

Jahrgang 30

Nummer 7/2008

Thalidomid (UP. Masche) 25

Thalidomid, das vor fast 50 Jahren wegen seiner Teratogenität in Verruf geraten ist, erlebt einen neuen Aufschwung. Beim multiplen Myelom gehört Thalidomid mittlerweile zu den Standardmedikamenten. Auch bei anderen Erkrankungen verspricht es in gewissen Fällen einen Nutzen, der allerdings dadurch relativiert wird, dass eine längerfristige Behandlung wegen Nebenwirkungen oft nicht möglich ist.

Übersicht

Thalidomid

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von Th. Hunziker, B. Michel, J. Passweg, R. Trüeb, R. von Moos

Mit Thalidomid bzw. Contergan® (einem seiner damaligen Markennamen) ist untrennbar die vermutlich schlimmste Arzneimittel-Katastrophe verbunden, die sich je ereignet hat. In den 1950er-Jahren erstmalig synthetisiert, errang Thalidomid rasche Popularität als Beruhigungs- und Schlafmittel, das kaum einen Hangover-Effekt hervorrief und sich über eine geringe Akuttoxizität auszeichnete, sowie als Antiemetikum, das zum Beispiel von schwangeren Frauen gegen morgendliche Übelkeit geschätzt wurde. Bald stellte sich jedoch heraus, dass Thalidomid *stark teratogen* wirkt, zu Gliedmassen-Defekten (Phokomelie u.a.) und Missbildungen anderer Organe führend. Man schätzt, dass weltweit über 10'000 Kinder mit Missbildungen geboren wurden, deren Mütter in der Schwangerschaft Thalidomid genommen hatten. Aus diesem Grund wurde Thalidomid anfangs der 1960er-Jahre vom Markt genommen. Nur wenig später wurde die Substanz wegen ihrer *entzündungshemmenden* und *immunmodulierenden* Eigenschaften «wiederentdeckt» und bietet sich unterdessen bei verschiedenen immunologischen und malignen Erkrankungen als Behandlungsmöglichkeit an.¹⁻³

Chemie/Pharmakologie

Thalidomid, ein Derivat der Glutaminsäure, hat eine ähnliche Struktur wie Barbiturate. Es existiert als Razemat, mit einer R-Form, welcher die sedativen, und einer S-Form, der die immunmodulierenden Effekte zugeschrieben werden. Unter physiologischen Bedingungen findet eine rasche gegenseitige Umwandlung der beiden Enantiomere statt. Der Wirkungsmechanismus von Thalidomid ist komplex und nicht vollständig enträtselt. Es hemmt die Synthese des

Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α), verändert die Produktion verschiedener Interleukine und beeinflusst weitere Entzündungsmediatoren. Zudem verlangsamt Thalidomid die Angiogenese, indem die Bildung von Wachstumsfaktoren («vascular endothelial growth factor» u.a.) gehemmt wird – was auch als Ursache der teratogenen Wirkung vermutet wird.

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Thalidomid wird der Plasmaspitzenpiegel nach 4 bis 5 Stunden erreicht. Infolge der geringen Löslichkeit im Gastrointestinaltrakt ist die Resorptionsrate so langsam, dass sie die Geschwindigkeit der Elimination bestimmt. Die biologische Verfügbarkeit ist nicht genau bekannt; man schätzt, dass sie für die R-Form nahezu 100% und für die S-Form 50% beträgt. Thalidomid wird grossenteils über eine nicht-enzymatische Hydrolyse abgebaut, die oberhalb eines pH-Wertes von 6 eintritt. In geringem Umfang findet auch eine CYP2C19-vermittelte Hydroxylierung statt, wobei die gebildeten Metaboliten möglicherweise zu spezifischen Wirkungen beitragen. Die Halbwertszeit liegt zwischen 5 und 7 Stunden. Eine Nieren- oder Leberinsuffizienz lässt keine wesentliche Veränderung der Elimination erwarten.⁴

