

**Thalidomid–Monotherapie zur Behandlung des rezidierten
oder refraktären multiplen Myelomes:
Ein systematischer Review aus Studiendaten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Florian Hoffmann
aus Kirchen (Sieg)

2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Glasmacher
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Udo Bode

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.11.2007

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I –
Allgemeine Innere Medizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	8
1.1 Das multiple Myelom	8
1.2 Überblick über die Therapie des refraktären und rezidierten multiplen Myelomes .	9
1.2.1 Definition des refraktären und rezidierten multiplen Myelomes.....	9
1.2.2 Resistenzmechanismen beim multiplen Myelom.....	9
1.2.3 Therapie des refraktären und rezidierten multiplen Myelomes	12
1.2.3.1 Rezidiv nach konventioneller Chemotherapie.....	12
1.2.3.2 Rezidiv nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ...	12
1.2.3.3 Primär refraktäres multiples Myelom	13
1.2.3.4 Sekundär refraktäres multiples Myelom	13
1.3 Geschichte des Thalidomids	15
1.3.1 Die Contergan-Katastrophe	15
1.3.2 Wiedergeburt des Wirkstoffs Thalidomid	16
1.4 Thalidomid – die Substanz	16
1.4.1 Pharmakokinetik.....	16
1.4.2 Wirkungsmechanismus von Thalidomid beim multiplen Myelom	18
1.4.3 Unerwünschte Nebenwirkungen.....	19
1.5 Thalidomid zur Behandlung des multiplen Myelomes	20
1.6 Klinische Studien zur Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom	21
1.6.1 Phase II Studien.....	21
1.6.2 Randomisierte, kontrollierte Studien	22
1.7 Voraussetzungen für eine sichere Verabreichung und Zulassung von Thalidomid	23
1.8 Fragestellung	24
2. Methodik	26
2.1 Suchstrategie.....	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für klinische Studien	26

2.3 Patientenpopulation	27
2.4 Auswertungsprozess.....	27
2.5 Definition des Therapieansprechens	28
2.6 Toxizität	28
2.7 Statistische Auswertung.....	29
2.8 Rolle des Sponsors.....	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Auswahl der klinischen Studien.....	30
3.2 Charakteristika der klinischen Studien	32
3.3 Patienten.....	34
3.4 Wirksamkeit von Thalidomid	35
3.4.1 Remissionsrate.....	35
3.4.2 Ereignisfreies Überleben	39
3.4.3 Gesamtüberleben.....	39
3.5 Sensitivitätsanalysen	42
3.6 Dosis-Wirkung-Beziehung.....	44
3.7 Toxizität	47
3.8 Dosis-Toxizität-Beziehung.....	49
4. Diskussion	56
4.1 Remissionsrate.....	56
4.2 Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	57
4.3 Dosis-Wirkung-Beziehung.....	58
4.4 Toxizität	59
4.5 Dosis-Toxizität-Beziehung.....	61
4.6 Datenerhebung aus nicht-randomisierten Studien	62
4.6.1 Gründe für die Datenerhebung aus nicht-randomisierten Studien	62
4.6.2 Schwächen nicht-randomisierter Studien.....	64
4.7 Systematische Fehler (Bias) in systematischen Reviews.....	65
4.7.1 Selection bias.....	65
4.7.2 Publication bias	66

4.7.3 Reporting bias.....	68
4.7.4 Sonstige Fehlerquellen.....	69
4.8 Sensitivitätsanalysen.....	70
4.8.1 Gründe für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen.....	70
4.8.2 Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen.....	71
4.9 Thalidomid-Kombinationstherapie beim rezidierten und refraktären multiplen Myelom.....	72
4.10 Wirksamkeit von Thalidomid in randomisierten, kontrollierten Studien zur Firstline-Therapie des multiplen Myelomes.....	72
4.11 Bewertung der Wirksamkeit von Thalidomid.....	74
4.12 Therapieempfehlungen.....	75
4.12.1 Dosierung.....	75
4.12.2 Therapiedauer.....	75
4.13 Ausblick.....	76
5. Zusammenfassung.....	78
6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	79
7. Anhang.....	81
8. Literaturverzeichnis.....	91
9. Danksagung.....	108

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve)
CI	Konfidenzintervall
CR	komplette Remission
CTC	Common Toxicity Criteria
d	Tag
D	Dexamethason
Dex	Dexamethason
DNA	Desoxiribonucleid acid (Desoxiribonukleinsäure)
EBMT	European Group for Bone Marrow Transplantation
EFS	Ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Evaluation Agency
ENL	Erythema nodosum leprosum
FDA	Food and Drug Administration
HD	Hochdosis
HDT	Hochdosistherapie
HIV	Human immunodeficiency virus
i.d.R.	in der Regel
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LD	letale Dosis
log	logarithmische Skalierung
Ltd.	Limited
MDR	Multi Drug Resistance
mg	Milligramm
MP	Melphalan und Prednisolon
MPT	Melphalan, Prednisolon und Thalidomid
MR	minimale Remission
mRNA	Messenger Ribonucleid acid (Ribonukleinsäure)
n	Anzahl der Patienten mit Ansprechen auf die Therapie (CR+PR)

N	Gesamtzahl der Patienten
NF- κ B	nuclear factor- κ B
NK	natural killer
OS	Gesamtüberleben
P	P-Wert
PD	progressive disease
PR	partielle Remission
PRMP	Pharmion Risk Management Programm
R	Korrelationskoeffizient
SD	stable disease
SPSS	Statistical Product and Service Solution
SWOG	South West Oncology Group
Syn.	Synonym
SZT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
TD	Thalidomid und Dexamethason
TNF	Tumornekrosefaktor
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
VAD	Vincristin, Doxorubicin (Adriamycin) und Dexamethason
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Das multiple Myelom

Das multiple Myelom (Syn.: Plasmozytom, M. Kahler) ist eine maligne lymphoproliferative B-Zellerkrankung, die erstmals 1845 vom englischen Arzt William McIntyre beschrieben wurde (Kyle, 1998).

Als Folge der malignen Entartung akkumuliert ein Plasmazellklon, welcher sich i.d.R. bevorzugt im Knochenmark ansiedelt und ein monoklonales Immunglobulin bildet (Goldschmidt und Cremer, 2002).

Mit einer altersabhängigen Inzidenz von vier bis fünf Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr zählt das Plasmozytom in den Industriestaaten zu den 20 häufigsten Tumorerkrankungen (Gertz und Greipp, 2004; Goldschmidt et al., 2003).

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Diagnosestellung liegt zwischen 60 und 70 Jahren. Die Diagnose stützt sich auf die Trias aus Knochenmarkinfiltration durch maligne Plasmazellen, Nachweis von monoklonalem Immunglobulin (sog. Paraprotein) im Serum und osteolytische Knochenläsionen (Goldschmidt und Cremer, 2002).

Trotz Prüfung verschiedenster Polychemotherapien in der Vergangenheit konnten nur geringe Fortschritte in der Entwicklung effektiver Behandlungsregime zur Verbesserung der Prognose gemacht werden. Erst die vor ca. 15 Jahren eingeführte Hochdosistherapie (HDT) mit anschließender autologer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (SZT) erhöhte die Rate kompletter Remissionen und verlängerte die Remissionsdauer sowie die Überlebenszeit (Attal et al., 1996). Die Gesamtüberlebenszeit beträgt für symptomatische Patienten durchschnittlich drei bis fünf Jahre (Bartlett et al., 2004).

Abgesehen von Einzelfällen erleiden bislang alle Patienten Rezidive der Erkrankung und es stehen nur unbefriedigende Rettungstherapien zur Verfügung. Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen kann aufgrund des graft-versus-myeloma-Effektes die Rezidivrate zwar signifikant senken (Mehta und Singhal, 1998), ist jedoch derzeit noch experimentell und mit einer transplantationsassoziierten Letalität von 20-50% verbunden (Gahrton, 1999; Huff et al., 2003; Le Blanc et al., 2001).

Das multiple Myelom muss daher trotz bestehender Behandlungsmöglichkeiten als nicht heilbare Erkrankung betrachtet werden und ist für zwei Prozent aller Krebssterbefälle verantwortlich (Jemal et al., 2004).

1.2 Überblick über die Therapie des refraktären und rezidierten multiplen Myelomes

1.2.1 Definition des refraktären und rezidierten multiplen Myelomes

Beim refraktären multiplen Myelom sollten primär refraktäre und sekundär refraktäre Krankheitsverläufe unterschieden werden.

Zu den primär refraktären Patienten gehören diejenigen, die kein Ansprechen bzw. einen Progress der Erkrankung unter der Induktionstherapie zeigen. Die sekundär refraktären Patienten sprechen nicht auf die Therapie im Rezidiv an (Blade und Esteve, 2000).

Bezüglich der Rezidive wird zwischen Frührezidiv (< 6 Monate nach Ende der primären Chemotherapie) und dem mit einer schlechteren Prognose verbundenen Spätrezidiv (> 6 Monate nach Ende der primären Chemotherapie) unterschieden (Blade et al., 1998). Das alleinige Auftreten eines Rezidivs ist kein Hinweis auf eine refraktäre Erkrankung.

1.2.2 Resistenzmechanismen beim multiplen Myelom

Bedauerlicherweise kommt es bei fast allen Patienten unter der Chemotherapie zu einem Krankheitsprogress. Nach fünf Jahren befinden sich nur noch etwa 20% der Patienten in einer anhaltenden Remission (Alexanian und Dimopoulos, 1994). Diese Tatsache beweist, dass maligne Zellen mit proliferativer Kapazität der Therapie standhalten. Es ist davon auszugehen, dass dabei verschiedene Mechanismen der Zytostatika-Resistenz eine Rolle spielen, deren Entstehung durch die Exposition gegenüber Chemotherapeutika gefördert wird (Sonneveld et al., 1997).

Somit stellt die Entwicklung von Resistenzmechanismen in der Therapie des multiplen Myelomes ein bedeutsames Hindernis mit zunehmender klinischer Relevanz dar (Dalton und Salmon, 1992). Im Folgenden werden aus der Vielzahl von Mechanismen die wichtigsten in Kürze erläutert und in Abbildung 1 grafisch dargestellt:

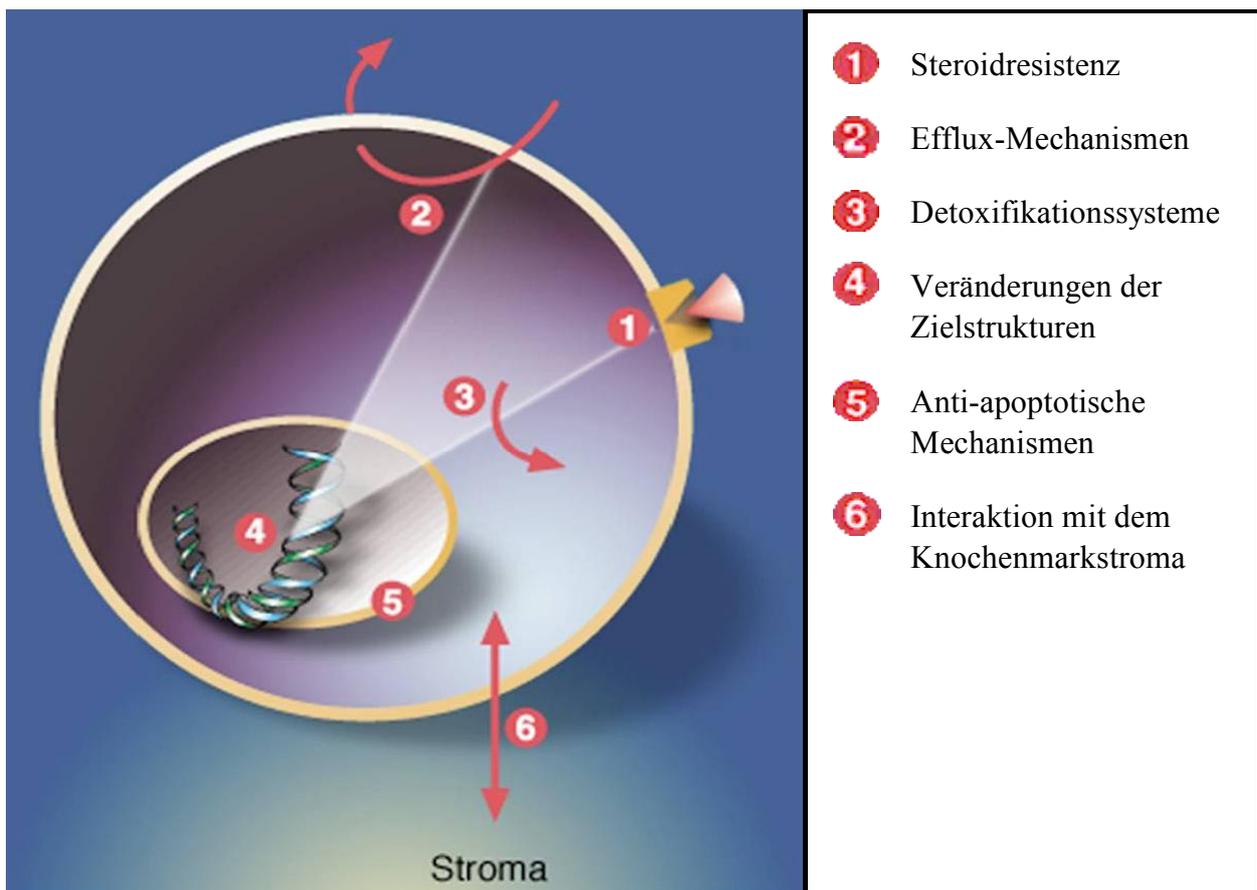


Abbildung 1: Resistenzmechanismen der malignen Myelomzellen

Quelle: Modifizierte Darstellung nach Gieseler und Nuessler (1998).

Es wird vermutet, dass gegen Steroide, wie z.B. Dexamethason, Resistenzen durch Hemmung der steroidinduzierten Apoptose der Myelomzellen auftreten, deren Mechanismen jedoch noch nicht vollständig geklärt sind (Kofler et al., 2003; Moalli et al., 1992).

Durch Efflux-Mechanismen kommt es zu einer starken Senkung der intrazellulären Konzentration der Substanz, die nicht mehr ausreicht um die Zelle zu schädigen. Beim multiplen Myelom wurde diesbezüglich die Expression des Multi Drug Resistance Gens 1 (MDR1) am umfassendsten untersucht. MDR 1 codiert für das p170-Glykoprotein, ein Membranprotein, das ATP-abhängige Zytostatika, wie Vinca-Alkaloide und Anthrazykline, aus der Zelle herausschleusen kann (Nooter und Stoter, 1996).

Mit Hilfe von Detoxifikationssystemen, wie z.B. der Gluthation-S-Transferase, werden Zytostatika unwirksam gemacht. So wird u. a. Melphalan mit Glutathion konjugiert und somit entgiftet (Gupta et al., 1989).

Die Veränderungen der Zielstrukturen von Zytostatika führen ebenfalls zur Resistenzbildung. Angriffspunkt der Anthrazykline, wie z.B. Doxorubicin, ist die Topoisomerase II, ein nukleäres Enzym, welches die DNA bei der Replikation entwindet. Durch eine Senkung der Topoisomerasen-Expression nimmt die Anfälligkeit der Zelle gegenüber den Antazyklinen ab (Friche et al., 1991). Ein anderes Beispiel ist die Strukturveränderung der Zell-Tubuline, an denen die Vinca-Alkaloide, wie z.B. Vincristin, binden (Brewer und Warr, 1987).

Resistenzen durch anti-apoptotische Mechanismen, wie z.B. Fas-/Fas-Liganden oder p53-Veränderungen, treten ein, wenn Zytostatika bereits eine DNA-Schädigung der Myelomzelle verursacht haben. Die Folge ist die Verhinderung des Zelluntergangs trotz Wirkung eines Zytostatikums (Landowski et al., 1997).

Aber auch durch Interaktion der Plasmazellen mit dem Knochenmarkstroma können Resistenzen bedingt sein (Damiano et al., 1999). Diese Wechselwirkungen führen u.a. zur Freisetzung von wichtigen Wachstumsfaktoren der Myelomzellen, wie dem Interleukin-6 (IL-6) (Klein et al., 1990) (vgl. Kapitel 1.4.2).

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die Zellen beim multiplen Myelom eine lange Generationszeit und eine geringe Wachstumsfraktion von nur etwa vier Prozent aufweisen. Hierin besteht ebenfalls ein wichtiger Resistenzfaktor der zytotoxischen Therapie (Drewinko et al., 1981).

Es wird versucht, die erworbene Zytostatika-Resistenz mit Hilfe sog. "Chemo-Sensitizer" zu überwinden. Beispiele sind Verapamil und Cyclosporin A, die zu einer Blockade des Transportproteins p-Glykoprotein führen. In klinischen Studien konnte jedoch bislang kein positiver Effekt auf die Remissionsrate und Gesamtüberlebenszeit gezeigt werden (Dalton et al., 1995; Sonneveld et al., 2001).

Aufgrund der Vielzahl gleichzeitig wirksamer Resistenzmechanismen, wird es kaum ausreichen, eine einzige Form der Resistenz zu überwinden, um die Sensitivität gegenüber einer Chemotherapie wiederherzustellen.

1.2.3 Therapie des refraktären und rezidierten multiplen Myelomes

In Abhängigkeit von der klinischen Situation steht eine Vielzahl von Ansätzen zur Therapie des rezidierten oder refraktären multiplen Myelomes zur Verfügung.

1.2.3.1 Rezidiv nach konventioneller Chemotherapie

Patienten, die auf die initiale Behandlung ansprechen und bei denen es nach Beendigung der Induktionstherapie zu einem Rezidiv kommt, haben eine gute Prognose. Die Wiederaufnahme derselben Therapie führt bei der Mehrheit zu einer erneuten Remission. Allerdings kommt es durch Resistenzentwicklung der Myelomzellen mit jedem Rezidiv zu einer signifikanten Verkürzung der Remissionsdauer (Belch et al., 1988; Blade und Esteve, 2000; Paccagnella et al., 1991). Deshalb sollte bei Patienten mit ansprechendem Rezidiv, wenn möglich, immer eine Hochdosistherapie (HDT) mit anschließender Stammzelltransplantation (SZT) in Erwägung gezogen werden (Blade und Esteve, 2000).

1.2.3.2 Rezidiv nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Rezidive nach HDT mit autologer SZT sprechen auf konventionelle Therapie oft nur schlecht an. Die HDT wird bei entsprechender Konstitution des Patienten gegenwärtig zunehmend als Teil der Induktionstherapie durchgeführt. Die Remissionsdauer beträgt im Median 24-36 Monate (Attal et al., 1996; Child et al., 2003; Femand et al., 1998).

Nach einer Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten ist eine erneute HDT mit nachfolgender autologer SZT möglich. Nach einem Rezidiv in den ersten 12 Monaten nach Transplantation benötigen die Patienten eine sog. Salvage-Therapie. Hierunter versteht man Rettungstherapien, die zur Anwendung kommen, wenn die bekannten Therapieempfehlungen ausgeschöpft sind und oft keine weiteren eindeutigen Empfehlungen vorliegen.

1.2.3.3 Primär refraktäres multiples Myelom

Die optimale Behandlungsmethode des primär refraktären Myelomes bleibt aufgrund fehlender Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien leider unklar. Es ist wahrscheinlich, dass diese Untergruppe von Patienten mit multiplem Myelom am meisten von einer HDT mit SZT profitiert (Alexanian und Dimopoulos, 1994). Dabei ist es entscheidend, primär refraktäre Patienten frühzeitig zu erkennen um die Entstehung resistenter Subklone zu verhindern (Blade und Esteve, 2000).

1.2.3.4 Sekundär refraktäres multiples Myelom

Für die Behandlung des sekundär refraktären multiplen Myelomes steht eine Vielzahl von Einzelsubstanzen und Kombinationstherapien zur Verfügung, die sich zum Teil noch im experimentellen Stadium befinden. Wegen der niedrigen Remissionsraten nach einer Salvage-Therapie und der kurzen Dauer des klinischen Ansprechens lieferte die Therapie bislang allerdings weitestgehend enttäuschende Ergebnisse.

Eine seit 1984 weit verbreitete Standardtherapie für das rezidierte und refraktäre multiple Myelom ist die Therapie mit Vincristin, Doxorubicin (Adriamycin) und Dexamethason (VAD). Hiermit wurden bei Patienten mit Resistenz gegen Melphalan die höchsten Ansprechraten erreicht (Barlogie et al., 1984).

Hochdosierte Glukokortikoide, insbesondere Dexamethason, können auch als Monotherapie eine gute und schnelle Reduktion der Tumormasse induzieren. In den Auswertungen von Alexanian et al. (1986; 1992) waren die Remissionsraten bei refraktären Patienten für die Dexamethason-Monotherapie bzw. die historische VAD-Therapiegruppe mit 27% bzw. 32% vergleichbar. VAD erzielt somit zwar etwas höhere Ansprechraten, Dexamethason kann jedoch für den Großteil des therapeutischen Effektes der VAD-Therapie verantwortlich gemacht werden.

Die ersten Studien zur HDT mit autologer SZT beim multiplen Myelom wurden an Patienten mit sekundär refraktärer Erkrankung durchgeführt. Obwohl die Remissionsraten mit 50-85% recht hoch waren, konnte nur ein kurzes ereignisfreies Überleben (4-6 Monate) und Gesamtüberleben (4-15 Monate) erreicht werden (Barlogie et al., 1986; 1987; Dimopoulos et al., 1993). Auch wenn im Rahmen der SWOG-Studie (South West Oncology Group) etwas bessere Resultate erzielt

werden konnten, scheinen Patienten mit sekundär refraktärem Myelom keine geeigneten Kandidaten für eine Hochdosistherapie zu sein (Vesole et al., 1999).

Mittlerweile stehen zusätzlich einige neue Wirkstoffe zur Behandlung des multiplen Myelomes zur Verfügung, die teilweise viel versprechende Ergebnisse liefern konnten:

Bortezomib (Velcade[®], früher PS-341) ist ein inzwischen für die Behandlung des sekundär refraktären multiplen Myelomes zugelassener Proteosomen-Hemmer. In einer großen Phase II Studie (SUMMIT) wurde eine Ansprechrates von 27% (PR+CR) bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung erreicht (Richardson et al., 2003). Bestätigung fanden diese Ergebnisse im Rahmen einer weiteren Phase II Studie (CREST) und einer weltweiten randomisierten Phase III Studie (APEX; Bortezomib vs. Dexamethason) mit Ansprechrates von 30-38% (CR+PR) (Jagannath et al., 2004; Richardson et al., 2005b). Die Patienten im Dexamethason-Arm der APEX-Studie, konnten im Vergleich nur eine signifikant geringere Ansprechrates von 18% erreichen.

Mit Lenalidomid (CC-5013, Revlimid[®]) steht ein weiterer hoffnungsvoller neuer Wirkstoff zur Verfügung. Das potente Thalidomid-Analogon mit einem vom Muttermolekül abweichenden Toxizitätsprofil erzielte bei Patienten mit weit fortgeschrittenem rezidiviertem und refraktärem Myelom Remissionsraten (CR+PR) von 17-25% (Richardson et al., 2005a; Richardson et al., 2006).

Thalidomid zeigte im Rahmen der ersten durchgeführten Phase II Studien bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom Ansprechrates von 32% (s. Kapitel 1.6). Inzwischen wurden noch höhere Remissionsraten nach Kombinationstherapie mit Thalidomid und Dexamethason (TD) (Dimopoulos et al., 2001; Palumbo et al., 2001) sowie durch Zugabe eines oder mehrerer Chemotherapeutika zu dieser Kombination erreicht (Dimopoulos et al., 2004; Kropff et al., 2003; Moehler et al., 2001).

Seit der Einführung der Melphalan-HDT mit anschließender autologer SZT stellt die Anwendung von Thalidomid nach Ansicht von Experten den bedeutendsten Fortschritt in der Behandlung des multiplen Myelomes dar (Cavenagh und Oakervee, 2003).

1.3 Geschichte des Thalidomids

1.3.1 Die Contergan-Katastrophe

Die deutsche Firma Chemie Grünenthal führte den 1954 erstmals synthetisierten Arzneistoff Thalidomid (Kunz, 1956) am 01. Oktober 1957 als Schlafmittel und Antiemetikum bei morgendlicher Schwangerschaftsübelkeit bundesweit in den Handel ein (Kirk, 1999; Lenz, 1988). Unter seinem damaligen Markennamen Contergan[®] bewirkte es den ersten großen Pharmaskandal in Deutschland.

Aufgrund der offenbar nicht vorhandenen Nebenwirkungen bei menschlichen Probanden und dem Fehlen einer medianen letalen Dosis (LD50) im Tierversuch wurde Thalidomid im Vergleich zu anderen Beruhigungsmitteln als grundsätzlich sicher angesehen (Eriksson et al., 2001; Rajkumar, 2004). In der vierjährigen Vertriebsphase nahmen schätzungsweise fünf Millionen Verbraucher in mehr als 40 Ländern thalidomidhaltige Medikamente ein (Kirk, 1999; Rajkumar, 2004).

Nachdem die beiden Ärzte William McBride (1961) in Australien und Widukind Lenz (1962) in Deutschland unabhängig voneinander eindeutig den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Thalidomid und dem Auftreten schwerwiegender Teratogenität belegen konnten, wurden Ende 1961 Thalidomid-haltige Medikamente wieder vom Markt genommen (Kirk, 1999). Die Einnahme des Präparates von Frauen in einer bestimmten Phase der Schwangerschaft führte zu einer hohen Rate fetaler Fehlbildungen der Extremitäten (sog. Phokomelie) und der inneren Organe (Rajkumar, 2004). Etwa 40 % der betroffenen Säuglinge starben während ihres ersten Lebensjahres (Lenz, 1988; 1992).

Leider kam die Rücknahme des Präparates zu spät, um weltweit die Geburt von 8.000 bis 12.000 Kindern mit verschiedenen Entwicklungsfehlbildungen zu verhindern (Bartlett et al., 2004; Cool und Herrington, 2002; Rajkumar, 2004).

1.3.2 Wiedergeburt des Wirkstoffs Thalidomid

Thalidomid wurde jedoch nicht für immer verbannt und verschwand trotz seiner tragischen Vergangenheit und der fehlenden Zulassung niemals vollständig aus der praktischen Medizin. Es wurde nur noch für wenige ausgewählte Indikationen und unter strengen Auflagen verfügbar.

Im Jahre 1965 berichtete Jacob Sheskin, ein israelischer Arzt, nach einer zufälligen Entdeckung über die Wirksamkeit von Thalidomid beim Erythema nodosum leprosum (ENL) (Sheskin, 1965) und gab damit den Anstoß für eine große randomisierte Studie der World Health Organisation (WHO), die seine Ergebnisse bestätigte (Iyer et al., 1971). Thalidomid wurde schnell zu einem der wirkungsvollsten Arzneistoffe in der Behandlung des ENL (Rajkumar, 2004).

In der Folgezeit wurde Thalidomid erfolgreich als immunmodulatorischer und entzündungshemmender Wirkstoff für die Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (Gutierrez-Rodriguez, 1984), den Hautläsionen bei systemischem Lupus erythematoses (Atra und Sato, 1993), dem Behçet Syndrom (Mascaro et al., 1979) sowie als effektive Behandlung bei der Graft versus Host-Reaktion nach allogener Knochenmarkstransplantation eingesetzt (Lim et al., 1988; Saurat et al., 1988).

