrad III B).**
- 3.3 Die meisten Studien verwendeten Thalidomid weiter über das Erreichen einer Remission hinaus bis zur erneuten Progression der Erkrankung, so dass dies – sofern die Nebenwirkungen toleriert werden können – zur Zeit als Vorgehen empfohlen werden kann. (Evidenzgrad III B).**

***Empfehlungen für die Forschung:***

- 3.4 Folgende drei Vorgehensweisen müssen in Studien geprüft werden:**
  - 3.4.1 Fortführen der Thalidomid-Therapie bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen.**
  - 3.4.2 Fortführen der Therapie bis zum maximalen Ansprechen, zumindest aber zwei bis drei Monate (bei Kombinationsbehandlung ein bis zwei Monate), dann Beendigung der Therapie.**
  - 3.4.3 Vorgehen wie unter 4.2., dann Übergang in eine niedriger dosierte Erhaltungstherapie.**



## **Wirksamkeit in der Therapie neu diagnostizierter Patienten**

Die Frage, ob Thalidomid im Rahmen der Primärbehandlung des multiplen Myelomes angewendet werden soll, ist von großer praktischer Relevanz und wird kritisch diskutiert [44]. Einige Phase II-Studien haben ermutigende Ergebnisse zur Thalidomid (in der Regel in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Zytostatika) in dieser Situation vorgelegt [45-48].

Um die Rolle von Thalidomid in der Primärtherapie des multiplen Myelomes genauer einschätzen zu können, wird derzeit eine Reihe von großen, multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studien durchgeführt. Zusätzlich zu den in Tabelle 5 zusammengefassten Studien liegt bisher noch keine Auswertung aus der IFM 99-06 Studie in Frankreich vor [49]. Ergebnisse der ersten Interimsanalyse mit 400 Patienten einer großen Intergroup-Studie der GMMG-Gruppe (German-Speaking Myeloma Multicenter Group) und der holländischen HOVON-Gruppe (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) [50], die mehr als 995 Patienten eingeschlossen hat, liegen vor [51].

Die in Tabelle 5 genannten Studien mit bisher 1708 Patienten, die ebenfalls noch nicht abgeschlossen sind, zeigen insgesamt eindrucksvolle Steigerungen der Remissionsraten im thalidomidhaltigen Alternativarm. Die beiden Studien, die auch Überlebensdaten berichten, zeigen eine gleichsinnige Verbesserung des ereignisfreien Überlebens nach 26 Monaten (32% versus 68%,  $p < 0,001$ ) [52] sowie nach 35 Monaten (40% vs. 55%,  $p = 0,029$ ) [53]. Das mediane Gesamtüberleben ist in beiden Studien noch nicht unterschiedlich.

In vier Studien erhielten die Patienten nach der randomisierten Therapie eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinfusion, so dass der Einfluss der Induktionstherapie auf das ereignisfreie und das Gesamtüberleben – das ja in diesen Studien auch durch die Hochdosistherapie beeinflusst wird – noch längerer Beobachtung bedarf. Abbildung 1 zeigt eine quantitative Synthese aus diesen Studien, dabei wird das relative Risiko für ein Versagen der Remissionsinduktion um 37% ( $P < 0,00001$ ) reduziert.

Damit liegen erstmals Daten aus randomisierten Studien vor, die die Wirksamkeit von Thalidomid (mit einer ca. 40% Reduktion des relativen Risikos für ein Therapieversagen) belegen. Die weitere Auswertung dieser Studien ist daher von großer Bedeutung.

**Tabelle 5:** Randomisierte Studien zum Einsatz von Thalidomid-Kombinationstherapien in der Behandlung neu diagnostizierter Patienten mit einem multiplen Myelom. Ansprechen ist als PR oder CR definiert.

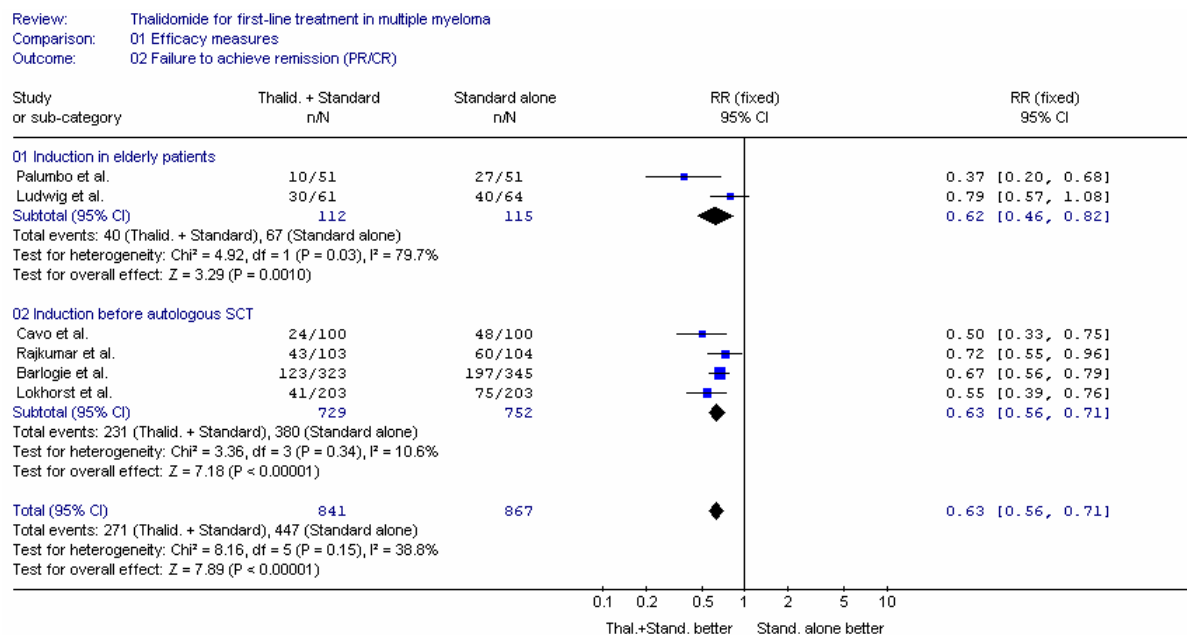
<b>Studie</b>	<b>Therapiearme</b>	<b>N</b>	<b>Ansprechen Standardarm</b>	<b>Ansprechen Thalidomidarm</b>
<b>Induktionstherapie bei älteren Patienten</b>				
Palumbo et al. [52]	MP vs MPT	102 in total	48%*	80%*
Ludwig et al. [54]	MP vs. T-Dex	64 vs. 61	38%*	51%*
<b>Induktion vor Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinfusion</b>				
Cavo et al. [55]	VAD vs T-Dex	100 vs. 100	52%*	76%*
Lokhorst et al. [51]	VAD vs. TAD	203 vs. 203	63%	80%
Rajkumar et al. [56]	Dex vs. T-Dex	104 vs. 103	42%*	58%*
Barlogie et al. [53]	TT2 ± Thal	345 vs. 323	43%*	62%*

T = Thalidomid, Dex = Dexamethason, VAD = Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason, MP = Melphalan, Prednison, \* = p < 0,05

Die bisher nur in Kurzform berichtete Studie von Barlogie et al. ("Total Therapy II"), zeigt im Rezidiv ein schlechteres Überleben der Thalidomid behandelten Patienten [53,57]. Details liegen dazu nicht vor.

Die Kombinationstherapie, insbesondere mit Zytostatika, scheint mit einer gesteigerten Toxizität einherzugehen, vor allem für thrombo-embolische Komplikationen, auf die an anderer Stelle noch genauer eingegangen werden wird. Auch die Rate der Neurotoxizität war deutlich erhöht.

**Abbildung 1:** Randomisierte Studien zum Einsatz von Thalidomid in Kombination mit Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie allein in der Behandlung neu diagnostizierter Patienten mit einem multiplen Myelom. Dargestellter Endpunkt: Nichterreichen einer Remission (CR oder PR). (Einzelheiten zu den Studien und Referenzen siehe Tabelle 5.)



