

---

## Thalidomide bij myelofibrose

---

### Vraagstelling

Een zorgverzekeraar vraagt het CVZ om een vrijwillig advies over de vraag of de apotheekbereiding thalidomide ter behandeling van myelofibrose als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd.

### Regelgeving

“Een bijzondere vorm van niet geregistreerde geneesmiddelen zijn de apotheekbereidingen. Deze op recept bereide geneesmiddelen komen alleen voor vergoeding in aanmerking als de behandeling ermee is aan te merken als **rationele farmacotherapie**. In de praktijk gelden bij de beoordeling van de rationaliteit van apotheekbereidingen de volgende uitgangspunten. Als rationeel worden in elk geval aangemerkt landelijk en lokaal gestandaardiseerde bereidingen, waaronder FNA-, LNA- en FAG-preparaten, evenals apotheekbereidingen waarbij slechts de toedieningsvorm van een in het pakket opgenomen middel is gewijzigd. FNA-preparaten zijn preparaten die zijn bereid volgens gestandaardiseerde bereidingsvoorschriften die zijn vastgelegd in het Formularium Nederlandse Apothekers (FNA). Zijn deze voorschriften bekend gemaakt door het Laboratorium der Nederlandse Apothekers (LNA), dan wordt gesproken over LNA-preparaten. De apotheekhoudende huisartsen hanteren een van het FNA afgeleid formularium, de zogenoemde FAG-bereidingsprotocollen, waarbij FAG staat voor farmaceutische hulp apotheekhoudende geneeskundigen.”

De vraag is dus aan de orde of de toepassing van thalidomide als apotheekbereiding bij de indicatie myelofibrose voldoende wetenschappelijk is onderbouwd.

### Thalidomide

Thalidomide heeft onder andere immunosuppressieve werking, maar ook immunomodulerende werking (onder andere op TNF-a), ontstekingsremmende en angiogeneseremmende werking. Het wordt soms toegepast bij huidafwijkingen bij lupus erythematoses, 'graft-versus-host'-reacties, cachexie en ulceraties, erythema nodosum bij lepra en multiple myeloom.

Thalidomide is op dit moment in Nederland een (nog) niet geregistreerd geneesmiddel.

### Myelofibrose

(Idiopathische) myelofibrose behoort samen met polycythaemia vera, essentiële trombocytose en chronische myeloïde leukemie tot de chronische myeloproliferatieve aandoeningen. Een belangrijk gemeenschappelijk kenmerk is de klonale groei van een multipotente hematopoëtische voorlopercel met overmatige vorming van één of meer van de bloedcellen.

Idiopathische myelofibrose wordt ook wel agnogene myeloïde metaplasie of myelofibrose met myeloïde metaplasie genoemd en is gekenmerkt door fibrose van het beenmerg, myeloïde metaplasie met extramedullaire hematopoëse en splenomegalie. De oorzaak van deze aandoening is niet duidelijk. Hoewel chromosomale afwijkingen zoals 20q-, 13q- en trisomie 1q heeft men geen specifieke cytogenetische afwijkingen kunnen vaststellen. Er heeft overmatige vorming van collageen type III plaats wat mogelijk wordt veroorzaakt door PDGF of TGF- $\beta$ . Er zijn geen kenmerkende afwijkingen en de diagnose wordt meestal gesteld door een bij toeval gevonden splenomegalie of afwijkend bloedbeeld. Het bloedbeeld toont de soorten cellen die de extramedullaire hematopoëse weerspiegelen.

Er bestaat geen specifieke behandeling voor myelofibrose. De anemie kan zijn toegenomen door tekort aan foliumzuur of ijzer. Pyridoxine is in zeldzame gevallen werkzaam. Noch androgenen noch erytropoëetine zijn altijd werkzaam. Splenectomie kan nodig zijn. Hydroxyureum is soms nuttig in verband met de splenomegalie. De rol van interferon-a is onduidelijk, een enkele keer is een gunstig effect waargenomen. Glucocorticosteroiden worden soms toegepast om auto-immuun problemen te

behandelen. Allopurinol kan worden toegepast voor de hyperurikemie. Bij jongere patiënten dient men allogene beenmergtransplantatie te overwegen (Cervantes, 2005; Strupp et al., 2004; Tefferi, 2003).

