

V. Peuckmann¹ · M. Strumpf² · M. Zenz^{1,2} · E. Bruera³

¹Klinik für Anaesthesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie,
Universitätsklinik Bergmannsheil Bochum

²Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Universitätsklinik Knappschafts Krankenhaus Bochum

³Department of Palliative Care and Rehabilitation Medicine, Anderson Cancer Center,
University of Texas, Houston, USA

Neue Indikation für Thalidomid in der Schmerztherapie

Eine Literaturübersicht

Zusammenfassung

Ursprünglich als Sedativum und Antiemetikum eingesetzt, wurde Thalidomid Anfang der 60er Jahre aufgrund seiner teratogenen Eigenschaften wieder vom Markt genommen. Heute jedoch wird die Substanz wegen ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften stärker denn je erforscht. Die Hinweise für ein analgetisches Potenzial von Thalidomid werden neben dem vielfältigen therapeutischen Spektrum anhand einer Literaturübersicht in diesem Artikel erörtert. Allerdings fehlen aktuelle Studien, die die schmerzlindernde Wirkung von Thalidomid eindeutig belegen. Inwieweit der Einsatz von Thalidomid bei speziellen Schmerzbildern (z. B. neuropathischer Schmerz, postzosterische Neuralgie und zentraler Schmerz) sinnvoll ist, muss daher derzeit noch offen bleiben. Nach Durchführung kontrollierter Studien und unter Berücksichtigung seiner teratogenen Eigenschaften könnte Thalidomid möglicherweise das Spektrum der Schmerztherapie bereichern.

Schlüsselwörter

Thalidomid · Neuropathische Schmerzen · Teratogenität

Thalidomid, Ende der 50er Jahre in Europa als Sedativum und Antiemetikum zugelassen, wurde bereits Anfang der 60er Jahre aufgrund seiner teratogenen Eigenschaften wieder vom Weltmarkt genommen [4, 33, 42, 48, 50, 83, 93, 95]. McBride [50] und Lenz [42] assoziierten als erste das epidemische Vorkommen skelettaler Missbildungen wie Phokomelie (verkürzte Extremitäten) und Amelie (Fehlen von Extremitäten) sowie Malformationen oder Agenesien der inneren Organe mit der Verabreichung von Thalidomid an Schwangere im 1. Trimenon [4, 33, 42, 45, 48, 83, 93, 95]. Im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Thalidomid während der Schwangerschaft wird von mehr als 10.000 Opfern berichtet [83].

Es gab zu diesem Zeitpunkt noch keine gesetzlich definierten Bestimmungen zur standardisierten Sicherheitskontrolle und Zulassung von Arzneimitteln [2]. Die artspezifische teratogene Wirkung von Thalidomid, die z. B. beim Kaninchen, jedoch nicht bei der Ratte zu Malformationen besonders der langen Röhrenknochen führte, war damals nicht bekannt [2, 17]. Heute weiß man, dass bereits eine Dosis von 50 mg zu schweren Schäden des menschlichen Fetus führen kann [45]. Die zuständige Zulassungsbehörde der USA, die Food and Drug Administration (FDA), hatte 1960 die Zulassung von Thalidomid aufgrund einiger Fälle von Neuropathie im Zusammenhang mit dem Gebrauch dieser Substanz verweigert [93].

Trotz der damaligen weltweiten Teratogenitätskatastrophe wird Thalidomid heute aufgrund seines vielfältigen Wirkungsspektrums stärker denn je erforscht. Die immunmodulatorischen Eigenschaften und das bereits in frühen Studien entdeckte analgetische Potential von Thalidomid sollen in diesem Artikel erörtert und sein möglicher Einsatz in der Schmerztherapie diskutiert werden.

Der Wirkungsmechanismus von Thalidomid

Thalidomid, α -(N-phtalimido)glutaramid, hat die Summenformel $C_{13}H_{10}N_2O_4$ und ist ein Racemat, dessen (-)-S- und (+)-R-Isomere unterschiedliche Eigenschaften aufzuweisen scheinen, die jedoch bisher noch nicht eindeutig charakterisiert werden konnten [9].

Thalidomid ist ein Immunmodulator. Im Gegensatz zu Immunsuppressiva wie Steroiden scheint Thalidomid das Immunsystem selektiv zu beeinflussen [61, 66, 90, 95]. Die Wirkung von Thalidomid wird assoziiert mit der Modulation von Interleukinen wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und Interferon- γ [31, 32, 53, 55, 56, 66, 94], der Downregulation selektiver T-Zell-

© Springer-Verlag 2003

V. Peuckmann
Klinik für Anaesthesiologie,
Intensiv- und Schmerztherapie,
Universitätsklinik Bergmannsheil, Bochum

V. Peuckmann · M. Strumpf · M. Zenz
E. Bruera

Novel potential uses of thalidomide in the management of pain? A review of the literature

Abstract

Thalidomide was introduced as a sedative and antiemetic agent to the European market in the late 1950s. However, it soon became clear that a hitherto unheard-of incidence of severe birth defects was due to the maternal use of thalidomide and the drug was withdrawn from the market. Despite its teratogenesis, thalidomide is currently being rediscovered because of its known spectrum of anticachectic, antiemetic, mildly hypnotic, anxiolytic, anti-inflammatory, antiangiogenic, and analgesic properties. The mechanism of action of thalidomide is probably based on its immunomodulatory effect, namely the suppression of production of tumor necrosis factor alpha and the modulation of interleukins.