Schnell wurde Thalidomid auch bei verschiedensten unbehandelbaren Krankheitsbildern, wie u.a. den Mundschleimhaut-Ulzerationen (Youle et al., 1989) und dem Wasting Syndrome bei HIV-Infektion (Reyes-Teran et al., 1996), sowie zahlreichen soliden und hämatologischen Krebserkrankungen getestet und konnte zum Teil bemerkenswerte Wirksamkeit zeigen.

1.4 Thalidomid – die Substanz

1.4.1 Pharmakokinetik

Thalidomid (N- α -Phthalimidoglutarimid) besitzt ein chirales Zentrum und wird klinisch als Racemat von S(-)- und R(+)- Thalidomid verwendet (Dimopoulos et al., 2003; Teo et al., 2004). Chemische Verbindungen bestehen in der Natur meist aus Enantiomeren, wobei im Allgemeinen nur eine der Formen physiologisch aktiv ist (Bartlett et al., 2004). Im Falle von Thalidomid scheint die S(-)-Form für den teratogenen Effekt mit Auftreten fetaler Entwicklungsstörungen

verantwortlich zu sein, wohingegen die R(+)-Form mit der sedierenden Wirkung verbunden ist (Hoglund et al., 1998; Stirling, 2000).

Im Rahmen der klinischen Anwendung von Thalidomid kam dieser Tatsache ein besonderes Interesse zu, da man davon ausging, durch den Einsatz der reinen R(+)-Form einen sicheren Arzneistoff bereitstellen zu können, der imstande gewesen wäre, die tragische Vergangenheit des Thalidomids zu verhindern (Bartlett et al., 2004). Allerdings kommt es nach oraler bzw. intravenöser Applikation nur eines der beiden Enantiomere zu einer schnellen Umwandlung zwischen den beiden Formen, weshalb die Isolierung des R(+)-Thalidomids keine wirksame Alternative darstellt (Eriksson et al., 2001).

Für die klinische Anwendung steht das rac-Thalidomid lediglich in Kapsel- oder Tablettenform zur Verfügung (Eriksson et al., 2001), da aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit eine intravenöse Applikation nicht möglich ist (Dimopoulos et al., 2003).

Das Arzneimittel wird *in vivo* nahezu ausschließlich durch spontane nicht-enzymatische Hydrolyse (Eriksson et al., 1992; Huupponen und Pyykko, 1995) in zwölf Hydrolyseprodukte umgewandelt (Schumacher et al., 1965) und anschließend schnell über den Urin eliminiert bzw. nicht absorbierte Bestandteile mit dem Faeces ausgeschieden (Richardson et al., 2002). Hepatischer Metabolismus und renale Exkretion spielen nur eine sehr geringe Rolle (Chen et al., 1989; Teo et al., 2000). Deshalb ist davon auszugehen, dass es bei Applikation moderater Dosen trotz des Fehlens beweisender pharmakokinetischer Daten, zu keinen unerwarteten Komplikationen bei Patienten mit renaler oder hepatischer Dysfunktion kommt (Eriksson et al., 2000; Teo et al., 2004).

Der genaue Verlauf und Charakter des Thalidomid-Metabolismus beim Menschen ist bis heute nicht bekannt (Cool und Herrington, 2002). Pharmakokinetische Daten sind bislang nur unzureichend bestimmt und scheinen interindividuell sehr variabel zu sein (Dimopoulos et al., 2003).

Die gastrointestinale Absorption scheint mit einer Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{\max}) von durchschnittlich ca. vier Stunden und einer maximalen Plasmakonzentration (C_{\max}) von ca. 1-2 $\mu\text{g/ml}$ langsam und eher schlecht zu sein (Eriksson et al., 2000; Figg et al., 1999; Teo et

al., 2004). Thalidomid verteilt sich in den meisten Geweben und Organen und zeigt eine hohe Plasmaproteinbindung (Cool und Herrington, 2002; Eriksson et al., 2000).

Studien an Patienten mit Prostatakrebs zeigten, dass sich sowohl das Verteilungsvolumen als auch die Halbwertszeit bei hohen Dosierungen (1200 mg/d) signifikant gegenüber niedrigen Dosierungen (200 mg/d) erhöhen (Figg et al., 1999). Die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve) von Thalidomid nimmt im Bereich von 50 bis 400 mg proportional zur verabreichten Dosis zu. Die schlechte Wasserlöslichkeit des Thalidomids ist wahrscheinlich die Ursache dafür, dass C_{\max} nicht vollständig proportional zur Dosis ist und t_{\max} mit steigender Dosis zunimmt (Teo et al., 2001).

1.4.2 Wirkungsmechanismus von Thalidomid beim multiplen Myelom

Die Wirkung von Thalidomid beim multiplen Myelom beruht nicht, wie zunächst vermutet wurde, ausschließlich auf einer Hemmung der Angiogenese (D'Amato et al., 1994) durch Inhibition angiogenetischer Zytokine (Neben et al., 2001). Vielmehr haben inzwischen eine Serie von in vitro Untersuchungen gezeigt, dass verschiedenste Wirkungsmechanismen von Thalidomid und seinen Metaboliten zu dessen Wirksamkeit beim multiplen Myelom beitragen.

So bewirkt die durch freie Radikale vermittelte oxidative DNA-Schädigung eine direkte Hemmung von Tumor- und Knochenmarkstromazellen (Parman et al., 1999). Außerdem führt Thalidomid sogar in resistenten Myelomzellen zu einer direkten Auslösung der Apoptose (Hideshima et al., 2000).

Der Eingriff in die gegenseitig stimulierende Interaktion zwischen den Myelomzellen und den Knochenmarkstromazellen durch Modulation von Adhäsionsmolekülen beeinflusst ebenfalls das Tumorwachstum (Geitz et al., 1996). Dabei hemmt Thalidomid die Bindung des nuclear factor- κ B (NF- κ B) an die DNA und verhindert somit die Transkriptionsaktivierung der für Adhäsionsmoleküle codierenden Gene (Keifer et al., 2001).

Zusätzlich kommt es durch Hemmung des NF- κ B auch indirekt zu einer Regulation der Tumorzellproliferation. Zum Einen wird Interleukin 6 (IL-6), ein Wachstumsfaktor der Myelomzellen und Apoptose-Hemmer (Klein et al., 1990), durch die abnehmende Transkription des IL-6-Gens

vermindert (Schey, 2002). Zum Anderen kommt es durch Senkung der Expression antiapoptotischer Proteine (c-IAP-1 und c-IAP-2) indirekt zu einer Steigerung der Apoptose (Mitsiades et al., 2002).

Des Weiteren führt Thalidomid zu einer Modulation der normalen entzündungsbedingten Zytokinproduktion im Knochenmark. So greift es u.a. durch eine destabilisierende Wirkung auf die mRNA des Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) in dessen Produktion ein (Moreira et al., 1993; Sampaio et al., 1991; Turk et al., 1996).

Schließlich besitzt Thalidomid einen durch IL-2 und Interferon gamma (IFN- γ) vermittelten, stimulatorischen Effekt auf die CD8+ T-Zellen (Haslett et al., 1998) und natural killer (NK)-Zellen. Diese Immunmodulation führt zu einer indirekten Hemmung der Myelom- und Stromazellen (Davies et al., 2001).

Trotz dieser inzwischen gewonnenen Erkenntnisse bleibt der exakte Wirkungsmechanismus von Thalidomid beim multiplen Myelom aber weiterhin unklar.

1.4.3 Unerwünschte Nebenwirkungen

Neben der gut dokumentierten Teratogenität weist Thalidomid weitere häufig auftretende Nebenwirkungen auf. Diese werden vom Großteil der Patienten jedoch toleriert, da sie meist nur in mittlerer Stärke auftreten und gewöhnlich gut auf eine Dosisreduktion ansprechen (Cavenagh und Oakervee, 2003; Ghobrial und Rajkumar, 2003).

Da Thalidomid als Sedativum auf den Markt gebracht wurde, muss entsprechend gehäuft mit dieser Nebenwirkung gerechnet werden. Die Einnahme des Medikaments am Abend minimiert die hierdurch entstehende Einschränkung (Dimopoulos et al., 2003).

Außerdem kann es insbesondere nach längerer Verabreichung und bei Patienten mit vorbestehender Neuropathie zu einer peripheren Neuropathie führen, die irreversibel sein kann (Wulff et al., 1985).

Für Patienten, die mit Kombinationen von Thalidomid und Dexamethason oder anderen Chemotherapeutika behandelt werden, besteht ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse, dessen Höhe bei verschiedenen Patientengruppen und Therapieprotokollen unterschiedlich ist (Cavenagh und Oakervee, 2003).

Darüber hinaus kann es zu Obstipation und dermatologischen Nebenwirkungen, wie Hautausschlag und Juckreiz, Bradykardien unklarer Genese, Schwindel, Tremor, Stimmungsveränderungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, sowie in seltenen Fällen zu Neutropenien kommen (Cavenagh und Oakervee, 2003; Dimopoulos et al., 2003; Singhal et al., 1999).

Durch diese Nebenwirkungen wird der Einsatz des Medikamentes in höheren Dosierungen begrenzt. Große Vorteile bietet jedoch die äußerst geringe Knochenmarktoxizität von Thalidomid. So können Myelompatienten, bei denen die Blutbildung durch die Erkrankung und die zytostatische Vortherapie deutlich eingeschränkt ist, behandelt werden, ohne dass es zu einer Reduktion der Knochenmarkreserve zu Ungunsten späterer Therapieoptionen kommt (Glasmacher und Naumann, 2005).

Eine Kontraindikation für den Einsatz von Thalidomid besteht für Schwangere, stillende Mütter, sexuell aktive Frauen und Männer, die keine geeigneten Verhütungsmaßnahmen einhalten können oder wollen und für Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Thalidomid (Verschreibungsinformation zu Thalidomid Pharmion, Compassionate Use, Version 2, 6. Juni 2003).

1.5 Thalidomid zur Behandlung des multiplen Myelomes

Bereits in den 60er Jahren begannen Forscher die antikanzerogene Wirkung von Thalidomid zu prüfen. Infolge der beginnenden Katastrophe und der zum Teil negativ ausfallenden Ergebnisse wurden diese Untersuchungen allerdings schnell wieder eingestellt (Grabstald und Golbey, 1965; Olson et al., 1965).

In der Tumorthherapie kommt der Hemmung der Angiogenese aber von jeher ein beträchtliches Interesse zu. Sie hat eine große Bedeutung für die Progression solider Tumoren und führt beim multiplen Myelom zur Versorgung der proliferierenden malignen Plasmazellen durch Hyper-

vaskularisation des Knochenmarks (Vacca et al., 1999). Im Jahr 1994 wurde erstmals die antiangiogene Wirkung von Thalidomid erkannt und tierexperimentell nachgewiesen (D'Amato et al., 1994).

Die Umsetzung dieses Angiogenese-hemmenden Effektes in der Tumorthherapie erfolgte jedoch eher zufällig. Bei einem Patienten mit multiplem Myelom, der auf die Behandlung mit verschiedenen Chemotherapeutika kein Ansprechen mehr zeigte, wurde Thalidomid von Prof. Bart Barlogie im Jahr 1997 erstmals eingesetzt. Eine Angehörige des Patienten hatte während einer schwierigen Krankheitsphase über Thalidomid gelesen und Prof. Barlogie gebeten, eine Therapie mit Thalidomid zu versuchen. Bereits nach wenigen Wochen bildete sich die Erkrankung zurück. Nachdem sich dieser Effekt bei drei weiteren Myelompatienten bestätigte, begann Prof. Barlogie in Little Rock, Arkansas (USA), eine erste Therapiestudie (Singhal et al., 1999) (s. Kapitel 1.6.1).

Bis heute haben seit der Wiedergeburt des Thalidomids weltweit über 100.000 Patienten diesen Wirkstoff eingenommen – der Großteil von ihnen sind Patienten mit multiplem Myelom (Habeck, 2003).

1.6 Klinische Studien zur Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom

1.6.1 Phase II Studien

Infolge der besonderen Vorgeschichte des Thalidomids wurde die Anwendung bei Patienten mit multiplem Myelom nicht nach einem klassischen strategischen Plan des Herstellers erprobt (“top-down“), sondern die eindrucksvolle Wirksamkeit konnte vielmehr durch die klinische Erfahrung nachgewiesen werden (“bottom-up“).

Dies führte dazu, dass Singhal et al. (1999) von der Universität von Arkansas in einer einen Meilenstein darstellenden, großen Phase II Pilotstudie über den Einsatz von Thalidomid beim multiplen Myelom berichteten. Sie behandelten 84 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung mit einer Anfangsdosis von 200 mg/d. Eine Dosissteigerung von 200 mg/d nach jeweils zwei Wochen wurde, soweit von den Patienten toleriert, bis zu einer Maximaldosis von 800 mg/d durchgeführt. Bei 32% der Patienten wurde eine Remission (Reduktion des monoklonalen Prote-

ins um mindestens 25%) festgestellt. Die 1-Jahres-EFS-Rate (EFS = ereignisfreies Überleben) und OS-Rate (OS = Gesamtüberleben) betrugen 22% bzw. 58%, bei einer medianen Überlebenszeit von 14 Monaten. Die Autoren folgerten aus diesen Resultaten, dass Thalidomid eine bedeutende Wirkung bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelom aufweist.

Dieselbe Arbeitsgruppe (Barlogie et al., 2001a; Barlogie et al., 2001b) bestärkte die viel versprechenden Ergebnisse durch eine Erweiterung der klinischen Studie auf 169 Patienten mit fortgeschrittenem multiplen Myelom. Bei gleichem Dosierungsschema wurde bei 33% der Patienten eine Reduktion des Paraproteins um mindestens 50% erreicht. Die 2-Jahres-EFS-Rate und -OS-Rate betrugen 20% bzw. 48% und nach vier Jahren 9% bzw. 25% (Barlogie et al., 2002).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Thalidomid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason in den USA als Standardtherapie für Patienten mit fortgeschrittenem multiplen Myelom empfohlen (Anderson et al., 2006). Im Jahr 2006 folgte die Zulassung zur Erstlinientherapie in den USA (s. Kapitel 1.7).

Die von Barlogie erzielten Ergebnisse gingen wie ein Lauffeuer um die Welt und wurden schon bald von anderen Onkologen weltweit in zahlreichen durchgeführten Phase II Studien bestätigt (Habeck, 2003).

1.6.2 Randomisierte, kontrollierte Studien

Bis heute liegen keine Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zur Thalidomid-Monotherapie beim rezidierten oder refraktären multiplen Myelom vor. Aufgrund des Fehlens solcher Daten ist es jedoch schwierig, den Nutzen von Thalidomid und die Auswirkungen auf die Überlebenszeit der Patienten präzise zu bewerten.

Zur Behandlung des rezidierten multiplen Myelomes wurde inzwischen eine randomisierte, kontrollierte Studie eingeleitet. Arnulf et al. (2003) vergleichen dabei Thalidomid und Dexamethason (TD) vs. Dexamethason und Placebo, nachdem die ursprünglich begonnene Kombination mit zusätzlichem Doxorubicin aufgrund der hohen Rate tiefer Beinvenenthrombosen eingestellt werden musste.

Darüber hinaus wurde von Pharmion im Jahr 2005 eine randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie (OPTIMUM) initiiert, in welcher erstmals die Thalidomid-Monotherapie in drei unterschiedlichen Dosierungen mit einer hoch dosierten Dexamethason-Monotherapie verglichen wird. Ergebnisse beider Studien stehen bislang noch aus.

Nähere Informationen liefern auch die in jüngster Vergangenheit veröffentlichten Phase III Studien, in denen die Rolle der initialen Thalidomid-Kombinationstherapie bei neu diagnostizierten Myelompatienten untersucht wurde.

So verglichen Rajkumar et al. (2006) TD vs. D und konnten signifikant höhere Remissionsraten im Thalidomid-Arm beobachten (63% vs. 41%). Palumbo et al. (2006) konnten für die Kombination aus Melphalan, Prednisolon und Thalidomid (MPT) ebenfalls ein überlegenes Ansprechen gegenüber Melphalan und Prednisolon (MP) feststellen (76% vs. 48%). Barlogie et al. (2006) untersuchten den Einfluss von Thalidomid im Rahmen der auf Melphalan basierenden Hochdosis-therapie mit anschließender Stammzelltransplantation („Total Therapy 2“). Auch hier wurden im Thalidomid-Arm signifikant höhere Raten kompletter Remissionen erreicht (62% vs. 43%).

Weitere bislang nur vorab veröffentlichte Studien vergleichen TD vs. MP (Ludwig et al., 2005) bzw. MPT vs. MP (Facon et al., 2006) bei älteren, für eine anschließende Stammzelltransplantation ungeeigneten Patienten.

1.7 Voraussetzungen für eine sichere Verabreichung und Zulassung von Thalidomid

Aktuell existiert in Deutschland keine Zulassung für Thalidomid. Die Firma Pharmion stellt den behandelnden deutschen Ärzten seit 2003 das Medikament zur Verfügung. Eine bei der European Medicines Evaluation Agency (EMA) beantragte Zulassung für das rezidierte und refraktäre multiple Myelom wurde zunächst zurückgezogen und im Januar 2007 mit neuen Daten nochmals eingereicht.

Die Zulassung wird voraussichtlich nur mit einem speziellen Risikominimierungsprogramm erfolgen, das Ärzte, Apotheker und Patienten einbindet. Hierfür wurde von Pharmion in Abstimmung mit der EMA, das Pharmion Risk Management Programm (PRMP) entwickelt.

Die wichtigsten Eckpunkte des PRMP lassen sich wie folgt zusammenfassen: Zunächst muss die Registrierung von behandelndem Arzt, Apotheker und Patient beim Sicherheitssystem erfolgen, um eine Therapie mit Thalidomid zu ermöglichen. Patientenberatung einschließlich Beratung zur Empfängnisverhütung, Schwangerschaftstests bei allen gebärfähigen Frauen und Telefonbefragungen des Patienten sind dabei nur einige der vorgeschriebenen Maßnahmen, die vor der Verschreibung des Medikamentes durchgeführt werden müssen (Verschreibungsinformation zu Thalidomid Pharmion, Compassionate Use, Version 2, 6. Juni 2003).

Auch in der Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln im Deutschen Ärzteblatt wird betont, dass aufgrund der bekannten Risiken von Thalidomid, insbesondere wegen seiner teratogenen Wirkung, für die Anwendung in jedem Fall die Einhaltung höchstmöglicher Sicherheitsvorkehrungen gewährleistet sein muss (Bundesärztekammer, 2004).

Bis heute haben lediglich Australien (seit Oktober 2003), Neuseeland (seit September 2003), die Türkei (seit Juni 2004) und Israel (seit September 2004) die Zulassung von Thalidomid für die Behandlung von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom erteilt. Im Mai 2006 wurde Thalidomid von der Food and Drug Administration (FDA) nach den beeindruckenden Ergebnissen der in Kapitel 1.6.2 erwähnten Phase III Studien für die Behandlung neu diagnostizierter Myelompatienten in den USA zugelassen.

1.8 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Gesamtheit der aus klinischen Studien zur Verfügung stehenden Daten zur Anwendung der Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in einem systematischen Review zusammenzufassen und zu analysieren.

Durch diese Herangehensweise sollen bei Fehlen einer randomisierten, kontrollierten Phase III Studie durch die Betrachtung der Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Evidenz potentielle systematische Fehler reduziert und die Wirksamkeit von Thalidomid mit bestmöglicher Präzision dokumentiert und untersucht werden.

Mit Hilfe dieses Ansatzes ergibt sich eine breitere Basis für die Wirksamkeit und Sicherheit von Thalidomid als durch die Betrachtung einzelner Phase II Studien, die in der Vergangenheit bereits

häufiger zu fehlerhaften Einschätzungen neuer Therapieoptionen geführt hat. Zusätzlich war dank der Betrachtung einer weitaus größeren Patientenpopulation, auch eine genauere Bestimmung der Inzidenzrate seltener, unerwünschter Wirkungen möglich.

Außerdem soll diese Arbeit dazu beitragen, offene Fragen bezüglich der Dosis-Wirkung- und Dosis-Toxizität-Beziehung sowie der optimalen Therapiedauer für Thalidomid zu beantworten, auch wenn dies aufgrund der Einschränkungen, die mit einer auf Phase II Studien basierenden Analyse zwangsläufig verbunden sind, schwer fällt.

Die vorliegende Arbeit wurde im Jahr 2006 im *British Journal of Haematology* veröffentlicht (Glasmacher et al., 2006).

2. Methodik

2.1 Suchstrategie

Für die Literaturrecherche der vorliegenden Arbeit wurde am 31. Juli 2004 eine MEDLINE - Suche (PubMed Version) mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: thalidomid* AND (myelom* OR plasmocytom*). Die Literaturverzeichnisse aller identifizierten Studien sowie der auf diese Weise gefundenen themenverwandten Reviews wurden ebenfalls kontrolliert.

Zusätzlich fand eine Suche von Hand in den veröffentlichten Abstractbänden der jährlichen Meetings renommierter hämatologischer und onkologischer Gesellschaften statt. Die Protokolle der American Society of Hematology sowie der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie wurden von 1998 bis 2003 und die der American Society of Clinical Oncology, der British Society of Haematology und der European Haematology Association von 1998 bis 2004 durchsucht.

Referenzlisten relevanter Artikel und Bücher wurden überprüft sowie Korrespondenz mit internationalen Experten auf dem Gebiet der Myelomforschung aufgenommen, um sicherzustellen, dass die Gesamtheit an vorhandener Evidenz identifiziert werden konnte.

Zusätzlich wurde der pharmazeutische Hersteller von Thalidomid (Pharmion Ltd., Hamburg, Deutschland) kontaktiert.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für klinische Studien

Vor Festlegung der Einschlusskriterien wurde mit Hilfe des Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), einer PubMed-Datenbankrecherche sowie der Kontaktierung angesehener Experten, das Fehlen einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Thalidomid-Monotherapie beim fortgeschrittenen multiplen Myelom bestätigt.

Eingeschlossen wurden anschließend alle klinischen Studien, die eine Evaluation der Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom durchgeführt hatten. Weitere Voraussetzung für die Aufnahme einer Studie war die Definition des Thera-

pieansprechens als eine Reduktion des monoklonalen Paraproteins von mindestens 50% oder alternativ die Verwendung der EBMT-Kriterien (vgl. Kapitel 2.5) (Blade et al., 1998).

Ausgeschlossen wurden Studien, die lediglich über Patienten mit Plasmazellenleukämie, solitäre oder extramedulläre Plasmozytome berichteten, sowie Arbeiten in denen die Ansprechraten für verschiedene Untergruppen von Patienten, z.B. mit Kombinationstherapie behandelte oder Thalidomid als First-line-Therapie erhaltende Patienten, nicht gesondert aufgeführt waren. Außerdem wurden Arbeiten mit weniger als fünf Patienten nicht in die Auswertung eingeschlossen. Die Sprache der Publikation stellte für die vorliegende Arbeit kein Ausschlusskriterium dar.

Eine Veränderung der Ein- und Ausschlusskriterien im Verlauf der Literaturrecherche fand nicht statt.

2.3 Patientenpopulation

Von der Gesamtpopulation, die der Summe der Patienten aller eingeschlossenen klinischen Studien (vgl. Kapitel 2.2) entspricht, wurden lediglich folgende Patienten von der Auswertung ausgeschlossen: Patienten mit Plasmazellenleukämie, solitärem oder extramedullärem Plasmozytom, sowie Patienten, die als gesondert aufgeführte Untergruppe in einzelnen Studien mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden oder Thalidomid als First-line- bzw. Erhaltungstherapie erhielten.

Alle anderen Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen (Intention-to-treat Population). Als nicht evaluierbar oder "lost to follow-up" bezeichnete Patienten, ebenso wie Patienten, über deren Ansprechen nicht berichtet wurde (z.B. Ausscheiden aus der Studie vor Evaluation), wurden in der Gesamtpopulation belassen und gingen in die Auswertung als Therapieversager ein.

2.4 Auswertungsprozess

Die Evaluation jeder Arbeit wurde von mindestens zwei unabhängigen Untersuchern mit Hilfe eines validierten und standardisierten Auswertungsbogens (s. Anhang A) durchgeführt. Unklare bzw. nicht übereinstimmende Daten wurden durch Hinzuziehen eines dritten Untersuchers und Erreichen eines gemeinsamen Beschlusses erhoben.

Um den Einschluss mehrfach publizierter Daten in die Auswertung zu vermeiden, wurden sämtliche Autoren sowie die angegebenen Zeiträume der Patientenaufnahme bzw. der Studiendurchführung miteinander verglichen. Bei potentiellen Überschneidungen und daher nicht auszuschließender Duplizität der publizierten Daten wurden die Autoren persönlich kontaktiert.

Bei tatsächlichen Überschneidungen oder Mehrfachpublikation einer klinischen Studie wurde nach Evaluation und gegebenenfalls nach Absprache mit den Autoren die bezüglich der zu untersuchenden Fragestellung aussagekräftigste Arbeit mit der größten Patientenzahl als Primärliteratur klassifiziert. Andere Veröffentlichungen, wie z.B. Updates mit verlängertem Follow-up-Zeitraum, flossen als Sekundärliteratur mit in die Auswertung ein und sind im Anhang (s. Anhang B) entsprechend gekennzeichnet. Vollpublikationen in Fachzeitschriften wurden bei der Auswahl der Primärliteratur veröffentlichten Abstracts vorgezogen.

Eine Verblindung der Untersucher bezüglich der Autoren und Zeitschriften fand nicht statt.

2.5 Definition des Therapieansprechens

Eine komplette Remission (CR) wurde definiert als Reduktion des monoklonalen Paraproteins um mindestens 90% (dies entspricht nicht den EBMT-Kriterien (Blade et al., 1998), die eine negative Immunfixation verlangen). Für eine partielle Remission (PR) war eine Reduktion des Paraproteins um mindestens 50% und für eine minimale Remission (MR) von 25 bis 49% notwendig. Eine stabile Erkrankung (Stable Disease = SD) wurde definiert als eine fehlende Veränderung des monoklonalen Proteins (weniger als $\pm 25\%$). Voraussetzung für die oben genannten Klassifikationen war das Fehlen jeglicher Zeichen eines Fortschreitens der Erkrankung. Ein Krankheitsprogress (Progressive Disease = PD) hingegen wurde als ein Anstieg des Paraproteins um mindestens 25% oder das Auftreten von klinischen Zeichen eines Fortschreitens der Krankheit definiert.

2.6 Toxizität

Die Beurteilung der Toxizität (Schweregrade I-IV) erfolgte, abhängig von den Angaben der Autoren, nach den Kriterien der WHO (World Health Organization, 1980) bzw. den Common Toxicity Criteria (CTC) des National Cancer Institutes (National Cancer Institute Division of Cancer Treatment, 1999).

Nicht in jeder der zugrunde liegenden Arbeiten wurde über alle wichtigen unerwünschten Wirkungen berichtet. In die Berechnung der Toxizitätsrate von Thalidomid gingen daher nur die Studien ein, die über die jeweilige unerwünschte Wirkung berichteten.

Studien, in denen für verschiedene Untergruppen, wie z.B. mit Kombinationstherapie behandelte Patienten, die Toxizitätsdaten nicht gesondert aufgeführt wurden, flossen ebenfalls nicht mit in die Kalkulation der Inzidenzraten ein.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde für die zentralen Ergebnisse mittels deskriptiver Statistik, unter Angabe von 95% Konfidenzintervallen (95% CI) durchgeführt. Zur Überprüfung der Stabilität der erhobenen Resultate wurden Sensitivitätsanalysen angewandt. Als Gleichheitskriterium diente die Überlappung der 95% Konfidenzintervalle. Die Signifikanz der Differenz zweier erhobener Werte wurde durch den Chi-Quadrat- oder Fisher-Exact-Test ermittelt. Unterschiede mit einem zweiseitigen p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Zur Datenanalyse wurde die SPSS für Windows Software (Version 11.0.1, SPSS Inc., München, Deutschland) verwendet. Die Berechnung der 95% Konfidenzintervalle erfolgte mittels Confidence Interval Analysis (Version 2.1.1, T. Bryant, Southampton, Großbritannien). Zusätzliche Auswertungen wurden mit Hilfe von GraphPad InStat (Version 3.06, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) durchgeführt.