In het onderstaande wordt een overzicht gegeven van de beschikbare publicaties. Hiertoe is een literatuuronderzoek verricht in Medline met als zoektermen de Mesh termen 'myelofibrose' en 'thalidomide'.

### **Wetenschappelijke gegevens betreffende de toepassing van thalidomide bij myelofibrose**

#### *Prospectieve, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken*

Er is één prospectief, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd onderzoek gepubliceerd. **Abgrall et al. (2006)** verrichtten een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten met anemie als gevolg van myeloïde metaplasie met myelofibrose (Hb = 9 g/dL [5,6 mmol/L] of behoefte aan bloedtransfusies) met het doel de waarde van behandeling met thalidomide vast te stellen. De 52 patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria (o.a. geen splenectomie, geen gebruik van glucocorticosteroiden) werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo (n=26) of thalidomide (n=26; 400 mg/dag gedurende 14 dagen, daarna verhoogd tot 800 mg/dag of verlaagd op geleide van klinische ontwikkeling en bijwerkingen). De behandeling duurde 180 dagen. De belangrijkste uitkomstparameter was bij patiënten die geen behoefte hadden aan bloedtransfusies de hemoglobineconcentratie en bij patiënten die wel behoefte hadden aan bloedtransfusies het aantal patiënten dat een vermindering van 20% of meer had van de transfusiebehoefte. Deze parameters werden vastgesteld gedurende de laatste drie maanden van het onderzoek en vergeleken met dezelfde parameters zoals berekend gedurende de laatste drie maanden voor aanvang van het onderzoek. Andere uitkomstparameters waren onder andere de afname van de grootte van de milt en de lever, verandering van de ECOG score, aantallen bloedplaatjes en leukocyten en overleving. Van de 26 patiënten die werden behandeld met thalidomide voltooiden 10 patiënten het onderzoek volgens protocol (180 dagen); vier kregen 400 mg/dag en zes 200 mg/dag. In de placebogroep voltooiden 15 patiënten het onderzoek volgens protocol (180 dagen) en vier andere patiënten waren op dag 180 nog in leven maar hadden deelname al daarvoor gestaakt. 'Intention-to-treat' analyse van de gegevens na zes maanden behandeling leverde geen statistisch significante verschillen op tussen beide groepen voor wat betreft verandering van de hemoglobineconcentratie of vermindering van de transfusiebehoefte. De grootte van de milt nam statistisch significant minder toe in de groep die werd behandeld met thalidomide dan in de placebogroep. Alle andere parameters toonden geen verschillen tussen de groepen. Slaperigheid, gastro-intestinale klachten, gewichtstoename en oedeem kwamen statistisch significant vaker voor in de thalidomidegroep dan in de placebogroep. De onderzoekers *concluderendat* thalidomide in een dagelijkse dosering van 200 – 400 mg geen werkzaamheid toont bij patiënten met anemie als gevolg van myeloïde metaplasie met myelofibrose. Zij wijzen er echter op dat de resultaten van dit onderzoek voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd omdat de ziekte bij de deelnemende patiënten al in een gevorderd stadium was en slechts weinig patiënten het onderzoek volgens plan voltooiden. Gelet op de spontane remissies (verbetering van de anemie) die werden waargenomen in de placebogroep, worden vraagtekens gezet bij de geclaimde positieve resultaten in eerdere studies (o.a. onderzoek van Marchetti, zie hieronder; de hier geclaimde positieve resultaten wijken nauwelijks af van de placeboresultaten in de studie van Abgrall).