Abkürzungen: RR (fixed), Relatives Risiko, annahmefreies Modell; 95%CI, 95%-Konfidenzintervall; n/N, Zahl der Patienten, die keine CR/PR erreichten/Gesamtzahl der Patienten; Thal, Thalidomid; Stand., Standardtherapie

Eine randomisierte Studie der französischen Intergroup Francophone du Myelome (IFM 99) verglich die Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in drei Armen (keine Erhaltungstherapie, Pamidronat sowie Thalidomid und Pamidronat) und fand in einer Zwischenauswertung einen deutlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben im Thalidomid-Arm (70% versus 53% bzw. 52%), jedoch bisher nicht im Gesamtüberleben [58].

Eine kanadische randomisierte Phase II-Studie untersuchte die zusätzliche Verabreichung von Thalidomid (200 mg/d oder 400 mg/d) zu Prednison 50 mg jeden zweiten Tag als Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> und autologer Stammzellreinfusion [59]. Die schlechte Verträglichkeit der höheren Dosis führte zu einer geringen medianen kumulativen Dosis in diesem Arm (76,9 g vs. 83,5 g im 200 mg/d Arm), und daher wurde der höher dosierte Arm geschlossen. Das progressionsfreie Überleben lag

für die Gesamtstudiengruppe bei 32 Monaten. Diese Studie wird nun mit Ziel der Überprüfung eines Überlebensunterschiedes weitergeführt.

**Einfluss einer vorausgegangenen Thalidomid-Therapie auf die Stammzellmobilisierung:**

Mehrere Gruppen haben den Effekt einer Thalidomid-Vortherapie auf die Mobilisierbarkeit von peripheren Blutstammzellen untersucht. Nach den bisher vorliegenden Daten scheint es keinen negativen Effekt von Thalidomid auf die Stammzellmobilisierung zu geben [47,51,60-63], obwohl eine Studie diesen Verdacht erhoben hat [64].

***Empfehlungen für die Behandlung außerhalb von Studien:***

- 4.1** Trotz der eindrucksvollen Verbesserungen der Remissionsrate und teilweise des ereignisfreien Überlebens in randomisierten Studien kann bis zur endgültigen Auswertung dieser Studien keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Thalidomid in einer Kombinationstherapie bei neu diagnostizierten Patienten gegeben werden. Angesichts der erhöhten Toxizität ist in dieser Situation für eine Therapieempfehlung ein Überlebensvorteil zu fordern (Evidenzgrad: nicht anwendbar).
- 4.2** Die Gabe von Thalidomid als Erhaltungstherapie (50 mg/d) nach einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinfusion wird aufgrund der Ergebnisse der französischen Studiengruppe Intergroup Francophone du Myelome (IFM 99) empfohlen [58].

***Empfehlungen für die Forschung:***

- 4.2** Fortsetzung der randomisierten klinischen Studien bis zu einem klaren Endergebnis bzgl. des Überlebens und Durchführung einer Meta-Analyse zu diesem Zeitpunkt.

## Unerwünschte Wirkungen

Es ist bekannt, dass die Anwendung von Thalidomid einige Nebenwirkungen verursachen kann, welche zum Teil schwerwiegend sind. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengefasst (u.a. nach [6,7]).

**Tabelle 6.** Unerwünschte Wirkungen von Thalidomid

<b>Organsystem</b>	<b>Mögliche unerwünschte Wirkungen</b>
Peripheres Nervensystem	Neuropathie (28%, 6% Grad III/IV <sup>*</sup> ) mit Parästhesien, Taubheit, Extremitätenschmerz (30%)
Zentralnervensystem	Sedation (60%, 11% Grad III/IV <sup>*</sup> ), Schwindel (23%, 1% Grad 3/4 <sup>*</sup> ), Stimmungsschwankungen incl. Depressionen (18%, 1% Grad 3/4 <sup>*</sup> ), Tremor (10%), Nervosität, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Ototoxizität
Magen-Darm-Trakt	Obstipation (60%, 16% Grad III/IV <sup>*</sup> ), Übelkeit (20%), Appetitzunahme, Mundtrockenheit (10%)
Gefäße / Blut	Tiefe Venenthrombosen (5-30%), leichtgradige Neutropenie (15%)
Herz	Bradykardie / Herzinsuffizienz (8%, 2% Grad III/IV <sup>*</sup> )
Haut	Exanthem (18%, 3% Grad 3/4 <sup>*</sup> ), Pruritus, Bruch der Fingernägel (20-50%), Epidermolyse (<1%)
Genitalsystem	Teratogenität, Menstruationsstörungen, Libidoverlust
Endokrines System	Hypothyreoidismus (5%), Ödeme (5-20%)

\* Schweregrad III/IV nach WHO

### Teratogenität

Thalidomid hat aufgrund seiner teratogenen Wirkung, insbesondere in den ersten Wochen der Schwangerschaft, eine traurige Berühmtheit erreicht. Insbesondere wurden Fehlbildungen der Arme, Beine, Augen und Ohren beobachtet, ebenso Missbildungen der inneren Organe, die zum Tod der Frucht führen können. Es besteht eine strenge Kontraindikation beim Einsatz in der Schwangerschaft.

### **Zentralnervöse Nebenwirkungen**

Thalidomid war ursprünglich als Sedativum eingeführt worden. Deshalb kommt es bei praktisch allen Patienten zumindest zu Beginn der Thalidomidbehandlung zu starker Beruhigung (Sedierung), Müdigkeit, vermehrtem Schlafbedürfnis, Benommenheit und einer verlängerten Reaktionszeit (z.B. beim Bedienen von Maschinen und Führen eines Kraftfahrzeuges). Eventuell kann eine Reduktion der Thalidomiddosis erforderlich sein. Grundsätzlich sollte eine Abendmedikation der Gesamtdosis etwa drei bis vier Stunden vor dem Schlafengehen erfolgen. Damit kann einer Somnolenz am nächsten Tag vorgebeugt werden. Empfohlen wird der Verzicht auf Alkohol und Medikamente, bei denen ebenfalls mit sedierenden Wirkungen zu rechnen ist (z.B. Antihistaminika). Weiterhin sind Depressionen, bishin zur Suizidalität, beobachtet worden.

Aufgrund der möglichen Ototoxizität von Thalidomid ist gerade bei einer Kombination mit anderen ototoxischen Medikamenten besondere Vorsicht zu üben.

### **Periphere Neuropathie**

Eine Polyneuropathie ist besonders häufig bei Patienten, die andere neurotoxische Substanzen (Vinc-alkaloide, Bortezomib) erhalten oder klinische Zeichen einer Neuropathie bereits entwickelt haben. Im Vordergrund steht eine handschuhförmige Empfindungsstörung in den oberen und unteren Extremitäten, die als Gefühlslosigkeit, aber auch als Kribbeln wahrgenommen werden kann (sensorische Polyneuropathie). Auch sensomotorische Neuropathien werden beobachtet. Dies sind frühe Zeichen einer Nervenschädigung (z.B. nach häufiger oder wiederholter Anwendung des Medikamentes). Manche Patienten geben einen Tremor der Extremitäten an. Empfohlen wird deshalb eine kontinuierliche klinische neurologische Überwachung während der Thalidomidbehandlung.

### **Obstipation**

Patienten unter Thalidomid neigen zu Obstipation, deren Schwere dosisabhängig ist; eine Umstellung der Ernährung ist meist ausreichend, die Einnahme von Laxantien muss nicht generell empfohlen werden. Oft werden mit gutem Erfolg Medikamente eingesetzt, die den Stuhl weich halten, z.B. Macrogol.

### **Hautveränderungen**

Selten treten Überempfindlichkeitserscheinungen wie Hautrötungen und Juckreiz auf. Das Exanthem kann morbilliform sein, häufiger jedoch maculopapullös, nur selten seborrhoisch. Schwerste Hautreaktionen wie ein Erythema multiforme oder gar eine toxische epidermale Nekrolyse sind sehr selten [65].

### **Thrombosen der tiefen Beinvenen/Embolien**

Das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose unter Thalidomid steigt im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Dexamethason oder Zytostatika, insbesondere Doxorubicin, deutlich an. Insgesamt wird das Risiko einer Thalidomid-Monotherapie mit 4% angegeben. Bei Kombination mit Doxorubicin-haltiger zytostatischer Therapie wurde eine Rate von bis zu 30% beschrieben.