2.8 Rolle des Sponsors

Pharmion Ltd. wurde gebeten, Daten veröffentlichter und nicht veröffentlichter Studien beizusteuern und unterstützte außerdem die Universität Bonn mit einer Studienbeihilfe. Weder Pharmion Ltd. noch eine andere unterstützende Körperschaft nahmen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenauswertung, die Dateninterpretation oder das Schreiben der Publikation.

Die Methodik entspricht damit der Vorgehensweise der im Jahr 2006 im British Journal of Haematology veröffentlichten Publikation (Glasmacher et al., 2006), an deren Umsetzung der Verfasser der vorliegenden Arbeit aktiv beteiligt war.

3. Ergebnisse

3.1 Auswahl der klinischen Studien

In Medline (PubMed-Version) wurden 51 potentiell relevante klinische Studien identifiziert, 48 weitere durch die Suche von Hand nach veröffentlichten Abstracts und eine Studie bei der Durchsichtung von Literaturverzeichnissen. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 100 identifizierten, potentiell relevanten klinischen Studien (s. Abbildung 2).

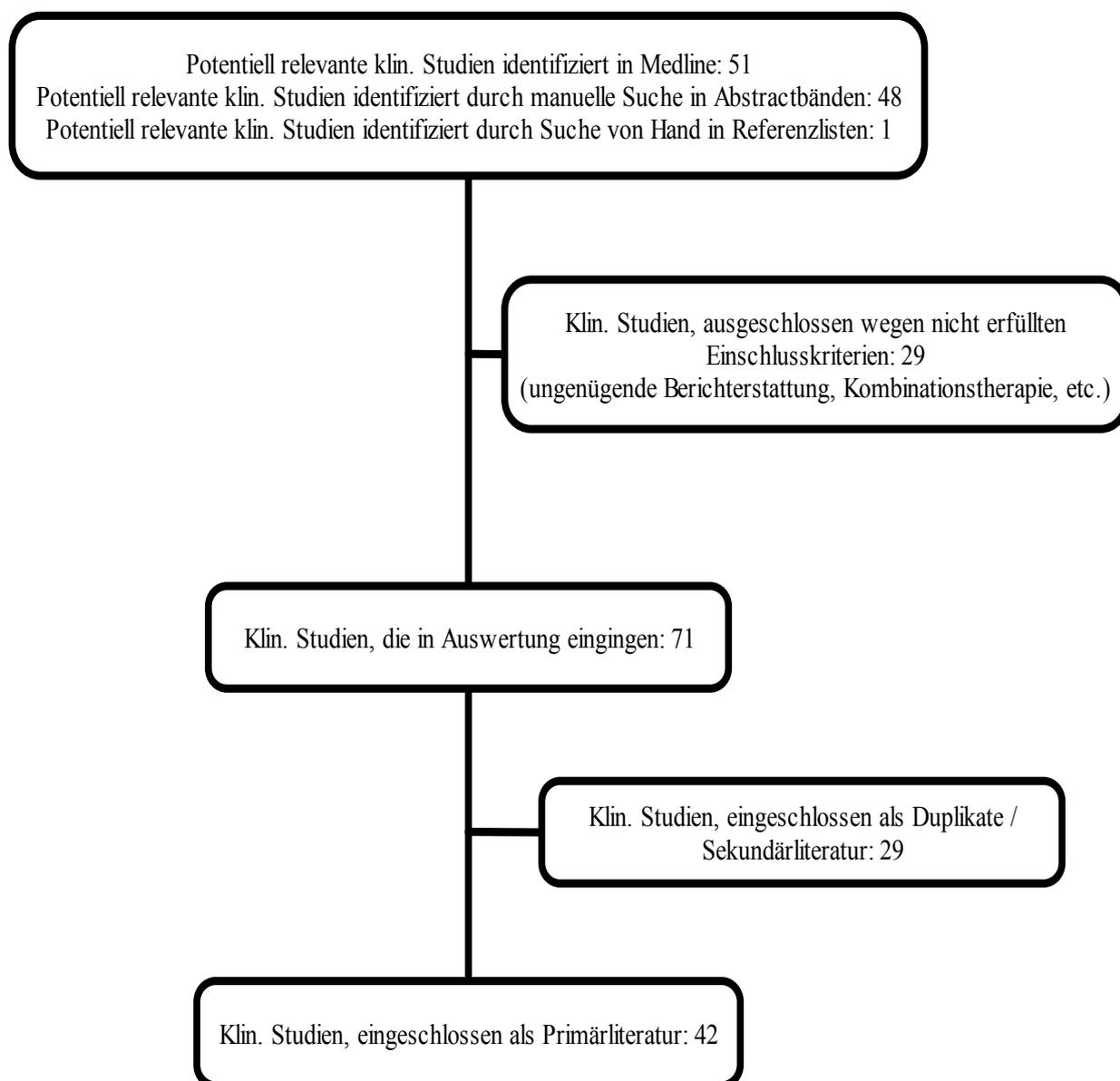


Abbildung 2: Identifikationsprozess der 42 klinischen Studien zur Thalidomid-Monotherapie

Die manuelle Suche nach veröffentlichten Abstracts in den Protokollen der hämatologischen und onkologischen Fachgesellschaften ergab im Einzelnen die folgenden, nach Jahren sortierten Funde:

- American Society of Hematology:
 - 1998: keine, 1999: sechs, 2000: sieben, 2001: fünf, 2002: vier, 2003: drei
- American Society of Clinical Oncology:
 - 1998: keine, 1999: keine, 2000: keine, 2001: keine, 2002: fünf, 2003: keine, 2004: keine
- British Society of Haematology:
 - 1998: keine, 1999: keine, 2000: keine, 2001: drei, 2002: keine, 2003: keine, 2004: keine
- Deutsche und Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie:
 - 1998: keine, 1999: keine, 2000: keine, 2001: keine, 2002: eins, 2003: keine
- European Haematology Association:
 - 1998: keine, 1999: keine, 2000: keine, 2001: keine, 2002: keine, 2003: dreizehn, 2004: keine
- 8th International Multiple Myeloma Workshop (Banff, Canada):
 - 2001: eins

Von den insgesamt 100 identifizierten Studien wurden 29 aufgrund ungenügender Berichterstattung, dem Einsatz von Thalidomid-Kombinationstherapie bei einem Teil der Patienten ohne separate Angabe der Ergebnisse oder anderen Verletzungen der Ein- bzw. Ausschlusskriterien von der Auswertung ausgeschlossen.

71 Arbeiten wurden in die Auswertung mit einbezogen, bei denen es sich in 29 Fällen um Duplikate bzw. Sekundärveröffentlichungen handelte. Somit wurden schließlich die Daten aus 42 unterschiedlichen klinischen Studien als Primärliteratur in die Datenbank eingeschlossen und analysiert:

Alexanian et al., 2003; Barlogie et al., 2001a; Bertolini et al., 2001; Bila et al., 2003; Boulin et al., 2002; Chen et al., 1999; Del Vecchio et al., 2002; Durie und Stepan, 2000; Grosbois et al., 2001; Guglielmelli et al., 2003; Helgason et al., 2002; Huang et al., 2003; Hus et al., 2001; John-

ston und Abdalla, 2002; Juliusson et al., 2000; Kakimoto et al., 2002; Kees et al., 2003; Kneller et al., 2000; Kumar et al., 2003; Kyrz-Krzemien et al., 2003; Leleu et al., 2002; Mileszkin et al., 2003; Myers und Dolan, 2002; Neben et al., 2002; Oakervee et al., 2001; Offidani et al., 2003; Okikawa et al., 2003; Patriarca et al., 2003; Petrucci et al., 2003; Pini et al., 2000; Rajkumar et al., 2000; Raza et al., 2000; Richardson et al., 2004; Rosinol et al., 2004; Schauvliege et al., 2003; Schey et al., 2003; Tosi et al., 2002; Waage et al., 2004; Wechalekar et al., 2003; Wu et al., 2002; Yakoub-Agha et al., 2002; Yakoub-Agha et al., 2003.

3.2 Charakteristika der klinischen Studien

Alle analysierten Arbeiten waren unkontrollierte Phase II Studien. Eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Thalidomid-Monotherapie beim rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom konnte nicht identifiziert werden. Es handelte sich bei den Veröffentlichungen um 24 Vollpublikationen, 13 Abstracts, vier Letters und einen Kurzbericht.

Acht der Studien wurden in Italien durchgeführt, sieben in den USA, fünf in Frankreich, vier in Großbritannien, jeweils zwei in den Niederlanden, Japan, Kanada und Polen, sowie jeweils eine in Australien, Belgien, China, Deutschland, Israel, Norwegen, Österreich, Schweden, Serbien und Spanien.

Die Veröffentlichung aller identifizierten Arbeiten erfolgte im Zeitraum von 1999 bis 2004 (s. Abbildung 3).

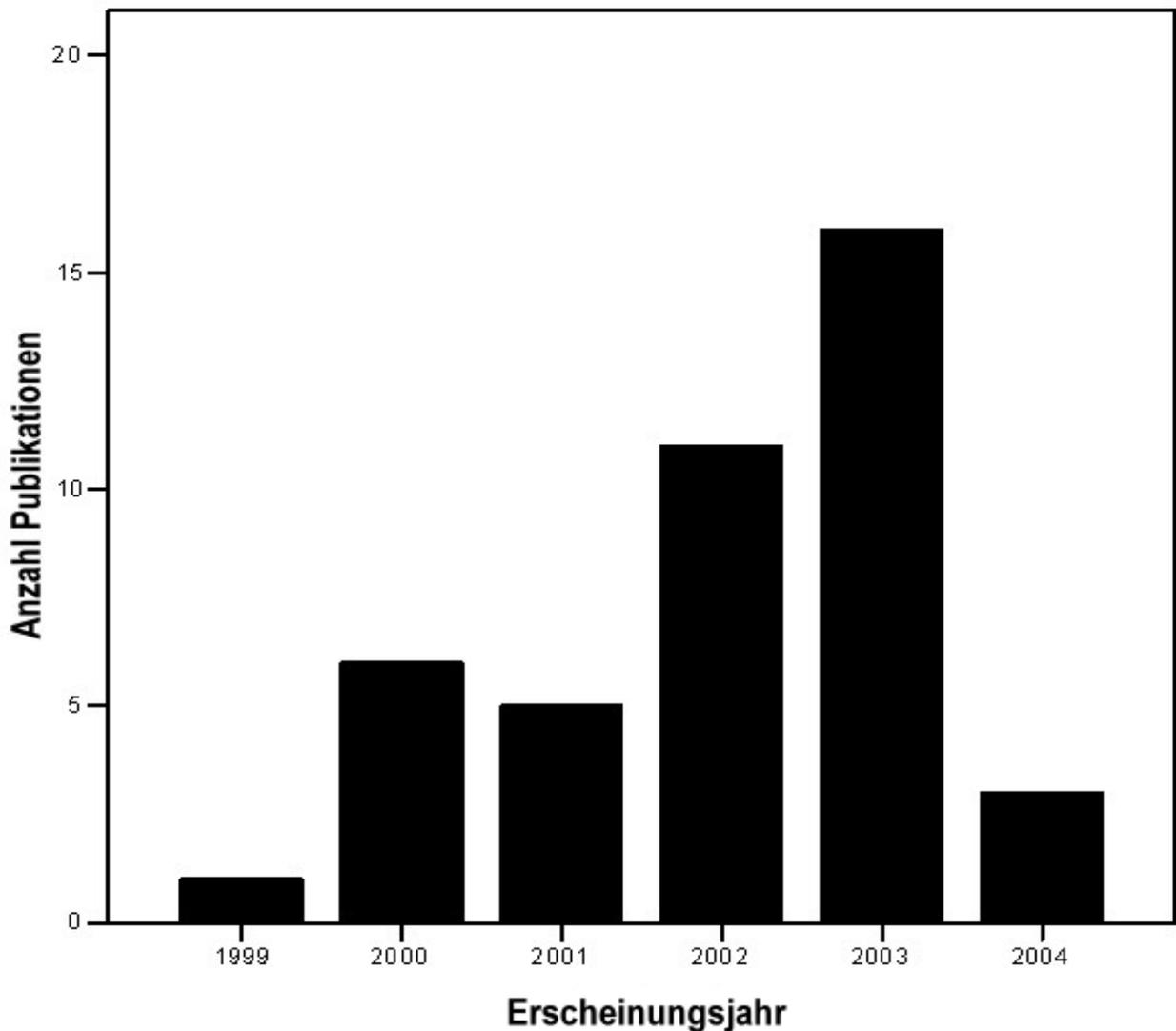


Abbildung 3: Anzahl der Publikationen zur Thalidomid-Monotherapie nach Erscheinungsjahr

Zum Aufbau der Studien wurden in den Arbeiten folgende Angaben gemacht: Prospektiv: 18, retrospektiv: 6; unizentrisch: 27, multizentrisch: 13; konsekutiv: 4. In den übrigen Arbeiten wurden diesbezüglich keine Informationen geliefert.

Die mediane Anzahl der Patienten pro Studie betrug 29 (interquartile Spannweite 17-56). 32 Studien verwendeten ein Therapieschema mit ansteigender Dosierung und vier verabreichten konstante Dosierungen von Thalidomid (eine Studie 50 mg/d und drei 200 mg/d). In den übrigen sechs Arbeiten waren diesbezüglich keine Angaben zu finden. Tabelle 1 zeigt weitere Merkmale der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 1: Merkmale der 42 eingeschlossenen klinischen Studien zur Thalidomid-Monotherapie

	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten ¹
Patienten pro Studie (N):	42	1629
5- 25	19	297
26- 50	12	411
51- 75	7	466
76- 100	2	166
> 100	2	289
Startdosis:	42	1629
50 mg/d	4	84
100 mg/d	8	338
200 mg/d	21	967
400 mg/d	2	104
keine Angaben	7	136
Zieldosis ² :	32	1481
50 mg/d	0	0
200 mg/d	1	27
400 mg/d	7	344
500 mg/d	1	8
600 mg/d	2	53
800 mg/d	17	832
keine Angaben	4	217
Mediane Dosis:	25	845
100 mg/d	2	34
125 mg/d	1	8
200 mg/d	3	37
250 mg/d	1	40
300 mg/d	2	85
400 mg/d	11	436
500 mg/d	1	75
600 mg/d	4	130

¹ Anzahl der Patienten in Studien, die über dieses Merkmal berichteten

² Bei Studien mit stufenweiser Dosissteigerung

3.3 Patienten

Die 42 eingeschlossenen klinischen Studien berichteten über insgesamt 1674 Patienten. Nach Ausschluss von 45 Patienten mit Plasmazellenleukämie oder Behandlung mit Thalidomid-Kombinationstherapie gingen 1629 Patienten in die Analyse der vorliegenden Arbeit ein.

In 26 der Studien mit insgesamt 975 Patienten wurden Angaben zur Anzahl der Patienten mit rezidivierendem bzw. refraktärem multiplen Myelom gemacht: 52% (n=507) der Erkrankungen waren rezidivierend und 48% (n=468) refraktär. Das mediane Alter der Patienten wurde in 39 der Studien angegeben und betrug 62 Jahre (interquartile Spannweite 58-64).

Zur Anzahl der vor Beginn der Thalidomidtherapie durchlaufenen Therapieregime wurden in 14 Studien Angaben gemacht. Der Median der vorherigen Therapieregime war in zwei Arbeiten mit 1 angegeben, in vier Arbeiten mit 2, in sechs Arbeiten mit 3 und in jeweils einer Arbeit betrug er 4 bzw. 5.

In den 34 Studien, die über dieses Merkmal berichteten, waren insgesamt 660 Patienten (46%) vor Therapiebeginn mit einer Stammzelltransplantation behandelt worden, davon 37 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation.

3.4 Wirksamkeit von Thalidomid

3.4.1 Remissionsrate

Eine Reduktion des monoklonalen Proteins um mindestens 50% (CR+PR) konnte bei 479 von 1629 Patienten beobachtet werden (29,4%; 95%CI 27-32). Die Gesamtansprechrates (CR+PR+MR) betrug 43,2% (95%CI 41-46).

71 Patienten (4,4%; 95%CI 3-5) wurden von den Autoren als nicht evaluierbar bezeichnet. Die Gründe hierfür waren wie folgt: Toxizität (37, 2,3%), frühzeitiger Tod (22, 1,4%), fehlende Messung oder Bestätigung des Ansprechens (7, 0,4%) und unbekannte Ursache (5, 0,3%). Diese Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit als Therapieversager gewertet.

Das Ansprechen der aus insgesamt 1629 Patienten bestehenden Intention-to-treat Population ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Remissionsraten der Intention-to-treat Population

Ansprechen	Veränderung des monoklonalen Proteins	Anzahl der Patienten	% (95%CI)
Komplette Remission	> -90%	26	1,6 (1-2)
Partielle Remission	> -50%	453	27,8 (26-30)
Minimale Remission	-26% → -50%	225	13,8 (12-16)
Stabile Erkrankung	-25% → +25%	179	11,0 (9-13)
Progressive Erkrankung	> +25%	161	9,9 (8-11)
Nicht evaluierbar	Unbekannt	71	4,4 (3-5)
Nicht berichtet	Keine Remission ¹	514	31,6 (29-34)

CI = Konfidenzintervall

¹ Bezüglich dieser Patienten wurde lediglich angegeben, dass sie keine komplette oder partielle Remission erreichen konnten. Ob bei ihnen eine minimale Remission, eine stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung vorlag, wurde nicht berichtet.

Die Verteilung der Ansprechraten in Bezug auf die Größe der klinischen Studien ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

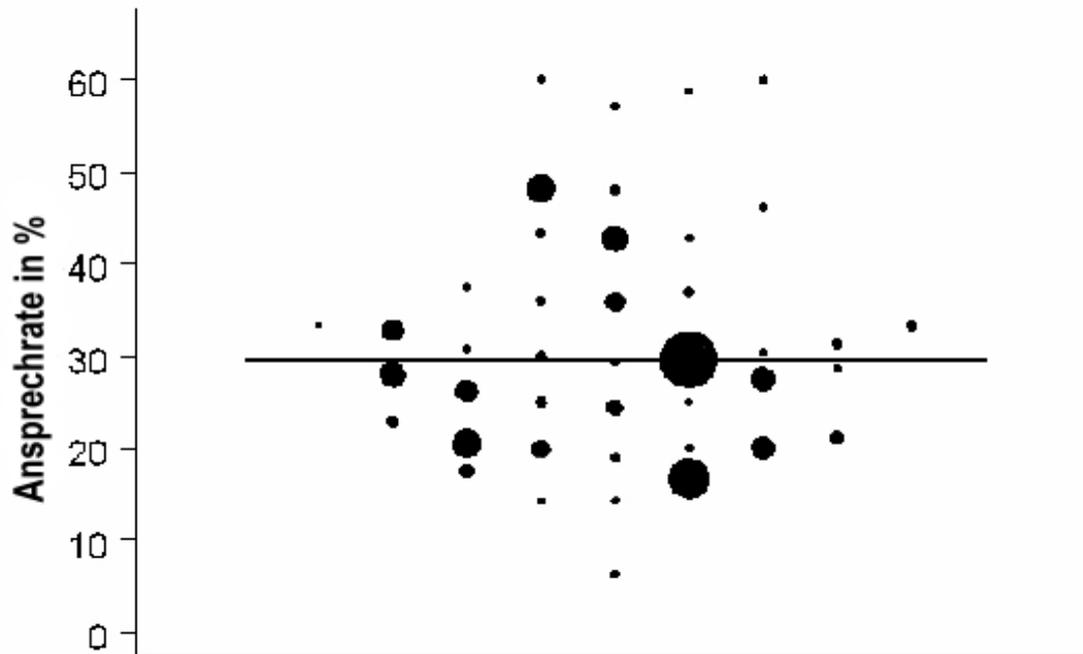


Abbildung 4: Ansprechraten (CR+PR) in den 42 Studien zur Thalidomid-Monotherapie
 Jeder Punkt entspricht einer klinischen Studie. Die Größe des Punktes ist proportional zur Anzahl der Patienten in der jeweiligen Studie. Die horizontale Linie entspricht der medianen Ansprechrate.

In Anlehnung an den grafischen Test des umgekehrten Trichters (Funnel plot) zur Erkennung einer eventuellen Publikationsverzerrung, erfolgt in Abbildung 5 eine weitere Darstellung der Ansprechraten in Abhängigkeit von der Studiengröße. Sie zeigt eine symmetrische Verteilung der Studien um die mediane Ansprechrate mit näherungsweise trichterförmigem Aussehen.

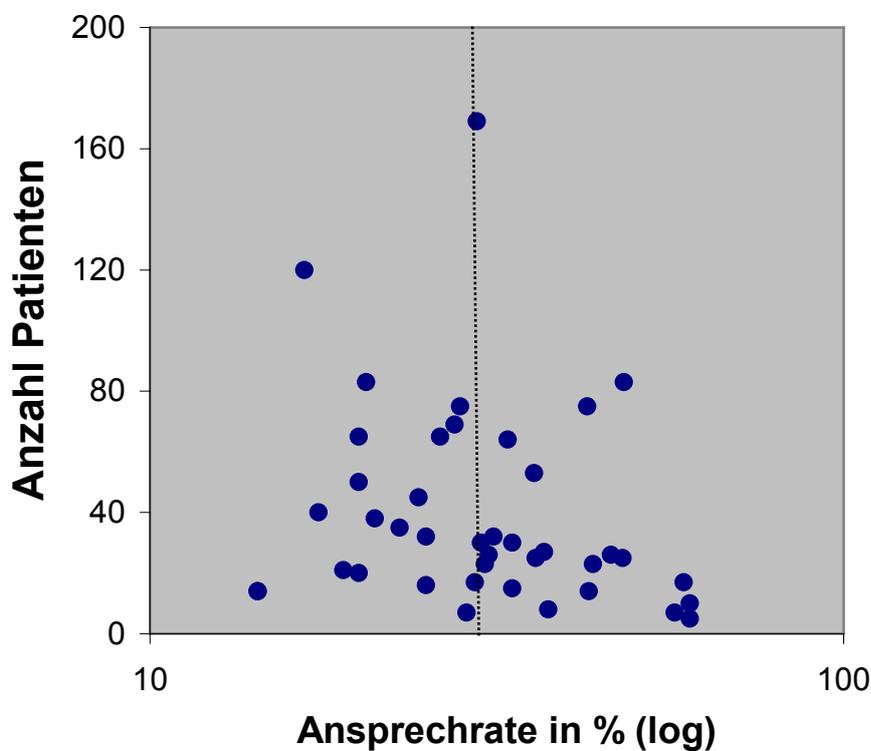


Abbildung 5: Ansprechraten (CR+PR) in Abhängigkeit von der Studiengröße

log = logarithmische Skalierung

Jeder Punkt entspricht einer klinischen Studie. Die senkrechte Linie entspricht der medianen Ansprechrage.

In den klinischen Studien, die lediglich Angaben zur Anzahl der ansprechenden Patienten machten, wurde über das genaue Therapieergebnis von insgesamt 514 Patienten (31,6%, 95%CI 29-34), die keine CR bzw. PR erreichen konnten, nicht berichtet. Diese Patienten erreichten entweder eine MR, SD oder PD und wurden in Tabelle 2 separat aufgeführt. In der vorliegenden Arbeit gingen sie als Therapieversager in die Auswertung ein.

Die Dauer bis zum Ansprechen auf Thalidomid war in den 17 Studien mit 687 Patienten, die über dieses Merkmal berichteten, kurz: Elf Arbeiten (65%) beobachteten eine mediane Zeit bis zum Ansprechen zwischen 1 und 2 Monaten, vier (24%) einen Zeitraum zwischen 2 und 3 Monaten und zwei Arbeiten eine Periode von 4 bzw. 4,5 Monaten.

Die mediane Dauer der Thalidomidtherapie wurde lediglich in elf der Studien angegeben. Sie betrug zwischen 3 und 10 Monaten mit einem Median von 5,1 Monaten.

3.4.2 Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben nach 12 Monaten wurde in zehn Studien beschrieben (Barlogie et al., 2001a; Grosbois et al., 2001; Guglielmelli et al., 2003; Kumar et al., 2003; Mileschkin et al., 2003; Neben et al., 2002; Richardson et al., 2004; Tosi et al., 2002; Wu et al., 2002; Yakoub-Agha et al., 2002). Bei 256 von 735 Patienten zeigte sich kein Ereignis binnen 12 Monaten nach Beginn der Thalidomidtherapie (34,8%; 95%CI 32-38).

Das mediane ereignisfreie Überleben wurde für 712 Patienten in zwölf Studien angegeben (Barlogie et al., 2001a; Boulin et al., 2002; Huang et al., 2003; Kumar et al., 2003; Mileschkin et al., 2003; Neben et al., 2002; Offidani et al., 2003; Rajkumar et al., 2000; Raza et al., 2000; Schey et al., 2003; Tosi et al., 2002; Yakoub-Agha et al., 2002) und lag zwischen 3 und 16 Monaten mit einem Median von 12 Monaten (s. Abbildung 6A). Das ereignisfreie Überleben wurde in der Mehrheit der Arbeiten nicht exakt definiert.

Des Weiteren wurden für 455 ansprechende Patienten in elf Studien Angaben zur durchschnittlichen Dauer der Remission gemacht (Alexanian et al., 2003; Juliusson et al., 2000; Kakimoto et al., 2002; Kumar et al., 2003; Myers et al., 2002; Petrucci et al., 2003; Richardson et al., 2004; Rosinol et al., 2004; Tosi et al., 2002; Wechalekar et al., 2003; Wu et al., 2002). Sie reichte von 5,5 bis 16 Monaten mit einem Median von 9 Monaten.

3.4.3 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben nach 12 Monaten wurde in lediglich zehn Studien beschrieben (Barlogie et al., 2001a; Grosbois et al., 2001; Kumar et al., 2003; Neben et al., 2002; Mileschkin et al., 2003; Richardson et al., 2004; Schey et al., 2003; Waage et al., 2004; Wu et al., 2002; Yakoub-Agha et al., 2002). Zwölf Monate nach Beginn der Therapie mit Thalidomid waren noch 473 von 790 Patienten am Leben (59,9%, 95%CI 57-63).

Das mediane Gesamtüberleben wurde für 558 Patienten in zehn Studien berichtet (Hus et al., 2001; Kumar et al., 2003; Mileschkin et al., 2003; Petrucci et al., 2003; Rajkumar et al., 2000; Raza et al., 2000; Schey et al., 2003; Waage et al., 2004; Wu et al., 2002; Yakoub-Agha et al., 2002) und betrug zwischen 5 und 58 Monaten, mit einem Median von 14 Monaten (s. Abbildung 6B).