#### *Open, niet-gerandomiseerde, prospectieve onderzoeken*

**Barosi et al. (2001)** behandelden 21 patiënten (9 vrouwen, 21 mannen) met myelofibrose met myeloïde metaplasie met thalidomide in opklimmende doseringen van 100 mg tot 400 mg per dag. De voorgenomen duur van de behandeling was 6 maanden. De mediane leeftijd van de patiënten was 66,5 jaar (bereik 41-81). De patiënten hadden gedurende tenminste zes maanden conventionele behandeling gehad (hydroxyureum voor splenomegalie, androgenen, danazol, glucocorticosteroiden) zonder enige verbetering. Thalidomide werd toegepast naast de al bestaande behandeling. Uit de

resultaten (van de 13 patiënten die tenminste 30 dagen behandeling hadden ondergaan) blijkt dat de anemie verbeterde (toename van Hb-gehalte van tenminste 1 g/dL [0,6 mmol/L] of afname van de bloedtransfusiebehoefte) bij drie patiënten. Slechts zeven van de 13 patiënten werden echter behandeld wegens anemie; aldus beschouwd toonden drie van zeven patiënten met anemie een verbetering. De splenomegalie nam af (> 1 cm) bij vier patiënten. Bij drie resp. vijf patiënten werd een ongewenste verhoging waargenomen van de aantallen witte bloedcellen resp. trombocyten. Een samengestelde score van de ernst van de aandoening (hematologische en klinische parameters) verbeterde bij twee patiënten en verslechterde bij vijf patiënten.

De *conclusie* luidt dat behandeling met thalidomide slecht werd verdragen en dat lage doseringen thalidomide (100 mg – 200 mg per dag; één patiënt 400 mg per dag) weinig werkzaamheid toonden bij de behandeling van patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie.

**Pozzato et al. (2001)** behandelden zes patiënten (drie zonder en drie met bloedtransfusiebehoefte) met myelofibrose met myeloïde metaplasie met thalidomide in opklimmende doseringen (100 mg tot de maximale verdragen dosering). Bij de patiënten die bloedtransfusies nodig hadden veranderden het Hb-gehalte, de aantallen leukocyten en de grootte van de milt niet, terwijl dit bij de patiënten zonder bloedtransfusiebehoefte wel het geval was. Thalidomide veroorzaakte veel bijwerkingen zoals zwakte, vochtretentie, en obstipatie.

De onderzoekers *concluderendat* thalidomide mogelijk enige werkzaamheid bezit bij de behandeling van patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie en dat deze zich vooral toont bij patiënten zonder bloedtransfusiebehoefte. Dit moet echter in uitgebreider onderzoek worden bevestigd.

**Canepa et al. (2001)** vermelden de resultaten die zij verkregen bij de behandeling van tien patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie met thalidomide (200 mg tot 800 mg per dag). Vier patiënten hadden een idiopathische myelofibrose met myeloïde metaplasie, de overige zes hadden een secundaire myelofibrose met myeloïde metaplasie als gevolg van polycythaemia vera (n=4) of essentiële trombocytose (n=2). Drie patiënten hadden nog geen enkele vorm van behandeling ondergaan, terwijl de overige zeven onvoldoende verbetering hadden getoond op eerdere behandeling. Alle patiënten hadden splenomegalie en waren afhankelijk van bloedtransfusies. De dosering van thalidomide was aanvankelijk 200 mg per dag. Indien mogelijk in verband met bijwerkingen, werd de dosering elke twee weken met 100 mg verhoogd tot een maximum van 800 mg. Drie van de vier patiënten met idiopathische myelofibrose met myeloïde metaplasie (behandeld gedurende 1, 2 en 6 maanden) hadden geen behoefte meer aan bloedtransfusies en de splenomegalie verminderde sterk. Ook de aantallen leukocyten en trombocyten toonden verbetering. De vierde patiënt, die geen verbetering had getoond op behandeling met glucocorticosteroiden,  $\alpha$ -interferon en ciclosporine, kreeg hemolytische anemie, onderging splenectomie en toonde geen enkele verbetering tijdens 29 weken behandeling met thalidomide. Geen van de patiënten met secundaire myelofibrose met myeloïde metaplasie toonde enige hematologische of klinische verbetering tijdens behandeling met thalidomide (tot meer dan 40 weken).

De onderzoekers *concluderendat* bij de behandeling van idiopathische myelofibrose met myeloïde metaplasie thalidomide in een vroeg stadium van de ziekte mogelijk een belangrijke rol kan spelen, terwijl in latere stadia and secundaire vormen van idiopathische myelofibrose met myeloïde metaplasie dit niet het geval lijkt te zijn.

