

## Bericht zum Deutschen Krebskongreß in Berlin 2008

Es ist die Zulassung von **Velcade** zur first-line-Therapie zu erwarten, sowie die Zulassung von Thalidomid in Kombination mit Melphalan/Predison zur Therapie des Rezidivs.

Die EMEA (Europäische Zentrale für die Arzneimittelzulassung) empfiehlt am 24.1.2008 **Thalidomid als first-line Therapie für ältere Patienten und für die Patienten**, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen.

Es gibt momentan 3 unabhängige Studien, die zeigen, dass Thalidomid in Kombination mit Melphalan/Prednisolon beim älteren Patienten wirkt und die Gesamtüberlebenszeit deutlich verlängert (Referat von Prof. Knauf, Frankfurt/Main)

Kombination	CR (komplette Remission)	CR+ PR (komplette + partielle R.)	
Melphalan/Prednisolon	2%	42%	
M/P + Thalidomid	16%	76%	Palumbo, 2006
M/P + Thalidomid	13%	76%	Facon, 2007
M/P + Thalidomid beim älteren Menschen	7%	61%	Hulin, 2007

### Referat von Dr. Kropff, Münster über die Nebenwirkungen des Thalidomids

Die wichtigste Nebenwirkung des Thalidomids ist die Neuropathie, überwiegend sensibel, seltener motorisch. Übersetzt heißt das: es kommt zu Empfindungsstörungen, zuerst der Füße, dann strumpfförmig der Unterschenkel, aber auch der Hände und Unterarme. Es kann zu einer Schmerzverstärkung und Muskelkrämpfen kommen.

In der Regel ist die Neuropathie nach Absetzen des Thalidomids reversibel.

Mögliche weitere Maßnahmen bei Neuropathie: Gabe von Gabapetin, Pregabalin, tricyclischen Antidepressiva; Vitamin C, B6, B2 und  $\alpha$ -Liponsäure.

Eine weitere wichtige Nebenwirkung sind venöse Thromboembolien.

MM und MGUS sind per se thrombogene Erkrankungen, d.h. mit erhöhter Thrombosegefahr verbunden, sofern eine Erhöhung des Gesamteiweißes vorliegt. Thrombosen treten häufiger in der Primärtherapie gegenüber der Sekundärtherapie auf und häufiger in Kombinationstherapien als bei Monotherapien.

So lag das Auftreten in der italienischen MPT-Studie von Palumbo, die demnächst publiziert wird, zunächst bei 20%! Diese Werte finden sich auch in anderen Studien (Thalidomid in Kombination mit anderen Zytostatika/Dexamethason: Thromboserate bis 25 %).

Das Protokoll wurde dann modifiziert und in den ersten 4 Zyklen eine Thromboseprophylaxe eingesetzt mit Reduktion der Thrombosehäufigkeit auf 4%.

Die Thromboseprophylaxe-Empfehlung lautet für die ersten 4 Monate der Therapie:

- bei nur einem Risikofaktor : ASS
- bei mehreren Risikofaktoren: LMWH (niedermolekulares Heparin)

- Andere Nebenwirkungen der Thalidomidtherapie:
- Sedierung, meist mild und vor allem in der Anfangsphase
- Tremor
- Kopfschmerzen
- Verstopfung (medikamentös behebbar)
- leichte Bradykardisierung (langsamer Herzschlag), nach Absetzen reversibel
- Hautveränderungen, papulöses Exanthem  
> ggf. Steroide, Antihistaminika einsetzbar
- Hypothyreose möglich (Schilddrüsenunterfunktion)  
>> TSH- Kontrolle

Für **Revlimid** liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudien (MM009/MM010) vor, die einen Überlebensvorteil von Lenalidomid (Revlimid®)/Dexamethason gegenüber Dexamethason alleine zeigen. Es besteht keine Kreuzresistenz zu Thalidomid, d. h. Patienten, die auf Thalidomid nicht mehr ansprechen, können auf Lenalidomid durchaus reagieren.

Eine weitere Studie, die von Rajkumar auf dem ASH Kongreß vorgestellt wurde, untersuchte auch die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason. Dabei wurde Dexamethason einmal in hoher Dosis verabreicht und einmal in niedrigerer Dosis (40 mg jeweils 4 Tage hintereinander an Tag 1-4, 8-11, 15-18,.. versus 40 mg an Tag 1,8,15....). Dabei hat sich wegen der niedrigeren Infektionsrate die niedrigere Dosis als die bessere erwiesen. Es wurde die Verträglichkeit deutlich erhöht ohne einen Wirkungsverlust. D.h. die Empfehlung besteht jetzt Dexamethason in niedrigerer Dosierung zu geben.

**Erstlinientherapie für alle Patienten, die sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen**, d.h. ältere Patienten und Patienten mit Komorbidität:

MP + X, das heißt Melphalan + Prednisolon + eine der neuen Substanzen

Kombination	CR (komplette Remission)	RR (Remissionen insgesamt)	
Melphalan/Prednisolon	2%	42%	
M/P + Velcade	32%	89%	Mateos, 2007
M/P + Revlimid	24%	81%	Palumbo

Aktuelle **Empfehlung zur Gabe von Bisphosphonaten aus der Mayoklinik, USA**:  
 die ersten 2 Jahre monatlich,  
 nach 2 Jahren 3-monatlich,  
 bei Patienten, die Eingriffe im Zahnbereich haben, sollen keine Bisphosphonate mehr gegeben werden! Sicherheitsabstand vor und nach Zahnbehandlung, bei aktiven Osteolysen gibt es keinen Grund, kein Bisphosphonat zu geben!

## **Infos zur Transplantation von Prof. Einsele, Würzburg**

Die **autologe Transplantation** hat nach wie vor ihren Stellenwert in der Therapie des Myeloms. Eine erneute Stammzelltransplantation bei Progress nach autologer Transplantation macht Sinn, wenn der Patient mehr als 18 Monate progressionsfrei war.

Zur **allogenen Transplantation** gibt es zwei neuere Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen:

1. IFM99 von Garban, veröffentlicht in Blood 2006, zeigt keinen Vorteil für die allogene Transplantation  
Die Studie hat aber Schwächen: es wurden nur Hochrisikopatienten eingeschlossen und es wurde eine sehr hohe Dosis an ATG (Anti-Thymozyten-Globulin), welches die GvHD (Graft vs. Host-Disease), aber auch den gewünschten GvM (Graft gegen Myeloma)-Effekt unterdrückt.
2. Die Studie von Bruno, NEJM2007 zeigt einen Vorteil für die allogene Transplantation.  
Aber auch diese Studie hat Schwächen: die Konditionierung wird als suboptimal betrachtet, es besteht ein hoher Anteil an Geschwisterspendern und ein hoher Drop out.

Deshalb können auch diese beiden Studien die Frage nach dem endgültigen Stellenwert der allogenen Transplantation nicht klären.

Sabine Schock, März-April 2008

durchgesehen von Frau Dr. Ellen Wollmer, Marburg