Anwendungsgebiete

Die erste Indikation, mit der die Renaissance von Thalidomid ihren Anfang nahm, war das *Erythema nodosum leprosum* – eine bei medikamentös behandelter Lepra vorkommende Komplikation, bei der es zu einer generalisierten Immunkomplex-Ablagerung kommt und die unter anderem durch erythematöse subkutane Knoten und Allgemeinsymptome wie Fieber gekennzeichnet ist. Für die Behandlung des Erythema nodosum leprosum hat Thalidomid 1998 in den USA die Zulassung erhalten.

Unterdessen ist eine grosse Zahl klinischer Studien mit Thalidomid durchgeführt worden, die ein breites Spektrum immunologischer und onkologischer Krankheiten abdecken. Die Anwendungsgebiete, bei denen eine Therapie mit Thalidomid zur Diskussion steht, werden im Folgenden vorgestellt. Zusätzlich ist in der Tabelle 1 zusammengestellt, welchen Stellenwert Thalidomid bei der jeweiligen Krankheit einnimmt.

Dermatologische Erkrankungen

Thalidomid ist bei einer Vielfalt von dermatologischen Erkrankungen zum Einsatz gekommen,⁵ meistens dann, wenn die konventionellen Behandlungen nicht genügend gewirkt hatten und schwere Krankheitsverläufe bestanden. Dermatologische Leiden, bei denen Thalidomid gemäss kontrollierten Studien oder klinischer Erfahrung eine hohe Wirksamkeit zeigt, werden im Text kurz besprochen; solche, bei denen die Wirksamkeit weniger ausgeprägt ist, finden sich nur in der Tabelle. Nicht angeführt werden all diejenigen dermatologischen Krankheiten, bei denen ein möglicher Nutzen von Thalidomid höchstens in einzelnen Fällen beschrieben ist.

Für das *Erythema nodosum leprosum* ist Thalidomid die wirksamste Substanz, mit der sowohl eine rasche Linderung als auch eine langfristige Unterdrückung der Symptome erreicht werden kann. Wie ein paar kleinere kontrollierte Studien zeigten, verspricht Thalidomid eine Ansprechrate von über 90%.⁶

Bei *Morbus Behçet* wird Thalidomid gegen die oralen und genitalem Läsionen eingesetzt. Die Anwendung stützt sich aber mehrheitlich auf unkontrollierte Daten. In der einzigen kontrollierten Studie, die durchgeführt wurde, war das Resultat relativ bescheiden: ein komplettes Ansprechen – definiert als gänzlich und anhaltendes Verschwinden von oralen und genitalem Ulzera – erreichte man unter Thalidomid bei 11% der Behandelten (in der Placebogruppe bei 0%).⁷

Schleimhaut-Ulzerationen anderer Genese wie die *apthöse Stomatitis* vermag Thalidomid in ungefähr der Hälfte der Fälle zur Abheilung zu bringen. Eingesetzt wird es bei der Major-Form, die zum Beispiel bei einer HIV-Erkrankung vorkommen kann.⁵

Bei *kutanem Lupus erythematodes*, der sich gegenüber anderen Behandlungen (wie Chloroquin/Hydroxychloroquin, Kortikosteroide, Immunsuppressiva u.a.) als resistent zeigt, kann mit Thalidomid in einem hohen Prozentsatz eine Remission erreicht werden. Fallserien lassen eine Ansprechrate von über 85% erwarten. Gegen die viszerale Manifestationen eines *Lupus erythematodes* scheint Thalidomid weniger wirksam zu sein.⁸

Ebenso kann mit Thalidomid bei einer *Prurigo nodularis Hyde* sowie bei *aktinischer Prurigo* eine Linderung erzielt werden.