A striking but not well-known finding is the effectiveness of thalidomide as an analgesic or analgesic adjuvant. During the early era of thalidomide use, the drug was shown to enhance the analgesic efficacy of a combined treatment with acetylsalicylic acid, phenacetin, and caffeine (APC) by testing „normal volunteers, using electrical stimulation of teeth.“ The combination of thalidomide and APC was superior to other combinations (APC alone, APC and codeine) with respect to both the total analgesic effect and the duration of this analgesic effect. In 1965 thalidomide was found to be effective in treating the painful subcutaneous manifestations of the leprosy-associated erythema nodosum leprosum, a condition for which it eventually was approved by the United States Food and Drug Administration in 1998. In an animal model of neuropathic pain (chronic constriction injury), thalidomide was shown to reduce both mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. Recent studies documented the analgesic efficacy of thalidomide in treating painful mucocutaneous aphthous ulcers associated with HIV syndrome and Behcet's disease. However, to date there are no recent clinical trials that are specifically designed to explore the analgesic potential of thalidomide.

In view of the current basic research and clinical findings, we suggest to investigate the potential benefits of thalidomide in severe pain conditions that respond poorly

to common pain management approaches such as neuropathic pain, postherpetic neuralgia, or central pain phenomena. Because its mechanism of action is distinct from that of other drugs such as steroids, thalidomide offers the possibility of a combined treatment with other agents with nonoverlapping toxicities. We conclude that thalidomide, when used properly, may enrich the therapeutic regimen in the management of some pain-related conditions.

Keywords

Thalidomide · Neuropathic pain ·
Teratogenesis

Adhäsionsmoleküle sowie den Veränderungen des Verhältnisses von CD4- (T-Helferzellen) zu CD8- (Killerzellen) Lymphozyten zugunsten der CD8-Lymphozyten [31, 53, 55, 56, 67, 94].

Die Hemmung der Gefäßneubildung durch Thalidomid wird ursächlich in Zusammenhang gebracht mit seiner krebshemmenden und teratogenen Wirkung [14, 61]. Dieser Effekt scheint jedoch nur bei systemischer Gabe zu erfolgen und ist in Tiermodellen nur nach artspezifischer Aktivierung zu beobachten [5, 14, 41].

Der Wirkungsmechanismus von Thalidomid bei Schmerzen

Die 3 inflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 und IL-6 scheinen die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde unabhängig voneinander zu stimulieren und in Kombination synergistisch zu wirken [12]. Viele Studien zeigen unter dem Einfluss von Thalidomid eine Suppression der Produktion von TNF- α und IL-6, die vermutlich auf der Transkriptionsebene stattfinden [17, 19, 20, 21, 28, 35, 52, 66, 67, 68, 69]. Da erhöhte Werte von TNF- α und IL-6 mit Schmerz und Entzündung assoziiert werden [16, 19, 34, 38, 65, 79, 88, 89], wäre durch die Suppression dieser Zytokine ein analgetischer Effekt von Thalidomid erklärbar.

Entzündungsmediatoren wie TNF- α und Interleukine werden mit neuroinflammatorischen Erkrankungen des peripheren (PNS) und zentralen (ZNS) Nervensystems wie multipler Sklerose, postzosterischer Neuralgie, Schlaganfall

und traumatischen Hirnschäden in Zusammenhang gebracht [30, 39]. TNF- α spielt speziell bei neuropathischen Schmerzen eine wichtige Rolle [38, 79, 88, 89], wird u. a. von Mastzellen, aktivierten Makrophagen und Schwannzellen in der Peripherie produziert und konnte auch im ZNS in Glia nachgewiesen werden [27, 78, 89]. Es wird vermutet, dass TNF- α u. a. IL-6, das auch bei Nervenläsionen erhöht gemessen wird, stimuliert [16, 19]. IL-6 selbst induziert möglicherweise Allodynie und Hyperalgesie [16], modifiziert Kortexreaktionen auf sensorische Stimuli [65], und führt zu schmerzspezifischem Verhalten im Rattenmodell, wenn es intrazerebroventrikulär appliziert wird [75].

Die subkutane und endoneurale Injektion von TNF- α im Rattenmodell *in vivo* führten sowohl zu entzündlichen Veränderungen des Nerven und umgebenden Gewebes (Ödem, Splitten der Myelinlamellen, Vakuolisierung u. a.) als auch zu mechanischer Allodynie und thermischer Hyperalgesie [88]. In einer weiteren In-vivo-Studie (Ratte) senkte TNF- α die Schmerzschwelle um 66,7% der getesteten Fasern und beeinflusste v. a. die elektrophysiologische Aktivität von C-Fasern, aber nicht von A β -Fasern [38]. Eine 3. In-vivo-Studie (Ratte) zeigte, dass die topische oder subkutane Applikation von TNF- α zu schnell auftretenden, dosisabhängigen, verstärkten Entladungsraten besonders in primär afferenten nozizeptiven Fasern führt [79]. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, daß TNF- α die Empfindlichkeit von Rezeptoren in afferenten Nervenfasern möglicherweise erhöht und zu einem Windup-Phänomen im Hinterhorn des Rückenmarks führen könnte [79].