**Merup et al. (2002)** behandelden in een open, niet-gerandomiseerd, prospectief onderzoek vijftien patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie met opklimmende doseringen thalidomide (100 mg tot 800 mg per dag) gedurende drie maanden. De patiënten hadden tevoren al een diagnose van polycythaemia vera of essentiële trombocytopenie en voor deelname aan het onderzoek moest het Hb-gehalte lager zijn dan 110 g/L (6,8 mmol/L). Voorts leidden onder andere cytostatische behandeling in de drie maanden voorafgaand aan het onderzoek, huidige behandeling met epoëtine of androgenen en een levensverwachting van minder dan drie maanden tot uitsluiting. Behandeling met hydroxyureum of  $\alpha$ -interferon was toegestaan indien de dagelijkse dosering in de drie maanden voorafgaand aan het onderzoek geen verandering had ondergaan. De belangrijkste uitkomstparameters waren: 'Complete Response' (Hb normaal, geen miltvergroting), 'Partial response' (toename van het Hb-gehalte met 20 g/L of meer, >50% afname van de bloedtransfusiebehoefte of >50%

afname van de grootte van de milt), en "Progressive Disease" (afname van het hemoglobinegehalte van 20 g/L of meer, >50% toename van de bloedtransfusiebehoefte, toename van de grootte van de milt of gewichtsverlies van 10% of meer die niet door andere oorzaken kan worden verklaard). Uiteindelijk waren resultaten van veertien patiënten beschikbaar voor analyse. Vijf patiënten stakten het onderzoek voortijdig in verband met bijwerkingen van thalidomide (duizeligheid 2, obstipatie 1, hemoptoë 1, pijn in de enkel 1); geen van deze patiënten toonde een verbetering ten tijde van de uitval. Na drie maanden behandeling (mediane dosering 400 mg/dag) was ook bij de overige negen patiënten geen klinische verbetering waarneembaar. Drie patiënten hadden "progressive disease". De behandeling met thalidomide werd niet goed verdragen, de meest voorkomende klacht was vermoeidheid. Twee patiënten overleden tijdens het onderzoek, één als gevolg van acute myeloïde leukemie en één door pneumonie. De onderzoekers *concluderendat* thalidomide in een dagelijkse dosering zoals die wordt toegepast bij multiple myeloom geen klinisch relevante werkzaamheid bezit bij de behandeling van patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie.

**Elliott et al. (2002)** behandelden in een open, ongecontroleerd en prospectief onderzoek 15 patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie met opklimmende doseringen thalidomide (aanvankelijk 200 mg/dag, op geleide van bijwerkingen elke maand verhoogd met 200 mg/dag tot een maximum van 1000 mg/dag). De primaire uitkomstparameter was verbetering van de anemie of splenomegalie. Voor de anemie was tevoren een 'complete response' (CR) vastgesteld als een toename van de hemoglobineconcentratie tot > 11 g/dL (6,8 mmol/L), 'partial response' (PR) als een toename van de hemoglobineconcentratie van tenminste 2 g/dL (1,2 mmol/L) of geen behoefte meer aan bloedtransfusies en 'minimal response' als een toename van > 1 g/dL (0,6 mmol/L) of een afname van de bloedtransfusiebehoefte met >50%. Betreffende de splenomegalie was CR vastgesteld als een niet meer palpabele milt, PR als afname van de grootte van de milt met >50% (gemeten vanaf de linker ribbenboog). Uit de resultaten blijkt dat twee patiënten een CR hadden betreffende de anemie en drie een afname van de grootte van de milt met = 3 cm; volgens de tevoren vastgestelde definitie voldeed echter geen van de patiënten aan de criteria voor CR betreffende de splenomegalie; één patiënt toonde een PR (dezelfde als degene met de CR voor de anemie). Thalidomide werd niet goed verdragen, soms moest in verband met bijwerkingen de dosering worden verlaagd tot 50 mg/dag. De belangrijkste bijwerkingen waren obstipatie en vermoeidheid, daarnaast kwamen paresthesieën, slaperigheid en andere centrale bijwerkingen voor. Neutropenie kwam bij zes patiënten voor.