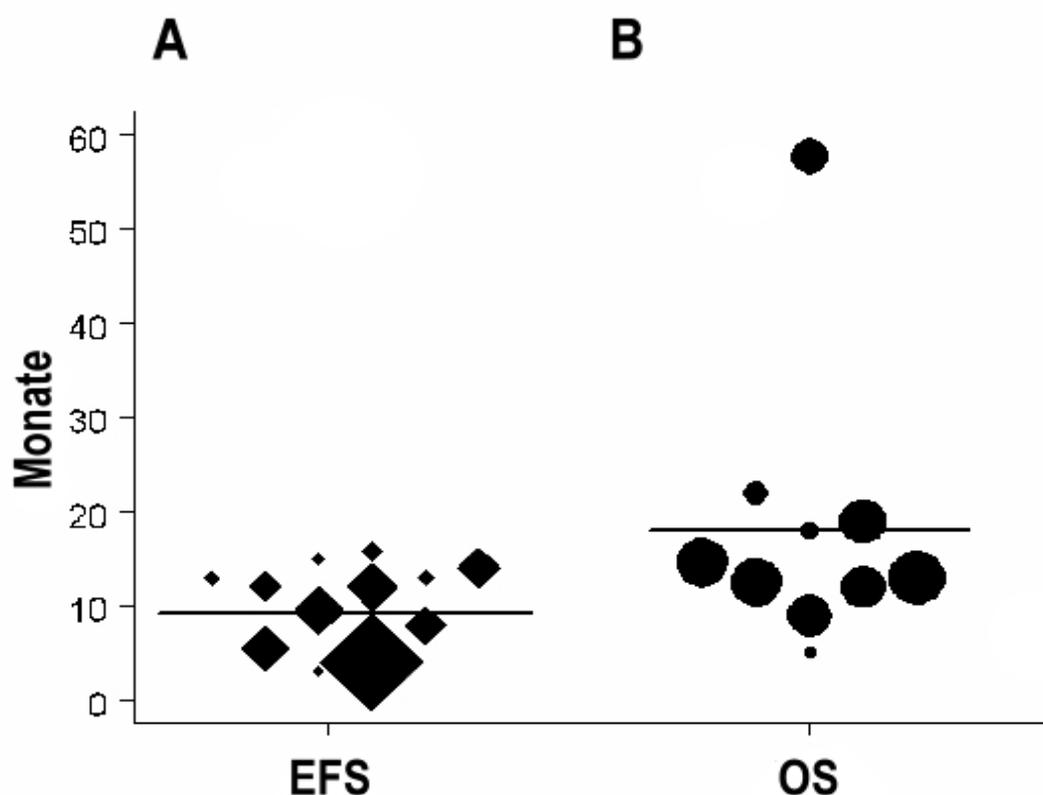


Abbildung 6: A) Ereignisfreies Überleben und B) Gesamtüberleben in den Studien zur Thalidomid-Monotherapie

EFS = ereignisfreies Überleben (Karas)

OS = Gesamtüberleben (Kreise)

Jeder Punkt entspricht einer klinischen Studie. Die Größe des Punktes ist proportional zur Anzahl der Patienten in der jeweiligen Studie. Die horizontale Linie entspricht dem gewichteten Mittelwert.

Wie in den obigen Aufführungen zu sehen, wurden lediglich in sechs Arbeiten sowohl Angaben zur medianen ereignisfreien Überlebenszeit als auch zur medianen Gesamtüberlebenszeit gemacht (s. Tabelle 3). Die in Bezug auf diese sechs Studien durchgeführte Korrelationsanalyse nach Spearman, mit einer Gesamtzahl von 301 Patienten, ergab einen hochsignifikanten Zusammenhang beider Zeitintervalle ($R= 0,943$; $P= 0,005$).

Tabelle 3: Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben

Autor	EFS in Monaten	OS in Monaten
Kumar et al., 2003	15,7	22,0
Mileshkin et al., 2003	5,5	14,6
Rajkumar et al., 2000	3,0	5,0
Raza et al., 2000	13,0	18,0
Schey et al., 2003	14,0	19,0
Yakoub-Agha et al., 2002	12,0	13,0

EFS = ereignisfreies Überleben

OS = Gesamtüberleben

3.5 Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4: Sensitivitätsanalyse A

	Anzahl der Studien	Ansprechen (n / N)	Ansprechen (%)	Ansprechen (95%CI)
Studiengröße				
5-25	19	99 / 297	33,3%	28-39
26-50	12	111 / 411	27,0%	23-32
51-75	7	142 / 466	30,5%	27-35
76-100	2	57 / 166	34,3%	28-42
> 100	2	70 / 289	24,2%	20-30
Studienaufbau				
Unizentrisch	27	213 / 733	29,1%	26-32
Multizentrisch	13	211 / 710	29,7%	27-32
Prospektiv	18	278 / 993	28,0%	25-31
Retrospektiv	6	62 / 196	31,6%	26-38
Nicht berichtet	18	139 / 440	31,6%	27-36
Art der Publikation				
Vollpublikation	24	322 / 1133	28,4%	26-31
Andere	18	157 / 496	31,7%	28-36
Dosierungsschema				
Nicht berichtet	6	19 / 92	20,7%	13-30
Eskalierend	32	442 / 1481	29,8%	28-32
Konstant	4	18 / 56	32,1%	21-45

n = Anzahl der Patienten mit Ansprechen auf die Therapie (CR+PR)

N = Gesamtzahl der Patienten

CI = Konfidenzintervall

Die für die Ansprechrate und ihr 95% Konfidenzintervall durchgeführte Sensitivitätsanalyse ergab weder bezüglich der Studiengröße oder dem Studienaufbau noch hinsichtlich der Art der Publikation oder dem Dosierungsschema einen statistisch signifikanten Unterschied (s. Tabelle 4).

Gleiches galt für die Zusammensetzung der Studienpopulation bezüglich erfolgter Vorbehandlung mit Stammzelltransplantation und dem Status der Myelomerkrankung bei Therapiebeginn. Zwischen den Studien unterschiedlicher Länder und der damit wahrscheinlich verbundenen unterschiedlichen Herkunft des Thalidomid (USA: Celgene, Großbritannien: Penn, Frankreich: Laphal, Deutschland: Grünenthal, etc.), konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Ansprechraten beobachtet werden (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Sensitivitätsanalyse B

	Anzahl der Studien	Ansprechen (n / N)	Ansprechen (%)	Ansprechen (95%CI)
Anteil der Pat. mit vorheriger SZT an Studienpopulation				
< 25%	8	53 / 188	28,2%	22-35
25-75%	22	267 / 963	27,7%	25-31
> 75%	4	73 / 245	29,8%	24-36
Anteil refraktärer Pat. an Studienpopulation				
< 25%	10	91 / 304	29,9%	25-35
25-75%	6	114 / 369	30,9%	26-36
> 75%	10	95 / 280	33,9%	29-40
Land				
Italien	8	81 / 224	36,2%	30-43
USA	7	105 / 353	29,7%	25-35
Frankreich	5	75 / 263	28,5%	23-34
Großbritannien	4	40 / 136	29,4%	22-38
Restliche Welt	18	178 / 653	27,3%	24-31

n = Anzahl der Patienten mit Ansprechen auf die Therapie (CR+PR)

N = Gesamtzahl der Patienten

CI = Konfidenzintervall

3.6 Dosis-Wirkung-Beziehung

Die Untersuchung von Dosis-Wirkung-Beziehungen innerhalb eines systematischen Review, der nicht auf Daten von individuellen Patienten beruht, ist erschwert.

In einem vorsichtigen Versuch die Daten zu analysieren, wurde der Zusammenhang zwischen Startdosis, medianer Dosis sowie der Zieldosis und der Ansprechrate geprüft. Die berechneten Korrelationskoeffizienten nach Spearman lagen zwischen $R = -0,062$ und $R = 0,110$ und waren somit nicht signifikant ungleich null (s. Abbildung 7).

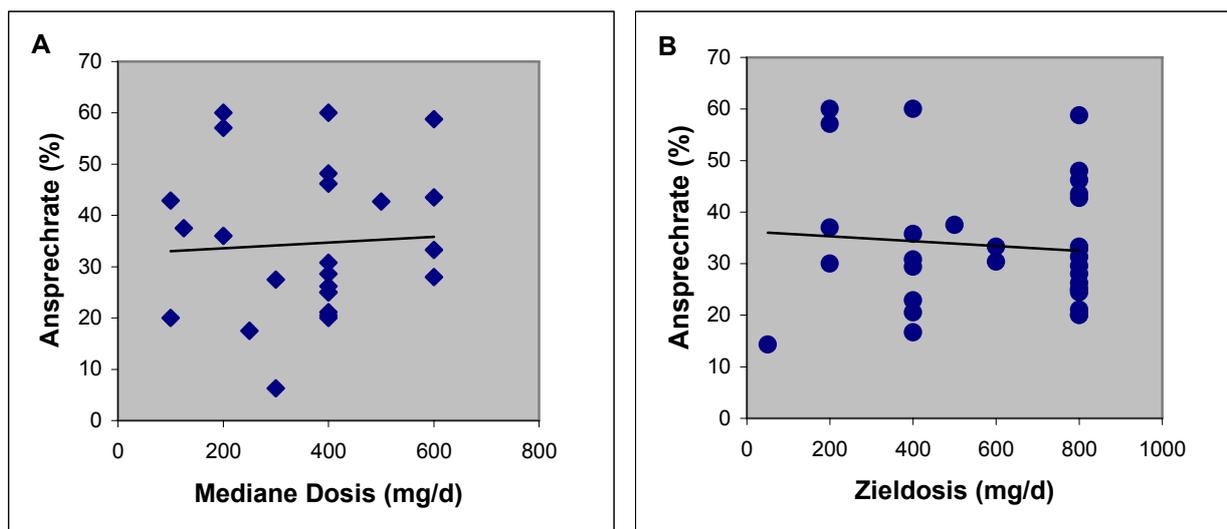


Abbildung 7: Ansprechraten und A) mediane Dosis bzw. B) Zieldosis

Jeder Punkt entspricht einer klinischen Studie. Die Linie entspricht der Trendlinie.

In Tabelle 6 werden die Ansprechraten der Studien in Abhängigkeit von ihrer Startdosis verglichen. Dabei zeigte sich neben der Überlappung aller 95% Konfidenzintervalle im durchgeführten Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied der Ansprechraten ($P= 0,0758$).

Tabelle 6: Ansprechraten (CR+PR) nach unterschiedlicher Startdosis

Startdosis (mg/d)	Anzahl der Studien	Ansprechen (n / N)	Ansprechen (%)	Ansprechen (95%CI)
Unbekannt	7	31 / 136	29,8%	22-39
< 200	12	122 / 422	28,9%	25-33
200	21	282 / 967	29,2%	26-32
> 200	2	44 / 104	42,3%	33-52

n = Anzahl der Patienten mit Ansprechen auf die Therapie (CR+PR)

N = Gesamtzahl der Patienten

CI = Konfidenzintervall

Eine Einteilung der Studien in Gruppen mit unterschiedlicher Zieldosis ließ weder nach Teilung bei einer Zieldosis von 200 mg/d noch bei 400 mg/d einen statistisch signifikanten Unterschied der Ansprechraten erkennen (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Ansprechraten (CR+PR) nach unterschiedlicher Zieldosis

Zieldosis (mg/d)	Anzahl der Studien	Ansprechen (n / N)	Ansprechen (%)	P-Wert
50-200	5	28 / 83	34%	0,3824
> 200	27	357 / 1237	29%	
50-400	12	111 / 427	26%	0,0810
> 400	20	274 / 893	31%	

n = Anzahl der Patienten mit Ansprechen auf die Therapie (CR+PR)

N = Gesamtzahl der Patienten

CI = Konfidenzintervall

Allerdings konnte bei der Gruppierung der Studien nach der medianen Dosis ein statistischer Unterschied nach Teilung bei einer medianen Dosis von 400 mg/d festgestellt werden (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Ansprechraten (CR+PR) nach unterschiedlicher medianer Dosis

Mediane Dosis (mg/d)	Anzahl der Studien	Ansprechen (n / N)	Ansprechen (%)	P-Wert
50-200	6	29 / 79	37%	0,3096
> 200	19	237 / 766	31%	
50-400	20	188 / 640	29%	0,0245
> 400	5	78 / 205	38%	

n = Anzahl der Patienten mit Ansprechen auf die Therapie (CR+PR)

N = Gesamtzahl der Patienten

Im Hinblick auf die P-Werte ist anzumerken, dass sie nicht bezüglich multipler Testung korrigiert wurden, was zu falsch positiven Ergebnisse führen kann.

Um den Zusammenhang zwischen Dosierung und der Zeit bis zum Ansprechen auf Thalidomid zu untersuchen, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Sie lagen für die Startdosis, mediane Dosis und Zieldosis zwischen $R = -0,218$ und $R = 0,276$ und waren nicht signifikant ungleich null.

3.7 Toxizität

Nicht in jeder Studie wurde über die Gesamtheit aller wichtigen unerwünschten Wirkungen berichtet. Die Toxizitätsrate von Thalidomid wurde nur anhand der Studien berechnet, die über die jeweilige Nebenwirkung berichteten. Schwangerschaften oder fetale Fehlbildungen wurden in keiner der Arbeiten erwähnt.

In der folgenden Abbildung sind Rate und Schweregrad der wichtigsten unerwünschten Wirkungen in den über dieses Ereignis berichtenden Studien grafisch dargestellt.

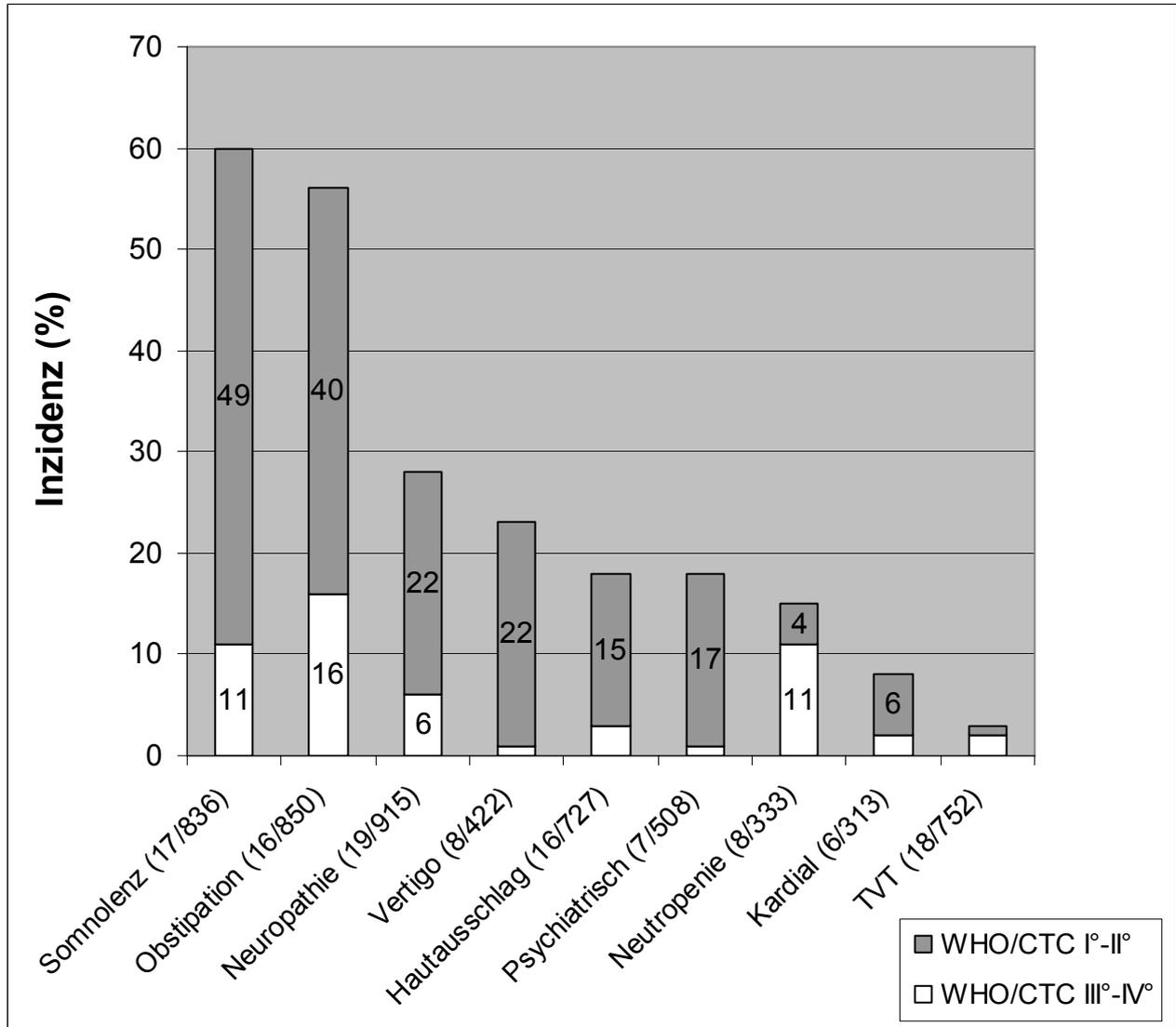


Abbildung 8: Inzidenz unerwünschter Wirkungen

In Klammern sind die Anzahl der berichtenden Studien und die Gesamtzahl der Patienten in diesen Studien dargestellt.

TVT = Tiefe Beinvenenthrombose

Schwerwiegende Nebenwirkungen in mindestens zehn Prozent der Fälle wurden nur für Somnolenz (11%), Obstipation (16%), und Neutropenie (11%) beobachtet. Anhand der Angaben konnte nicht eindeutig erkannt werden, ob die Neutropenie in allen Fällen auf Thalidomid zurückzuführen war.

Schwere Neuropathie wurde bei sechs Prozent der Patienten beobachtet. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen traten nur selten auf. Die Berechnung einer Gesamtrate der unerwünschten Wirkungen war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

Seltenere unerwünschte Wirkungen beinhalteten zerebrovaskuläre Komplikationen, über die nur in drei Arbeiten berichtet wurde, wobei 6 von 166 Patienten betroffen waren (Kumar et al., 2003; Waage et al., 2004; Schey et al., 2003), sowie Lungenembolien über die in zwei Studien berichtet wurde und die bei 4 von 134 Patienten auftraten (Waage et al., 2004; Schey et al., 2003).

Die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen wurde in 34 Studien angegeben und betrug 201 von 1490 Patienten (13,5%; 95%CI 12-15).

3.8 Dosis-Toxizität-Beziehung

Die Analyse der Dosis-Toxizität-Beziehung erfolgte mit den bereits in Bezug auf die Untersuchung der Dosis-Wirkung-Beziehung erwähnten Einschränkungen.

Ein Vergleich der Inzidenzraten der einzelnen Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Startdosis ergab keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Inzidenz unerwünschter Wirkungen¹ nach unterschiedlicher Startdosis

Startdosis (mg/d)	Inzidenz in % (95% CI)				
	Somnolenz	Periphere Neurotoxizität	Obstipation	Hautausschlag	Thromboembolie
< 200	72% (66-78)	28% (23-34)	63% (56-69)	18% (14-23)	2% (1-5)
200	56% (52-60)	31% (27-35)	53% (49-58)	18% (15-22)	3% (2-5)
> 200	67% (57-77)	12% (7-21)	54% (44-65)	keine Daten	keine Daten

CI = Konfidenzintervall

¹ jeglichen Schweregrades in den Studien zur Thalidomid-Monotherapie

Die durchgeführten Rangkorrelationsanalysen nach Spearman ergaben für die Startdosis, mediane Dosis und Zieldosis in Beziehung zur Rate der Neurotoxizität ($R= 0,014$ bis $R= 0,125$), des Hautausschlags ($R= 0,124$ bis $R= 0,451$) und der Thromboembolien ($R= -0,324$ bis $R= 0,118$), keinen Koeffizienten signifikant ungleich null.

Zwischen medianer Dosis und der Somnolenzrate konnte allerdings eine signifikante Korrelation festgestellt werden ($R= 0,656$; $P= 0,021$), nicht jedoch für die Start- bzw. Zieldosis und die Somnolenzrate ($R= -0,263$ bzw. $R= 0,044$) (s. Abbildung 9). Ebenso konnte zwischen der Obstipationsrate und der medianen Dosis ($R= 0,655$; $P= 0,040$) bzw. der Zieldosis ($R= 0,605$; $P= 0,028$) eine signifikante Korrelation beobachtet werden (s. Abbildung 10). Dies galt nicht für die Korrelation zwischen Obstipationsrate und Startdosis ($R= -0,290$).

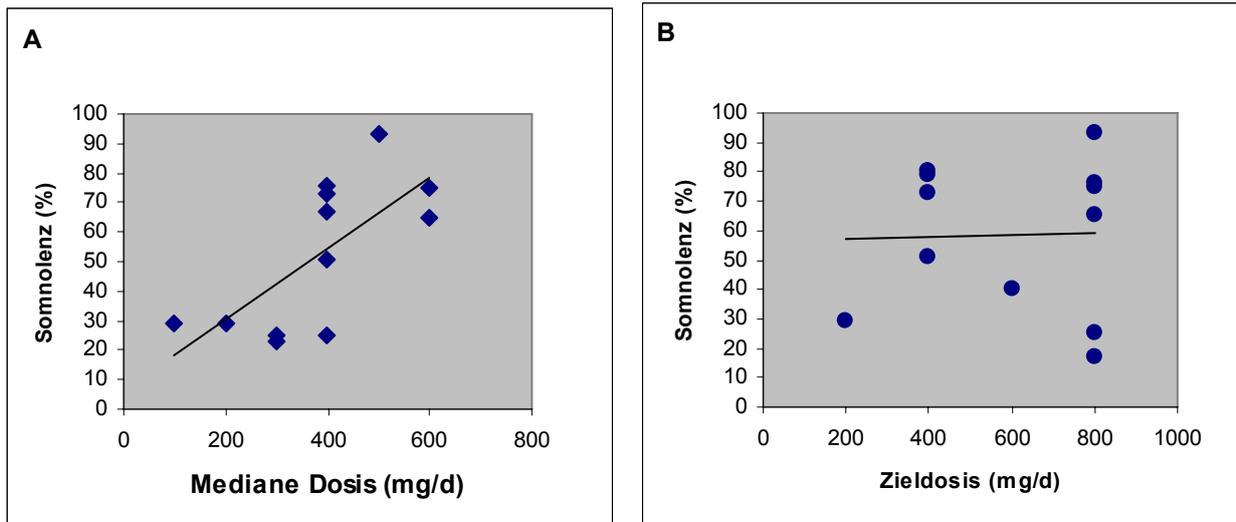


Abbildung 9: Somnolenz und A) mediane Dosis bzw. B) Zieldosis

Jeder Punkt entspricht einer klinischen Studie. Die Linie entspricht der Trendlinie.

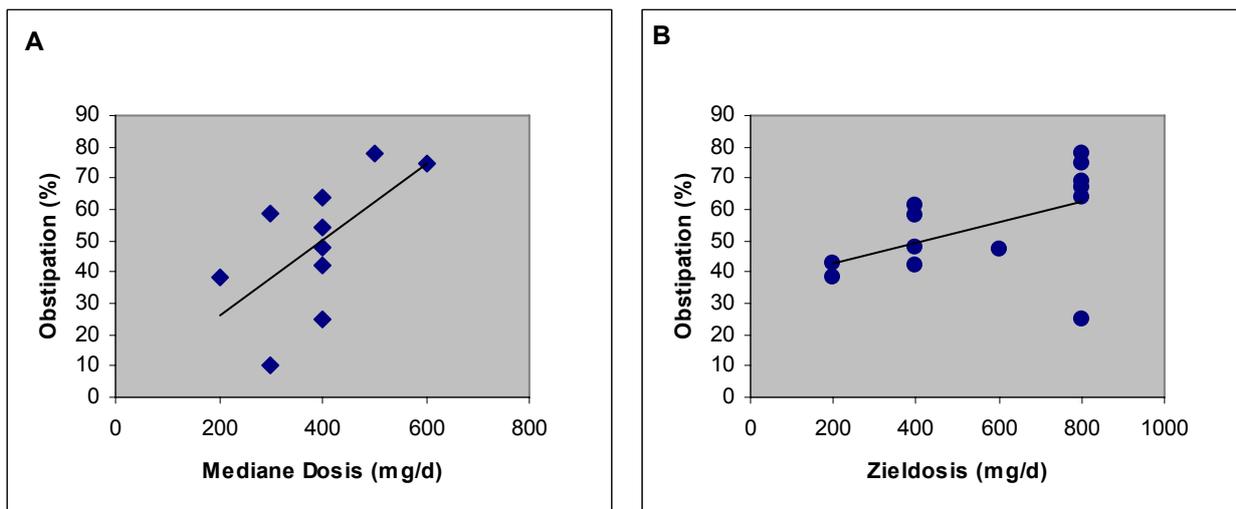


Abbildung 10: Obstipation und A) mediane Dosis bzw. B) Zieldosis

Jeder Punkt entspricht einer klinischen Studie. Die Linie entspricht der Trendlinie.

In Abbildung 11 wird die Beziehung zwischen medianer Dosis und Zieldosis in den klinischen Studien veranschaulicht. Die Studien, deren Zieldosen bei mehr als 400 mg/d lagen, konnten die Einnahme solch hoher Dosen bei der Mehrheit der Patienten nicht umsetzen. Von den elf Arbeiten mit entsprechendem Studienaufbau erreichten sechs eine mediane Dosis von 400 mg/d, eine 500 mg/d und vier 600 mg/d.

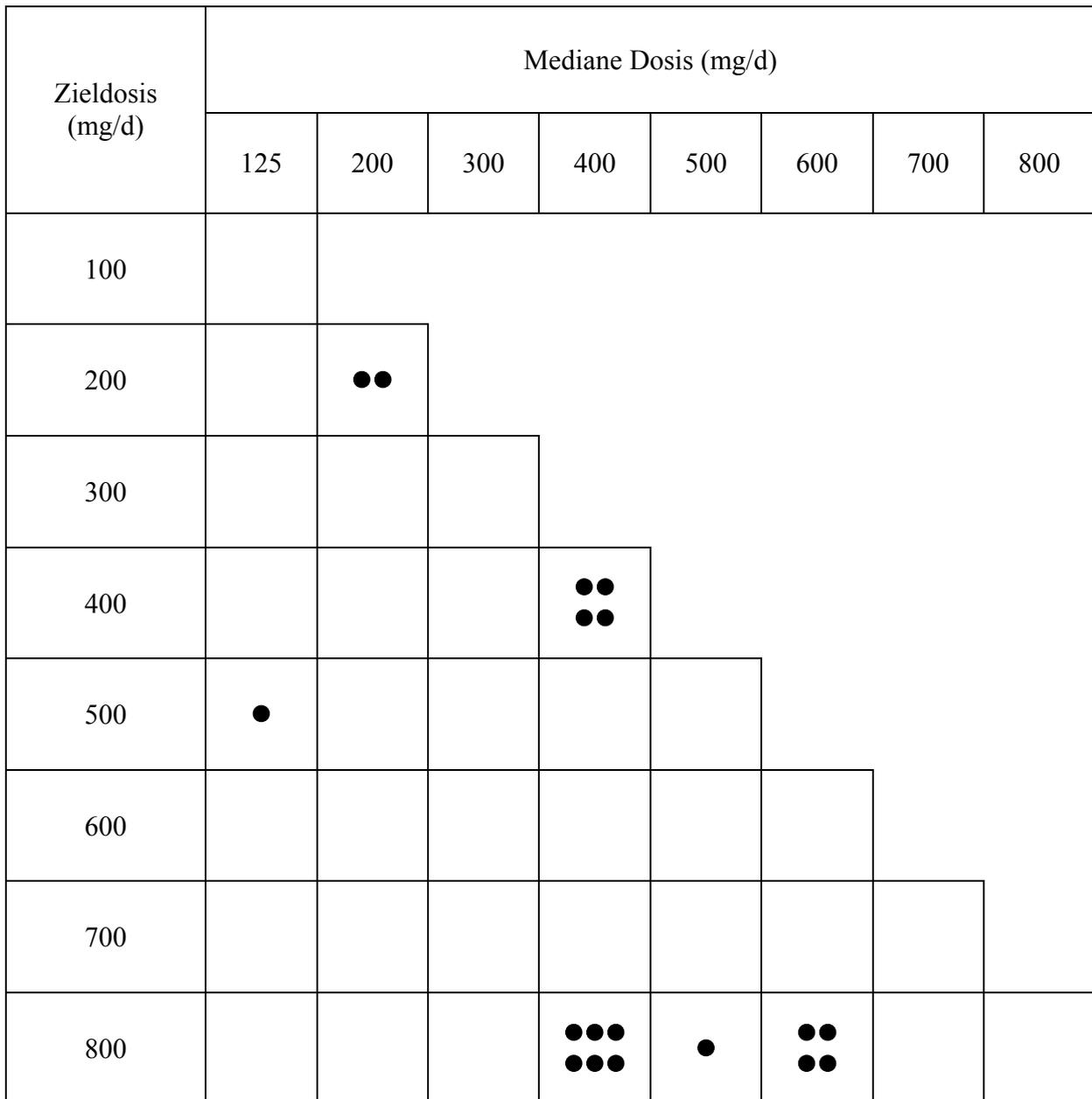


Abbildung 11: Beziehung zwischen Zieldosis und medianer Dosis

Jeder Punkt entspricht einer klinischen Studie.