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von Thalidomid auf eine bakteriell induzierte Meningitis am Kaninchenmodell, bei der sich ein Anstieg von TNF- α mit nachfolgender Leukozytose fand, untersucht. Dabei zeigte Thalidomid ebenfalls antiinflammatorische Effekte. Die vorherige Gabe von Thalidomid führte zu einer Hemmung der Freisetzung von TNF- α und zu einer verminderten Leukozytose im Liquor. IL-1-Werte wurden durch die Behandlung mit Thalidomid nicht signifikant beeinflusst [8].

Neben diesen Beobachtungen auf der molekularen Ebene zeigen tierexperimentelle Studien auch, dass Thalidomid neuroinflammatorische Prozesse

Tabelle 1

Übersicht über die in der Literatur vorhandenen Studien, die Hinweise für einen analgetischen Effekt von Thalidomid geben

Humanstudien	Analgetischer Effekt durch Thalidomid	Autoren
ASS/Phenacetin/Koffein (APC) mit Thalidomid nach „Elektrostimulation der Zähne“ (ASS, Phenacetin, Koffein); 1) APC, 2) APC + 25 mg Thalidomid, 3) APC + 32 mg Kodein	Analgetischer Effekt war in Stärke und Dauer in Kombination von ASS/Phenacetin/Koffein (APC) mit Thalidomid anderen Kombinationen ohne Thalidomid überlegen	Eddy et al. [21]
Erythema nodosum leprosum	Reduktion von Schmerzen ausgelöst durch die subkutanen Knötchen des Erythema nodosum leprosum (ENL); positiver Effekt auf die im Rahmen der Lepra auftretende Neuritis	Sheskin [76], Opromolla et al. [57], Waters [90]
Aphthös-ulzeröse Veränderungen der Schleimhaut bei Morbus Behcet und nach HIV-Infektion	Schnelles Verschwinden von „Brennen und Schmerzen“	Torras et al. [85], Genvo et al. [25], Gehanno et al. [24]
Tierstudien		
Ratten, neuropathischer Schmerz	Präoperative Applikation von Thalidomid bewirkt eine Reduktion von mechanischer Allodynie und thermischer Hyperalgesie	Sommer et al. [78], George et al. [26]
Maus, inflammatorische Hyperalgesie nach Injektion	Präemptive Gabe von Thalidomid führt zu reduzierter inflammatorischer Hyperalgesie; kein Unterschied wurde im Hot-plate-Test festgestellt	Ribeiro et al. [64]

beeinflusst, die mit schmerztypischem Verhalten einhergehen. In 2 Studien konnte mithilfe des Rattenmodells für den neuropathischen Schmerztyp (chronic constriction injury model, CCI) durch präoperative Gabe von Thalidomid die mechanische Allodynie und die thermisch induzierte Hyperalgesie im Frühstadium des provozierten Erkrankungsbildes reduziert werden [26, 78]. Im Mausmodell wurde durch Vorbehandlung mit Thalidomid eine dosisabhängige Reduktion der inflammatorisch induzierten Hyperalgesie erreicht. Die Mäuse, denen intraperitoneal (Zyosan, Essigsäure) oder intraplantar (Carrageenin, Bradykinin) entzündungsinduzierende Substanzen injiziert worden waren, zeigten eine verminderte schmerztypische Reaktion („nociceptive writhing responses“). Ein analgetischer Effekt nach präemptiver Gabe von Thalidomid konnte im Hot-plate-Test allerdings nicht nachgewiesen werden [64].

Heutige Anwendung von Thalidomid

Obwohl Thalidomid zu Beginn der 60er Jahre vom Arzneimittelmarkt verschwand, wurde es im Rahmen der „Inves-

tigational New Drug Application“ in der Therapie des Erythema nodosum leprosum (ENL), einer entzündlich-schmerzhaften subkutanen Manifestation einer Lepraform, seit mehr als 20 Jahren in den USA angewendet [93]. Sheskin hatte 1965 beobachtet, dass Thalidomid bei Patienten mit ENL äußerst effektiv war und damit auch Schmerzen gut reduzieren konnte [76]. Nachfolgend durchgeführte kontrollierte und unkontrollierte klinische Studien bestätigten diese Beobachtung, und Thalidomid wurde schließlich 1998 in den USA für die Behandlung des ENL zugelassen [36, 57, 76, 83, 90, 93].

Heute werden folgende Indikationen für Thalidomid diskutiert:

- Tuberkulose und Sarkoidose [32, 40, 83],
- aphthös-ulzeröse Veränderungen an Mund- und Genitalschleimhaut bei Morbus Behcet oder nach HIV-Infektion [24, 25, 37, 83, 85],
- rheumatoide Arthritis [28, 29, 83],
- Graft-vs.-host-Reaktion [11, 23, 83, 87],
- Pyoderma gangränosum,
- inflammatorische Darmerkrankungen,
- Sjögren-Syndrom,
- Lupus erythematoses [83].

Neben der Anwendung von Thalidomid bei immunologisch assoziierten Erkrankungen zeigen sich auch Erfolge in der Krebstherapie [22, 46, 49]. Aktuell wurde die Substanz bei Patienten mit multiplem Myelom, die nicht auf die konventionelle Therapie ansprachen, mit einer Erfolgsrate von 32% eingesetzt [77]. Aufgrund seiner relativ guten Verträglichkeit und vorteilhaften Kombination von antikachektischen, antiemetischen, sedativen und analgetischen Charakteristika [4, 7, 9, 15, 22, 46, 49, 77] wurde Thalidomid besonders für den Einsatz in der Palliativmedizin vorgeschlagen, in der das Risiko der Teratogenese in den Hintergrund rückt [61].