*Conclusie:* het klinisch nut van thalidomide bij de behandeling van myelofibrose met myeloïde metaplasie lijkt beperkt te zijn en mogelijk alleen aanwezig te zijn bij bepaalde subgroepen.

**Piccaluga et al. (2002)** verrichtten eveneens een open, ongecontroleerd en prospectief onderzoek naar de waarde van thalidomide bij de behandeling van 12 patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie. Ondanks standaardbehandeling toonden alle patiënten progressie van de ziekte voor wat betreft anemie, splenomegalie en/of trombocytopenie en/of leukocytose. Thalidomide werd toegepast in een dagelijkse dosering van 100 tot 600 mg. Uiteindelijk kon bij 11 patiënten de werkzaamheid van thalidomide worden beoordeeld. Bij geen van deze 11 patiënten trad progressie van de myelofibrose op. Vier patiënten toonden een belangrijke verbetering betreffende klinische symptomen (n=1) of hematologische parameters (n=2) of beide (n=1); drie patiënten toonden een geringe verbetering. Twee patiënten hadden een afname van de miltgrootte van meer dan 25% (1 > 50%) en vijf van < 25%. In drie gevallen nam men een verbetering van het Hb-gehalte van > 1,2 mmol/L waar; twee van deze patiënten hadden geen bloedtransfusiebehoefte meer. Twee patiënten toonden verbetering betreffende de trombocytopenie. In totaal werden zeven patiënten beoordeeld als verbeterd, vier als stabiel. Er deden zich veel bijwerkingen voor: slaperigheid/vermoeidheid, duizeligheid, perifere neuropathie. In verband met deze bijwerkingen stakten drie patiënten deelname aan het onderzoek. Slechts één patiënt bereikte de maximale dosering van 600 mg/dag.

De onderzoekers komen tot de *conclusie* dat thalidomide een veelbelovende vorm van behandeling is om althans progressie van myelofibrose met myeloïde metaplasie tegen te gaan.

**Marchetti et al. (2004)** onderzochten bij 63 patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie de werkzaamheid van lagere doseringen thalidomide (50 mg – 400 mg/dag). De patiënten hadden gedurende tenminste 6 maanden standaardbehandeling ondergaan en in de laatste maand voor het begin van het onderzoek geen verbetering getoond. Van de deelnemende patiënten had 65% een Hb-waarde van minder dan 10 g/dL (6,2 mmol/L), 41% was afhankelijk van bloedtransfusies, 55% had een trombocytenaantal van minder dan  $150 \times 10^9/L$  en 21% had een leukocytenaantal van minder dan  $4 \times 10^9/L$ . De grootte van de milt was bij 80% van de patiënten die geen splenectomie hadden ondergaan groter dan 10 cm onder de linker ribbenboog. De werkzaamheid werd uitsluitend beoordeeld bij de patiënten die gedurende tenminste vier weken werden behandeld. Een toename van het Hb-gehalte van  $> 2$  g/dL of verdwijning van behoefte aan bloedtransfusies werd waargenomen bij 11 van 49 patiënten (22%), een toename van het aantal trombocyten van  $> 50 \times 10^9/L$  bij 41%, een afname van de miltgrootte van  $= 2$  cm bij 42%. Bijwerkingen van thalidomide deden zich veel voor; de belangrijkste bijwerkingen waren obstipatie, paresthesiën, sufheid/moeheid en neutropenie. De bijwerkingen waren in het algemeen niet ernstig. Ook uit dit onderzoek blijkt dat thalidomide bij een subgroep van patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie klinische en hematologische verbeteringen teweeg kan brengen, zij het ten koste van betrekkelijke veel maar niet ernstige bijwerkingen.