### **Seltene Nebenwirkungen**

Einige Patienten leiden unter unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, grippeähnlichen Beschwerden mit Muskelschmerzen und allgemeiner Schwäche. Selten kommt es zu einer Blutdrucksenkung. Beobachtet wurden Herzrhythmusstörungen (v.a. Bradykardie, insbesondere bei kardialer Vorschädigung, z.B. durch eine, auch subklinische, Amyloidose) und unklare Ödeme. In seltenen Fällen kann es zu Blutbildveränderungen mit Leukozytopenie oder Thrombozytopenie kommen.

***Empfehlungen für die Behandlung außerhalb von Studien:***

- 5.1. Strenge Beachtung der Sicherheitsanforderungen zur Verhinderung der schwerwiegendsten Komplikation: der Teratogenität (Evidenzgrad III B).**
- 5.2. Engmaschige klinisch-neurologische Überwachung zur frühen Entdeckung der Neurotoxizität (Evidenzgrad IV C).**
- 5.3. Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss einer klinisch relevanten Bradykardie sind erforderlich (Evidenzgrad III B).**



## **Thrombo-embolische Ereignisse**

Bei Patienten mit einem multiplen Myelom findet sich auch ohne eine spezifische Therapie bereits eine erhöhte Inzidenz thromboembolischer Ereignisse im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung. Auch Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie weisen ein erhöhtes Risiko auf. Im Rahmen einer retrospektiven, monozentrischen Analyse in den Jahren 1991 - 2001 entwickelten 40/404 (10%) der Patienten mit einem multiplen Myelom und 13/174 (7,5%) der Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) eine venöse Thromboembolie [66]. Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie waren bei Patienten mit einem multiplen Myelom eine vorangegangene venöse Thromboembolie in der Eigenanamnese sowie eine Faktor V Leiden Mutation. Therapieassoziierte Faktoren, insbesondere der Einsatz einer Thalidomid-haltigen Therapie waren ohne Einfluss auf die Inzidenz von venösen Thromboembolien bei Patienten mit einem multiplen Myelom [67].

Im Rahmen einer Standard-Primärtherapie in Form einer Doxorubicin/Dexamethason-Kombination mit nachfolgender Melphalan-Hochdosistherapie trat bei 10 - 15% der Patienten eine tiefe Venenthrombose auf (Tabelle 7) [68,69]. Dabei bestand ein relativ gleichmäßiges Risiko über alle Therapiezyklen mit lediglich einer gewissen Häufung im Rahmen der Stammzellmobilisierung mit Anlage eines zentralvenösen Katheters. Prädiktive Faktoren für eine venöse Thromboembolie waren der Nachweis zytogenetischer Anomalien und, mit Einschränkungen, der histologische Malignitätsgrad nach Bartl, nicht hingegen das Therapieansprechen [69]. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Erkenntnisse über die Inzidenz venöser Thromboembolien in der Primärtherapie ausschließlich auf der Analyse von Patienten beruhten, die sich seitens ihres Lebensalters und ihrer Organfunktionen für eine Anthrazyklin/Dexamethason-Primärtherapie mit nachfolgender Melphalan-Hochdosistherapie und Stammzellreinfusion qualifizierten. Die Thromboseinzidenz unter einer Primärtherapie mit Melphalan/Prednison oder Bendamustin/Prednison ist möglicherweise niedriger [67]; hierzu liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor. Demgegenüber stieg die Inzidenz von venösen Thromboembolien bei der Kombination der Primärtherapie mit Thalidomid auf 20 - 30 % mit einem Maximum im ersten, Doxorubicin-haltigen Therapiezyklus an [69].

Im Rahmen einer Rezidivtherapie war die Rate venöser Thromboembolien bei einer Monotherapie mit Thalidomid (4%) nicht erhöht. Unter einer Kombinationstherapie mit Dexamethason und gegebenenfalls mit Alkylantien (6-8%) war die Rate allenfalls leicht erhöht im Vergleich zu einer historischen Vergleichsgruppe, die nach dem VAD-Schema therapiert wurde. Dagegen scheint eine Thalidomidtherapie in Kombination mit Doxorubicin das Risiko von venösen Thromboembolien deutlich zu erhöhen (20 - 30%; Tabelle 7). Der genaue Mechanismus ist bisher noch nicht verstanden [70]. Die durch Anthrazykline verursachten Endothelschäden wurden von Kaushal et al. im Zusammenhang mit einem in seiner Genese nicht erklärten prokoagulatorischen Effekt des Thalidomids als ursächlich angesehen [71]. Das Risiko für venöse Thromboembolien war insbesondere in der Initialphase der Rezidivtherapie erhöht bei hoher, jedoch rückläufiger Tumorlast (Paraprotein-Ansprechen) [28,72,73]. Neben der Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen (Quotenverhältnis/Odds ratio OR=4,3) konnte von Zangari in einer multivariaten Analyse auch noch eine neudiagnostizierte Erkrankung (OR=2,5) und eine Chromosom 11-Abnormalität (OR=1,8) als unabhängige Risikofaktoren festgestellt werden, wobei das Auftreten eines thromboembolischen Geschehens keine Auswirkung auf die Prognose hatte [74]. Eine Kombination von Thalidomid mit einer nicht-anthrazyklinhaltigen Chemotherapie scheint das Risiko für eine venöse Thromboembolie auch zu erhöhen, wobei das Ausmaß dieser Erhöhung gering ausfällt. Über die Inzidenz von venösen Thromboembolien im Rahmen nicht Thalidomid-haltiger Rezidivtherapien liegen keine verlässlichen Daten vor. Die einzigen prädiktiven Faktoren für ein venöses thromboembolisches Ereignis bei Patienten mit einem multiplen Myelom unter Therapie sind eine vorangegangene venöse Thromboembolie und eine positive Familienanamnese [67].

Zangari berichtete über eine erhöhte Rate erworbener Resistenzen gegen aktiviertes Protein C bei Patienten, die unter Therapie mit Thalidomid eine tiefe Venenthrombose erlitten [75]. Bei Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität wurde weiterhin eine Erhöhung der Faktor VIII Aktivität und des von-Willebrand-Faktorantigens beschrieben [76]. In Einzelfällen sind zusätzliche Veränderungen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit einem multiplen Myelom (z.B. MTHFR Genmutationen mit Homocysteinspiegelerhöhung) beschrieben worden [77]. Potenza et al. berichtete über zwei weitere Patienten mit venöser Thromboembolie unter Thalidomid, einen Patienten mit krankheitsassoziiertem Hyperviskositätssyndrom sowie einen Patienten mit den allgemein bekannten Risikofaktoren Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie [78].

Derzeit gelten daher folgende Schlussfolgerungen:

- Das Risiko einer venösen Thromboembolie ist für Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Das Risiko ist für Patienten mit einem multiplen Myelom höher als für Patienten mit einer MGUS.
- Das Risiko einer venösen Thromboembolie ist für Patienten mit einem therapiebedürftigen multiplen Myelom höher als für Patienten mit einem nicht therapiebedürftigen multiplen Myelom.
- Das Risiko einer venösen Thromboembolie ist für Patienten mit einem therapiebedürftigen multiplen Myelom im Rahmen der Primärtherapie höher als unter Rezidivtherapie.
- Eine Therapie mit Thalidomid erhöht das Risiko einer venösen Thromboembolie bei Kombination mit Doxorubicin, vermutlich leicht bei Kombination mit Dexamethason und/oder Alkylantien. Über das Risiko einer venösen Thromboembolie bei Kombination von Thalidomid mit anderen Anthrazyklinen liegen keine ausreichenden Daten vor.
- Prädiktive Faktoren für eine venöse Thromboembolie sind neben krankheitsspezifischen Faktoren (Hyperviskosität, Dehydratation, Hyperkoagulopathie) eine vorangegangene venöse Thromboembolie, eine positive Familienanamnese sowie die bekannten Risikofaktoren Alter, Adipositas, Inaktivität, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Die Daten zu klassischen angeborenen oder erworbenen prothrombotischen Faktoren sind heterogen, so dass ein laborchemisches Screening hinsichtlich dieser Parameter allenfalls für Patienten mit positiver Eigen- oder Familienanamnese erwogen werden sollte.