Die durchgeführte Teilung der Studien in zwei Gruppen entsprechend ihrer Zieldosis ergab für die Studien mit einer Zieldosis von mehr als 200 mg/d ausnahmslos eine signifikant höhere Toxizitätsrate, wohingegen ein solcher Unterschied nach Teilung bei einer Zieldosis von 400 mg/d nur noch für die Rate an Obstipation und Hautausschlag erkennbar war. Lediglich für die Throm-

boembolierate zeigte sich bei keiner der beiden Teilungen ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Inzidenz unerwünschter Wirkungen¹ nach unterschiedlicher Zieldosis

Unerwünschte Wirkung (jeder Schweregrad)	Gesamtzahl der Studien	Anzahl (%) der Patienten mit unerwünschter Wirkung		P
		Zieldosis 50-200 mg/d	Zieldosis > 200 mg/d	
Somnolenz	13	18/37 (49%)	401/610 (66%)	0,0497
Periphere Neurotoxizität	15	9/57 (16%)	210/674 (31%)	0,0154
Obstipation	13	16/38 (42%)	398/643 (62%)	0,0171
Hautausschlag	14	5/57 (9%)	117/584 (20%)	0,0499
Thromboembolie	14	1/57 (0%)	17/593 (3%)	1,0000
		Zieldosis 50-400 mg/d	Zieldosis > 400 mg/d	
Somnolenz	13	217/319 (68%)	202/328 (62%)	0,0997
Periphere Neurotoxizität	15	100/339 (29%)	119/392 (30%)	0,8087
Obstipation	13	171/320 (53%)	243/361 (67%)	0,0002
Hautausschlag	14	28/219 (13%)	94/422 (22%)	0,0040
Thromboembolie	14	6/219 (3%)	12/431 (3%)	1,0000

¹ jeglichen Schweregrades in den Studien zur Thalidomid-Monotherapie

Ein etwas verändertes Bild ergab sich bei identischer Gruppierung der Studien nach der verabreichten medianen Dosis (s. Tabelle 11). Eine signifikant höhere Toxizitätsrate sowohl nach Teilung der Studien bei einer medianen Dosis von 200 mg/d als auch bei 400 mg/d war lediglich für die Somnolenzrate erkennbar. Daneben zeigte sich nur für die Neuropathie nach Teilung bei einer medianen Dosis von 200 mg/d sowie für die Obstipation bei 400 mg/d eine signifikante Erhöhung

der Inzidenzrate. Bezüglich der Thromboembolierate zeigte sich wie schon bei der Betrachtung der Zieldosis kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 11: Inzidenz unerwünschter Wirkungen¹ nach unterschiedlicher medianer Dosis

Unerwünschte Wirkung (jeder Schweregrad)	Gesamtzahl der Studien	Anzahl (%) der Patienten mit unerwünschter Wirkung		P
		Mediane Dosis 50-200 mg/d	Mediane Dosis > 200 mg/d	
Somnolenz	12	6/21 (29%)	316/510 (62%)	0,0028
Periphere Neurotoxizität	12	3/26 (12%)	155/517 (30%)	0,0466
Obstipation	10	3/8 (38%)	267/499 (54%)	0,4827
Hautausschlag	10	0/0	82/477 (17%)	
Thromboembolie	9	1/12 (8%)	10/428 (2%)	0,2649
		Mediane Dosis 50-400 mg/d	Median Dosis > 400 mg/d	
Somnolenz	12	185/364 (51%)	137/167 (82%)	<0,0001
Periphere Neurotoxizität	12	110/353 (31%)	48/190 (25%)	0,1658
Obstipation	10	152/352 (43%)	118/155 (76%)	<0,0001
Hautausschlag	10	59/299 (20%)	23/178 (13%)	0,0605
Thromboembolie	9	7/285 (2%)	4/155 (3%)	1,0000

¹ jeglichen Schweregrades in den Studien zur Thalidomid-Monotherapie

Für die Rate toxisitätsbedingter Therapieabbrüche konnte in einer entsprechend durchgeführten Analyse weder für die mediane Dosis (50-200 mg/d: 9,3%, >200 mg/d: 13,7%; P= 0,3708 und 50-400 mg/d: 13,6%, >400 mg/d: 12,2%; P= 0,7030) noch für die Zieldosis (50-200 mg/d: 11,4%, >200 mg/d: 12,4%; P= 1,0000 und 50-400 mg/d: 13,6%, >400 mg/d: 11,7%; P= 0,3534) ein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

4. Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen systematischen Review und eine zusammenfassende Analyse der Wirksamkeit und Toxizität von Thalidomid bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom. Unter der Zielsetzung, eine Analyse der Gesamtheit der vorhandenen Evidenz bezüglich dieser Fragestellung durchzuführen, konnten 42 unterschiedliche klinische Studien mit insgesamt 1674 Patienten identifiziert werden.

Bis heute stehen keine abschließenden Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem multiplen Myelom zur Verfügung. Die vorliegende Arbeit ist diesbezüglich daher als die derzeit bestverfügbare und umfassendste Evidenz anzusehen.

4.1 Remissionsrate

Eine komplette oder partielle Remission konnte in der vorliegenden Arbeit bei 479 von 1629 Patienten (29,4%; 95%CI 27-32) erreicht werden.

Andere neue Wirkstoffe für die Behandlung des multiplen Myelomes, wie Bortezomib oder das Thalidomid-Analogon Lenalidomid, konnten in den durchgeführten Monotherapie-Studien bei rezidierten und refraktären Myelompatienten mit Ansprechraten von 27-38% für Bortezomib (Jagannath et al., 2004; Richardson et al., 2003; Richardson et al., 2005b) bzw. 17-25% für Lenalidomid (Richardson et al., 2005a; Richardson et al., 2006) ähnliche Ergebnisse zeigen.

Zu beachten ist, dass es sich hierbei um einen Vergleich von Phase II Studien handelt. Deshalb weisen die Patienten u.a. in Bezug auf die vorherigen Therapieregime und damit den Fortschritt der Erkrankung zum Zeitpunkt der Therapie große Unterschiede auf. Sie sind damit nur bedingt vergleichbar. So erhielten z.B. die mit Lenalidomid behandelten Patienten zu einem Großteil bereits Thalidomid im Rahmen der vorherigen Therapieregime.

4.2 Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben

Die ereignisfreie Überlebensrate und die Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten wurden nur in jeweils zehn Studien berichtet und betragen zusammengefasst 34,8% (95%CI 32-38) bzw. 59,9% (95%CI 57-63).

Unter Berücksichtigung der angesprochenen Einschränkungen sind die Werte mit denen für Bortezomib in den oben genannten Studien von Richardson et al. 2003 (37% bzw. 64%) und 2005 (22% bzw. 80%) vergleichbar. Für Lenalidomid beobachteten Richardson et al. (2006) eine ereignisfreie Überlebensrate und eine Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr von 32% bzw. 80%.

Über die mediane ereignisfreie Überlebenszeit wurde lediglich in zwölf Studien und über die mediane Gesamtüberlebenszeit in zehn der 42 Studien berichtet, sie betragen 12 bzw. 14 Monate. Die geringe Differenz beider Werte kann durch die Tatsache erklärt werden, dass lediglich in sechs der Arbeiten zu beiden Zeiträumen Angaben gemacht wurden (Kumar et al., 2003; Mileschkin et al., 2003; Rajkumar et al., 2000; Raza et al., 2000; Schey et al., 2003; Yakoub-Agha et al., 2002). Somit liegen der Berechnung beider Werte zu einem großen Teil unterschiedliche Studien zugrunde. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit bewusst auf eine umfangreiche statistische Auswertung verzichtet und eine grafische Darstellung der Ergebnisse bevorzugt (s. Abbildung 6).

Unter Therapie mit Bortezomib konnten mediane progressionsfreie Überlebenszeiten bei fortgeschrittenem Myelom von 6,2 bis 11 Monaten (Jagannath et al., 2004; Richardson et al., 2003; Richardson et al., 2005b) und unter Lenalidomid von 3,5 bis 5,6 Monaten (Richardson et al., 2005a; Richardson et al., 2006) erzielt werden. Zum Vergleich wurde im Dexamethason-Arm der APEX-Studie lediglich ein medianes progressionsfreies Überleben von 3,49 Monaten erreicht (Richardson et al., 2005b).

Ein Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit nach Thalidomid-Monotherapie mit den oben genannten Wirkstoffen ist anhand der zur Verfügung stehenden Daten nur schwer möglich. In den genannten Studien wurden Patienten mit Zugabe von Dexamethason bei Progress in die Berechnung der Gesamtüberlebenszeit einbezogen. Einzig im Rahmen der APEX-Studie war eine Analyse des medianen Gesamtüberlebens nach Bortezomib-Monotherapie gegeben. Es zeigte sich gegenüber Dexamethason eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 6 Mona-

ten (29,8 vs. 23,7 Monate) (Richardson et al., 2005b). Außerhalb der Stammzelltransplantation ist Bortezomib damit bis heute die erste Myelomtherapie, für die innerhalb einer randomisierten Studie ein aus der Verbesserung der Remissionsrate resultierender Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte.

Für Thalidomid konnte ein solcher Nachweis bislang lediglich im Rahmen der Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie erbracht werden (Attal et al., 2006). Die jüngst initiierte randomisierte OPTIMUM-Studie (THAL-Mono vs. HD-Dex-Mono) wird jedoch sicherlich klären, ob die Thalidomid-Therapie des fortgeschrittenen Myelomes ebenfalls zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen kann.

4.3 Dosis-Wirkung-Beziehung

Aufgrund der Einschränkungen, die mit einer auf Studien basierenden Analyse zwangsläufig verbunden sind, ist die Untersuchung der Dosis-Wirkung-Beziehung erschwert. Denn hierbei variiert die eingenommene Dosis nicht nur zwischen den einzelnen Studien, Unterschiede bestehen auch zwischen den einzelnen Patienten innerhalb jeder Studie.

Somit ist lediglich die Startdosis als einzig homogener Dosisparameter in einer Studie für alle Patienten bekannt, nicht aber z.B. die eingenommene mediane Dosis des individuellen Patienten. Bei einem Medikament wie Thalidomid, dessen Dosierung in den meisten Studien bis zu einer maximal tolerierten Menge gesteigert wurde, scheint dies allerdings von besonderer Bedeutung zu sein.

Bemerkenswerterweise konnte für die Ansprechrate in der vorliegenden Analyse kein klarer Zusammenhang mit der Startdosis, der medianen Dosis bzw. Zieldosis festgestellt werden. Mit grenzwertig signifikanten P-Werten zwischen 0,05 und 0,10 für die Startdosis und eine Zieldosis von mehr als 400 mg/d sowie einer statistisch signifikant höheren Ansprechrate bei einer medianen Dosis von mehr als 400 mg/d ($P=0,0245$), scheint sich jedoch ein Trend in Richtung höherer Dosierungen zu zeigen. Aufgrund der genannten Einschränkungen und der Tatsache, dass die P-Werte nicht bezüglich multipler Testung korrigiert wurden, sollte dies aber nicht als sicherer Beleg für die Überlegenheit höherer Dosierungen angesehen werden.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Beziehung besteht, wird unterstützt durch die in pharmakokinetischen Studien beobachtete, signifikante Steigerung von Verteilungsvolumen und Halbwertszeit bei höheren Dosierungen. Gleiches gilt für die proportional zur verabreichten Dosis zunehmende AUC von Thalidomid in einem Dosierungsbereich von 50 bis 400 mg (Figg et al., 1999; Teo et al., 2001).

Einzelne klinische Studien haben sowohl bestätigende (Barlogie et al., 2001a; Neben et al., 2002; Yakoub-Agha et al., 2002) als auch widersprechende (Durie, 2002); Huang et al., 2003; Waage et al., 2004) Hinweise für bzw. gegen das Vorliegen einer Dosis-Wirkung-Beziehung in diesem Dosierungsbereich geliefert.

Die jüngsten Ergebnisse von Yakoub-Agha et al. (2006) scheinen die Theorie einer solchen Dosis-Wirkung-Beziehung nicht zu bestärken. In einem prospektiven, randomisierten, kontrollierten Vergleich von THAL-Mono 100 mg vs. 400 mg bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom konnte nach vorläufiger Ergebnisauswertung keine Unterlegenheit bezüglich der 1-Jahres-Überlebensrate festgestellt werden (73% vs. 69%). Der in beiden Armen zulässige Zusatz von Dexamethason bei Therapieversagen wurde im 100 mg-Arm jedoch signifikant häufiger eingesetzt.

Abschließend lässt sich sagen, dass im Rahmen der eingeschränkten Möglichkeiten der vorliegenden Analyse, eine Dosis-Wirkung-Beziehung mit besseren Ansprechraten über 200 mg/d oder 400 mg/d trotz der bestehenden positiven Hinweise weder sicher ausgeschlossen noch nachgewiesen werden kann. Hier wird neben der abschließenden Analyse der Arbeit von Yakoub-Agha et al. sicherlich die von Pharmion im Jahr 2005 initiierte prospektive, randomisierte, kontrollierte Dosisfindungsstudie OPTIMUM (4 Therapiearme: THAL-Mono (100, 200, 400 mg) vs. HD-Dex) weitere Aufschlüsse bezüglich des Vorliegens einer Dosis-Wirkung-Beziehung und der optimalen Dosierung der Thalidomid-Monotherapie liefern.

4.4 Toxizität

Mit den erhobenen Daten konnte ein wichtiger Überblick der Toxizität von Thalidomid erreicht werden. Dabei war der Umfang der Berichterstattung bezüglich der unerwünschten Wirkungen bedauerlicherweise nicht in allen Studien einheitlich. Unklar blieb, ob der Grund hierfür unter-

schiedliche Prioritäten beim Schreiben der Arbeit oder das fehlende Auftreten der Nebenwirkung in der Studienpopulation waren. Insbesondere in den als Abstract oder Letter vorliegenden Arbeiten wurde nicht über die Gesamtheit aller wichtigen Nebenwirkungen berichtet.

Allerdings kann angenommen werden, dass vorzugsweise häufig auftretende unerwünschte Wirkungen sowie klinisch bedeutendere Nebenwirkungen erwähnt wurden. Um jeglicher Unterschätzung der Toxizität von Thalidomid vorzubeugen, gingen daher in die Berechnung der Inzidenzraten der unerwünschten Wirkungen nur die Studien ein, die über das jeweilige Ereignis berichteten. Zu beachten ist jedoch, dass dies im Umkehrschluss vermutlich zu einer Überschätzung der Toxizitätsrate führte.

Wie zu erwarten wurden Obstipation und Somnolenz mit 56% bzw. 54% (III°-IV° 16% bzw. 11%) am häufigsten beobachtet. Periphere Neurotoxizität trat mit 28% (III°-IV° 6%) seltener auf. Die mit 15% (III°-IV° 4%) beobachtete Rate an Neutropenien muss mit Vorsicht interpretiert werden, da hierfür ebenfalls die zugrunde liegende Myelomerkrankung ursächlich sein kann.

Bemerkenswert ist mit nur 3% die beobachtete Rate an thromboembolischen Ereignissen, die damit im unteren Bereich der generellen Inzidenz für Patienten mit multiplem Myelom liegt (Zangari et al., 2001). Sehr viel höhere Raten (10-35%) wurden in Studien beobachtet, die Thalidomid in Kombination mit Doxorubicin anwendeten (Osman et al., 2001; Zangari et al., 2001; Zangari et al., 2002; Zangari et al., 2004; Zervas et al., 2004). In Kombination mit Dexamethason kam es zu keinem solch klaren Anstieg der Inzidenzrate (0 - 26%) (Anagnostopoulos et al., 2003; Cavo et al., 2002; Dimopoulos et al., 2001; Palumbo et al., 2001; Rajkumar et al., 2002; Weber et al., 2003). Die erhobenen Daten sprechen dafür, dass Thalidomid als Monotherapie zu keiner Erhöhung des Risikos für thromboembolische Ereignisse führt. Der Interaktionsmechanismus zwischen Thalidomid und Doxorubicin wurde bislang noch nicht vollständig aufgeklärt, es wird aber vermutet, dass die Freisetzung prothrombogener Faktoren aus apoptotischen Zellen zur Initiierung einer Hyperkoagulabilität mit entsprechenden klinischen Folgen führt (Zangari et al., 2003).

Auch zerebrovaskuläre und pulmonale Ereignisse stellten, mit einer Gesamtzahl von sechs bzw. vier Patienten, äußerst seltene unerwünschte Wirkungen dar.

Insgesamt unterbrachen lediglich 13,5% der Patienten die Therapie mit Thalidomid aufgrund unerwünschter Wirkungen.

Die erhobenen Daten sind als die derzeit vollständigste und repräsentativste Zusammenstellung der Toxizität von Thalidomid anzusehen. Sie zeigen, dass die Rate schwerwiegender unerwünschter Wirkungen unter Thalidomid-Monotherapie gering ist. Allerdings erfordert das Management der Nebenwirkungen von Thalidomid eine kompetente und erfahrene onkologisch-hämatologische Betreuung. Speziell die starke Teratogenität macht ein umfassendes Sicherheitssystem mit entsprechenden Kontrollmechanismen notwendig, um eine Exposition Schwangerer zu vermeiden (vgl. Kapitel 1.7).

4.5 Dosis-Toxizität-Beziehung

Um die Dosis-Toxizität-Beziehung zu untersuchen, wurden entsprechend der Analyse der Dosis-Wirkung-Beziehung unterschiedliche Ansätze angewandt. Zunächst wurde hierfür die per Definition bei allen Patienten einer Studie gleiche Startdosis herangezogen. Wie zu erwarten, fand sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Startdosis und der Inzidenzrate der einzelnen unerwünschten Wirkungen. Ähnliche Ergebnisse lieferten die durchgeführten Korrelationsanalysen der Dosis-Toxizität-Beziehung für die Startdosis.

Bezüglich der medianen Dosis konnte eine signifikante Korrelation mit der Somnolenzrate nachgewiesen werden. Die Obstipationsrate korrelierte eindeutig mit medianer Dosis und Zieldosis.

Eine Aufteilung der Studien in zwei Gruppen ergab ein signifikant höheres Auftreten aller unerwünschten Wirkungen in den Studien mit einer Zieldosis von mehr als 200 mg/d, wohingegen ein solcher Unterschied nach Teilung bei einer Zieldosis von 400 mg/d, nur noch im Bezug auf Obstipation und Hautauschlag festzustellen war (s. Tabelle 10). Weniger eindeutige Unterschiede waren, mit Ausnahme der Somnolenz- und Neuropathierate, bei Gruppierung der Studien nach der medianen Dosis zu erkennen (s. Tabelle 11).

Dies lässt vermuten, dass der Versuch mehr als 200 mg/d zu verabreichen, zu einer signifikanten Erhöhung der Rate an Somnolenz, Neuropathie und vermutlich auch Obstipation führt. Die Zieldosis spiegelt wahrscheinlich am besten das Bestreben der jeweiligen Untersucher wider, die Do-

sis auf ein bestimmtes Niveau anzuheben oder solange zu steigern bis eine dosis-limitierende Nebenwirkung auftritt. Sie scheint daher am ehesten mit der tatsächlichen Dosisintensität in einer Studie zu korrelieren.

Lediglich für die Thromboembolierate konnte weder bei der Gruppierung nach medianer Dosis noch nach der Zieldosis ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieses Fehlen einer Dosis-Toxizität-Beziehung unterstützt die Vermutung, dass Thalidomid als Monotherapie nicht zu einer Erhöhung des Risikos für Thromboembolien führt.

Abschließende Aussagen zur Dosis-Toxizität-Beziehung zu treffen, ist anhand der vorliegenden Analyse nicht möglich. Zusammenfassend kommt es jedoch mit Dosissteigerung zu einer stetigen Erhöhung der Somnolenz- und Obstipationsrate. Des Weiteren scheint die maximale Neurotoxizität von Thalidomid im Dosisbereich zwischen 200 und 400 mg/d aufzutreten.

Auch hier ist die Analyse individueller Patientendaten im Rahmen der jüngst initiierten Studien unabdingbar, um weiterführende Erkenntnisse zu gewinnen. Vorläufige Ergebnisse der Arbeit von Yakoub-Agha et al. (2006) bestätigten eine signifikant höhere Rate von Somnolenz, Obstipation und Neuropathie ($P = <0,001$, $P = 0,01$ bzw. $P = 0,05$) unter einer Dosierung von 400 mg/d, verglichen mit 100 mg/d. Ferner konnte auch hier kein Unterschied der Thromboembolierate festgestellt werden.

4.6 Datenerhebung aus nicht-randomisierten Studien

4.6.1 Gründe für die Datenerhebung aus nicht-randomisierten Studien

In der Medizin beruht der Großteil der publizierten systematischen Reviews auf Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien und die Auswertung des Behandlungseffektes kann mit Hilfe der sog. Meta-Analyse erfolgen.

Zur Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom wurde bis heute keine randomisierte, kontrollierte klinische Studie durchgeführt. Die Initiierung einer randomisierten Studie an Patienten mit refraktärem Myelom erscheint aus heutiger Sicht auch schwierig, da die beeindruckende Wirksamkeit des Thalidomids inzwischen gut do-

kumentiert ist und es von zahlreichen Experten als Standardtherapie in dieser Indikation angesehen wird (Alexanian et al., 2003; Barlogie et al., 2004; Weber, 2003). Dies drückt sich auch in den nationalen Richtlinien von Großbritannien (Cavenagh und Oakervee, 2003), Skandinavien (Smith et al., 2006), Italien (Barosi et al., 2004), den USA (Anderson et al., 2006) und Deutschland (Glasmacher und Naumann, 2005) zur Anwendung von Thalidomid beim multiplen Myelom aus.

Im Rezidiv gibt es Behandlungsalternativen und die Frage nach der optimalen Therapie bleibt weiterhin offen. Hier werden in naher Zukunft aber hoffentlich Studien, wie die jüngst initiierte OPTIMUM-Studie (THAL-Mono vs. HD-Dex-Mono; vgl. Kapitel 1.6.2), weitere Antworten bringen.

Bis zum Vorliegen solcher Daten besteht in der Auswertung der Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Evidenz aus den vorliegenden Phase II Studien die einzige Möglichkeit, zusätzliche Informationen bezüglich Remissionsrate, Dosis-Wirkung-Beziehung, Inzidenzrate unerwünschter Wirkungen, etc. zu erlangen.

Systematische Reviews sind dabei durchaus häufiger darauf angewiesen, solche Daten teilweise in ihre Auswertung mit einfließen zu lassen, um ein umfassendes Bild des aktuellen Wissensstandes wiedergeben zu können. Dies ist besonders in Bereichen wie der Chirurgie der Fall, in denen sich der Großteil der Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von Interventionen auf nicht-randomisierte Studien stützt (Norris und Atkins, 2005). Systematische Reviews, die sich wie im vorliegenden Fall aufgrund der bestehenden Studienlage ausschließlich auf nicht-randomisierte Daten stützen können, sind allerdings eher eine Seltenheit.

Daten aus nicht-randomisierten Studien im Vorhinein aus einem systematischen Review auszuschließen, würde Patienten und Entscheidungsträgern jedoch potentiell nützliche Informationen vorenthalten. Außerdem vermögen die Ergebnisse dieser Studien auf Ärzte und Entscheidungsträger dahingehend Druck auszuüben, bestimmte Behandlungen anzuerkennen. Dies gilt besonders für Bereiche in denen es, wie im vorliegenden Fall, an wirksamen Therapieoptionen mangelt.

Daten nicht-randomisierter Studien können ein genaueres Bild der auf die Wirksamkeit Einfluss nehmenden Faktoren, den Nutzenumfang sowie die zu erwartenden therapeutischen Nebenwirkungen liefern. Dabei muss abgewogen werden, welche der zur Verfügung stehenden Studienformen nutzbare Informationen liefern können und dabei gleichzeitig adäquat gegen den Einfluss grober systematischer Fehler geschützt sind. Die Frage nach den in einen systematischen Review einzuschließenden Studien sollte generell nach dem „Prinzip der besten Evidenz“ beantwortet werden. Jede nachträgliche Veränderung der ursprünglich im Protokoll festgehaltenen Einschlusskriterien für klinische Studien muss genau erläutert und gerechtfertigt werden (Norris und Atkins, 2005).

Bereits in der Planungsphase der vorliegenden Arbeit wurden ausführliche Recherchen zur aktuellen Studienlage bezüglich der Fragestellung durchgeführt. Aus diesem Grund wurden Änderungen der festgelegten Einschlusskriterien zu keinem Zeitpunkt notwendig.

4.6.2 Schwächen nicht-randomisierter Studien

Zu bedenken bleibt, dass Phase II Studien bereits in der Vergangenheit zu einer Überschätzung von Arzneimittelwirkungen geführt haben. Durchschnittlich führen diese Studien im Vergleich zu randomisierten, kontrollierten Studien zu einer besseren Beurteilung der Ergebnisse. Dennoch ist es weder möglich das Ausmaß noch die Richtung eines möglichen systematischen Fehlers, wie z.B. dem sog. Selection bias, auf den Behandlungseffekt vorherzusagen (Kunz et al., 2002). Somit kann es ebenfalls dazu kommen, dass im Rahmen von Phase II Studien mit einem viel versprechenden Medikament fälschlicherweise erzielte negative Ergebnisse, nicht mittels randomisierter, kontrollierter Studien weiter untersucht werden (Lamont et al., 2003).

Ein anderes bei Phase II Studien auftretendes Problem stellt die relativ geringe Anzahl beobachteter Patienten dar. Schon allein dieser Aspekt macht es schwierig, die bekannten Patientenvariablen einander anzupassen, um z.B. die Ergebnisse von verschiedenen Phase II Studien miteinander vergleichen zu können. Zusätzlich ist bei nicht-vergleichenden Studien keine verlässliche und umfassende Einschätzung des ereignisfreien Überlebens, der Gesamtüberlebenszeit oder der Toxizität, beispielsweise im Vergleich zur derzeit besten verfügbaren Therapie, möglich (George, 2003).

Die Diskussion über die Rolle von nicht-randomisierten Studien bei der Formulierung von Therapieempfehlungen ist daher weiterhin im Gange. Sie sollten deshalb nur initiiert werden, wenn randomisierte, kontrollierte Studien nicht durchführbar oder aus ethischen Gründen nicht praktikabel sind (Deeks et al., 2003).