Anwendung von Thalidomid bei Schmerzen

Es gibt derzeit keine aktuellen klinischen Studien, die speziell das analgetische Potenzial von Thalidomid untersuchen. Lediglich eine vergleichende Studie von 1969 zeigte die Wirksamkeit von Thalidomid als analgetisches Adjuvans bei gesunden Probanden [21]: Thalidomid wurde mit einem Mischpräparat aus 450 mg Aspirin, 325 mg Phenacetin und 65 mg Koffein (APC) kombiniert.

Nach einer „Elektrostimulation der Zähne“ der Probanden war die analgetische Potenz von APC mit Thalidomid den Kombinationen ohne Thalidomid (APC, APC und Kodein) in Dauer und Stärke überlegen. Hervorzuheben ist hier, dass Thalidomid bereits bei einer sehr geringen Dosis von 25 mg/Tag wirksam war [21]. In anderen Studien werden Dosierungen von bis zu 800 mg/Tag genannt [77]. Ansonsten sind in der Literatur lediglich Hinweise für ein analgetisches Potenzial von Thalidomid zu finden (Tabelle 1).

1965 erkannte Sheskin die therapeutische Wirkung von Thalidomid auf die schmerzhaften subkutanen Manifestationen (ENL) bei Leprapatienten. Diese Patienten wiesen u. a. erhöhte TNF- α -Werte auf [36, 67, 76]. Nachfolgende Studien bestätigten diese Beobachtung [36, 57, 76, 83, 90, 93] und zeigten außerdem, dass Thalidomid schmerzhafte, aphthös-ulzeröse Veränderungen der Schleimhaut, die nach HIV-Infektion und beim Morbus Behcet auftreten können, reduzierte und zu einer schnellen Heilung der Schleimhautläsionen führte [24, 25, 37, 63, 83, 85]. Außerdem wies Thalidomid bei der Therapie schmerzhafter, aphthös-ulzeröser Veränderungen weniger Nebenwirkungen auf als Steroide [83]. Bei Patienten mit ENL zeigte Thalidomid sogar eine stärkere antipyretische Wirkung als Acetylsalicylsäure [36], wirkte synergistisch und additiv, wenn es mit Steroiden kombiniert wurde [66, 90, 95]. In einer Studie, in der Patienten mit ENL Thalidomid kombiniert mit Steroiden erhielten, konnte die Steroiddosis sogar um 61–100% reduziert werden [90]. Außerdem wirkte sich die Gabe von Thalidomid therapeutisch günstig auf die Lepra-assoziierte Neuritis aus. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die kombinierte Anwendung von Steroiden und Thalidomid günstige Effekte bei der Therapie neuropathischer Schmerzen (z. B. Nervenkompression durch Tumorfiltration) besitzen könnte.

Anwendung von Thalidomid bei multipler Sklerose (MS) und neuropathischen Schmerzen

Chronische Schmerzen z. B. bei MS oder andere neuropathische Schmerzen sind häufig schwierig therapierbar [3, 30, 70]. Thalidomid wurde zwar aufgrund seiner

zytokinmodulierenden Eigenschaften für die Therapie der MS vorgeschlagen [70], jedoch nicht auf der Grundlage kontrollierter Studien. Bei der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis (Ratte), die als Tiermodell für die MS gilt, wurde ein erhöhter TNF- α -Wert gemessen [81]. Die zytotoxische und inflammatorische Wirkung mit nachfolgender Demyelinisierung, wie sie für die MS typisch ist, wurde in transgenen Mäusen, die TNF im ZNS exprimierten (Mausmodell für die MS), nachgewiesen. In der Kontrollgruppe (Mäuse ohne TNF-Rezeptor) wurden diese Beobachtungen hingegen nicht gemacht [1]. TNF scheint also eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese der MS zu spielen. Da Thalidomid in den meisten Studien TNF- α supprimierte und bei Ratte und Mensch im ZNS nachgewiesen wurde [60, 72], stellt sich die Frage, ob Thalidomid bei MS eingesetzt werden könnte. Ebenso wurde Thalidomid für die Anwendung in der Palliativmedizin, speziell bei tumorbedingten Plexusinfiltrationen, bereits vorgeschlagen [61]. Aber kontrollierte Studien fehlen auch hier. Möglicherweise könnte Thalidomid auch das Zytokinmuster der postzosterischen Neuralgie (PZN) therapeutisch beeinflussen [39].

Offen ist, ob Thalidomid neben seinem immunmodulatorischen Effekt auch einen primär analgetischen Wirkmechanismus zeigt, und ob diese analgetische Wirkung am PNS oder am ZNS angreift. Möglicherweise hat Thalidomid bei neuropathischen Schmerzen in Zukunft als Adjuvans zu Analgetika oder Steroiden einen Stellenwert.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Unter der Anwendung von Thalidomid können folgende Nebenwirkungen auftreten [2, 28, 29, 35, 36, 44, 45, 48, 49, 61, 67, 76, 83, 93]:

- Teratogenese,
- Neuropathie,
- Sedation/Somnolenz,
- Schwindel,
- Tremor,
- Hypotonie,
- Bradykardie,
- Obstipation,
- Myokloni,
- allergische Reaktionen,

- hämatologische Veränderungen,
- ein erhöhter viraler Load bei HIV-Patienten und Medikamenteninteraktionen.