### **Welche Maßnahmen sollten zur Vorbeugung thromboembolischer Ereignisse ergriffen werden?**

Bislang liegen noch keine prospektiven randomisierten Studien zum Stellenwert einer primärprophylaktischen Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung bei einer Therapie mit Thalidomid vor. Eine Primärprophylaxe mit niedrigdosiertem Coumarin (1 mg/d) reduzierte die Inzidenz von venösen Thromboembolien weder unter einer Doxorubicin-haltigen Kombinationschemotherapie noch unter der Kombination Thalidomid und Dexamethason, während eine prophylaktische Antikoagulation mit 40 mg Enoxaparin tgl. s.c. die Inzidenz von venösen Thromboembolien auf das Niveau der Thalidomid-freien Kontrollgruppe reduzierte [23,69]. Unter niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS, 81

mg/Tag) konnte nur in einer Studie eine Reduktion venöser Thromboembolie nachgewiesen werden [79]. Niedrig-molekulares Heparin (40-80 IU/kg/Tag) konnte dagegen effektiv venöse Thromboembolien vorbeugen [80].

**Tabelle 7.** Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom in Abhängigkeit von der Therapie: Übersicht über die bislang publizierten Daten\*

Studie	Anzahl der Patienten	VTE		95% CI
		N	%	
<b>Regime ohne Thalidomid</b>				
† Total Therapy I [68]	224	25	11,1	7–16
† VAD-DCEP-CAP-DCEP [25]	50	2	4,0	1–14
† VAD-DCEP-CAD-DCEP-MEL200×2 [69]	134	19	14,2	9-21
<b>Gesamt</b>	<b>408</b>	<b>46</b>	<b>11,3</b>	<b>9-15</b>
<b>Thalidomid-Monotherapie</b>				
‡ [31]	169	3	1,8	0-5
‡ [81]	53	2	3,8	1-13
‡ [82]	23	5	21,7	8–44
† [45]	28	1	3,6	0–18
<b>Gesamt</b>	<b>273</b>	<b>11</b>	<b>4,0</b>	<b>2–7</b>
<b>Dexamethason/Thalidomid</b>				
‡ [24]	44	3	6,8	1–19
‡ [83]	77	0	0,0	0–5
† [72]	19	5	26,3	9–51
† [47]	50	6	12,0	5–24
‡ [23]	47	4	8,5	2–20
† [45]	40	6	15,0	6–30
<b>Gesamt</b>	<b>277</b>	<b>24</b>	<b>9,7</b>	<b>6–13</b>

**Tabelle 7 (Fortsetzung)**

Studie	Anzahl der Patienten	VTE		95% CI
		N	%	
<b>Thalidomid/Chemotherapie ohne Doxorubicin</b>				
‡ DCEP-T [73]	40	1	2,5	0–13
‡ CTD [29]	53	2	3,8	0–13
‡ T-CED [26,84]	89	4	4,5	1–11
‡ DCEP-T [85]	14	3	21,0	5–51
‡ HyperCDT [28]	59	5	8,5	3–18
<b>Gesamt</b>	<b>255</b>	<b>15</b>	<b>5,9</b>	<b>4–10</b>
<b>Thalidomid/Chemotherapie mit Doxorubicin</b>				
† ADT [86]	15	4	26,7	8–55
† T-VAD - T-DCEP - T-CAD - T-DCEP [25]	50	14	28,0	16–43
‡ DT-PACE [73]	192	31	16,1	11–22
T-VAD doxil [87]	39	4	10,3	3–24
† T-VAD, T-DCEP, T-CAD, MEL-200 [69]	87	30	34,5	25–45
<b>Gesamt</b>	<b>383</b>	<b>83</b>	<b>21,7</b>	<b>18–26</b>

\* Arterielle thromboembolische Ereignisse wurden nicht in die Analyse einbezogen.

† Primärtherapie.

‡ Rezidivtherapie.

VAD, Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason; HDCTX, Hochdosis-Cyclophosphamid; EDAP, Etoposid, Dexamethason, Ara-C, Cisplatin; MEL-200, Hochdosis Melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>); MEL-140/TBI, Hochdosis Melphalan (140 mg/m<sup>2</sup>), Ganzkörper-Bestrahlung (850-1020 cGy); DCEP, Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin; CAP, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dexamethason; DCEP-T, DCEP, Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin und Thalidomid; T-CED, Thalidomid und Cyclophosphamid, Etoposid, Dexamethason; HyperCDT, hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Dexamethason und Thalidomid; ADT, Doxorubicin, Dexamethason und Thalidomid; DT-PACE, Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid; T-VAD doxil, Vincristin, liposomales Doxorubicin, Dexamethason und Thalidomid

***Empfehlungen für die Behandlung außerhalb von Studien:***

- 6.1 Thrombose-Screening vor geplanter Thalidomidtherapie für angeborene prothrombotische Risikofaktoren nur bei positiver Eigen- oder Familienanamnese (Evidenzgrad IV C)**
- 6.2 Thrombose-Prophylaxe bei allen Patienten mit der Kombination von Thalidomid und einer Doxorubicin-haltigen zytostatischen Therapie (Evidenzgrad III B).**
- 6.3 Thrombose-Prophylaxe bei Patienten mit Thalidomid und Dexamethason und einer positiven Eigen- oder Familienanamnese (Evidenzgrad III B).**
- 6.4. Die Applikation eines niedrig-molekularen Heparines in prophylaktischer Dosierung konnte in Studien die Rate thrombo-embolischer Ereignisse reduzieren (Evidenzgrad III B).**
- 6.5 Die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure ist unklar (Evidenzgrad III B).**
- 6.6 Möglicherweise ist die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten ebenfalls wirksam (Evidenzgrad IV C), jedoch sind Dosis/Ziel-INR noch nicht ausreichend belegt (Evidenzgrad IV C).**

***Empfehlungen für die Forschung:***

- 6.7 Die Assoziation einer Thalidomid-Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für venöse thrombo-embolische Ereignisse sollte weiter erforscht werden, insbesondere inwieweit sich Assoziationen mit bestimmten Medikamenten (u.a. Doxorubicin, Dexamethason) sichern lassen.**
- 6.8 Die Hinweise auf die Möglichkeit einer Einschätzung des Thrombose-Risikos durch Screening-Untersuchungen (z.B. gerinnungsphysiologische Untersuchungen) sollten weiter verfolgt werden.**

## **Thalidomid-induzierte Neuropathie**

Neben der Teratogenität stellt die periphere Neuropathie die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung einer Thalidomidtherapie dar. Der erste Bericht über eine sensorische Neurotoxizität wurde bereits 1961 veröffentlicht [88].

Obwohl Thalidomid seit mehr als 40 Jahren bei Patienten eingesetzt wird, ist die Ursache der durch Thalidomid ausgelösten Polyneuropathie weiterhin ungeklärt [89]. Die wenigen bekannten Daten aus durchgeführten Nervenbiopsien zeigen einen Verlust der grossen myelinisierten Nervenstränge und Myelinansammlungen bei fehlenden entzündlichen Veränderungen und wenigen degenerativen Nestern. [90].

Neben einer vorbestehenden Polyneuropathie sind keine eindeutigen Risikofaktoren für deren Entwicklung bekannt. Die Entwicklung einer Thalidomid-bedingten Polyneuropathie korreliert nach klinischer Erfahrung mit der Tageshöchstdosis und möglicherweise der Kumulativdosis, auch wenn diese Beobachtungen bisher noch nicht sicher in klinischen Studien verifiziert wurden. Die retrospektive Studie von Calvaletti et al. zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Neurotoxizität und der kumulativen Dosis bei Patienten, die insgesamt mehr als 20 g Thalidomid erhalten hatten [91]. Keine Korrelation mit der Gesamtdosis war bei Patienten nachweisbar, die weniger als 20 g eingenommen hatten [91]. Diese Erkenntnis könnte die Diskrepanz in der Literatur erklären, denn in Studien, die keine Korrelation zeigen konnten, lag die kumulative Dosis unter 20 g [92,93]. Eine Dosisreduktion führt oft zu einer Besserung der Polyneuropathie.

