

DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Walter Thimme

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler, Walter Thimme
Mitarbeiter
Matthias Döring, Andreas Michalsen

Jahrgang 40
Nr. 12
Berlin
Dezember 2006

Wirksamkeit und Sicherheit von Thalidomid in der primären Therapie des multiplen Myeloms

Mit Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib (Velcade®) stehen inzwischen neue Wirkstoffe für die Behandlung des multiplen Myeloms (MM) zur Verfügung. Während der Proteasom-Inhibitor Bortezomib 2004 in Deutschland für die Behandlung des *refraktären oder rezidivierten* MM zugelassen wurde, ist Thalidomid bisher nur in Neuseeland, Australien, der Türkei und Israel für die Indikation refraktäres oder rezidiviertes MM, nicht jedoch von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen worden. Für Lenalidomid, einen chemischen Abkömmling des Thalidomids (1), wurde im März 2006 ein Zulassungsantrag bei der EMA für das Anwendungsgebiet *refraktäres oder rezidiviertes* MM gestellt. Wir werden in Kürze auf die klinischen Studien zur Behandlung des MM mit Bortezomib eingehen und möchten im Folgenden neue Studienergebnisse zur *primären* Therapie des MM mit Thalidomid vorstellen.

Erste Hinweise auf die Wirksamkeit von Thalidomid bei Patienten mit intensiv vorbehandeltem und progredientem MM ergab eine Phase-II-Studie aus den USA, in der knapp ein Drittel der 84 Patienten auf Thalidomid ansprach (2). Eine im Jahre 2005 veröffentlichte systematische Auswertung von insgesamt 42 unkontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 1629 Patienten (medianes Alter 62 Jahre) ergab ein Ansprechen auf eine Monotherapie mit Thalidomid bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MM von 29,4% und ein medianes Gesamtüberleben dieser Patienten von 14 Monaten (3). Ebenfalls unkontrollierte klinische Studien untersuchten die Wirksamkeit von Thalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. mit Dexamethason und Zytostatika, z.T. nach Hochdosis-Chemotherapie, gefolgt von autologer peripherer Blutstammzell-Transplantation (PBSCT). In diesen Studien wurden höhere Ansprechraten bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MM (45-57% bzw. 67-79%) als nach Monotherapie mit Thalidomid beobachtet (4). Diese Ergebnisse sprechen für synergistische Effekte der Kombination von Thalidomid mit Kortikosteroiden und/oder Zytostatika. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Verstopfung, Müdigkeit oder Schwäche, Somnolenz und Neuropathie traten in diesen Studien sehr häufig auf. Für die UAW Somnolenz und Neuropathie fand sich eine deutliche Dosisabhängigkeit, da sie signifikant häufiger bei einer Dosis > 200 mg/d auftraten (3).

Erste kleinere Studien mit 50 bzw. 68 Patienten zur Monotherapie mit Thalidomid bzw. Kombination von Thalidomid plus Dexamethason bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM ergaben eine gute Wirksamkeit von Thalidomid auch in der *primären* Therapie des MM (5, 6). Inzwischen sind auch randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit

Inhalt

Wirksamkeit und Sicherheit von Thalidomid in der primären Therapie des multiplen Myeloms	89
Einsparpotenziale bei Arzneimitteln durch Verschreiben von Generika und Vermeiden teurer Scheininnovationen	90
Ranibizumab, ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung der (feuchten) Makuladegeneration .	91
Vasopressinrezeptor-Antagonisten bei Vasopressin-vermittelter Hyponatriämie	92
Alendronat versus Alfacalcidol zur Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Rheumapatienten	93
Glitazone zur Diabetesprophylaxe bei verminderter Glukosetoleranz? Nein!	93
ACE-Hemmer scheinen die Ruptur von Aortenaneurysmen wirksamer zu verhüten als andere Antihypertensiva	94
Der Tyrosinkinasehemmer Sunitinib verursacht sehr häufig primäre Hypothyreosen	95
Leserbrief	
Depigoide in der spezifischen Immuntherapie	96

Dosisangaben ohne Gewähr!

und Verträglichkeit von Thalidomid in der primären Therapie des MM durchgeführt und publiziert worden.

In einer Studie der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wurde untersucht, ob die Kombination von Thalidomid mit Dexamethason das Ansprechen von Patienten mit *neu diagnostiziertem* MM gegenüber einer alleinigen Gabe von Dexamethason verbessert (7). Insgesamt 199 Patienten wurden nach Randomisierung im experimentellen Arm mit Thalidomid (200 mg/d) plus Dexamethason (40 mg/d an den Tagen 1-4, 9-12, und 17-20) oder nur mit Dexamethason (Dosierung wie im experimentellen Arm) behandelt. Im Rahmen der Studie waren vier Zyklen dieser Therapie alle vier Wochen vorgesehen, wobei eine Fortführung der Therapie nach vier Zyklen der Entscheidung der behandelnden Ärzte überlassen wurde. Primäre Endpunkte dieser Studien waren Ansprechen und Toxizität innerhalb von vier Monaten bzw. nach vier Zyklen mit Dexamethason ± Thalidomid. Das Ansprechen auf Thalidomid plus Dexamethason (63%, vorwiegend partielle Remissionen) war signifikant besser ($p = 0,0017$) als auf Dexamethason alleine (41%). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in beiden Therapiearmen 1,1 Monate. Die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen für eine anschließende hoch dosierte Chemotherapie, gefolgt von autologer PBSCT, war bei 90% der auswertbaren Patienten erfolgreich. Die Häufigkeit von \geq Grad-3-Toxizität in den ersten vier Monaten der Behandlung war im experimentellen Arm mit Thalidomid plus Dexamethason signifikant ($p < 0,001$) höher (67%) als im Arm mit

25.8
1375