In Zukunft müssen Schritte eingeleitet werden, um mögliche Fehler bei der Einschätzung der Wirksamkeit von Thalidomid zu vermeiden. Phase II Studien mit viel versprechenden, aber eventuell fehlleitenden Ergebnissen sollten groß angelegte prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien folgen, um die Resultate zu bestätigen oder als falsch-positive Resultate zu erkennen.

Bis zum Vorliegen solcher Daten ist es deshalb wichtig, neben den in dieser Arbeit analysierten Phase II Studien, auch die Ergebnisse der initiierten randomisierten, kontrollierten Studien zur Thalidomid-Firstlinetherapie beim multiplen Myelom zu betrachten (vgl. Kapitel 4.10).

4.7 Systematische Fehler (Bias) in systematischen Reviews

4.7.1 Selection bias

Unter dem bereits angesprochenen Selection bias versteht man das in nicht-randomisierten klinischen Studien vorkommende Ungleichgewicht zwischen Vergleichsgruppen aufgrund systematischer Fehler bei der Auswahl der Patienten.

Der Begriff beschreibt sowohl die fehlerhafte Auswahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten als auch die fehlerhafte Zuweisung der Patienten in die unterschiedlichen Therapiearme, die bei fehlender Randomisation auftritt (Deeks et al., 2003).

Auch randomisierte, kontrollierte Studien sind somit nicht frei von systematischen Fehlern. Sie haben aber den großen Vorteil, dass infolge der Randomisation die Behandlungsarme unverfälscht miteinander vergleichbar sind. Dies fehlt bei nicht-randomisierten Studien wie den analysierten Phase II Studien. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse nicht-randomisierter Studien besonders stark von den einzelnen Patientencharakteristika der untersuchten Patienten abhängig. Dabei sind sowohl die bekannten als auch die unbekanntenen Variablen von Bedeutung (George, 2003).

Lamont et al. (2003) konnten eindrucksvoll zeigen, welchen Einfluss die Auswahl der Patienten auf die Studienergebnisse nehmen kann. In ihrer Arbeit war der Behandlungserfolg der angewandten Chemotherapie in bemerkenswerterweise abhängig von der Anreisedistanz der Patienten zum behandelnden Krankenhaus.

Bezüglich der Validität nicht-randomisierter Evidenz besteht aufgrund der Existenz und Größenordnung des Selection bias ein Meinungsstreit. Nach Schätzungen kann diese Verzerrung bis zu 40-60% eines Behandlungseffektes verschleiern (Heckman et al., 1996).

Um den Selection bias zu reduzieren, wurde in der vorliegenden Arbeit die Gesamtheit aller in die klinischen Studien eingeschlossenen Patienten in die Auswertung mit einbezogen. Von den Untersuchern als nicht evaluierbar bezeichnete Patienten und Patienten mit fehlender Dokumentation des Ansprechens wurden als Therapieversager gewertet, auch wenn dies wahrscheinlich zu einer Unterschätzung des Therapieerfolges führte. Hiermit konnte selbstverständlich kein Einfluss auf die von den Studienleitern bei der Auswahl der Patientenpopulation durchgeführte Selektion genommen werden.

4.7.2 Publication bias

Studien, die einen signifikanten Therapieerfolg zeigen, werden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit publiziert als andere Studien (Easterbrook et al., 1991). Diese Publikationsverzerrung bezeichnet man auch als Publication bias. Des Weiteren ist für Studien mit signifikanten Ergebnissen die Zeit bis zur Veröffentlichung kürzer, was zum sog. Time-lag bias führt (Stern und Simes, 1997).

Dahingegen kann die Aufnahme einer Studie in ein klinisches Studienregister als davon unbeeinflusst angesehen werden, da die Registrierung hier i.d.R. vor der Beendigung der Studie erfolgt. Vergleichende Analysen publizierter klinischer Studien mit registrierten Studien zeigen nachgewiesenermaßen bessere Ergebnisse (Simes, 1987).

Die heutzutage qualitativ hochwertigste Quelle für die Identifizierung randomisierter, kontrollierter Studien im Rahmen eines systematischen Review stellt das Cochrane Central Register of Controlled Trials dar. In der vorliegenden Arbeit konnte es allerdings aufgrund des Fehlens einer

randomisierten, kontrollierten Studie zur Thalidomid-Monotherapie nicht in den Rechercheprozess mit eingebunden werden. Das Register lieferte jedoch in der Planungsphase die Bestätigung, dass bezüglich der zu untersuchenden Fragestellung keine solche Studie existierte.

Keinen Einfluss auf die Publikationswahrscheinlichkeit hat die Qualität der klinischen Studien. So werden qualitativ hochwertige Studien nicht eher veröffentlicht als solche mit geringeren Qualitätsstandards (Easterbrook et al., 1991). Interessanterweise scheint nicht die selektive Akzeptanz der Journals, sondern die selektive Vorlage der Arbeiten zur Veröffentlichung den Hauptgrund für den Publication bias darzustellen (Dickersin et al., 1992; Dickersin und Min, 1993; Easterbrook et al., 1991; Stern und Simes, 1997).

Um den Publication bias zu reduzieren, wurde in der vorliegenden Arbeit neben der elektronischen Datenbankrecherche eine aufwendige manuelle Durchsichtung der Abstractbände und Kongressprotokolle zahlreicher hämatologischer und onkologischer Fachgesellschaften nach (noch) nicht publizierten klinischen Studien durchgeführt. Auf diese Weise konnten vermutlich auch solche Studien mit in die Analyse einfließen, die aufgrund ihrer Resultate, der Studiengröße oder anderen Gründen vielleicht niemals als Vollpublikation erscheinen werden und sich somit einer elektronischen Datenbankrecherche zwangsläufig entziehen.

Durch diese Maßnahmen konnte der Publication bias zwangsläufig nicht vollständig eliminiert werden. Auch das Bestreben der Wissenschaftler, ihre Daten der Öffentlichkeit auf Kongressen in Form von Abstracts zu präsentieren, wird vermutlich von Faktoren, wie der Signifikanz der erzielten Resultate, beeinflusst.

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass der Time-lag bias wahrscheinlich keinen bedeutenden Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit hatte. Die im Jahr 2004 identifizierte Anzahl der publizierten Studien betrug lediglich ein Fünftel der Veröffentlichungen des Jahres 2003 (s. auch Abbildung 3). Es kann somit vermutet werden, dass in den folgenden Jahren nur noch eine geringe Anzahl klinischer Studien zur Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom veröffentlicht wurde.

Unabhängig davon sollten in Zukunft alle klinischen Studien vor ihrem Beginn zentral registriert werden, um hiermit dem Risiko des Publication bias entgegenzuwirken.

4.7.3 Reporting bias

Weitere systematische Fehler entstehen durch die Tatsache, dass Studien mit signifikanten Ergebnissen eher in englischer Sprache publiziert (Language bias) (Egger et al., 1997b), häufiger durch andere Autoren zitiert (Citation bias) (Ravnskov, 1992), sowie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mehrfach veröffentlicht werden (Multiple publication bias) (Easterbrook et al., 1991). Man fasst sie unter dem Begriff Reporting bias zusammen.

In der Folge sind systematische Reviews, die sich auf englischsprachige Arbeiten beschränken, anfälliger für systematische Fehler. Denn Forscher nicht-englischsprachiger Länder publizieren vermutlich positive Ergebnisse eher in internationalen, englischsprachigen Journals und negative Resultate in regionalen Zeitschriften (Dickersin et al., 1994; Egger et al., 1996; Moher et al., 1996).

Um die Fehlerwahrscheinlichkeit zu reduzieren, stellte die Sprache der Publikation in dieser Arbeit kein Ausschlusskriterium dar. Es wurden neben englisch-, französisch- und deutschsprachigen Arbeiten auch Publikationen in spanischer, polnischer und niederländischer Sprache mit in die Analyse eingeschlossen.

Häufig wird in systematischen Reviews die Datenbankrecherche mittels manueller Durchsicherung von Referenzlisten ergänzt. Da unabhängig von der Qualität und Größe der zugrunde liegenden Studie positive Resultate häufiger zitiert werden, kann hierbei der sog. Citation bias eine wichtige Rolle spielen.

In der vorliegenden Arbeit fand die manuelle Suche in Referenzlisten ebenfalls Anwendung. Sie diente jedoch neben der elektronischen Datenbankrecherche und der ausführlichen manuellen Durchsicherung der Abstractbände lediglich der absichernden Bestätigung, dass mittels der angewandten Suchstrategien tatsächlich die Gesamtheit an vorhandener Evidenz ermittelt wurde.

Die mehrfache Publikation einer einzelnen Studie kann auf zwei Arten zu einem systematischen Fehler (Multiple publication bias) führen. Zum Einen werden, wie bereits angesprochen, signifikante Studien mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mehrfach präsentiert und veröffentlicht und deshalb auch eher identifiziert und in einen systematischen Review eingeschlossen (Easterbrook et al., 1991). Zum Anderen besteht die Gefahr, Daten einer klinischen Studie mehrfach in die Analyse einzuschließen (Tramer et al., 1997).

Dabei kann es zum Teil für Reviewer schwierig bis unmöglich sein, zu erkennen, dass zwei Arbeiten eine doppelte Publikation ein und derselben Studie darstellen. Es liegen Beispiele vor, in denen zwei Artikel über die gleiche klinische Studie berichteten, ohne dass auch nur ein einziger der Autoren übereinstimmte (Felson, 1992; Huston und Moher, 1996).

Um in der vorliegenden Arbeit den Einschluss mehrfach publizierter Daten in die Analyse zu vermeiden, wurde ein großer Aufwand darauf verwendet, die Autoren der einzelnen Studien miteinander abzugleichen. Zusätzlich wurden die angegebenen Zeiträume der Patientenaufnahme und Studiendurchführung, soweit angegeben, abgeglichen und bei potentiellen Überschneidungen im Zweifelsfall die Autoren persönlich kontaktiert.

4.7.4 Sonstige Fehlerquellen

Eine weitere, jedoch kaum zu vermeidende Fehlerquelle, stellt der sog. Database bias dar. In den gängigen elektronischen Datenbanken, wie z.B. PubMed, sind die meisten westeuropäischen Zeitschriften unabhängig von ihrer Sprache katalogisiert. Dies gilt nicht für die Zeitschriften aus weniger entwickelten Ländern, wie z.B. Indien (Zielinski, 1995). Es ist anzunehmen, dass Studien mit signifikanten Ergebnissen eher in katalogisierten Zeitschriften veröffentlicht werden, als andere.

Wie bereits erwähnt, wurde in der vorliegenden Arbeit die elektronische Datenbankrecherche in PubMed durch eine ausführliche Sichtung von Abstractbänden ergänzt. In der heutigen Zeit stellt die Annahme eines Abstracts bei den internationalen medizinischen Kongressen keine unüberwindbare Hürde mehr dar. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse klinischer Studien aus weniger entwickelten Ländern den Medizinern der westlichen Länder nur selten vorenthalten bleiben.

Des Weiteren kann es im Rahmen eines systematischen Reviews bereits bei der Festlegung der Einschlusskriterien zu einem sog. Inclusion bias kommen, sollten diese durch Kenntnis der Resultate bekannter klinischer Studien beeinflusst werden (Egger und Smith, 1998). Der bevorzugte Einschluss von Studien mit positiven Resultaten kann die Folge sein.

Um dies zu vermeiden, wurden in der vorliegenden Arbeit die Einschlusskriterien ausgesprochen weit gefasst und die Gesamtheit aller Studien in die Analyse aufgenommen, die die grundlegenden Einschlusskriterien (s. Kapitel 2.2) erfüllten.

Alle genannten systematischen Fehler betreffen eher kleine Studien („small study effect“). Diese Studien werden im Durchschnitt mit geringerer methodischer Strenge durchgeführt und analysiert, so dass es hier mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Überbewertung von Behandlungserfolgen kommt (Schulz et al., 1995). Andererseits werden kleinere Studien oftmals nicht publiziert, wenn aufgrund der unzureichenden Größe der Patientenpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt beobachtet werden konnte.

4.8 Sensitivitätsanalysen

4.8.1 Gründe für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen sollten im Rahmen systematischer Reviews eingesetzt werden, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von systematischen Fehlern abschätzen zu können und die Robustheit der gemachten Schlussfolgerungen zu überprüfen (Sterne et al., 2001). Mit ihrer Hilfe kann der beobachtete Therapieerfolg unter einer Reihe von Annahmen, z.B. bezüglich des Schweregrades des vorhandenen Selection bias, berechnet werden. Hierunter gegebenenfalls zu beobachtende Variationen des Behandlungserfolges können anschließend dementsprechend bewertet und interpretiert werden (Copas, 1999).

Eine weitere Möglichkeit, die beobachteten Ergebnisse auf systematische Fehler zu untersuchen, stellen grafische Darstellungen, wie der in Meta-Analysen zur Anwendung kommende Test des umgekehrten Trichters (Funnel Plot), dar. Asymmetrien im Verteilungsmuster der Studien in Bezug auf ihre Populationsgröße und den beobachteten therapeutischen Effekt können Hinweise auf

das Vorliegen eines systematischen Fehlers liefern. So kann u.a. die Unterdrückung kleinerer Studien mit nicht-signifikanten Ergebnissen auf das Vorliegen einer Publikationsverzerrung hindeuten (Egger et al., 1997a).

Die routinemäßige, kritische Untersuchung mittels Sensitivitätsanalysen und grafischen Darstellungen sollte einen festen Bestandteil jedes systematischen Reviews darstellen (Egger und Smith, 1998). Zeigen die Sensitivitätsanalysen, dass die Ergebnisse durch systematische Fehler schwerwiegend beeinflusst sein könnten, sollte der Untersucher erwägen, eine Empfehlung zur Nichtbeachtung der vorhandenen Evidenz auszusprechen (Sterne et al., 2001).

4.8.2 Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen

Die Zuverlässigkeit der beobachteten Ergebnisse wurde anhand verschiedener Methoden überprüft. Für die Remissionsrate bestand dabei ein schmales Konfidenzintervall und obwohl eine gewisse Variationsbreite zwischen den einzelnen Studien beobachtet werden konnte, zeigte sich in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen, dass Variablen wie Studiengröße und Studienaufbau, die Zusammensetzung der Studienpopulation oder das Herkunftsland der Studie, keinen signifikanten Einfluss auf die Ansprechrate nahmen (s. Tabelle 4 und 5).

Neben diesen anhand von Schichtung durchgeführten Sensitivitätsanalysen wurden in der vorliegenden Arbeit grafische Darstellungen der Remissionsraten der 42 klinischen Studien in Abhängigkeit von der Studiengröße eingesetzt (s. Abbildung 5). Diese an den sog. Funnel Plot angelehnte Betrachtung zeigte eine homogene, symmetrische Verteilung der Ansprechraten, unabhängig von der zugrunde liegenden Größe der Studienpopulation. Somit finden sich in dieser Arbeit keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Publikationsverzerrung.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Remissionsrate unter einer Reihe von Annahmen bzw. Umständen beständig ist. Dies liefert eine wichtige Bestätigung und Absicherung des beobachteten Behandlungseffektes.

Um jedoch jegliche Überschätzung der Ansprechrate zu vermeiden, wurden zusätzlich alle Patienten, deren Ansprechen nicht dokumentiert oder die in den Arbeiten als nicht evaluierbar aufgeführt waren, bei der Analyse als Therapieversager gewertet. Somit kann die festgestellte An-

sprechrate als die derzeit bestverfügbare Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von Thalidomid bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom angesehen werden.

4.9 Thalidomid-Kombinationstherapie beim rezidivierten und refraktären multiplen Myelom

Die Thalidomid-Monotherapie beim rezidivierten und refraktären multiplen Myelom erreicht nachgewiesenermaßen Remissionsraten von nahezu 30%. Höhere Ansprechraten von 45-57% mit der Kombination aus Thalidomid und Dexamethason (Anagnostopoulos et al., 2003; Dimopoulos et al., 2001; Palumbo et al., 2003; Weber et al., 1999), sowie von 67-79% durch Zugabe eines oder mehrerer Chemotherapeutika zu der Kombination aus Thalidomid und Dexamethason, wurden in unkontrollierten Phase II Studien berichtet (Dimopoulos et al., 2004; Gonzalez-Porras et al., 2003; Hussein et al., 2003; Kropff et al., 2003; Moehler et al., 2001).

Allerdings bleibt bislang unklar, ob diese Kombinationen auch das ereignisfreie Überleben oder Gesamtüberleben verglichen mit der Thalidomid-Monotherapie verbessern. Thalidomid als Monotherapie kann daher insbesondere bei sog. „indolenten“ Rezidiven, als eine angemessene Behandlung der Wahl, mit der Möglichkeit zur Ausweitung der Therapie entsprechend des Krankheitsverlaufs, angesehen werden.

Neben den Kombinationen von Thalidomid und konventionellen Therapien werden in Zukunft auch Kombinationen von Thalidomid mit anderen neuen Wirkstoffen, wie z.B. Bortezomib, an Bedeutung gewinnen. Sie werden aktuell bereits in einigen klinischen Studien erprobt und zeigen nach bisherigen Ergebnissen eine viel versprechende Verbesserung der Remissionsraten bei fortgeschrittenem multiplen Myelom, die hoffentlich auch zu einer Lebenszeitverlängerung dieser Patienten führen wird (Chanan-Khan und Miller, 2005; Ciolli et al., 2006; Zangari M. et al., 2005).

4.10 Wirksamkeit von Thalidomid in randomisierten, kontrollierten Studien zur Firstline-Therapie des multiplen Myelomes

Nachdem die Kombinationstherapie aus Thalidomid und Dexamethason (TD) bereits in drei Phase II Studien bei neu diagnostizierten Myelompatienten hohe Ansprechraten (64-72%) zeigen konnte (Cavo et al., 2004; Rajkumar et al., 2002; Weber et al., 2003), wurde auch anhand einer

randomisierten, kontrollierten Studie die überlegene Wirksamkeit von TD gegenüber Dexamethason alleine bestätigt (Ansprechrate 63% vs. 41%) (Rajkumar et al., 2006). Da diese Studie geplant war, um die Wirksamkeit der prätransplantären Induktionstherapie zu untersuchen, konnte bezüglich einer Verbesserung der Überlebenszeit keine Aussage getroffen werden. Eine daraufhin initiierte Multizenter-Vergleichsstudie dieser beiden Therapieregime ohne anschließende Stammzelltransplantation verspricht aber aufschlussreiche Ergebnisse in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit.

Palumbo et al. (2006) konnten bei Patienten, die ungeeignet für eine anschließende Stammzelltransplantation waren, mit der Kombination aus MPT, verglichen mit MP, sehr gute Resultate erzielen. Im Thalidomid-Arm behandelte Patienten erreichten signifikant höhere Ansprechraten (76% vs. 48%) und 2-Jahres-EFS-Raten (54% vs. 27%). Die 3-Jahres-OS-Raten von 80% bzw. 64% lassen bezüglich der Gesamtüberlebenszeit einen positiven Effekt vermuten. Ein längeres Follow-up ist notwendig, um die Auswirkungen auf die Überlebenszeit präzise bewerten zu können.

Facon et al. (2006) konnten bei älteren Patienten ohne geplante anschließende Stammzelltransplantation in beeindruckender Weise die überlegene Wirksamkeit von MPT vs. MP als Initialtherapie zeigen. Patienten im Thalidomid-Arm erreichten eine signifikant längere mediane EFS (29,5 vs. 17,2 Monate) und Gesamtüberlebenszeit (nicht erreicht nach 56 Monaten vs. 30,3 Monate), so dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Die Autoren schlussfolgerten, dass MPT in dieser Indikation aktuell als Standardtherapie anzusehen ist.

Eine weitere noch nicht abgeschlossene Studie vergleicht TD vs. MP (Ludwig et al., 2005). Die bislang präsentierten vorläufigen Analysen lassen signifikant bessere Resultate für die TD-Kombinationstherapie vermuten.

Barlogie et al. (2006) hingegen konnten beobachten, dass die Zugabe von Thalidomid zur HDT mit Melphalan und autologer Tandem-SZT zwar zu einer signifikanten Verbesserung der Rate kompletter Remissionen (62% vs. 43%) und der 5-Jahres-EFS-Rate (56% vs. 44%) führt, dies jedoch aufgrund der kürzeren Überlebenszeit nach Rezidiv im Thalidomid-Arm (1,1 vs. 2,7 Jahre) in keiner signifikanten Verbesserung der 5-Jahres-OS-Rate (67% vs. 62%; $p=0,90$) resultiert.

Zu beanstanden ist hierbei, dass Thalidomid im Rahmen der Salvagetherapie im Rezidiv in beiden Therapiearmen gleichermaßen eingesetzt wurde.

Neben den genannten randomisierten, kontrollierten Studien bei neu diagnostizierten Myelompatienten, führte eine von Cavo et al. (2005) durchgeführte Fall-Kontroll-Studie an 200 Patienten zu dem Ergebnis, dass TD verglichen mit VAD eine signifikant höhere Ansprechrate erreicht (76% vs. 52%). Aussagen zur Gesamtüberlebenszeit konnten aufgrund des Studiendesigns mit unterschiedlicher Anschlusstherapie in beiden Gruppen nicht getroffen werden.

4.11 Bewertung der Wirksamkeit von Thalidomid

Die Bestimmung der Remissionsrate ist die am weitesten verbreitete Methode, um die Wirksamkeit von Therapieregimen miteinander zu vergleichen. Es scheint allerdings, dass die Ansprechrate nicht als allgemein gültiger Ersatz für die Bestimmung der Überlebenszeit bei klinischen Studien zum multiplen Myelom angesehen werden kann.

Die in Kapitel 4.10 genannten Studien konnten eine beeindruckende Verbesserung der Remissionsraten und des ereignisfreien Überlebens durch die Anwendung der Thalidomid-Kombinationstherapie bei neu diagnostizierten Patienten mit multiplen Myelom zeigen. Um einen langfristigen Überlebensvorteil sicher beschreiben zu können, bedarf es aber längerer Follow-up-Zeiträume.

Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie konnte bislang nur für die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Attal et al., 1996; Child et al., 2003; Palumbo et al., 2004) sowie in jüngster Vergangenheit für die Behandlung mit Bortezomib (Richardson et al., 2005b) nachgewiesen werden.

Im Rahmen der Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie wurde für Thalidomid ein solcher Überlebensvorteil bereits bestätigt (Attal et al., 2006). Für die initiale Thalidomid-Kombinationstherapie lässt sich nach den viel versprechenden Ergebnissen der oben genannten randomisierten, kontrollierten Studien ein ähnlicher Effekt vermuten.

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte eine beeindruckende Remissionsrate bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom beschrieben werden. Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten einer auf Phase II Studien beruhenden Analyse ist es nicht möglich, Aussagen bezüglich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens zu treffen. Ob die Verbesserung der Remissionsrate auch tatsächlich zu einer Lebenszeitverlängerung führt, kann nur mit Hilfe der Auswertung individueller Patientendaten sicher beschrieben werden. Eine derartige Analyse wurde auf Basis der vorliegenden Arbeit im Jahr 2005 von Glasmacher et al. initiiert.

4.12 Therapieempfehlungen

4.12.1 Dosierung

Anhand der in dieser Arbeit beobachteten Ergebnisse und der aktuellen Studienlage ist es derzeit nicht möglich, sichere Empfehlungen zur Dosierung von Thalidomid abzugeben.

Außerhalb klinischer Studien sollte die Dosierung individuell so angepasst werden, dass ein gut tolerierbares Ansprechen erreicht wird. Eine einschleichende Dosierung (Beginn 50 mg/d bis auf 200 mg/d) mit Überprüfung der Wirksamkeit nach zwei bis drei Monaten, mit individueller Dosissteigerung auf 400 mg/d bei fehlendem Ansprechen, hat sich dabei bewährt und wird in den Empfehlungen zur Anwendung von Thalidomid der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Glasmacher und Naumann, 2005) befürwortet.

Weitere Erkenntnisse bezüglich der Dosis-Wirkung- und Dosis-Toxizität-Beziehung werden nur mit Hilfe prospektiver, randomisierter, kontrollierter Dosisvergleichsstudien und einer Analyse individueller Patientendaten zu gewinnen sein.

4.12.2 Therapiedauer

Auch über die anzustrebende Therapiedauer von Thalidomid herrscht derzeit noch Ungewissheit. Von den 42 untersuchten Studien berichteten lediglich elf über die Dauer der durchgeführten Thalidomidtherapie, deren Median bei fünf Monaten lag.

In den 17 Studien die über die Zeit bis zum Ansprechen auf Thalidomid berichteten, kam es zwar bei der großen Mehrheit der Patienten (88%) zu einer frühen Remission innerhalb eines Zeit-

raums von ein bis drei Monaten. Allerdings wurden in mehreren Arbeiten auch Einzelfälle beobachtet, die erst nach einem Zeitraum von mehr als sieben Monaten (Maximum: 26 Monate) ein Ansprechen auf Thalidomid erreichen konnten (Neben et al., 2002; Mileschkin et al., 2003; Petrucci et al., 2003; Schey et al., 2003).

Beobachtungen, dass das spätere Ansprechen auf Thalidomid durch die Quantifizierung des monoklonalen Paraproteins 14 Tage nach Therapiebeginn vorauszusagen sei, fanden bislang keine Bestätigung (Oakervee et al., 2001).

Somit erlauben die bisherigen Studienergebnisse keine endgültige Empfehlung bezüglich der Therapiedauer. Sofern keine untolerierbaren Nebenwirkungen auftreten, sollte, wie im Allgemeinen in den durchgeführten Studien praktiziert, bis zur Beurteilung des endgültigen Ansprechens mindestens zwei bis drei Monate abgewartet werden. Bei Erreichen einer Remission ist die Fortführung der Therapie bis zum erneuten Progress der Erkrankung zu empfehlen.

4.13 Ausblick

Es zeigt sich die Wichtigkeit der Diskussion, sowohl bezüglich der optimalen Dosierung als auch der Therapiedauer, die nur durch Analyse individueller Patientendaten und prospektive, randomisierte Dosisvergleichsstudien entscheidend vorangetrieben werden kann. Außerdem sind diese Studien notwendig um die bislang veröffentlichten Ergebnisse zu bestätigen, den Einfluss von Thalidomid auf das Gesamtüberleben genauer zu beschreiben und die Resultate mit anderen Therapieoptionen vergleichen zu können.

Zusammenfassend zeigt dieser systematische Review der Thalidomid-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom eine Remissionsrate von 29,4%, eine ereignisfreie Überlebensrate nach zwölf Monaten von 34,8% und eine Gesamtüberlebensrate nach zwölf Monaten von 59,9%. Die Analyse der Dosis-Wirkung-Beziehung ergab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Dosis und Ansprechrate.

Die Toxizität ist weitestgehend dosisabhängig mit einem deutlichen Anstieg der Neurotoxizität bei Dosierungen von mehr als 200 mg/d, sowie einem stetigen Anstieg der Somnolenz- und Obstipationsrate bei Dosissteigerung. Schwierigkeiten bei der Verabreichung von Dosierungen

über 400 mg/d bereitet vor allem die damit verbundene hohe Inzidenzrate schwerwiegender Somnolenz.

Es kann aktuell keine Aussage darüber getroffen werden, ob Dosierungen von mehr als 200 mg/d bzw. 400 mg/d zu einem besseren Ansprechen führen. Hierfür ist, trotz der bestehenden Barrieren für die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Studie, zwingend die Auswertung individueller Patientendaten notwendig. Eine Datenanalyse der einzelnen Patienten aller in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen klinischen Studien wurde von Glasmacher et al. im Jahr 2005 eingeleitet. Des Weiteren wurden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zur Dosisfindung initiiert, die sicherlich weitere wichtige Aufschlüsse liefern werden.