Die Kombination potentiell neurotoxischer Zytostatika mit Thalidomid wurde bereits mit Erfolg und ohne deutlich erhöhte Inzidenz einer schweren Polyneuropathie angewandt [87]. Problematisch bleibt die Einschätzung weiterhin durch die vielen möglichen Ursachen (z.B. Vorbehandlung mit Vinca-Alkaloiden, Paraprotein-assoziierte Neuropathie, Amyloidose, orthopädisch-traumatologische Vorschädigungen) für die Polyneuropathie, welche sich bei vielen Patienten mit langem Krankheitsverlauf finden.

Die wichtigsten klinischen Zeichen der Polyneuropathie sind eine hauptsächlich sensorische, seltener auch motorische axonale Neuropathie der langen Fasern mit Taubheits- oder

Brandgefühl, Kribbelparaesthesien oder Schmerzen in Händen oder Füßen [90]. In fortgeschrittenen Stadien kann es zur Schwächung der Muskelkraft kommen. Zur Detektion einer Polyneuropathie ist die konventionelle Elektromyographie (EMG) der genauen Anamneseerhebung, klinischen Symptomatik und neurologischen Untersuchung nicht überlegen. Ein EMG kann zur Objektivierung der Beschwerden hinzugezogen werden, insbesondere, wenn die Ursache der Polyneuropathie unklar ist und andere Ursachen in Frage kommen. Zur Vereinfachung der Interpretation im weiteren Verlauf kann ein EMG vor Beginn der Therapie durchgeführt werden, dies ist aber nicht zwingend notwendig und bietet zur Zeit keinen klinischen Vorteil.

Im EMG werden üblicherweise folgende Anomalien nachgewiesen: Abfall der Amplitude des sensorischen Anteils des Aktionspotentials des Nervus suralis und Nervus ulnaris, seltener des Nervus radialis. Die Reduktion der Amplitude des Aktionspotentials des Nervus suralis korreliert mit der Kumulativdosis des Thalidomids. In einer Arbeit wurden Veränderungen in den F-Wellen und den F-Chronodispersionen als prädiktiv für das Auftreten einer Thalidomid-induzierten Polyneuropathie ausgemacht [94].

Das Auftreten bzw. die Aggravation einer bestehenden Polyneuropathie ist ein wichtiger dosislimitierender Faktor und einer der häufigsten Gründe für eine Dosismodifikation. Die Entscheidung zur Dosisreduktion oder zum Absetzen von Thalidomid kann allein von klinischen Anzeichen der Polyneuropathie abhängig gemacht werden. Bei Auftreten einer klinisch relevanten Polyneuropathie sollte die Dosis des Thalidomids zunächst halbiert und bei ausbleibender klinischer Stabilisierung oder Besserung entweder weiter reduziert oder ganz abgesetzt werden.

Selbst nach Absetzen von Thalidomid kann es noch über mehrere Monate zu einer weiteren Verschlimmerung der klinischen Symptomatik der Polyneuropathie kommen. Daher sollte bei Patienten mit schwerer und rasch progredienter Polyneuropathie die Substanz, falls therapeutisch möglich, zunächst abgesetzt werden und erst mit Einsetzen einer klinischen Besserung wieder aufgenommen werden.

Weitere neurologische Nebenwirkungen auf der Ebene des zentralen Nervensystems sind insbesondere die morgendliche Müdigkeit, Koordinationsschwäche, Nervosität, Tremor, Verwirrung, Gemütsveränderungen, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen. Insbesondere die



Müdigkeit und der Schwindel führen häufig zur Notwendigkeit einer Dosisreduktion und zu Complianceproblemen. Blutdruckschwankungen, orthostatische Hypotension und Bradykardie sind weitere zentral gesteuerte Nebenwirkungen, die jedoch selten Dosisveränderungen notwendig machen.

**Empfehlungen für die Behandlung außerhalb von Studien:**

- 7.1 Regelmäßige klinisch neurologische Überwachung unter einer Thalidomidgabe, eine routinemäßige fachneurologische oder apparative Untersuchung ist nicht notwendig und sollte nur bei zusätzlichen klinischen Fragestellungen erfolgen (Evidenzgrad IV C).**
- 7.2 Verwendung der niedrigsten möglichen effektiven Thalidomiddosierung (Evidenzgrad III B).**
- 7.3 Individuelle Entscheidung für eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und dem Thalidomidansprechen sowie dem Schweregrad der Thalidomid-Polyneuropathie (Evidenzgrad IV C).**

## **Klinische Pharmakokinetik**

### **Klinische Pharmakokinetik**

Thalidomid ist ein Racemat (Verhältnis 1:1) mit rascher chiraler Interkonversion [95]. Die Absorption nach oraler Gabe ist überwiegend gut (80-100% bei niedrigen Dosen, geringer bei hohen Dosen), aber langsam; Spitzenspiegel werden nach 2-4 h erreicht [95]. Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 20 l und die Eiweißbindung um 60% [95]. Die Beziehung zwischen Dosis und AUC im Plasma sind im Dosisbereich von 50-400 mg/d linear[96].

Die Elimination von Thalidomid beim Menschen erfolgt überwiegend durch spontane Hydrolyse zu zwölf bisher bekannten Metaboliten sowie in minimaler Form auch durch hepatische Metabolisierung mit einer Halbwertszeit von ca. fünf Stunden [1,95,97]. Die Thalidomidmetaboliten werden vor allem renal ausgeschieden. Möglicherweise wird Thalidomid erst nach Metabolisierung in der Leber wirksam [98].

### **Dosierung bei Niereninsuffizienz**

Dementsprechend wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Thalidomid durch die Nierenfunktion nicht beeinflusst wird [99]. Die Therapie mit Thalidomid bei Patienten mit Nierenversagen oder eingeschränkter Nierenfunktion führt nicht zu vermehrten unerwünschten Ereignissen [100]. Eine Dosisreduktion von Thalidomid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist daher nicht notwendig. Eine zusätzliche Dosierung bei dialysepflichtigen Patienten ist nicht erforderlich.

Durch die Reduktion der Erkrankungsaktivität kann Thalidomid dazu beitragen, die Nierenfunktion bei Patienten mit Myelom-assoziierten Nierenfunktionsstörungen zu verbessern [100]. Bei Patienten, die einen Dialyse-Shunt haben, ist in Erwägung zu ziehen, eine prophylaktische Antikoagulation zur Verhinderung von Shunt-Thrombosen durchzuführen, da eine thrombogene Wirkung von Thalidomid bekannt ist.

### **Dosierung bei Leberinsuffizienz**

Eine schädigende Wirkung von Thalidomid auf die Leber- oder Nierenfunktion wurde bislang nicht beobachtet. Durch eine Verschlechterung der Leberfunktion kommt es nicht zu relevanten Änderungen in der Pharmakokinetik. Patienten mit Leberschädigung oder

eingeschränkter Leberfunktion können daher ebenfalls ohne Dosisreduktion behandelt werden [95].

### **Arzneimittelinteraktionen**

Thalidomid beeinflusst weder den eigenen noch den Metabolismus anderer Substanzen, auch die Beeinflussung der Verteilung anderer Substanzen ist unwahrscheinlich [95].

### **Empfehlungen für die Behandlung außerhalb von Studien**

- 8.1 Eine Dosisanpassung ist weder bei Nieren- noch bei Leberinsuffizienz notwendig. Während einer Hämodialyse muss die Dosis nicht verändert werden (Evidenzgrad III B).**
- 8.2 Im Dosierungsbereich zwischen 50-400 mg/d besteht – zumindest bei gesunden Probanden – eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentration (Evidenzgrad III B).**

## **Kontraindikationen**

Anhand der australischen Fachinformation von Thalidomid ist die Verabreichung bei folgenden Patienten kontraindiziert:

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Thalidomid oder einem der Hilfsstoffe, die in der Thalidomid-Präparation verwendet werden.
- Patienten unter 12 Jahren
- Schwangere oder stillende Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft anwenden können oder anwenden wollen
- Frauen im gebärfähigen Alter, falls eine alternative, nicht minder wirksame Therapie zur Verfügung steht
- Männliche Patienten, die geeignete Verhütungsmaßnahmen nicht einhalten wollen oder können
- Schwere Neutropenie – eine Behandlung mit Thalidomid sollte nicht bei Patienten begonnen werden, die eine absolute Anzahl der Neutrophilen unter  $750/\text{mm}^3$  ( $0,75 \times 10^9/\text{l}$ ) aufweisen (es gibt jedoch auch Expertenmeinungen, die diese Kontraindikation bei tumorbedingter Neutropenie und fehlender therapeutischer Alternative nicht akzeptieren).