Ein therapierefraktärer *urämischer Pruritus* liess sich in einer kleinen Cross-over-Studie mit Thalidomid signifikant besser mildern als mit Placebo.⁹

Multiplles Myelom

Seit Ende der 1990er-Jahre wird Thalidomid Patienten und Patientinnen mit multiplm Myelom angeboten, die auf die bestehende Behandlung nicht mehr reagieren oder einen Rückfall erlitten haben. Eine Monotherapie mit Thalidomid führt in dieser Situation in knapp 30% der Fälle zu einer kompletten oder partiellen Remission (mindestens 50%-ige Abnahme der Paraprotein-Konzentration).¹⁰ Die Ansprechrate lässt sich erhöhen, indem man Thalidomid mit anderen Substanzen (z.B. Dexamethason) kombiniert.

Mittlerweile sind mehrere randomisierte Studien publiziert worden, gemäss denen Thalidomid auch bei der *Erstbehandlung* des multiplm Myeloms einen Vorteil bietet. Wenn man – bei jüngeren Leuten – eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellersatz vorsieht, wird eine *Induktionstherapie* durchgeführt, wofür lange Zeit auf Dexamethason oder die Dreier-

kombination Vincristin (Oncovin[®] u.a.), Doxorubicin (Adriablastin[®] u.a.) plus Dexamethason (VAD) zurückgegriffen wurde. Wie sich unterdessen gezeigt hat, lässt sich das Ergebnis der Induktionstherapie auf verschiedene Weise verbessern, beispielsweise indem man die Behandlung mit Thalidomid ergänzt (TD oder T-VAD)^{11,12} oder indem man Vincristin durch Thalidomid ersetzt (TAD statt VAD).¹³ In einer anderen Untersuchung wurde Thalidomid *während der gesamten Induktions-, Hochdosis- und Erhaltungsphase* eingesetzt, womit man die Ansprechrate erhöhen und das Rückfallrisiko senken konnte (ohne allerdings die Gesamtüberlebensrate zu verbessern).¹⁴ Als *Erhaltungstherapie nach einer Hochdosis-Chemotherapie* eingesetzt, erzielte man mit Thalidomid eine Erhöhung der 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um gut 10%.¹⁵ In einer weiteren Studie bildete man unter Personen, die eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten hatten, zwei Gruppen: die eine wurde einer zweiten Hochdosis-Chemotherapie zugeteilt («Tandemtransplantation»), die andere einer Thalidomid-Behandlung. In der Thalidomid-Gruppe ergab sich nach 3 Jahren eine signifikant höhere Überlebensrate.¹⁶

Älteren Leuten, bei denen die Hochdosis-Chemotherapie in der Regel ausser Betracht fällt, kann Thalidomid ebenfalls dienen. Verbunden mit der in dieser Alterskategorie üblichen Standardkombination von Melphalan (Alkeran[®]) und Prednison, führte Thalidomid in einer Studie zu einer signifikanten Erhöhung der progressions- und rückfallfreien 2-Jahres-Überlebensrate,¹⁷ in einer anderen zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 33 auf 52 Monate.¹⁸

Für die Behandlung des multiplm Myeloms steht mit *Lenalidomid* (Revlimid[®]) überdies ein Derivat von Thalidomid zur Verfügung. Diese Substanz wurde bislang vor allem bei Personen getestet, bei denen die Krankheit fortgeschritten war oder ein Rückfall aufgetreten war. In zwei placebokontrollierten Studien zeigte die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason in Bezug auf Tumorprogression und Überlebenschance eine signifikant bessere Wirkung als Dexamethason allein.^{19,20}

Andere hämatologische Erkrankungen

Für verschiedene andere hämatologische Neoplasien ist ebenfalls beschrieben, dass sie auf Thalidomid ansprechen und sich damit eine Remission erreichen lässt. Dazu gehören das myelodysplastische Syndrom, gewisse B-Zell-Lymphome wie *Morbus Waldenström* oder das Mantelzell-Lymphom, die Osteomyelofibrose, die Leichtketten-Amyloidose und die akute myeloische Leukämie. Bei diesen Erkrankungen scheint die Ansprechrate aber deutlich niedriger zu sein als beim multiplm Myelom; zudem stammen die Daten nicht von kontrollierten Studien, sondern lediglich von Fallserien.