Abschließend ist anhand dieses systematischen Reviews der Gesamtheit aller zur Verfügung stehenden klinischen Studien, die herausragende Rolle von Thalidomid in der Behandlung des rezidierten und refraktären Myelomes zu unterstreichen. Es bleibt zu hoffen, dass in naher Zukunft auch in Europa die Zulassung von Thalidomid für die Myelomtherapie erteilt wird.

5. Zusammenfassung

Die Bedeutung von Thalidomid für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myelomes ist inzwischen weitgehend anerkannt. Nach Jahrzehnten der Myelomforschung stellte Thalidomid das erste wirkungsvolle neue Medikament dar. Der Nachweis der Wirksamkeit im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie fehlt allerdings bislang. Die Analyse der Gesamtheit aller veröffentlichten klinischen Studien dieses Patientenkollektivs in einem systematischen Review soll helfen, den gegebenenfalls bei einer einzelnen Phase II Studie existierenden systematischen Fehler zu reduzieren.

Eine systematisch durchgeführte elektronische und manuelle Suche ergab eine Anzahl von 42 klinischen Studien mit insgesamt 1674 Patienten. 32 Studien verwendeten ein Therapieschema mit ansteigender Dosierung (Zieldosis in siebzehn Studien 800 mg/d, in zehn 400-600 mg/d und in einer 200 mg/d), vier Studien verabreichten konstante Dosierungen von Thalidomid (eine Studie 50 mg/d und drei 200 mg/d).

Die Intention-to-treat-Population für die Ansprechrate umfasste 1629 Patienten mit einem medianen Alter von 62 Jahren. Eine komplette oder partielle Remission (Reduktion des monoklonalen Proteins > 50%) konnte von 29,4% (95% Konfidenzintervall: 27-32%) der Patienten erreicht werden. Eine minimale Remission erzielten 13,8% (12-16%) und eine stabile Erkrankung 11,0% (9-13%). Ein Progress der Erkrankung wurde bei 9,9% (8-11%) der Patienten beobachtet. Von den Untersuchern als nicht evaluierbar bezeichnete Patienten, sowie Patienten mit fehlender Dokumentation des Ansprechens, wurden als Therapieversager gewertet (n= 585, 36%). Die mediane ereignisfreie Überlebensrate und die mediane Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten betragen 34,8% bzw. 59,9%.

An schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (Grad III-IV) traten Obstipation (16%), Somnolenz (11%), Neurotoxizität (6%), Hautausschlag (3%), Thromboembolien (3%) und kardiale Nebenwirkungen (2%) auf.

Zusammenfassend konnte die Thalidomid-Monotherapie bei 29,4% der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom eine komplette oder partielle Remission erreichen.

6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

<u>Abbildungen</u>	Seite
Abbildung 1: Resistenzmechanismen der malignen Myelomzellen	3
Abbildung 2: Identifikationsprozess der 42 klinischen Studien zur Thalidomid-Monotherapie	23
Abbildung 3: Anzahl der Publikationen zur Thalidomid-Monotherapie nach Erscheinungsjahr	26
Abbildung 4: Ansprechraten (CR+PR) in den 42 Studien zur Thalidomid-Monotherapie	30
Abbildung 5: Ansprechraten (CR+PR) in Abhängigkeit von der Studiengröße.....	31
Abbildung 6: A) Ereignisfreies Überleben und B) Gesamtüberleben in den Studien zur Thalidomid-Monotherapie	33
Abbildung 7: Ansprechraten und A) mediane Dosis bzw. B) Zieldosis	37
Abbildung 8: Inzidenz unerwünschter Wirkungen	41
Abbildung 9: Somnolenz und A) mediane Dosis bzw. B) Zieldosis	44
Abbildung 10: Obstipation und A) mediane Dosis bzw. B) Zieldosis	44
Abbildung 11: Beziehung zwischen Zieldosis und medianer Dosis.....	45

Tabellen

Seite

Tabelle 1: Merkmale der 42 eingeschlossenen klinischen Studien zur Thalidomid-Monotherapie	27
Tabelle 2: Remissionsraten der Intention-to-treat Population	29
Tabelle 3: Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	34
Tabelle 4: Sensitivitätsanalyse A	35
Tabelle 5: Sensitivitätsanalyse B	36
Tabelle 6: Ansprechraten (CR+PR) nach unterschiedlicher Startdosis	38
Tabelle 7: Ansprechraten (CR+PR) nach unterschiedlicher Zieldosis	39
Tabelle 8: Ansprechraten (CR+PR) nach unterschiedlicher medianer Dosis	40
Tabelle 9: Inzidenz unerwünschter Wirkungen nach unterschiedlicher Startdosis	43
Tabelle 10: Inzidenz unerwünschter Wirkungen nach unterschiedlicher Zieldosis	46
Tabelle 11: Inzidenz unerwünschter Wirkungen nach unterschiedlicher medianer Dosis.....	47

7. Anhang**Anhang A: Standardisierter Auswertungsbogen**

Study Nr.:	Author / Year:	O abstract		
Extracted by:	O CH	O MG	O AG	O FH
	In- / Exclusion Criteria			
Kind of study:	O Phase II clinical trial		O other:	
Thalidomide:	O Monotherapy		O other	
Patients:	O relapsed / refractory patients		O other	
Outcome:	O reporting response rate with at least 50% reduction of M-protein or bone marrow infiltration			
	O other			
	Patient Population			
Total number:	(N)			
Relapsed Pat.:	(n)			
Refractory Pat.:	(n)			
	Definition of refractoriness:			
Exclusion criteria:				
Lines of treatment:	Median:			
Prev. HDT/ASCT	(n)	allograft (n):	autograft (n):	
Age:	Median:			
Methods:	O consecutive		O unicentric	O multicentric
	O prospective		O retrospective	O other:
Country	O USA	O F	O GB	O D
	O other			
Abbreviations:	nr = not reported n= no. with event		dn = discussion necessary N= total no.	

Study Nr.:	Author / Year:		
	Therapeutic Intervention		
Dose	Start dose:		
	Target dose:		
	Median:	Cumulative:	
	O escalating dosage	O fixed dosage	
	Response Rate		
Criteria:	O SWOG	O EBMT	o CLaMTF
	PR definition:	O >= 50% PP reduction	
		O other (specify)	
	CR definition:		
Patients	N: (total number of treated patients)		
	Excluded (no / other treatment / too early):		
	N: (MITT)		
	Excluded due to toxicity ___ or early death ____		
	N: (evaluable for efficacy – per protocol)		
Remission	All patients	relapsed only	refractory only
Please record best response.	PD (n):		
	NC (n):		
	MR (n):		
	PR (n):		
	CR (n):		
	Median time to response:		
	o first response		

	Survival – all patients
EFS O TTF O Response duration	% at 12 months (n/N): median:
OS	% at 12 months (n/N): median:
	Survival – relapsed patients
EFS O TTF O Response duration	% at 12 months (n/N): median:
OS	% at 12 months (n/N): median:
	Survival – refractory patients
EFS O TTF O Response duration	% at 12 months (n/N): median:
OS	% at 12 months (n/N): median:

Duration of Treatment (time at risk)	median:
---	---------

Toxicity

Classification:		O WHO	O NCI (CTC)			
Adverse Events						
Total number of patients (N):						
	n	I°	II°	III°	IV°	remarks
Thromboembolism (VTE)*						
Neuropathy						
Somnolence						
Dizziness						
Constipation						
Rash / any derm. tox.						
Neutropenia						
Bradycardia						

% ceased Thalidomid because of adverse events (n/N) :

* if any other thrombogenic events (i.e. pulmonary embolism) were noted, they are described at remarks

** if any other cardiac toxicities were noted, they are described at remarks

Anhang B: Liste der analysierten Publikationen

<p>Alexanian R, Weber D, Anagnostopoulos A, Delasalle K, Wang M, Rankin K. Thalidomide with or without dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. Semin Haematol 2003; 40: 3-7</p> <p>Alexanian R, Weber D. Thalidomide for resistant and relapsing myeloma. Semin Haematol 2000; 37: 22-25</p> <p>Weber DM, Gavino M, Delasalle K, Rankin K, Giralt S, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. Blood 1999; 94: 604a, Abstract No. 2686</p>
<p>Barlogie B., Desikan R., Eddlemon P., Spencer T., Zeldis J., Munshi N., Badros A., Zangari M., Anaissie E., Epstein J., Shaughnessy J., Ayers D., Spoon D., Tricot G. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in phase 2 study of 169 patients. Blood, 2001, 98: 492-494</p> <p>Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Long-term follow-up (Median of 4 years) of 169 patients receiving Thalidomide (THAL) for advanced and refractory Multiple Myeloma (MM): Superior survival in the absence of cytogenetic abnormalities (CA) and low β-2 microglobulin (B2M). Blood, 2002, 100: 210a, Abstract No. 789</p>
<p>Bertolini F, Mingrone W, Alietti A, Ferrucci PF, Cocorocchio E, Peccatori F, Cineri S, Mancuso P, Corsini C, Burlini A, Zucca E, Martinelli G. Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and surrogate angiogenesis markers. Annals Oncol 2001; 12: 987-990</p>
<p>Bila J, Elezovic I, Tomin D, Gotic M, Mihaljevic B, Suvajdzic N, Sretenovic M, Cemerikic V, Boskovic D. Thalidomide treatment of patients with advanced multiple myeloma. Haematol J 2003; 4: 233, Abstract No. 323</p>
<p>Boulin M, Blanchet F, Isambert N, Solary E, Solier S, Collin B, Pernot C, Durnet-Archeray MJ. Intérêt du thalidomide avec ou sans dexaméthasone dans le myélome multiple réfractaire [Thalidomide with or without dexamethasone for refractory multiple myeloma]. Thérapie 2002; 57: 524-530</p>
<p>Chen CI, Adesanya A, Sutton DM, Brandwein J, Stewart AK. Low-dose thalidomide in patients with advanced, refractory multiple myeloma. Blood 1999; 94: 308b, Abstract No. 4603</p>
<p>Del Vecchio M, Pitini V, Arrigo C, Aloï G, Procopio G, Alu M, La Torre I, Kalbakis K, Bajetta E. Thalidomide in relapsed multiple myeloma patients and changes in circulating TNF-alpha, IL-6, bFGF and VEGF. J Clin Oncol, ASCO Ann Meet Proc 2002; 21: 278a, Abstract No. 1108</p>
<p>Durie BGM, Stepan DE. Efficacy of low dose Thalidomide in multiple myeloma. Electr J Oncol 2000; 1: 1-8</p> <p>Durie BGM. Low-dose Thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. Semin Oncol 2002; 29: 34-38</p> <p>Durie BGM, Stepan DE. Low Dose Thalidomide Alone and in Combination: Long Term Follow-Up. Blood 2001; 98: 163a, Abstract No. 688</p>

Grosbois B, Bellissant E, Moreau P, et al. Thalidomide (Thal) in the treatment of advanced multiple myeloma (MM). A prospective study of 120 patients. Blood 2001, 98: 163a, Abstract No. 689

Grosbois B, Bellissant E, Moreau P, et al. Thalidomide (Thal) in the treatment of advanced multiple myeloma (MM). A prospective study of 121 patients. International Multiple Myeloma Workshop 2001, VIIIth International Conference, Banff, Canada: Abstract No. P214

Guglielmelli T, Capella S, Mattioli G, Guerrasio A, Saglio G. Thalidomide at very low dosage may represent an effective therapy in relapsed and refractory multiple myeloma, Blood 2003; 102: 383b, Abstract No. 5260

Helgason HH, Smit WM, de Groot MR, El Schenkeveld C, Neef C., Schaafsma MR. Long term survival and complete remission of chemotherapy refractory multiple myeloma with thalidomide. Blood 2002; 100: 378b, Abstract No. 5112

Helgason HH, De Groot MR, Smit WM Neef C, Schaafsma MR. Low dose thalidomide in the treatment of chemotherapy refractory multiple myeloma. J Clin Oncol, ASCO Ann Meet Proc 2002; 21: 208b, Abstract No. 2650

Huang SY, Tang JL, Yao M, Ko BS, Hong RL, Tsai W, Wang CH, Tien HF, Shen MC, Chen YC. Reduction of leukocyte count is associated with thalidomide response in treatment of multiple myeloma. Ann Hematol 2003; 82: 558-564

Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Legiec W, Ciepnuch H, Hellmann A, Wolska-Smolen T, Skotnicki A, Manko J. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. Haematologica 2001; 86: 404-408

Dmoszynska A, Hus M, Soroka-Wojtaszko M, Manko J, Jawniak D, Legiec W, Grzasko N, Hellmann A, Ciepluch H, Baran W, Skotnicki A, Wolska-Smolen T, Sulek K, Borysewicz-Czajka T, Sawicki W, Robak T, Szmigielska A, Konopka I, Pszenna E, Szpila T, Kloczko J, Piszcz J, Zdzierska B. Multicenter clinical study of thalidomide efficacy in patients with refractory and relapsed myeloma. Hematol J 2003; 4: 226, Abstract No. 308

Dmoszynska A, Bojarska-Junak A, Domanski D, Rolinski J, Hus M, Soroka-Wojtaszko M. Production of proangiogenic cytokines during thalidomide treatment of multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2002; 43: 401-406

Johnston RE, Abdalla SH. Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. Leuk Lymphoma 2002; 43: 351-354

Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. Br J Haematol 2000; 109: 89-96

Kakimoto T, Hattori Y, Okamoto S, Sato N, Kamata T, Yamaguchi M, Morita K, Yamada T, Takayama N, Uchida H, Shimada N, Tanigawara Y, Ikeda Y. Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma: Association of plasma concentrations of thalidomide and angiogenic growth factors with clinical outcome. Jpn J Cancer Res 2002; 93: 1029-1036

<p>Kees M, Dimou G, Sillaber C, Drach J, Ackermann J, Lechner K, Gisslinger H. Low dose thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2003; 44: 1943-1946</p> <p>Kees M, Sillaber C, Drach J, Ackermann J, Gisslinger H. Low dose thalidomide is an effective therapy for relapse after stem cell transplantation in multiple myeloma. Haematol J 2003; 4: 232, Abstract No. 322</p> <p>Kees M, Dimou G, Sillaber C, Lechner K, Gisslinger H. Low dose thalidomide in patients with refractory multiple myeloma: A single center study. Onkologie 2002; 25: 212, Abstract No. 750</p>
<p>Kneller A, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M, Ben-Bassat I. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients – the revival of an old drug. Br J Haematol 2000; 108: 391-393</p>
<p>Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MG, Geyer SM, Iturria NI, Fonseca R, Hayman SR, Lust JA, Kyle RA, Greipp PR, Witzig TE, Rajkumar SV. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78: 34-39</p> <p>Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy M, Geyer S, Iturria N, Fonseca R, Hayman SR, Lust JA, Kyle R, Greipp PR, Gertz MA, Witzig TE. Response rate and durability of response with thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. Blood 2001; 98: 162a-163a, Abstract No. 685</p>
<p>Kyrcz-Krzemien S, Helbig G, Stella-Holowiecka B, Holowiecki J. Wstępne wyniki monoterapii talidomidem w nawrotowych i opornych na leczenie postaciach szpiczaka mnogiego [Preliminary results of monotherapy with thalidomide in recurrent and treatment resistant cases of multiple myeloma]. Wiad Lek 2003; 56: 227-231</p>
<p>Leleu X, Magro I, Fawaz A, Bauters F, Facon T, Yakoub-Agha I. Efficacy of a low dose of thalidomide in advanced multiple myeloma. Blood 2002; 100: 1519-1520</p>
<p>Mileshkin L, Biagi JJ, Mitchell P, Underhill C, Grigg A, Bell R, McKendrick J, Briggs P, Seymour JF, Lillie K, Smith JG, Zeldis JB, Prince HM. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: Adverse prognostic impact of advanced age. Blood 2003; 102: 69-77</p> <p>Prince M, Mileshkin L, Biagi JJ, Smith JG, Mitchell P, Underhill C, Grigg A, Bell R, McKendrick J, Briggs P, Seymour JF, Simmons PJ, Zeldis JB. A multicentre phase II trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) reveals a dominant adverse prognostic impact of advanced age. Blood 2002; 100: 401a-402a, Abstract No. 1559.</p> <p>Biagi JJ, Mileshkin L, Grigg AP, Westerman DW, Prince HM. Efficacy of thalidomide therapy for extramedullary relapse of myeloma following allogeneic transplantation. Bone Marrow Transpl 2001; 28: 1145-1150</p>
<p>Myers B, Dolan G. Analysis of durability of response to thalidomide treatment for relapsed myeloma patients. Br J Haematol 2002; 118: 347</p> <p>Myers B, Crouch D, Grimley C, Dolan G. Thalidomide in relapsed/refractory Myeloma (MM). Minimum dosage schedule with durable response. Br J Haematol 2001; 113: 37, Abstract No. 139</p>

Neben K, Moehler T, Benner A, Kraemer A, Egerer G, Ho A, Goldschmidt H. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. Clin Cancer Res 2002; 8: 3377-3382

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: 163a, Abstract No. 690

Oakervee HE, Gupta V, Smith ML, Taussig DC, Syndercombe-Court YD, Rohatiner AZ, Lister TA, Cavenagh JD. Response to thalidomide can be predicted by paraprotein quantitation 14 days after initiating therapy. Br J Haematol 2001; 113: 40, Abstract No. 152

Offidani M, Marconi M, Corvatta L, Olivieri A, Catarini M, Mele A, Brunori M, Candela M, Malerba L, Capelli D, Montanari M, Rupoli S, Leoni P. Combination therapy with thalidomide plus oral melphalan compared with thalidomide alone for advanced multiple myeloma. Haematol J 2003; 4: 230, Abstract No. 317

Okikawa Y, Takimoto Y, Noda M, Imagawa J, Katayama Y, Sakai A, Okita H, Fujimura K, Kimura A. [Single-agent thalidomide for advanced and refractory multiple myeloma]. Rinsho Ketsueki 2003; 44: 368-374

Patriarca F, Sperotto A, Prosdocimo S, Geromin A, Zaja F, Fanin R. Thalidomide before autologous stem cell transplantation in VAD-refractory multiple myeloma patients. Haematologica 2003; 88: 597-599

Petrucci MT, Palumbo G, Martini V, Levi A, Del Bianco P, Mandelli F. Thalidomide (Thal) an active agent for multiple myeloma (MM) does not change the prognosis of plasma cell leukaemia (PCL) patients. Experience of a single center. Hematol J 2003; 4: 227, Abstract No. 310

Pini M, Baraldi A, Pietrasanta D, Allione B, Depaoli L, Salvi F, Levis A. Low-dose thalidomide in the treatment of refractory myeloma. Haematologica 2000; 85: 1111-1112

Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy Q, Witzig TE, Lust JA, Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2000; 75 : 897-901

Raza SN, Veksler Y, Sabir T, Li Z, Anderson L, Jagannath S. Durable response to thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma (MM). Blood 2000; 96: 168a-169a, Abstract No. 726

Sabir T., Raza S., Anderson L., Jagannath S. Thalidomide is effective in the treatment of recurrent, refractory multiple myeloma (MM). Blood 1999; 94: 125a, Abstract No. 548

Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, Alsina M, Desikan R, Blood E, Weller E, Mitsiades C, Hideshima T, Davies F, Doss D, Freeman A, Bosch J, Patin J, Knight R, Zeldis J, Dalton W, Anderson K. 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

Richardson P, Jagannath S, Schlossman R, Alsina M, Desikan RK, Blood E, Weller E, Mitsiades C, Hideshima T, Davies F, Doss D, Freeman A, Bosch J, Patin J, Dalton W, Anderson KC. Thalidomide for relapsed multiple myeloma after high dose therapy and stem cell transplantation: Results of an open-label, multicenter phase two study of efficacy, toxicity and correlation with biological activity. Blood 2002; 100: 813a, Abstract No. 3212

Rosinol L, Cibeira MT, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Seggara M, Cid MC, Filella X, Montserrat E. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. Haematologica 2004; 89: 832-836

Bladé J, Esteve J, Rosinol L, Perales M, Montoto S, Tuset M, Monserrat E. Thalidomide in refractory and relapsing multiple myeloma. Semin Oncol 2001; 28: 588-592

Bladé J, Perales M, Rosinol L, Tuset M, Montoto S, Esteve J, Cobo F, Villela L, Rafel M, Nomdedeu B, Montserrat E. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas. Br J Haematol 2001; 113: 422-424

Rosinol L, Bladé J, Cid MC, Segarra C, Cibeira X, Aymerich M, Rozman M, Esteve J, Montserrat E. Response to thalidomide in multiple myeloma: Impact of angiogenic factors and extramedullary involvement. Hematol J 2003; 4: 227, Abstract No. 311

Schauvliege L, Janssens A, Vantilgorgh A, Offner F, Noens L. Thalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: A retrospective analysis of efficacy and toxicity. Hematol J 2003; 4: 228-229, Abstract No. 313

Schey SA, Cavenagh J, Johnson R, Child JA, Oakervee H, Jones RW. An UK myeloma forum phase II study of thalidomide; long term follow-up and recommendations for treatment. Leuk Res 2003; 27: 909-914

Schey S, Jones RW, Cavenagh J, Johnson R. Thalidomide (T) in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): a UK Myeloma Forum study: 6, 9, and 12-month results. J Clin Oncol, ASCO Ann Meet Proc 2002; 21: 276a, Abstract No. 1102

Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, Musto P, Di-Raimondo F, Ledda A, Lauria F, Masini L, Gobbi M, Vacca A, Ria R, Cangini D, Tura S, Baccarani M, Cavo M. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. Haematologica 2002; 87: 408-414

Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D, Pileri SA, Baccarani M, Tura S, Cavo M. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Haematologica 2001; 86: 409-413

Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Tura S, Cavo M. Salvage therapy with thalidomide for patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2000; 96: 2966, Abstract No. 5021

Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, Tura S, Baccarani M, Cavo M. 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

Waage A, Gimsing P, Juliusson G, Turesson I, Gulbrandsen N, Eriksson T, Hjorth M, Nielsen JL, Lenhoff S, Westin J, Wisløff F. Early response predicts thalidomide efficiency in patients with advanced multiple myeloma. Br J Haematol 2004; 125: 149-155

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

Wechalekar AD, Sutton D, Voralia M, Stewart AK, Chen CI. Intermediate dose thalidomide (200 mg daily) has comparable efficacy and less toxicity than higher doses in relapsed multiple myeloma. Blood 2001, 98: 162a, Abstract No. 684.

Wu KL, Schaafsma MR, Lokhorst HM, Wijermans PW, Van der Holt B, Sonneveld P. Thalidomide als behandeling voor refractair multiple myeloom in een Nederlandse studie onder 72 patiënten: een antitumoreffect bij 45% [Thalidomide in the treatment of refractory multiple myeloma: a Dutch study of 72 patients: an antitumor effect in 45%]. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 1445-1448

Wu KL, Schaafsma MR, Smit WM, Neef C, Richel DJ. Thalidomide as anti-angiogenesis treatment in patients with chemotherapy resistant multiple myeloma (MM). Blood 1999; 94: 316b, Abstract No. 4638

Yakoub-Agha I, Mohty M, Attal M, Marit G, Bulabois CE, Sotto JJ, Gratecos N, Rio B, Vernant JP, Dib M, Garban F, Cahn JY, Jouet JP, Facon T. Thalidomide (THAL) as salvage therapy for relapsed multiple myeloma (MM) after allogeneic stem cell transplantation (SCT). Blood 2003; 102: 456b, Abstract No. 5550

Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C, Delannoy V, Moreau P, Berthou C, Lamy T, Grosbois B, Dauriac C, Dorvaux V, Bay JO, Monconduit M, Harousseau JL, Duguet C, Duhamel A, Facon T. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: A study of 83 patients-report of the intergroupe francophone du myelome (IFM). Hematol J 2002; 3: 185-192

Yakoub-Agha I, Moreau P, Leyvraz S, Berthou C, Payen C, Dumontet C, Grosbois B, Beris P, Duguet C, Attal M, Harousseau JL, Facon T. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma. Hematol J 2000; 1: 186-189

Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C, Moreau P, Berthou C, Lamy T, Grosbois B, Dauriac C, Dorvaux I, Bay JO, Monconduit M, Harousseau JL, Duguet C, Facon T. Thalidomide in patients with advanced myeloma: survival prognostic factors. Blood 2000; 96: 11, Abstract No. 718

Fett gedruckte Buchstaben = Primärliteratur

Normale Buchstaben = Sekundärliteratur/Duplikaten

8. Literaturverzeichnis

- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 1986; 105: 8-11
- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330: 484-489
- Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80: 887-890
- Alexanian R, Weber D, Anagnostopoulos A, Delasalle K, Wang M, Rankin K. Thalidomide with or without dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. *Semin Hematol* 2003; 40: 3-7
- Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121: 768-771
- Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, De Castro CM, Djulbegovic B, Farag S, Huff CA, Meredith R, Schriber J, Shrieve D, Singhal S, Smith MR, Stockerl-Goldstein K, Vose JM, Weber D, Yahalom J, Yunus F. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Multiple Myeloma. v. 1.2006. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf (Zugriffsdatum: 07.04.2006)
- Arnulf B, Levy V, Leblond V, Divine M, Macro M, Bouscary D, Mariette X, Jaccard A, Femand JP. Preliminary analysis of a double blind randomised study comparing Thalidomide (Thal) or placebo in combination with a (V)AD-like regimen in relapsing patients with Multiple Myeloma (MM). *Hematol J* 2003; 4: 356
- Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 487-493
- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, Agha IY, Bourhis JH, Garderet L, Pegourie B, Dumontet C, Renaud M, Voillat L, Berthou C, Marit G, Monconduit M, Caillot D, Grobois B, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-3294
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97
- Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S, Horwitz L. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; 70: 869-872

- Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, Badros A, Zangari M, Anaissie E, Epstein J, Shaughnessy J, Ayers D, Spoon D, Tricot G. 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* 2001a; 98: 492-494
- Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; 67: 1298-1301
- Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-32
- Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984; 310: 1353-1356
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Fassas A, Lee CK, Thertulien R, Van Rhee F, Zangari M. Long-term follow-up (Median of 4 years) of 169 patients receiving Thalidomide (THAL) for advanced and refractory Multiple Myeloma (MM): Superior survival in the absence of cytogenetic abnormalities (CA) and low β -2 microglobulin (B2M). *Blood* 2002; 100: Abstract No. 210a
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, Van Rhee F, Fassas A, Zangari M, Hollmig K, Pineda-Roman M, Lee C, Talamo G, Thertulien R, Kiwan E, Krishna S, Fox M, Crowley J. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1021-1030
- Barlogie B, Zangari M, Spencer T, Fassas A, Anaissie E, Badros A, Cromer J, Tricot G. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001b; 38: 250-259
- Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, Merlini G, Tosi P, Tura S. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica* 2004; 89: 717-741
- Bartlett JB, Dredge K, Dalglish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 314-322
- Belch A, Shelley W, Bergsagel D, Wilson K, Klimo P, White D, Willan A. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer* 1988; 57: 94-99
- Bertolini F, Mingrone W, Alietti A, Ferrucci PF, Cocorocchio E, Peccatori F, Cineri S, Mancuso P, Corsini C, Burlini A, Zucca E, Martinelli G. Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and surrogate angiogenesis markers. *Annals Oncol* 2001; 12: 987-990
- Bila J, Elezovic I, Tomin D, Gotic M, Mihaljevic B, Suvajdzic N, Sretenovic M, Cemerikic V, Boskovic D. Thalidomide treatment of patients with advanced multiple myeloma. *Haematol J* 2003; 4: 233, Abstract No. 323