## **Empfehlungen zur weiteren klinischen Forschung**

Neben der Grundlagenforschung zur Pathogenese und Behandlung des multiplen Myelomes mit Thalidomid wird seine Rolle auf klinischer Ebene weiter definiert werden müssen. Der Stellenwert von Thalidomid in der Primärtherapie des multiplen Myelomes ist momentan Gegenstand zahlreicher Studien [101,102]. Insbesondere werden Studien zum Vergleich von Polychemotherapien, wie VAD oder CED mit randomisiertem Einsatz von Thalidomid durchgeführt. Die Machbarkeit dieser Kombinationen ist in zahlreichen Phase II Studien bereits belegt (für Übersicht, siehe[103]).

Mit der Frage nach dem Stellenwert von Thalidomid in der Erstlinientherapie und der Erhaltungstherapie ist auch eng die Frage nach den optimalen Kombinationspartnern verbunden [50]. Auch wenn in vitro Daten die Synergien bestimmter Kombinationstherapien interessant erscheinen lassen, so fehlen doch noch oftmals entsprechende klinische Daten und insbesondere die Vergleiche der unterschiedlichen Kombinationen in denen Thalidomid verwendet wird. Momentan fokussieren sich die meisten Studien auf die Randomisierung des Thalidomids, jedoch nicht auf den Vergleich der gewählten Chemotherapien mit Thalidomid.

Daneben werden jedoch auch neue Therapiekonzepte mit der Kombination von Thalidomid und Substanzen, die auf das Mikroenvironment des Knochenmarks einwirken, überprüft. Dazu gehört Bortezomib (PS-341) [104], welches unter anderem die Adhärenz der Myelomzellen zum Stromal-Umfeld inhibiert oder auch neue Bisphosphonate, die in vitro direkt zytotoxisch oder über Beeinflussung des Stroma wirken können [105]. Hier stehen dann Kombinationstherapien ohne den Einsatz klassischer chemotherapeutischer Substanzen zur Verfügung.

Obwohl auch hier die Machbarkeit bereits in Phase II Studien untersucht wurde, liegen bisher noch keine randomisierte Daten zum Stellenwert des Einsatzes von Thalidomid in der Erhaltungstherapie nach Chemotherapie oder autologer Transplantation vor [106]. Auch hier sind mehrere Studien zum jetzigen Zeitpunkt aktiviert, die versuchen diese Fragen zu klären.

Die Dosierungsempfehlungen schwanken in der täglichen Maximaldosis zwischen 50 und 800 mg [41,107]. In diesem Bereich überschneiden sich Wirksamkeits- und Toxizitätskurven. Im

praktischen Alltag erweist sich die konsequente Einhaltung dieser Dosen jedoch oft als undurchführbar, und es werden Dosisreduktionen notwendig. Auch hier fehlen noch Erkenntnisse, was als eine minimal notwendige Dosis angesehen werden sollte oder ob eine individuelle Dosisanpassung vertretbar ist. Die momentan vorliegenden Daten sind diskordant im Bezug auf die optimale Dosierung. Die Dosiswirkungsbeziehung scheint individuell sehr unterschiedlich zu sein. Nur eine genaue Dosis-Wirkungsbeziehungen in den vorliegenden und kommenden Studien lässt hier verlässliche Antworten erwarten.

Es fehlen prädiktive Faktoren, die eine Vorhersage der Wirksamkeit und der dazu notwendigen Dosierung möglich machen. Eine Antwort auf diese Fragen können möglicherweise die Untersuchungen der Genexpressionen und der Proteinexpressionen bieten [108]. Zu diesen neuen Technologien gibt es noch keine Daten die den Zusammenhang zwischen dem multiplen Myelom und der Behandlung mit Thalidomid bearbeiten. In den bisher veröffentlichten Arbeiten sind als prädiktive Faktoren zum Ansprechen auf die Therapie mit Thalidomid bisher die Chromosomenanalyse und der PCLI ausgemacht worden [109]. Ferner ist das Ansprechen auf die Therapie mit Thalidomid den genetischen Polymorphismen des TNF-alpha Gens korreliert [110].

Mittels der vormals angesprochenen Methoden der Gen- oder Proteinexpression oder auch mittels der Analyse von genetischen Polymorphismen ist es vielleicht möglich, Patienten auffindig zu machen, die eine erhöhte Sensibilität gegenüber den toxischen Wirkungen von Thalidomid aufweisen. Diese Ergebnisse könnten die bisher fehlenden prädiktiven Faktoren im Bezug auf die Nebenwirkungen und insbesondere die Polyneuropathie entscheidend beeinflussen.

Da ein vermuteter Wirkmechanismus von Thalidomid in der Inhibition der Angiogenese besteht, sollte untersucht werden, ob Thalidomid nicht zu einer Resistenz gegenüber anderen in der Behandlung des multiplen Myelomes eingesetzten Substanzen über antiangiogenetische oder weitere Mechanismen führen kann. Dies könnte auch die doch stark unterschiedlichen Ansprechraten der bisher publizierten Kombinationstherapien teilweise erklären. Die unterschiedlichen vermuteten Wirkmechanismen von Thalidomid machen eine Vorhersage der in vivo relevanten Synergien durch in vitro Versuche sehr schwierig.

Ferner besteht noch gänzliche Unwissenheit zur primären oder sekundären Resistenz gegenüber Thalidomid. Bisher konnten noch keine Faktoren identifiziert werden, die für eine fehlende Sensibilität gegenüber Thalidomid verantwortlich sind, oder noch viel interessanter, die eine solche Sensibilität (wieder)-herstellen könnten.

Es gibt momentan Ansätze, das multiple Myelom in früheren Stadien als bisher zu behandeln, um dem Übergang in das Stadiums II oder III mit den entsprechenden Organschädigungen vorzubeugen. Diese Überlegung ist neben den Bisphosphonaten auch für Thalidomid angestellt worden [46,111]; Daten zu diesen Indikationen gibt es jedoch noch nicht.

## Mitglieder der Konsensusgruppe

**Igor Wolfgang Blau**, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin; **Patrick Brück**, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Frankfurt; **Johannes Drach**, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien; **Herrmann Einsele**, Medizinische Poliklinik der Univ. Würzburg; **Roland Fenk**, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf; **Axel Glasmacher**, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn; **Hartmut Goldschmidt**, Medizinische Klinik V (Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie), Universitätsklinikum Heidelberg; **Marcus Gorschlüter**, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn; **Eberhard Gunsilius**, Klinische Abteilung für Hämatologie & Onkologie, Universitätsklinik Innsbruck; **Burkhard Hennemann**, Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie, Universitätsklinikum Regensburg; **Georg Heß**, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mainz; **Dieter Huhn**, Universitätsklinikum Charité, Berlin; **Edgar Jost**, Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Aachen; **Guido Kobbe**, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf; **Heinz Ludwig**, 1. Medizinische Abteilung mit Onkologie, Wilheminspital, Wien; **Dieter Lutz**, 1. Interne Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz; **Martin Kropff**, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Universitätsklinikum Münster; **Thomas Moehler**, Medizinische Klinik V (Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie), Universitätsklinikum Heidelberg; **Ralph Naumann**, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden; **Mohammed R. Nowrouzian**, Tumorklinik, Universitätsklinikum Essen; **Dietrich Peest**, Abteilung Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover; **Wolfram Pönisch**, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Leipzig; **Marta Rozanski**, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Leipzig; **Christof Scheid**, I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Köln; **Christoph von Schilling**, III. Medizinische Klinik, Technische Universität München; **Ingo Schmidt-Wolf**, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Bonn; **Robert Schoch**, II. Medizinische Klinik, Universität Kiel; **Eckhard Thiel**, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin; **Hans-Heinrich Wolf**, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Halle.