Die Teratogenese, die bereits durch eine Dosis von 50 mg ausgelöst werden kann [45], repräsentiert heute wie vor 40 Jahren die gefährlichste Eigenschaft von Thalidomid. Die Vermeidung einer Exposition des Fetus mit Thalidomid muss daher oberste Priorität im Umgang mit dieser Substanz haben. Der Hersteller von Thalidomid in den USA, Celgene, erstellte zu diesem Zweck das S.T.E.P.S.-Programm (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) [45, 83, 84]. Nur in diesem Programm registrierte Ärzte dürfen Thalidomid verschreiben. Ausschließlich die Patienten, männlich und weiblich, die den Vorgaben zu Kontrazeption und Registrierung Folge leisten, dürfen teilnehmen. Für Patientinnen gibt es konkrete Zeitschemata zur Durchführung von Schwangerschaftstests, ohne deren Einhaltung das Medikament nicht verabreicht werden darf. Die Thalidomidarbeitsgruppe der FDA informiert Patienten und andere im Gesundheitssystem tätige Personen über Sicherheitsaspekte und entsprechendes Monitoring.

Periphere Neuropathien treten gehäuft unter der Gabe von Thalidomid auf [2, 36, 71, 94]. Man vermutet, dass sie durch Akkumulation der Substanz bedingt [5, 93] und im klinisch manifesten Stadium nur schlecht reversibel ist [83]. Es wird betont, dass der Umgang mit Thalidomid kein Problem sei, wenn eine potenzielle Thalidomid-induzierte Neuropathie im subklinischen Stadium entdeckt werde [83]. Sie geht einher mit Parästhesien sowie autonomer Dysregulation [45, 71]. Leider fehlen bis heute spezielle normierte Empfehlungen zur Überwachung einer möglichen Thalidomid-induzierten Neuropathie. Um die Entwicklung einer irreversiblen Neuropathie zu vermeiden, müssten regelmäßig Nervenleitgeschwindigkeiten gemessen werden. Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit sollten zumindest auf eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Thalidomid hinweisen.

Über hang-over oder Somnolenz wurde in der frühen Thalidomid-Ära bei einer Dosis von maximal 200 mg/Tag nicht berichtet [4, 48]. Andere Autoren beobachten jedoch Somnolenz bis zu ei-

ner Dosis von 800 mg/Tag [36, 44, 45, 49, 77]. Folglich scheint der sedierende Effekt von Thalidomid dosisabhängig zu sein.

Unklar bleibt, warum Thalidomid bei der toxisch epidermalen Nekrolyse zu einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate führte (10 von 12 Patienten der Thalidomidgruppe verstarben vs. 3 von 10 Patienten in der Kontrollgruppe) [92]. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kam es nach der kombinierten Gabe von Thalidomid und Pentoxifyllin, ebenfalls einem TNF- α -Inhibitor, zu starken Nebenwirkungen (Xerostomie, Benommenheit/Schwindel, Obstipation, Ödeme). Ein therapeutischer Erfolg blieb hinter den Erwartungen zurück [35].

Über eine mögliche Interaktion mit anderen Arzneimitteln wie z. B. Opioiden oder Benzodiazepinen sind derzeit keine zuverlässigen Aussagen möglich. Das Nebenwirkungsspektrum von Thalidomid ist dem der Opioide (u. a. Obstipation, Sedierung) sehr ähnlich. Möglicherweise verstärken sich diese Nebenwirkungen beim adjuvanten Einsatz von Thalidomid. Über die langfristigen Einflüsse einer Thalidomidgabe auf das Immunsystem liegen auch noch keine ausreichenden Daten vor.

Fazit für die Praxis

Das Wirkungsspektrum von Thalidomid umfasst sedierende, anxiolytische, antiemetische, antikachektische, antiangiogenetische, antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften [4, 21, 33, 42, 44, 50, 61, 64, 78, 86]. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen Neuropathie, Teratogenität, Obstipation und Sedation. Eine mögliche Rolle von Thalidomid in der Schmerztherapie ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, da kontrollierte Studien fehlen, die die analgetische Wirkung dieser Substanz untersuchen. Vermutlich übt Thalidomid durch die Modulation von Zytokinen einen therapeutischen Effekt insbesondere auf neuropathische Schmerzen aus. Therapeutische Erfolge werden bereits bei den schmerzhaften subkutanen Manifestationen (Lepra) und aphthös-ulzerösen Veränderungen der Schleimhaut erzielt (Morbus Behcet, HIV). Auch die Erforschung von Thalidomid in der Palliativmedizin erscheint vielversprechend (tumorbedingte Plexusinfiltration). Als therapeutisch günstig erweisen sich die relativ gute Verträglichkeit bei bestimmten Patientenpopulationen (Lepra, Palliativmedizin) und der potenzielle synergistische Effekt in Kombination mit anderen Medikamenten wie Opioiden oder Steroiden.

lichkeit bei bestimmten Patientenpopulationen (Lepra, Palliativmedizin) und der potenzielle synergistische Effekt in Kombination mit anderen Medikamenten wie Opioiden oder Steroiden.