- Blade J, Esteve J. Treatment approaches for relapsing and refractory multiple myeloma. *Acta Oncol* 2000; 39: 843-847
- Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-1123
- Boulin M, Blanchet F, Isambert N, Solary E, Solier S, Collin B, Pernot C, Durnet-Archeray MJ. Intérêt du thalidomide avec ou sans dexaméthasone dans le myélome multiple réfractaire [Thalidomide with or without dexamethasone for refractory multiple myeloma]. *Thérapie* 2002; 57: 524-30
- Brewer F, Warr JR. Verapamil reversal of vincristine resistance and cross-resistance patterns of vincristine-resistant Chinese hamster ovary cells. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 353-359
- Bundesärztekammer. Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: 134
- Cavenagh JD, Oakervee H. Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *Br J Haematol* 2003; 120: 18-26
- Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, Valdre L, Palareti G, Masini L, Tura S, Baccarani M. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002; 100: 2272-2273
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, Testoni N, Tonelli M, de Vivo A, Palareti G, Tura S, Baccarani M. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 826-831
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35-39
- Chanan-Khan A, Miller KC. Velcade, Doxil and Thalidomide (VDT) is an effective salvage regimen for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1103-1104
- Chen CI, Adesanya A, Sutton DM, Brandwein J, Stewart AK. Low-dose thalidomide in patients with advanced, refractory multiple myeloma. *Blood* 1999; 94: 308b, Abstract No. 4603

- Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, Brundrett RB, Noe DA, Santos GW, Colvin OM. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 1989; 17: 402-405
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-1883
- Ciulli S, Leoni F, Gigli F, Rigacci L, Bosi A. Low dose Velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): an effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 171-173
- Cool RM, Herrington JD. Thalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1019-1028
- Copas J. What works?: selectivity models and meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society Series A-Statistics in Society* 1999; 162: 95-109
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085
- Dalton WS, Crowley JJ, Salmon SS, Grogan TM, Laufman LR, Weiss GR, Bonnet JD. A phase III randomized study of oral verapamil as a chemosensitizer to reverse drug resistance in patients with refractory myeloma. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1995; 75: 815-820
- Dalton WS, Salmon SE. Drug resistance in myeloma: mechanisms and approaches to circumvention. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 383-393
- Damiano JS, Cress AE, Hazlehurst LA, Shtil AA, Dalton WS. Cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR): role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. *Blood* 1999; 93: 1658-1667
- Davies FE, Raje N, Hideshima T, Lentzsch S, Young G, Tai YT, Lin B, Podar K, Gupta D, Chauhan D, Treon SP, Richardson PG, Schlossman RL, Morgan GJ, Muller GW, Stirling DI, Anderson KC. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 210-216
- Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, Petticrew M, Altman DG. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-173
- Del Vecchio M, Pitini V, Arrigo C, Aloï G, Procopio G, Alu M, La Torre I, Kalbakis K, Bajetta E. Thalidomide in relapsed multiple myeloma patients and changes in circulating TNF-alpha, IL-6, bFGF and VEGF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 278a, Abstract No. 1108
- Dickersin K, Min YI. NIH clinical trials and publication bias. *Online J Curr Clin Trials* 1993; Doc No. 504967

- Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992; 267: 374-378
- Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309: 1286-1291
- Dimopoulos MA, Alexanian R, Przepiorka D, Hester J, Andersson B, Giralt S, Mehra R, van Besien K, Delasalle KB, Reading C, . Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide: a new preparative regimen for autologous marrow or blood stem cell transplantation in high-risk multiple myeloma. *Blood* 1993; 82: 2324-2328
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4444-4454
- Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, Gika D, Efstathiou E, Grigoraki V, Poziopoulos C, Xilouri I, Zorzou MP, Anagnostopoulos N, Anagnostopoulos A. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5: 112-117
- Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, Vervessou E, Samantas E, Papadimitriou C, Economou O, Gika D, Panayiotidis P, Christakis I, Anagnostopoulos N. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12: 991-995
- Drewinko B, Alexanian R, Boyer H, Barlogie B, Rubinow SI. The growth fraction of human myeloma cells. *Blood* 1981; 57: 333-338
- Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol* 2002; 29: 34-38
- Durie BGM, Stepan DE. Efficacy of low dose Thalidomide in multiple myeloma. *Electr J Oncol* 2000; 1: 1-8
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337: 867-872
- Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997a; 315: 629-634
- Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; 316: 61-66
- Egger M, Zellweger T, Antes G. Randomised trials in German-language journals. *Lancet* 1996; 347: 1047-1048
- Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997b; 350: 326-329

- Eriksson T, Bjorkman S, Fyge A, Ekberg H. Determination of thalidomide in plasma and blood by high-performance liquid chromatography: avoiding hydrolytic degradation. *J Chromatogr* 1992; 582: 211-216
- Eriksson T, Bjorkman S, Hoglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 365-376
- Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Hoglund P. Intravenous formulations of the enantiomers of thalidomide: pharmacokinetic and initial pharmacodynamic characterization in man. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 807-817
- Facon T, Mary JY, Harousseau J, Huguet F, Berthou C, Grosbois B, Anglaret A, Azzedine A, Rodon P, Peny A. Superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol (ASCO Ann Meet Proc)* 2006; 24: Abstract No.1
- Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 885-892
- Fernand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, Macro M, Pertuiset E, Dreyfus F, Mariette X, Boccacio C, Brouet JC. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131-3136
- Figg WD, Raje S, Bauer KS, Tompkins A, Venzon D, Bergan R, Chen A, Hamilton M, Pluda J, Reed E. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *J Pharm Sci* 1999; 88: 121-125
- Friche E, Danks MK, Schmidt CA, Beck WT. Decreased DNA topoisomerase II in daunorubicin-resistant Ehrlich ascites tumor cells. *Cancer Res* 1991; 51: 4213-4218
- Gahrton G. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47: 188-191
- Geitz H, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology* 1996; 31: 213-221
- George SL. Selection bias, phase II trials, and the FDA accelerated approval process. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1351-1352
- Gertz MA, Greipp PR. *Hematologic Malignancies: Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders*. Berlin - Heidelberg - New York: Springer Verlag, 2004
- Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol* 2003; 1: 194-205
- Gieseler F, Nuessler V. Cellular resistance mechanisms with impact on the therapy of multiple myeloma. *Leukemia* 1998; 12: 1009-1012

- Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, Lilienfeld-Toal M, Orlopp K, Schmidt-Wolf I, Gorschluter M. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 132: 584-593
- Glasmacher A, Naumann R. Empfehlungen zur Anwendung von Thalidomid bei Patienten mit einem multiplen Myelom. 2005. URL: http://www.dgho.de/aktuell/17130_thalidomid-konsensus-050213.pdf (Zugriffsdatum: 08.12.2006)
- Goldschmidt H, Cremer FW. Das Multiple Myelom (Plasmozytom) - Diagnose und Therapie. Bremen: UNIMED, 2002
- Goldschmidt H, Cremer FW, Moehler TM, Ho AD. Multiples Myelom: Diagnostik und Therapie. *Onkologie* 2003; 9: 1152-1168
- Gonzalez-Porras JR, Garcia-Sanz R, Polo-Zarzuola M, Sureda A, Barrenetxea M, Alegre-Amor A, Grande-Garcia C, Perez R, Gutierrez-Perez O, Vargas-Pabon M, Del Campo M, Hernandez J, San Miguel JF. ThaCyDex in relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J* 2003; 4: 234
- Grabstald H, Golbey R. Clinical experiences with thalidomide in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 40: 298-302
- Grosbois B, Bellissant E, Moreau P, et al. Thalidomide (Thal) in the treatment of advanced multiple myeloma (MM). A prospective study of 120 patients. *Blood* 2001, 98: 163a, Abstract No. 689
- Guglielmelli T, Capella S, Mattioli G, Guerrasio A, Saglio G. Thalidomide at very low dosage may represent an effective therapy in relapsed and refractory multiple myeloma, *Blood* 2003; 102: 383b, Abstract No. 5260
- Gupta V, Singh SV, Ahmad H, Medh RD, Awasthi YC. Glutathione and glutathione S-transferases in a human plasma cell line resistant to melphalan. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1993-2000
- Gutierrez-Rodriguez O. Thalidomide. A promising new treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1118-1121
- Habeck M. Australia approves thalidomide. *Lancet Oncol* 2003; 4: 713
- Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187: 1885-1892
- Heckman JJ, Ichimura H, Smith J, Todd P. Sources of selection bias in evaluating social programs: an interpretation of conventional measures and evidence on the effectiveness of matching as a program evaluation method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13416-13420

- Helgason HH, Smit WM, de Groot MR, El Schenkeveld C, Neef C., Schaafsma MR. Long term survival and complete remission of chemotherapy refractory multiple myeloma with thalidomide. *Blood* 2002; 100: 378b, Abstract No. 5112
- Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, Treon SP, Lin B, Schlossman RL, Richardson P, Muller G, Stirling DI, Anderson KC. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-2950
- Hoglund P, Eriksson T, Bjorkman S. A double-blind study of the sedative effects of the thalidomide enantiomers in humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 1998; 26: 363-383
- Huang SY, Tang JL, Yao M, Ko BS, Hong RL, Tsai W, Wang CH, Tien HF, Shen MC, Chen YC. Reduction of leukocyte count is associated with thalidomide response in treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2003; 82: 558-564
- Huff CA, Fuchs EJ, Noga SJ, O'Donnell PV, Ambinder RF, Diehl L, Borrello I, Vogelsang GB, Miller CB, Flinn IA, Brodsky RA, Marcellus D, Jones RJ. Long-term follow-up of T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation in refractory multiple myeloma: importance of allogeneic T cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 312-319
- Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Legiec W, Ciepnych H, Hellmann A, Wolska-Smolon T, Skotnicki A, Manko J. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. *Haematologica* 2001; 86: 404-408
- Hussein MA, Elson P, Tso EA, Karam M, Srkalovic G. Doxil, Vincristine, Decadron and Thalidomide (DvD-T) for relapsed/refractory multiple myeloma (RMM). *Hematol J* 2003; 4: 235-236
- Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 1996; 347: 1024-1026
- Huupponen R, Pyykko K. Stability of thalidomide in human plasma. *Clin Chem* 1995; 41: 1199
- Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, las Aguas JT, Bechelli LM, Uemura K, Martinez D, V, Sundaresan T. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ* 1971; 45: 719-732
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, Niesvizky R, Alexanian R, Limentani SA, Alsina M, Adams J, Kauffman M, Esseltine DL, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-172
- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29

- Johnston RE, Abdalla SH. Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 351-354
- Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 89-96
- Kakimoto T, Hattori Y, Okamoto S, Sato N, Kamata T, Yamaguchi M, Morita K, Yamada T, Takayama N, Uchida H, Shimada N, Tanigawara Y, Ikeda Y. Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma: Association of plasma concentrations of thalidomide and angiogenic growth factors with clinical outcome. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 1029-1036
- Kees M, Dimou G, Sillaber C, Drach J, Ackermann J, Lechner K, Gisslinger H. Low dose thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1943-1946
- Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, Baldwin AS, Jr. Inhibition of NF-kappa B activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 22382-22387
- Kirk B. *Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999
- Klein B, Zhang XG, Jourdan M, Boiron JM, Portier M, Lu ZY, Wijdenes J, Brochier J, Bataille R. Interleukin-6 is the central tumor growth factor in vitro and in vivo in multiple myeloma. *Eur Cytokine Netw* 1990; 1: 193-201
- Kneller A, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M, Ben-Bassat I. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients – the revival of an old drug. *Br J Haematol* 2000; 108: 391-393
- Kofler R, Schmidt S, Kofler A, Ausserlechner MJ. Resistance to glucocorticoid-induced apoptosis in lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol* 2003; 178: 19-27
- Kropff MH, Lang N, Bisping G, Domine N, Innig G, Hentrich M, Mitterer M, Sudhoff T, Fenk R, Straka C, Heinecke A, Koch OM, Ostermann H, Berdel WE, Kienast J. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122: 607-616
- Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MG, Geyer SM, Iturria NI, Fonseca R, Hayman SR, Lust JA, Kyle RA, Greipp PR, Witzig TE, Rajkumar SV. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 34-39

- Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *The Cochrane Database of Methodology Reviews* 2002; 4: Art. No. MR000012.DOI:10.1002/14651858.MR000012
- Kunz W. N-Phthalyl-glutaminsäure-imid. *Arzneimittelforschung* 1956; 6: 426-430
- Kyle RA. Multiple Myeloma: a brief history. 1998; 2: 124-149
- Kyrcz-Krzemien S, Helbig G, Stella-Holowiecka B, Holowiecki J. Wstępne wyniki monoterapii talidomidem w nawrotowych i opornych na leczenie postaciach szpiczaka mnogiego [Preliminary results of monotherapy with thalidomide in recurrent and treatment resistant cases of multiple myeloma]. *Wiad Lek* 2003; 56: 227-231
- Lamont EB, Hayreh D, Pickett KE, Dignam JJ, List MA, Stenson KM, Haraf DJ, Brockstein BE, Sellergren SA, Vokes EE. Is patient travel distance associated with survival on phase II clinical trials in oncology? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1370-1375
- Landowski TH, Qu N, Buyuksal I, Painter JS, Dalton WS. Mutations in the Fas antigen in patients with multiple myeloma. *Blood* 1997; 90: 4266-4270
- Le Blanc R, Montminy-Metivier S, Belanger R, Busque L, Fish D, Roy DC, Kassis J, Boileau J, Lavallee R, Belanger D, Letendre F, Hebert J, Sauvageau G, Perreault C, Roy J. Allogeneic transplantation for multiple myeloma: further evidence for a GVHD-associated graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 841-848
- Leleu X, Magro I, Fawaz A, Bauters F, Facon T, Yakoub-Agha I. Efficacy of a low dose of thalidomide in advanced multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 1519-1520
- Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962; 145
- Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38: 203-215
- Lenz W. A personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology* 1992; 46: 417-418
- Lim SH, McWhannell A, Vora AJ, Boughton BJ. Successful treatment with thalidomide of acute graft-versus-host disease after bone-marrow transplantation. *Lancet* 1988; 1: 117
- Ludwig H, Drach J, Tothova E, Gisslinger H, Linkech W, Jaksic B, Fridik M, Thaler J, Lang A, Hajek R, Zojer N, Greil R, Kuhn I, Hinke A, Labar B. Thalidomide-Dexamethasone Versus Melphalan-Prednisolone as First Line Treatment in Elderly Patients with Multiple Myeloma: An Interim Analysis. *Blood* 2005; 106: Abstract No. 782
- Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 636-637
- McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2: 1358
- Mehta J, Singhal S. Graft-versus-myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 835-843

- Mileshkin L, Biagi JJ, Mitchell P, Underhill C, Grigg A, Bell R, McKendrick J, Briggs P, Seymour JF, Lillie K, Smith JG, Zeldis JB, Prince HM. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: Adverse prognostic impact of advanced age. *Blood* 2003; 102: 69-77
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, Munshi N, Treon SP, Anderson KC. Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002; 99: 4079-4086
- Moalli PA, Pillay S, Weiner D, Leikin R, Rosen ST. A mechanism of resistance to glucocorticoids in multiple myeloma: transient expression of a truncated glucocorticoid receptor mRNA. *Blood* 1992; 79: 213-222
- Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, Krasniqi F, Ho AD, Goldschmidt H. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 3846-3848
- Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J, Liberati A, Linde K, Penna A. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996; 347: 363-366
- Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-1680
- Myers B, Dolan G. Analysis of durability of response to thalidomide treatment for relapsed myeloma patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 347
- National Cancer Institute Division of Cancer Treatment. Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0. 1999. URL: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf (Zugriffsdatum: 15.12.2006)
- Neben K, Moehler T, Benner A, Kraemer A, Egerer G, Ho A, Goldschmidt H. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3377-3382
- Neben K, Moehler T, Kraemer A, Benner A, Egerer G, Ho AD, Goldschmidt H. Response to thalidomide in progressive multiple myeloma is not mediated by inhibition of angiogenic cytokine secretion. *Br J Haematol* 2001; 115: 605-608
- Nooter K, Stoter G. Molecular mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 768-780
- Norris SL, Atkins D. Challenges in using nonrandomized studies in systematic reviews of treatment interventions. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1112-1119
- Oakervee HE, Gupta V, Smith ML, Taussig DC, Syndercombe-Court YD, Rohatiner AZ, Lister TA, Cavenagh JD. Response to thalidomide can be predicted by paraprotein quantitation 14 days after initiating therapy. *Br J Haematol* 2001; 113: 40, Abstract No. 152

- Offidani M, Marconi M, Corvatta L, Olivieri A, Catarini M, Mele A, Brunori M, Candela M, Malerba L, Capelli D, Montanari M, Rupoli S, Leoni P. Combination therapy with thalidomide plus oral melphalan compared with thalidomide alone for advanced multiple myeloma. *Haematol J* 2003; 4: 230, Abstract No. 317
- Okikawa Y, Takimoto Y, Noda M, Imagawa J, Katayama Y, Sakai A, Okita H, Fujimura K, Kimura A. [Single-agent thalidomide for advanced and refractory multiple myeloma]. *Rinsho Ketsueki* 2003; 44: 368-374
- Olson KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hosley HF. Thalidomide (N-Phtaloylglutamide) in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 40: 292-297
- Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001; 344: 1951-1952
- Paccagnella A, Chiarion-Sileni V, Soesan M, Baggio G, Bolzonella S, De Besi P, Casara D, Frizzarin M, Salvagno L, Favaretto A. Second and third responses to the same induction regimen in relapsing patients with multiple myeloma. *Cancer* 1991; 68: 975-980
- Palumbo A, Bertola A, Falco P, Rosato R, Cavallo F, Bringhen S, Giaccone G, Musto P, Pregno P, Ciccone G, Boccadoro M. Low-dose thalidomide and dexamethasone improves survival in multiple myeloma patients. *Hematol J* 2003; 4: 233
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De S, V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-831
- Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, Lauti VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pregno P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Carella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G, Boccadoro M. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104: 3052-3057
- Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, Triolo S, Gallo E, Pileri A, Boccadoro M. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 86: 399-403
- Parman T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med* 1999; 5: 582-585
- Patriarca F, Sperotto A, Prosdocimo S, Geromin A, Zaja F, Fanin R. Thalidomide before autologous stem cell transplantation in VAD-refractory multiple myeloma patients. *Haematologica* 2003; 88: 597-599

- Petrucci MT, Palumbo G, Martini V, Levi A, Del Bianco P, Mandelli F. Thalidomide (Thal) an active agent for multiple myeloma (MM) does not change the prognosis of plasma cell leukaemia (PCL) patients. Experience of a single center. *Hematol J* 2003; 4: 227, Abstract No. 310
- Pini M, Baraldi A, Pietrasanta D, Allione B, Depaoli L, Salvi F, Levis A. Low-dose thalidomide in the treatment of refractory myeloma. *Haematologica* 2000; 85: 1111-1112
- Rajkumar SV. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 899-903
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431-436
- Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy Q, Witzig TE, Lust JA, Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 897-901
- Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, Geyer S, Iturria N, Fonseca R, Lust JA, Kyle RA, Witzig TE. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319-4323
- Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992; 305: 15-19
- Raza SN, Veksler Y, Sabir T, Li Z, Anderson L, Jagannath S. Durable response to thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *Blood* 2000; 96: 168a-169a, Abstract No. 726
- Reyes-Teran G, Sierra-Madero JG, Martinez dC, V, Arroyo-Figueroa H, Pasquetti A, Calva JJ, Ruiz-Palacios GM. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 1996; 10: 1501-1507
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orloffski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-2617
- Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, Schlossman RL, Rajkumar SV, Desikan KR, Hideshima T, Munshi NC, Kelly-Colson K, Doss D, McKenney ML, Gorelik S, Warren D, Freeman A, Rich R, Wu A, Olesnyckyj M, Wride K, Dalton WS, Zeldis J, Knight R, Weller E, Anderson KC. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3458-3464
- Richardson PG, Hideshima T, Anderson K. Thalidomide: emerging role in cancer medicine. *Annu Rev Med* 2002; 53: 629-657

- Richardson PG, Jagannath S, Hussein MA, Berenson J, Singhal S, Irwin D, Williams SF, Bensinger W, Badros A, Vescio R, Kenvin L, Yu Z, Olesnyckyj M, Faleck H, Zeldis J, Knight R, Anderson KC. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Lenalidomide in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma; Preliminary Results. *Blood* 2005a; 106: 1565
- Richardson PG, Schlossman R, Jagannath S, Alsina M, Desikan R, Blood E, Weller E, Mitsiades C, Hideshima T, Davies F, Doss D, Freeman A, Bosch J, Patin J, Knight R, Zeldis J, Dalton W, Anderson K. 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
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005b; 352: 2487-2498
- Rosinol L, Cibeira MT, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Seggara M, Cid MC, Filella X, Montserrat E. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica* 2004; 89: 832-836
- Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703
- Saurat JH, Camenzind M, Helg C, Chapuis B. Thalidomide for graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Lancet* 1988; 1: 359
- Schauvliege L, Janssens A, Vantilgorgh A, Offner F, Noens L. Thalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: A retrospective analysis of efficacy and toxicity. *Hematol J* 2003; 4: 228-229, Abstract No. 313
- Schey SA. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Hematology* 2002; 7: 291-299
- Schey SA, Cavenagh J, Johnson R, Child JA, Oakervee H, Jones RW. An UK myeloma forum phase II study of thalidomide; long term follow-up and recommendations for treatment. *Leuk Res* 2003; 27: 909-914
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-412
- Schumacher H, Smith RL, Williams RT. The metabolism of thalidomide: the spontaneous hydrolysis of thalidomide in solution. *Br J Pharmacol* 1965; 25: 324-337
- Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 40: 303-306

- Simes RJ. Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. *Stat Med* 1987; 6: 11-29
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571
- Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132: 410-451
- Sonneveld P, Lokhorst HM, Vossebeld P. Drug resistance in multiple myeloma. *Semin Hematol* 1997; 34: 34-39
- Sonneveld P, Suci S, Weijermans P, Beksac M, Neuwirtova R, Solbu G, Lokhorst H, van der LJ, Dohner H, Gerhartz H, Segeren CM, Willemze R, Lowenberg B. Cyclosporin A combined with vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) compared with VAD alone in patients with advanced refractory multiple myeloma: an EORTC-HOVON randomized phase III study (06914). *Br J Haematol* 2001; 115: 895-902
- Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997; 315: 640-645
- Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 101-105
- Stirling DI. Pharmacology of thalidomide. *Semin Hematol* 2000; 37: 5-14
- Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, Scheffler MA, Thomas SD, Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 311-327
- Teo SK, Sabourin PJ, O'Brien K, Kook KA, Thomas SD. Metabolism of thalidomide in human microsomes, cloned human cytochrome P-450 isozymes, and Hansen's disease patients. *J Biochem Mol Toxicol* 2000; 14: 140-147
- Teo SK, Scheffler MR, Kook KA, Tracewell WG, Colburn WA, Stirling DI, Thomas SD. Thalidomide dose proportionality assessment following single doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 662-667
- Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, Musto P, Di-Raimondo F, Ledda A, Lauria F, Masini L, Gobbi M, Vacca A, Ria R, Cangini D, Tura S, Baccarani M, Cavo M. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87: 408-414
- Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997; 315: 635-640

- Turk BE, Jiang H, Liu JO. Binding of thalidomide to alpha1-acid glycoprotein may be involved in its inhibition of tumor necrosis factor alpha production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7552-7556
- Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Iurlaro M, Ria R, Albini A, Bussolino F, Dammacco F. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 3064-3073
- Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, Stiff PJ, Johnson DB, Cromer J, Salmon SE, Barlogie B. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2173-2179
- Waage A, Gimsing P, Juliusson G, Turesson I, Gulbrandsen N, Eriksson T, Hjorth M, Nielsen JL, Lenhoff S, Westin J, Wisløff F. Early response predicts thalidomide efficiency in patients with advanced multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 125: 149-155
- Weber D. Thalidomide and its derivatives: new promise for multiple myeloma. *Cancer Control* 2003; 10: 375-383
- 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
- Weber DM, Gavino M, Delasalle K, Rankin K, Giralt S, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood* 1999; 94: 604a
- 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
- World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment [WHO Offset Publication No. 48]. *Neoplasma* 1980; 2037-2046
- Wu KL, Schaafsma MR, Lokhorst HM, Wijermans PW, Van der Holt B, Sonneveld P. Thalidomide als behandeling voor refractair multiple myeloom in een Nederlandse studie onder 72 patiënten: een antitumoreffect bij 45% [Thalidomide in the treatment of refractory multiple myeloma: a Dutch study of 72 patients: an antitumor effect in 45%]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1445-1448
- Wulff CH, Hoyer H, Asboe-Hansen G, Brodthagen H. Development of polyneuropathy during thalidomide therapy. *Br J Dermatol* 1985; 112: 475-480
- Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C, Delannoy V, Moreau P, Berthou C, Lamy T, Grosbois B, Dauriac C, Dorvaux V, Bay JO, Monconduit M, Harousseau JL, Duguet C, Duhamel A, Facon T. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: A study of 83 patients-report of the intergroupe francophone du myelome (IFM). *Hematol J* 2002; 3: 185-192

- Yakoub-Agha I, Doyen C, Hulin C, Marit G, Voillat L, Grosbois B, Harousseau JL, Duguet C, Zerbib R, Facon T, Mary J. A multicenter prospective randomized study testing non-inferiority of thalidomide 100mg/day as compared with 400 mg/day in patients with refractory/relapsed multiple myeloma: Results of the final analysis of the IFM 01-02 study. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: Abstract No. 7520
- Yakoub-Agha I, Mohty M, Attal M, Marit G, Bulabois CE, Sotto JJ, Gratecos N, Rio B, Vernant JP, Dib M, Garban F, Cahn JY, Jouet JP, Facon T. Thalidomide (THAL) as salvage therapy for relapsed multiple myeloma (MM) after allogeneic stem cell transplantation (SCT). *Blood* 2003; 102: 456b, Abstract No. 5550
- Youle M, Clarbour J, Farthing C, Connolly M, Hawkins D, Staughton R, Gazzard B. Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. *BMJ* 1989; 298: 432
- Zangari M., Barlogie B., Burns MJ. Velcade (V)-Thalidomide (T)-dexamethasone(D) for advanced and refractory multiple myeloma (MM):long-term follow-up of phase I-II Trial UARK 2001-37: superior outcome in Patients with normal cytogenetics and no prior T. *Blood* 2005; 106: Abstract No. 2552
- Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, Morris C, Toor A, Siegel E, Fink L, Tricot G. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-1615
- Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, Lee CK, Thertulien R, Talamo G, Thomas T, Van Rhee F, Fassas A, Fink L, Tricot G. 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
- Zangari M, Saghafifar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 275-282
- Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A, Morris C, Fink L, Tricot G. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002; 100: 1168-1171
- Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, Anagnostopoulos A, Papaioannou M, Mitsouli C, Panagiotidis P, Korantzis J, Tzilianos M, Maniatis A. 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
- Zielinski C. New equities of information in an electronic age. *BMJ* 1995; 310: 1480-1481

9. Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Axel Glasmacher für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Datenerhebung, die kompetente Hilfestellung bei Problemen und Fragen und die weit über die vorliegende Arbeit hinausgehende Begeisterung für die Thematik.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Corinna Hahn, die als Leiterin der Studienzentrale für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I mir in all den Jahren stets mit konstruktiven Ratschlägen und vollster Unterstützung zur Seite stand.

Danken möchte ich auch meiner Familie, meiner Freundin Christine und all meinen Freunden, die mich stets unterstützt haben und zu dem Menschen machen, der ich bin.