Weiterhin war der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) beteiligt (Gerhard Ehninger, Dresden; Mathias Freund, Rostock). Koordinatoren der Konsensus-Gruppe waren A. Glasmacher, R. Naumann, I.G.H. Schmidt-Wolf.



## Literaturverzeichnis

1. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004; 363: 1802-1811.
2. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571.
3. Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 351-362.
4. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 210-216.
5. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-2950.
6. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. Efficacy of thalidomide monotherapy in relapsed or refractory patients with multiple myeloma: A systematic review of 42 clinical trials and 1629 patients. *Br J Haematol* 2005; 129 (suppl 1): 24 [abstract].
7. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, von Lilienfeld-Toal M, Schmidt-Wolf IGH, Gorschluter M. Efficacy of thalidomide monotherapy in relapsed or refractory patients with multiple myeloma: A systematic review of the published literature. *Onkologie* 2004; 27(suppl3): 185-186 [abstract].
8. Cavenagh JD, Oakervee H. Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *Br J Haematol* 2003; 120: 18-26.
9. Weber D. Thalidomide and its derivatives: new promise for multiple myeloma. *Cancer Control* 2003; 10: 375-383.
10. Fenk R, Hoyer B, Steidl U, et al. Single-agent thalidomide for treatment of first relapse following high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 19: 156-159.
11. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-2617.
12. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib demonstrates superior efficacy to high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: Final report of the APEX study. *Blood* 2004; 104: [abstract].

13. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib demonstrates superior efficacy compared with high-dose dexamethasone, with predictable toxicity. *Haematologica* 2005; 90 (s1): 146 [abstract].
14. Sonneveld P, Richardson PG, Schuster MW, et al. Bortezomib at first relapse is superior to high-dose dexamethasone and more effective than when given later in relapsed myeloma. *Haematologica* 2005; 90 (s1): 146-147 [abstract].
15. Ludwig H, Zojer N, Ackermann J, et al. Bortezomib induces remissions in patients with relapsed/refractory myeloma independent of their cytogenetic risk profile and addition of dexamethasone or dexamethasone plus chemotherapy can restore responsiveness. *Haematologica* 2005; 90 (s1): 147 [abstract].
16. Blade J, Perales M, Rosinol L, et al. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas. *Br J Haematol* 2001; 113: 422-424.
17. Myers B, Grimley C, Crouch D, Dolan G. Lack of response to thalidomide in plasmacytomas. *Br J Haematol* 2001; 115:234
18. Rosinol L, Cibeira MT, Blade J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica* 2004; 89: 832-836.
19. Wu KL, Helgason HH, van der HB, et al. Analysis of efficacy and toxicity of thalidomide in 122 patients with multiple myeloma: response of soft-tissue plasmacytomas. *Leukemia* 2005; 19: 143-145.
20. Weber DM, Gavino M, Delasalle K, Rankin K, Giralt S, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood* 1999; 94(S1): 604a [abstract].
21. Durie BGM, Stepan DE. Low dose thalidomide alone and in combination: Long term follow-up. *Blood* 2001; 98: 163a [abstract].
22. Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5: 318-324.
23. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121: 768-771.
24. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatsos G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12: 991-995.
25. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-1615.
26. Moehler TM, Neben K, Benner A, et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 3846-3848.

27. Moehler TM, Hillengass J, Gerull S, et al. Thalidomide and CED chemotherapy followed by stem cell transplantation for poor prognosis multiple myeloma. *Blood* 2003; 102 (suppl 1 - part 1): 692a [abstract].
28. Kropff MH, Lang N, Bisping G, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122: 607-616.
29. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5: 112-117.
30. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18: 856-863.
31. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-494.
32. Thertulien R, Barlogie B, Zangari M, et al. Total therapy 2 (TT2) for newly diagnosed patients with multiple myeloma (MM): examination of dose effect of thalidomide (T) among those randomized to T. *Blood* 2004; 104: 268a [abstract].
33. Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiakovou V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med* 2004; 117: 508-515.
34. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. *Int J Dermatol* 1980; 19: 318-322.
35. Thompson JL, Hansen LA. Thalidomide dosing in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 571-576.
36. Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol* 2002; 29: 34-38.
37. Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, et al. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 875-882.
38. Abdalla SH, Mahmoud S. Thalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: how much and for how long? *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 989-991.
39. Kees M, Dimou G, Sillaber C, et al. Low dose thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1943-1946.

40. Steurer M, Spizzo G, Mitterer M, Gastl G. Low-dose thalidomide for multiple myeloma: interim analysis of a compassionate use program. *Onkologie* 2004; 27: 150-154.
41. Wechalekar AD, Chen CI, Sutton D, Reece D, Voralia M, Stewart AK. Intermediate dose thalidomide (200 mg daily) has comparable efficacy and less toxicity than higher doses in relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1147-1149.
42. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-32.
43. Oakervee HE, Gupta V, Smith ML, et al. Response to thalidomide can be predicted by paraprotein quantitation 14 days after initiating therapy. *Br J Haematol* 2001; 113(S1): 40 [abstract].
44. Loprinzi C, Rajkumar SV. Why not start with thalidomide? *J Clin Oncol* 2003; 21: 2211-2214.
45. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-19.
46. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2001; 15: 1274-1276.
47. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319-4323.
48. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 826-831.
49. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Randomized clinical trial comparing melphalan-prednisone (MP), MP-thalidomide (MP-Thal) and high-dose therapy using melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> (MEL100) for newly diagnosed myeloma patients aged 65-75 years. Interim analysis of the IFM 99-06 trial on 350 patients. *Blood* 2004; 104: abstract206 [abstract].
50. Goldschmidt H, Sonneveld P, Cremer FW, et al. Joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized trial on the effect of thalidomide as part of a high-dose therapy regimen and as maintenance treatment for newly diagnosed myeloma patients. *Ann Hematol* 2003;
51. Lokhorst HM, Breitzkreutz I, van der Holt B, et al. First interim analysis of the Joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and high dose melphalan in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 90 (s1): 56 [abstract].

52. Palumbo A, Bertola A, Musto P, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs oral melphalan, prednisone (MP): An interim analysis. *Blood* 2004; 104: abstract207 [abstract].
53. Barlogie B, Tricot G, Shaughnessy J, et al. Results of Total Therapy 2 (TT 2), a phase III randomized trial, to determine the role of thalidomide (THAL) in the upfront management of multiple myeloma (MM). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2005; 41: [abstract].
54. Ludwig H, Drach J, Tóthova E, et al. Thalidomide-Dexamethasone versus Melphalan-Prednisolone as first-line treatment in elderly patients with multiple myeloma: An interim analysis. *Haematologica* 2005; 90 (s1): 139 [abstract].
55. Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, et al. Superiority of first-line thalidomide-dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: abstract1489 [abstract].
56. Rajkumar SV, Blood E, Vesole DH, Shepard R, Greipp PR. Thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (E1A00): Results of a phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004; 104: abstract205 [abstract].
57. Barlogie B, Rasmussen E, Tricot G, Crowley J. Management of patients with multiple myeloma failing total therapy 2 according to thalidomide randomization. *Blood* 2004; 104 (suppl 1 - part 1): [abstract].
58. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance Treatment with Thalidomide after Autologous Transplantation for Myeloma: First Analysis of a Prospective Randomized Study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 99 02). *Blood* 2004; 104 (suppl 1 - part 1): [abstract].
59. Stewart AK, Chen C, Howson-Jan K, et al. Results of a multi-center randomized phase II trial of thalidomide and prednisone maintenance therapy for multiple myeloma following autologous stem cell transplant. *Blood* 2004; 104: [abstract].
60. Oakervee HE, McBride NC, Hemmaway CJ, et al. Thalidomide combined with vincristine, adriamycin and dexamethasone (T-VAD) is effective treatment for multiple myeloma and does not prejudice successful stem cell harvesting. *Blood* 2002; 100: Abstract726 [abstract].
61. Breitkreutz I, Cremer FW, Benner A, et al. Peripheral blood stem cell collection after CAD plus G-CSF in multiple myeloma: No influence of previous thalidomide administration. *Blood* 2003; 102: Abstract5251 [abstract].
62. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Primary therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation to autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: Abstract1635 [abstract].