Vor einer etwaigen Euphorie im Umgang mit der „Wunderdroge“ Thalidomid muss jedoch gewarnt werden. Der Wirkungsmechanismus von Thalidomid ist bis dato nicht komplett verstanden. Insbesondere wegen des teratogenen Potenzials und der Gefahr einer Thalidomid-induzierten Neuropathie sollte die Indikation für diese Substanz eng gestellt werden. Die analgetische Wirkung von Thalidomid, z. B. bei neuropathischen inkurablen Tumorschmerzen und zentralen neuropathischen Schmerzen, muss vor dem klinischen Einsatz in der Schmerztherapie zunächst in vitro und tierexperimentell untersucht und anschließend durch kontrollierte klinische Studien abgesichert werden.

Thalidomid könnte jedoch das Spektrum der Schmerztherapie bereichern und als „Nischenpräparat“ für einige wenige, sorgfältig ausgewählte Patienten von Bedeutung sein, z. B. für Tumorkranke mit inkurablen neuropathischen oder zentralen Schmerzen. Voraussetzung für den Einsatz von Thalidomid ist allerdings das Versagen aller anerkannten Therapieformen.

Danksagung V. Peuckmann bedankt sich bei Herrn Prof. Dr. W.F. Colmers, Department of Pharmacology, University of Alberta, Edmonton, Kanada, für die kritische Diskussion.

Literatur

1. Akassoglou K, Bauer J, Kassiotis G, Pasparakis M, Lassmann H, Kollias G, Probert L (1998) Oligodendrocyte apoptosis and primary demyelination induced by local TNF/p55TNF receptor signaling in the central nervous system of transgenic mice: models for multiple sclerosis with primary oligodendroglialopathy. *Am J Pathol* 153(3):801–813
2. Alstead S, MacArthur JG, Thomson TJ, Dilling WJ (1969) *Clinical pharmacology*. Bailliere Tindall & Cassell xii, London, p 760
3. Andersson PB, Goodkin DE. (1996) Current pharmacological treatment of multiple sclerosis symptoms. *West J Med* 165(5):313–317
4. Barr Brown RW, Hamilton-Hislop HG, Pritchard JG (1962) A comparative clinical trial in the elderly of distaval, doriden, and welldorm, three non-barbiturate hypnotics. *Brit J Clin Pract* 16:56–62
5. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD (1998) Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. *Biochem Pharmacol* 55:1827–1834
6. Bourde O, Kiefer R, Toyka KV et al. (1999) Quantification of interleukin-6 mRNA in wallerian degeneration by competitive reverse transcription polymerase chain reaction. *J Neuroimmunol* 69:135–140
7. Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, Calder K, Ball G, Hanson J (1999) Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Ann Oncol* 10:857–859
8. Burroughs MH, Tsenova-Berkova L, Sokol K, Ossig J, Tuomanen E, Kaplan G (1995) Effect of thalidomide on the inflammatory response in cerebrospinal fluid in experimental bacterial meningitis. *Microb Pathog* 19:245–245
9. Calder K, Bruera E (2000) Thalidomide for night sweats in patients with advanced cancer [letter]. *Palliat Med* 14:77–78
10. Cant JS (1966) Minor ocular abnormalities associated with thalidomide. *Lancet* 1:1134
11. Chao NJ, Parker PM, Niland JC et al. (1996) Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2:86–92
12. Chrousos GP (1995) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332:1351–1362
13. Cotran R (1987) New roles for the endothelium in inflammation and immunity. *Am J Pathol* 129:407–413
14. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J (1994) Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4082–4085
15. Deane P (1998) Thalidomide for distressing night sweats in advanced malignant disease [letter]. *Palliat Med* 12:208–209
16. DeLeo JA, Colburn RW, Nichols M et al. (1996). Interleukin-6 mediated hyperalgesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *J Interferon Cytokine Res* 16:695–700
17. Drug responses in man (1967) Symposium on Drug Responses in Man, London, England, 1966. Churchill, London
18. Drugs and poisons in relation to the developing nervous system (1967) Conference on drugs and poisons as etiological agents in mental retardation, Bethesda, MD. U.S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness
19. Dunzendorfer S, Schratzberger P, Reinisch N, Kahler CM, Wiedermann CJ (1997) Effects of thalidomide on neutrophil respiratory burst, chemotaxis, and transmigration of cytokine- and endotoxin-activated endothelium. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 356:529–535
20. Ebadi M, Bashir RM, Heidrick ML et al. (1997) Neurotrophins and their receptors in nerve injury and repair. *Neurochem Int* 30:347–374
21. Eddy NB, Friebe H, Hahn KJ, Halbach H (1969) Codeine and its alternates for pain and cough relief. 2. Alternates for pain relief. *Bull World Health Organ* 40:1–53
22. Eisen T, Boshoff C, Mak I et al. (2000) Continuous low dose thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 82(4):812–817