**Germing et al. (2004)** behandelden in een open, ongecontroleerd en prospectief onderzoek 16 patiënten met idiopathische myelofibrose met myeloïde metaplasie met thalidomide (100 mg – 400 mg per dag). Alle patiënten hadden anemie en behoefte aan bloedtransfusies, trombocytopenie of symptomatische splenomegalie. De werkzaamheid kon worden beoordeeld bij 15 patiënten. De anemie toonde verbetering bij zes van de tien patiënten met anemie; aantallen trombocyten stegen bij vijf van zeven patiënten met trombocytopenie; splenomegalie nam af bij drie van 13 patiënten. De behandeling werd voortijdig gestaakt bij vier patiënten in verband met voortschrijdende ziekte (2) of polyneuropathie (2). De belangrijkste bijwerkingen waren obstipatie, vermoeidheid en oedeem. Opnieuw blijkt dat thalidomide bij een klein aantal patiënten enige werkzaamheid bezit en dat betrekkelijk veel bijwerkingen optreden.

**Thomas et al. (2006)** onderzochten in een open, ongecontroleerd en prospectief onderzoek de werkzaamheid van thalidomide (200 mg tot 800 mg per dag) bij 44 patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie. Een verbetering werd waargenomen bij 17 van 41 patiënten bij wie de werkzaamheid kon worden beoordeeld (behandeling gedurende tenminste 14 dagen). 'Complete response' (beenmerg met  $= 5\%$  myeloblasten, Hb-gehalte  $> 11$  g/dL [6,8 mmol/L], geen cytopeniën) werd waargenomen bij 4 patiënten; een 'partial response' (hematologische verbetering van  $= 2$  van de volgende criteria: a. een toename van  $= 100\%$  van het absolute aantal neutrofiële granulocyten en  $= 1 \times 10^9/L$  indien het uitgangsaantal was  $< 1 \times 10^9/L$ ; b. toename van het Hb-gehalte van  $= 2$  g/dL [1,2 mmol/L] indien de uitgangswaarde  $< 10$  g/dL [6,2 mmol/L]); c. een toename van het aantal trombocyten van  $= 100\%$  en een waarde van  $= 50 \times 10^9/L$ ; d. afname van de hepatomegalie of splenomegalie met  $= 50\%$ ; e. vermindering van het percentage blasten tot  $= 5\%$  in normocellulair of hypercellulair beenmerg indien de uitgangswaarden  $> 10\%$ ; en f. vermindering van het aantal trombocyten met  $= 50\%$  indien de uitgangswaarde  $> 450 \times 10^9/L$ ) werd waargenomen bij vier patiënten. Hematologische verbeteringen en/of afname van de splenomegalie werden waargenomen bij 9 patiënten. Vijf patiënten konden uiteindelijk zonder bloedtransfusies toe. Negen patiënten (22%) verslechterden tijdens behandeling met thalidomide; na staking van de toediening van thalidomide trad weer verbetering op. Er deden zich betrekkelijk veel bijwerkingen voor (vermoeidheid, obstipatie, huiduitslag, sufheid, oedeem, termoren, perifere neuropathie en orthostatische hypotensie. Bij twee patiënten deed zich een neutropenie voor. De *conclusie* is dat ook hier een betrekkelijk kleine subgroep van patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie tijdens behandeling met thalidomide verbetering vertoont en dat er betrekkelijk veel bijwerkingen optreden.

#### *Analyse van samengevoegde gegevens*

**Giovanni et al. (2002)** voegden de gegevens van 62 patiënten die hadden deelgenomen aan vijf fase 2 klinische onderzoeken naar de werkzaamheid van thalidomide bij de behandeling van patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie samen en

beoordeelden de resultaten aan de hand van tevoren opgestelde definities. Negen en veertig patiënten (79%) gebruikten gedurende tenminste 4 weken thalidomide in een dosering van tenminste 100 mg/dag. Negen en twintig procent van de patiënten met matige tot ernstige anemie toonden een toename van het Hb-gehalte of vermindering (soms tot nul) van de bloedtransfusiebehoefte; 38% van de patiënten met matige tot ernstige trombopenie had een toename van het aantal trombocyten en 41% van de patiënten met ernstige splenomegalie toonde een meetbare afname van de grootte van de milt. Deze effecten leidden tot een afname van de ernstscore bij 49% van de patiënten. Grote ernst van de ziekte en de splenomegalie voorspelden een goede werkzaamheid bij 61,9% van de patiënten. Bij 20,4% van de patiënten werd een toename van de ernstscore gezien; van deze patiënten had 18% een myeloproliferatieve reactie met leukocytose en/of trombocytose. Zes en zestig procent van de patiënten staaakte het gebruik van thalidomide binnen zes maanden in verband met bijwerkingen. De onderzoekers *concluderen* dat er een kleine maar duidelijke verbetering optreedt tijdens behandeling met thalidomide. Gelet op de bijwerkingen is nader onderzoek naar de werkzaamheid van lagere doseringen aangewezen.