Solide Tumoren

Da die Angiogenese als wichtiger Faktor beim Wachstum und bei der Metastasierung von soliden Tumoren wirkt, ist Thalidomid auch in diesem Gebiet untersucht worden. So konnte eine gewisse Aktivität bei Hirntumoren (Glioblastomen), Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, hepatozellulärem Karzinom, Melanom und Kaposi-Sarkom nachgewiesen werden.²¹ Es handelt sich indessen fast ausnahmslos um unkontrollierte Studien, so dass eine Behandlung mit Thalidomid als experimentell zu betrachten ist und nicht ausserhalb von Studien erfolgen sollte.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete von Thalidomid

Indikationen	Kontrollierte Studien	Unkontrollierte Studien oder Fallserien	Therapeutischer Stellenwert*
<i>Dermatologie</i>			
Erythema nodosum leprosum	x		I
Morbus Behçet (orale und genitale Läsionen)	x		II
Aphthen (inkl. HIV-assoziierte)	x		II
Kutaner Lupus erythematodes		x	II
Lymphozytäre Infiltration Typ Jessner-Kanof	x		II
Prurigo nodularis Hyde		x	II
Aktinische Prurigo		x	II
Urämischer Pruritus	x		II
Chronische «Graff-Versus-Host»-Krankheit	x		III
Skleromyxödem		x	III
Kutane Sarkoidose		x	III
Histiozytose		x	III
Erythema multiforme		x	III
Pyoderma gangraenosum		x	III
Lichen planus		x	III
<i>Hämatologie/Onkologie</i>			
Multiples Myelom	x		I
Andere Neoplasien		x	III
Anorexie/Kachexie		x	II
<i>Andere Gebiete</i>			
Rheumatologische Erkrankungen (rheumatoide Arthritis u.a.)		x	III
Entzündliche Darmerkrankungen		x	III

* Dieser therapeutische Stellenwert entspricht nicht den sonst verwendeten Evidenzgraden, sondern ist folgendermassen definiert:

- I = Thalidomid ist (ein) Mittel der ersten Wahl
 II = Thalidomid ist eine gut wirksame Behandlungsoption
 III = Thalidomid hat höchstens als Reservemittel Bedeutung, z.B. wenn andere Medikamente nicht wirken (Behandlung ist grossenteils als experimentell einzustufen)

Rheumatologische Erkrankungen

Es gibt Fallserien, in denen die Anwendung von Thalidomid bei *rheumatoider Arthritis* geprüft wurde. Die Behandelten berichteten mehrheitlich von einer Besserung, mussten aber vielfach Nebenwirkungen hinnehmen.

Zu anderen rheumatologischen Erkrankungen wie Morbus Bechterew oder Morbus Still existieren anekdotische Berichte, in denen ein positiver Effekt von Thalidomid geschildert wird.²²

Entzündliche Darmerkrankungen

Auch bei Patienten und Patientinnen mit entzündlichen Darmerkrankungen, vor allem mit *Morbus Crohn*, wurde beobachtet, dass Thalidomid zu einer Besserung beitragen kann, was sich in einer Abnahme der Krankheitsaktivität oder in einem verminderten Steroidgebrauch äussert.²³

Palliativbehandlung

Thalidomid kann bei einer *Anorexie* oder *Kachexie*, bedingt durch eine Krebs- oder HIV-Erkrankung, zu einer Zunahme des Appetits und Gewichts verhelfen. Auch andere Beschwerden wie Übelkeit oder Schlaflosigkeit liessen sich bei solchen Kranken abschwächen.^{1,2}

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Thalidomid sind Sedation, Verstopfung und Juckreiz. Zur behandlungslimitierenden Nebenwirkung entwickelt sich meistens die *periphere Neuropathie*, die sich mit Parästhesien, Gefühlsverlust oder Schmerzen äussert, von der kumulativen Dosis abhängt und nach mehrmonatiger Gabe einen namhaften Teil der Behandelten betrifft.²⁴ Weil die Neuropathie irreversibel sein kann, soll eine längerfristige Thalidomid-Behandlung neurologisch überwacht werden.