63. Ghobrial IM, Dispenzieri A, Bundy KL, et al. Effect of thalidomide on stem cell collection and engraftment in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 587-592.
64. Munshi N, Barlogie B. Peripheral blood stem cell collection (PBSC) after CAD + G-CSF as part of total therapy II in newly diagnosed multiple myeloma (MM): influence of thalidomide (Thal) administration. *Blood* 1999; 94: abstract [abstract].
65. Rajkumar SV, Gertz MA, Witzig TE. Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. *N Engl J Med* 2000; 343: 972-973.
66. Srkalovic G, Elson P, Trebisky B, Karam MA, Hussein MA. Use of melphalan, thalidomide, and dexamethasone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Med Oncol* 2002; 19: 219-226.
67. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004; 101: 558-566.
68. Barlogie B, Jagannath M, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.
69. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126: 715-721.
70. Biemond BJ, Havik SR, Meijers JC, Levi MM, van Oers MH. Strong thrombogenic activity of the combined administration of thalidomide and doxorubicin in experimental thrombosis in the rabbit. *Blood* 2003; 102: 554a [abstract].
71. Kaushal V, Kaushal GP, Melkaveri SN, Mehta P. Thalidomide protects endothelial cells from doxorubicin-induced apoptosis but alters cell morphology. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 327-334.
72. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002; 100: 2272-2273.
73. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002; 100: 1168-1171.
74. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 2003; 4: 32-35.
75. Zangari M, Saghafifar F, Anaissie E, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple

myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 187-192.

76. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 445-449.
77. Santos AB, Llamas P, Roman A, et al. Evaluation of thrombophylic states in myeloma patients receiving thalidomide: a reasonable doubt. *Br J Haematol* 2003; 122: 159-160.
78. Potenza L, Luppi M, Morselli M, et al. Thrombotic complications associated with thalidomide in multiple myeloma: an old problem with new questions and quandaries in decision-making. *Thromb Haemost* 2004; 91: 834-836.
79. Baz R, Marchant K, Yiannaki EO, et al. Aspirin decreases the thrombotic complications (DVT) of liposomal doxorubicin, vincristin, decreased frequency dexamethasone and thalidomide (DVT-T) treatment of multiple myeloma (MM). *Blood* 2004; 104: Abstract2397 [abstract].
80. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2732-2739.
81. Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, et al. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. *Haematologica* 2001; 86: 404-408.
82. Bowcock SJ, Rassam SM, Ward SM, Turner JT, Laffan M. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology* 2002; 7: 51-53.
83. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 86: 399-403.
84. Moehler TM, Schlenzka J, Kasper B, et al. Low incidence of deep vein thrombosis in poor prognosis multiple myeloma patients treated with thalidomide and CED chemotherapy. *Onkologie* 2002; 25(Suppl.4): 216 [abstract].
85. Urbauer E, Kaufmann H, Nosslinger T, Raderer M, Drach J. Thromboembolic events during treatment with thalidomide. *Blood* 2002; 99: 4247-4248.
86. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001; 345: 1951-1952.
87. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol* 2004; 15: 134-138.

88. Fullerton PM, Kremer M. Neuropathy after intake of thalidomide (Distaval). *Br Med J* 1961; 2: 855-858.
89. Apfel SC, Zochodne DW. Thalidomide neuropathy: too much or too long? *Neurology* 2004; 62: 2158-2159.
90. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-1875.
91. Cavaletti G, Beronio A, Reni L, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology* 2004; 62: 2291-2293.
92. Briani C, Zara G, Rondinone R, et al. Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology* 2004; 62: 2288-2290.
93. Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche O, et al. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatological patients. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1020-1026.
94. Sadoh DR, Hawk JL, Panayiotopoulos CP. F-chronodispersion in patients on thalidomide. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 735-739.
95. Eriksson T, Bjorkman S, Hoglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 365-376.
96. Teo SK, Scheffler MR, Kook KA, et al. Thalidomide dose proportionality assessment following single doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 662-667.
97. Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, et al. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 311-327.
98. Yaccoby S, Johnson CL, Mahaffey SC, Wezeman MJ, Barlogie B, Epstein J. Antimyeloma efficacy of thalidomide in the SCID-hu model. *Blood* 2002; 100: 4162-4168.
99. Eriksson T, Hoglund P, Turesson I, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 1701-1706.
100. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004; 73: 98-103.
101. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003; 17: 775-779.
102. Rajkumar SV. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. *Semin Hematol* 2003; 40: 17-22.



103. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28: 577-582.
104. Meisler AI. Bortezomib in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 1287-1288.
105. Ural AU, Yilmaz MI, Avcu F, et al. The bisphosphonate zoledronic acid induces cytotoxicity in human myeloma cell lines with enhancing effects of dexamethasone and thalidomide. *Int J Hematol* 2003; 78: 443-449.
106. Santos ES, Goodman M, Byrnes JJ, Fernandez HF. Thalidomide effects in the post-transplantation setting in patients with multiple myeloma. *Hematology* 2004; 9: 35-39.
107. Neben K, Moehler TM, Benner A, Kraemer A, Ho AD, Goldschmidt H. Dose-dependent effect of thalidomide (Thal) on overall survival (OS) in relapsed and refractory multiple myeloma(MM). *Blood* 2001; 98(11 Pt1): 163a [abstract].
108. Davies FE, Dring AM. Insights into the multistep transformation of MGUS to myeloma using microarray expression analysis. *Blood* 2003; 102: 4504-4511.
109. Munshi NC, Wilson C. Increased bone marrow microvessel density in newly diagnosed multiple myeloma carries a poor prognosis. *Semin Oncol* 2001; 28: 565-569.
110. Neben K, Mytilineos J, Moehler TM, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha gene promoter predict for outcome after thalidomide therapy in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 2263-2265.
111. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Response rate and durability of response with thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2001; 98(11 Pt1): 162a-163a [abstract].

## **Erklärung möglicher Interessenskonflikte**

Folgende Autoren haben mögliche Interessenskonflikte angegeben: A. Glasmacher (Ortho-Biotech: Vortragshonorare, Forschungsunterstützung, Beratertätigkeit; Pharmion: Vortragshonorare, Forschungsunterstützung, Beratertätigkeit), R. Naumann (Pharmion: Vortragshonorar).

Folgende Autoren und Mitglieder der Konsensusgruppen haben keine möglichen Interessenskonflikte angegeben: I. Blau, P. Brück, M. Gorschlüter, B. Hennemann, D. Huhn, E. Jost, M. Kropff, D. Lutz, T. Moehler, D. Peest, C. Scheid, C. von Schilling, R. Schoch, I. Schmidt-Wolf.

Folgende Mitglieder der Konsensusgruppe haben keine Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten abgegeben: H. Einsele, R. Fenk, H. Goldschmidt, G. Heß, G. Kobbe, M.R. Nowrousian, W. Pönisch, M. Rozanski, E. Thiel, H.H. Wolf.

Angefragt wurde im Juli 2005 bei folgenden Mitgliedern: J. Drach, E. Gunsilius, H. Ludwig.

Das erste Treffen der Konsensusgruppe im März 2004 wurde von der Fa. Pharmion AG zur Erstattung der Reise- und Bewirtungskosten unterstützt. Vertreter der pharmazeutischen Industrie haben an diesem Treffen nicht teilgenommen und waren an keiner Phase der Konsensusfindung beteiligt.

## **Publikationsverlauf**

### *Erste Fassung (nur DGHO)*

- Fertigstellung der in der DGHO abgestimmten Version: 12. Februar 2005
- Veröffentlichung auf der Website der DGHO: 14. Februar 2005

Teile der ersten Fassung wurden als "*Stellungnahme zur sicheren Anwendung von Thalidomid bei Patienten mit einem multiplen Myelom in Deutschland*" am 20. Juli 2005 auf der Website der DGHO publiziert und sind in der gemeinsamen Fassung nicht enthalten.

### *Zweite Fassung (gemeinsam von DGHO und ÖGHO)*

- Fertigstellung der mit DGHO und ÖGHO abgestimmten Version: 16. Juli 2005
- Erste Veröffentlichung auf der Website der DGHO: 20. Juli 2005