23. Field EO, Gibbs JE, Tucker DF, Hellmann K (1966) Effect of thalidomide on the graft versus host reaction. *Nature* 211:1308–1310
24. Gehanno P, Barry B, Depondt J et al. (1990). Mouth and pharyngeal hyperalgesic syndromes in AIDS. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 107:311–313
25. Genvo MF, Faure M, Thivolet J (1984) Treatment of aphthosis with thalidomide and with colchicine. *Dermatologica* 168:182–188
26. George A, Mariziniak M, Schäfers M, Toyka KV, Sommer C (2000) Thalidomide treatment in chronic constrictive neuropathy decreases endoneurial tumor necrosis factor-alpha. Increases interleukin-10 and has long-term effects on spinal cord dorsal horn met-enkephalin. *Pain* 88:267–275
27. Gordon JR, Galli SJ (1990) Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature* 346:274–276
28. Gutierrez-Rodriguez O (1984) Thalidomide. A promising new treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 27:1118–1121
29. Gutierrez-Rodriguez O, Starusta-Bacal P, Gutierrez-Montes O (1989) Treatment of refractory rheumatoid arthritis – the thalidomide experience. *J Rheumatol* 16:158–163
30. Hays SJ (1998) Therapeutic approaches to the treatment of neuroinflammatory diseases. *Curr Pharmaceut Design* 4(4):335–248
31. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G (1998) Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 187:1885–1892
32. Haslett P, Hempstead M, Seidman C et al. (1997) The metabolic and immunologic effects of short-term thalidomide treatment of patients infected with the human immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retrov* 13:1047–1054
33. Hoffman W, Grospietsch G, Kuhn W (1976) Genitalmißbildungen bei thalidomidgeschädigten Mädchen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 36:1066–1070
34. Horstmann W (1966) Hinweise auf zentralnervöse Schäden im Rahmen der Thalidomid-Embryopathie: pathologisch-anatomische, elektrencephalografische und neurologische Befunde. *Eur J Pediatr* 96:291–307
35. Huizinga TW, Dijkman BA, van der Velde EA, van de Pouw Kraan TC, Verweij CL, Breedveld FC (1996) An open study of pentoxifylline and thalidomide as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 55:833–836
36. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K et al. (1971) 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* 45:719–732
37. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J et al. (1997) Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group [see comments]. *N Engl J Med* 336:1487–1493
38. Junger H, Sorkin L (2000) Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNF-alpha. *Pain* 85:145–155
39. Kikuchi A, Kotani N, Tetsumi S, Takamura K, Sakai I, Matsuki A (1999) Comparative therapeutic evaluation of intrathecal versus epidural methylprednisolone for long-term analgesia in patients with intractable postherpetic neuralgia. *Reg Anesth Pain Med* 24(4):287–293
40. Klausner JD, Makonkawkeyoon S, Akarasewi P et al. (1996) The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and M. tuberculosis infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrov* 11:247–257
41. Kruse FE, Jousen AM, Rohrschneider K, Becker MD, Volcker HE (1998) Thalidomide inhibits corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236:461–466
42. Lenz W (1962) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1:45
43. Leon LR, White AA, Kluger MJ (1998) Role of IL-6 and TNF in thermoregulation and survival during sepsis in mice. *Am J Physiol* 275:R269–277
44. Lewis JJ (1960) An introduction to pharmacology. Livingstone, Edinburgh, p 826
45. Link to thalidomide's approved label: thalomid-(thalidomide) capsules (1999) US Food and Drug Administration/CTEP
46. Long G, Vredenburgh J, Rizzieri DA et al. (1998). Pilot trial of thalidomide post-autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPC) in patients with metastatic breast cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 17:181a (abstr 697)
47. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN (1996) Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha [see comments]. *Nature* 381:77–80
48. Martindale W (1977) The extra pharmacopoeia. Pharmaceutical Press, London
49. Marx GM, Levi JA, Bell DR et al. (1999) A phase I/II trial of thalidomide as an anti-angiogenic agent in the treatment of advanced cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 18:454a (abstr 1751)
50. McBride WG (1961) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 2:1358
51. Micks RH (1965) The essentials of materia medica, pharmacology and therapeutics. Churchill, London
52. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzin A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G (1993) Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 177:1675–1680
53. Moreira AL, Tsenova-Berkova L, Wang J et al. (1997) Effect of cytokine modulation by thalidomide on the granulomatous response in murine tuberculosis. *Tub Lung Dis* 78:47–55
54. Murphy PG, Borthwick LS, Johnston RS, Kuchel G, Richardson PM (1999) Nature of the retrograde signal from injured nerves that induces interleukin-6 mRNA in neurons. *J Neurosci* 19:3791–3800
55. Neubert R, Nogueira AC, Neubert D (1992) Thalidomide and the immune system. 2. Changes in receptors on blood cells of a healthy volunteer. *Life Sci* 51:2107–2116
56. Nogueira AC, Neubert R, Helge H, Neubert D (1994) Thalidomide and the immune system. 3. Simultaneous up- and down-regulation of different integrin receptors on human white blood cells. *Life Sci* 55:77–92
57. Opromolla DV, Lima LS, Marques MB (1966) Thalidomide in acute symptoms in leprosy (erythema nodosum or multiforme). *Hospital (Rio)* 69:827–844
58. Ostraat O, Riesbeck K, Qi Z, Eriksson T, Schatz H, Ekberg H (1996) Thalidomide prolonged graft survival in a rat cardiac transplant model but had no inhibitory effect on lymphocyte function in vitro. *Transplant Immunol* 4:117–125
59. Papst W (1964) Thalidomid und kongenitale Anomalien der Augen. *Ber Deutsch Ophth Ges* 65:209–215
60. Paulus W, Keymer R (1963) Der Nachweis von Contergan und Doriden, insbesondere im Leichenmaterial. *Arch Toxicol* 20:38–43
61. Peuckmann V, Fisch M, Bruera E (2000) Potential novel uses of thalidomide: focus on palliative care. *Drugs* 60:273–293
62. Plata-Salaman CR, Borkoski JP (1993) Interleukin-8 modulates feeding by direct action in the central nervous system. *Am J Physiol* 265:R877–882
63. Politi P, Reboredo G, Lusso M et al. (1998) Phase I trial of thalidomide in AIDS-related kaposi sarcoma (ks). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 17:41a (abstr 161)
64. Ribeiro RA, Vale ML, Ferreira SH, Cunha FQ (2000) Analgesic effect of thalidomide on inflammatory pain. *Eur J Pharmacol* 391(1–2):97–103
65. Ringheim GE, Burgher KL, Heroux JA (1997) Interleukin-6 mRNA expression by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of interleukin-6 production in the brain. *J Neuroimmunol* 63:113–123
66. Rowland TL, McHugh SM, Deighton J, Dearman RJ, Ewan PW, Kimber I (1998) Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 40:11–20
67. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A et al. (1993) The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 168:408–414