Bei Thalidomid wurden *Venenthrombosen* und *Lungenembolien* beobachtet. Gezeigt hat sich dies hauptsächlich bei Krebskranken, wenn Thalidomid zusammen mit anderen tumorhemmenden Substanzen verabreicht wurde; bei einer Kombinationsbehandlung von Thalidomid mit Dexamethason oder Zytostatika wird deshalb eine *Thromboembolieprophylaxe* mit einem oralen Antikoagulans oder niedermolekularen Heparin als praktisch obligat betrachtet.

Ferner können Hautausschläge, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Stimmungsveränderungen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Bradykardie, Hypotonie und Ödeme vorkommen. Als seltene Nebenwirkungen sind Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Leberschäden und Hypothyreose beschrieben.

Lenalidomid hat im Prinzip ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie Thalidomid (inklusive Teratogenität). Gewisse Nebenwirkungen wie Sedation, Obstipation oder Neuropathie treten offenbar weniger häufig, andere wie Myelosuppression indessen häufiger auf als bei Thalidomid.²⁵

Interaktionen

Bei Thalidomid ist in erster Linie an die Möglichkeit von pharmakodynamischen Interaktionen zu denken. So kann zusammen mit anderen Substanzen, die zu einer Sedation, Neuropathie oder Bradykardie führen, eine Verstärkung dieser Effekte hervorgerufen werden. Ausserdem wird davon abgeraten, für eine in Verbindung mit Thalidomid erforderliche Kontrazeption eine Östrogen-Gestagen-haltige Kombinationspille zu wählen, da von einem erhöhten Thromboserisiko auszugehen ist.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Thalidomid ist in der Schweiz – anders als in den USA und der EU – nach wie vor für keine Indikation offiziell zugelassen. Ausser für die Behandlung des multiplen Myeloms, der Indikation, für die Thalidomid in den EU-Ländern zugelassen ist (was von Swissmedic ersatzweise akzeptiert wird), braucht es für die Anwendung von Thalidomid eine Sonderbewilligung. Die gebräuchliche Dosis liegt je nach Indikation zwischen 50 und 400 mg/Tag, wobei wegen der sedierenden Wirkung eine einmalige Einnahme abends und eine einschleichende Dosierung empfohlen wird. Angesichts der ausgeprägten teratogenen Wirkung müssen sich alle Frauen, bei denen die Gebärfähigkeit nicht ausgeschlossen ist, zu einer strikten Kontrazeption oder sexuellen Abstinenz verpflichten. Weil Thalidomid vermutlich ins Sperma übertritt, ist bei Männern der Gebrauch von Kondomen obligatorisch. Stillenden Frauen soll man kein Thalidomid verordnen.

Der Preis für das in der EU zugelassene Thalidomide Pharmion[®] ist exorbitant – für eine Behandlung mit einer Tagesdosis von 200 mg ist in Deutschland mit Kosten von umgerechnet CHF 2650.- pro Monat zu rechnen. In der Schweiz kann Thalidomid mittels Magistralrezept verordnet werden; es gibt eine Firma, die (Spital-)Apotheken sowie Ärztinnen und Ärzte beliefern kann. So betragen die Kosten für die erwähnte Dosis nur CHF 444.- pro Monat. Lenalidomid (Revlimid[®]), das als Thalidomid-Derivat als Alternative im Raum steht, kostet mehr als das 20-fache.

Schlussfolgerungen

Es sind vor allem die positiven Ergebnisse beim multiplen Myelom, denen Thalidomid sein Revival verdankt. Doch auch bei etlichen anderen Erkrankungen zeigt Thalidomid mitunter eine beträchtliche Wirksamkeit. Unter den dermatologischen Leiden denkt man primär an die aphthösen Erkrankungen und die Hautmanifestationen des Lupus erythematoses, bei denen Thalidomid relativ gut dokumentierte Hilfe verheisst. Bei den nicht-malignen Erkrankungen fällt als Nachteil von Thalidomid ins Gewicht, dass die Behandlung oft wegen der Neuropathie oder anderer Nebenwirkungen abgebrochen werden muss und bei Absetzen von einer hohen Rückfallwahrscheinlichkeit auszugehen ist.

Auch die Teratogenität bleibt als bedeutsames Problem, und es ist alles zu unternehmen, dass sich keine Missbildungs-

fälle mehr ereignen. So ist Thalidomid bei nicht-malignen Erkrankungen nach wie vor eine Substanz, auf die man nur zurückgreifen sollte, wenn gravierende Verlaufsformen vorliegen, und in den meisten Fällen erst, wenn andere Behandlungen versagt haben.

Literatur

- 1 Matthews SJ, McCoy C. Clin Ther 2003; 25: 342-95
- 2 Franks ME et al. Lancet 2004; 363: 1802-11
- 3 von Moos R et al. Swiss Med Wkly 2003; 133: 77-87
- 4 Teo SK et al. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 311-27
- 5 Wu JJ et al. Br J Dermatol 2005; 153: 254-73
- 6 Teo SK et al. Microbes Infect 2002; 4: 1193-202
- 7 Hamuryudan V et al. Ann Intern Med 1998; 128: 443-50
- 8 Rosenbach M, Werth VP. Dermatol Ther 2007; 20: 175-86
- 9 Silva SR et al. Nephron 1994; 67: 270-3
- 10 Glasmacher A et al. Br J Haematol 2006; 132: 584-93
- 11 Rajkumar SV et al. J Clin Oncol 2006; 24: 431-6
- 12 Zervas K et al. Ann Oncol 2007; 18: 1369-75
- 13 Lokhorst HM et al. Haematologica 2008; 93: 124-7
- 14 Barlogie B et al. N Engl J Med 2006; 354: 1021-30
- 15 Attal M et al. Blood 2006; 108: 3289-94
- 16 Abdelkefi A et al. Blood 2008; 111: 1805-10
- 17 Palumbo A et al. Lancet 2006; 367: 825-31
- 18 Facon T et al. Lancet 2007; 370: 1209-18
- 19 Dimopoulos M et al. N Engl J Med 2007; 357: 2123-32
- 20 Weber DM et al. N Engl J Med 2007; 357: 2133-42
- 21 Eleutherakis-Papaiaikovou V et al. Ann Oncol 2004; 15: 1151-60
- 22 Ossandon A et al. Clin Exp Rheumatol 2002; 20: 709-18
- 23 Bousvaros A, Mueller B. Drugs 2001; 61: 777-87
- 24 Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiaikovou V. Am J Med 2004; 117: 508-15
- 25 Shah SR, Tran TM. Drugs 2007; 67: 1869-81

Review dieser Nummer:

- Prof. Dr. Th. Hunziker, Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, CH-3010 Bern
Prof. Dr. B. Michel, Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich
Prof. Dr. J. Passweg, Service d'hématologie, Hôpitaux Universitaires, CH-1211 Genève 14
Prof. Dr. R. Trüeb, Dermatologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich
Dr. R. von Moos, Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital Graubünden, CH-7000 Chur

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etsel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etsel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 30 (2008, 20 Nummern): 102 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2008 Infomed Wil. All rights reserved.