68. Sampaio EP, Moraes MO, Nery JA, Santos AR, Matos HC, Sarno EN (1998) Pentoxifylline decreases in vivo and in vitro tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL). *Clin Exp Immunol* 111:300–308
69. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G (1991) Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 173:699–703
70. Sastry PS (1999) Inhibition of TNF-alpha synthesis with thalidomide for prevention of acute exacerbations and altering the natural history of multiple sclerosis. *Med Hypothes* 53:76–77
71. Schroder JM, Gibbels E (1977) Unmyelinated nerve fibers in senile nerves and in late thalidomide neuropathy: a quantitative electron microscopic study. *Acta Neuropathol* 39:271–280
72. Schumacher H, Smith RL, Williams RT (1965) The metabolism of thalidomide: the fate of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species. *Br J Pharmacol* 25:324–337
73. Shannon EJ, Miranda RO, Morales MJ, Hastings RC (1981) Inhibition of de novo IgM antibody synthesis by thalidomide as a relevant mechanism of action in leprosy. *Scand J Immunol* 13:553–562
74. Shannon EJ, Sandoval F (1995) Thalidomide increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with concanavalin-A, staphylococcal enterotoxin A, and purified protein derivative. *Immunopharmacology* 31:109–116
75. Shin HC, Oh SJ, Jung SC et al. (1997) Differential modulation of short and long latency sensory responses in the Si cortex by IL-6. *Neuroreport* 8:2841–2844
76. Sheskin J (1965) Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *J Clin Pharmacol Ther* 6:303–306
77. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341:1565–1571
78. Sommer C, Marziniak M, Myers RR (1998) The effect of thalidomide treatment on vascular pathology and hyperalgesia caused by chronic constriction injury of rat nerve. *Pain* 74:83–91
79. Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, Myers RR (1997) Tumor necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience* 81(1):255–262
80. Tamura S, Ouchi KF, Mori K et al. (1995) Involvement of human interleukin-6 in experimental cachexia induced by human uterine cervical carcinoma xenograft. *Clin Cancer Res* 11:1353–1358
81. Tanuma N, Shin T, Kogure K, Matsumoto Y (1999) Differential role of TNF-alpha and IFN-gamma in the brain of rats with chronic relapsing autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 96(1):73–79
82. Taupin V, Renno T, Bourbonniere L, Peterson AC, Rodriguez M, Owens T (1997) Increased severity of experimental autoimmune encephalomyelitis, chronic macrophage/microglial reactivity, and demyelination in transgenic mice producing tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system. *Eur J Immunol* 27(4):905–913
83. Thalidomide: potential benefits and risks: open public scientific workshop (1999) National Institutes of Health
84. Thalomid (thalidomide) STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) Folder (1998). Celgene, Warren
85. Torras H, Lecha M, Mascaro JM (1982) Thalidomide in the treatment of aphthosis and Behcet's disease. 4 years' experience. *Med Cutan Ibero Latino Am* 10:103–112
86. Traldi A, Vaccari GL, Davoli G (1965) Use of N-phtalylglutamic acid (thalidomide) in the symptomatic therapy of vomiting of many patients with malignant neoplasms or caused by administration of mechlorethamine HCL. *Cancro* 18:336–341
87. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD et al. (1992) Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 326:1055–1058
88. Wagner R, Myers RR (1996) Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain. *Neuro Report* 7:2897–2901
89. Wagner R, Myers RR (1996) Schwann cells produce tumor necrosis factor alpha: expression in injured and non-injured nerves. *Neuroscience* 73:625–629
90. Waters MF (1971) An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. *Leprosy Rev* 42:26–42
91. Winter W, Frankus E (1992) Thalidomide enantiomers. *Lancet* 339:36
92. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC et al. (1998) Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis [see comments]. *Lancet* 352:1586–1589
93. Woodcock J (1999) Supervisory review of NDA 20–785. Food and Drug Administration
94. Zhu J, Deng GM, Diab A, Zwingenberger K, Bakhiet M, Link H (1998) Thalidomide prolongs experimental autoimmune neuritis in Lewis rats. *Scand J Immunol*, 48:397–402
95. Zwingenberger K, Wnendt S (1995) Immunomodulation by thalidomide: systematic review of the literature and of unpublished observations. *J Inflamm* 46:177–211