#### *Klinisch onderzoek met combinaties met thalidomide*

**Mesa et al. (2003)** behandelden in een open, ongecontroleerd en prospectief onderzoek 21 patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie met een lage dosering thalidomide (50 mg/dag) in combinatie met drie maanden oraal toegediend prednison (aanvankelijk in een dosering van 0,5 mg/kg/dag). Deze behandeling werd goed verdragen, 20 patiënten waren in staat om drie maanden behandeling te voltooien. De anemie toonde een verbetering bij 13 patiënten. Van 10 patiënten die afhankelijk waren van bloedtransfusies toonden zeven een verbetering (vier hadden geen behoefte meer aan bloedtransfusies). Van acht patiënten met trombocytopenie ( $< 100 \times 10^9/L$ ) toonden zes een toename van het aantal trombocyten van = 50%. Bij vier van de 21 patiënten nam de grootte van de milt af met meer dan 50%. Deze combinatiebehandeling gaf weinig aanleiding tot bijwerkingen en werd in het algemeen goed verdragen. Uiteraard dienen deze resultaten te worden bevestigd in dubbelblind, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd onderzoek.

**Benetatos et al. (2005)** beschrijven de resultaten van een open, ongecontroleerd, prospectief onderzoek naar de waarde van de combinatie van thalidomide, epoëtine en methylprednisolon bij patiënten met idiopathische myelofibrose. Zij behandelden vijf patiënten die allen anemie hadden (Hb tussen 7,9 en 8,4 g/dL [4,9 – 5,2 mmol/L]) en leukopenie ( $< 4,0 \times 10^9/L$ ) (één patiënt had echter een leukocytose [ $19,5 \times 10^9/L$ ]). Alle patiënten hadden splenomegalie en drie patiënten kregen regelmatig bloedtransfusies. De behandeling bestond uit 50 mg thalidomide per dag, driemaal per week 150 IE/kg epoëtine s.c. en methylprednisolon 0,2 mg/kg/dag (deze dosering werd elke maand gehalveerd). Alle patiënten toonden een objectieve hematologische verbetering. Complete remissie (Hb  $> 11$  g/dL [6,8 mmol/L], leukocyten  $> 4,0 \times 10^9/L$  en trombocyten  $> 100 \times 10^9/L$ ) zag men bij alle patiënten. De patiënten die afhankelijk waren van bloedtransfusies hadden deze niet meer nodig. De grootte van de milt nam slechts bij één patiënt af. Deze vorm van combinatiebehandeling werd goed verdragen en de hierboven beschreven bijwerkingen van thalidomide deden zich niet voor.

#### *Gegevens van behandeling gedurende langere periode*

**Mesa et al. (2004)** meldde de resultaten van de behandeling gedurende een langere van patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie met thalidomide al dan niet in combinatie met prednison. De resultaten van de eerste maanden van deze behandeling hadden zij al eerder gepubliceerd (Elliott et al., 2002; Mesa et al., 2003). Uit deze aanvullende gegevens blijkt dat van de in totaal 36 patiënten 20 tenminste enige verbetering toonden tijdens behandeling. De anemie toonde verbetering bij 15 van 36 patiënten, trombocytopenie bij 10 van 13 en splenomegalie bij 5 van 30 patiënten. De combinatie van thalidomide en prednison werd beter verdragen dan thalidomide alleen en was daarnaast beter werkzaam. Na een mediane vervolgperiode van 25 maanden (bereik 20-56) toonden 10 van de 36 patiënten nog steeds verbetering. Deze verbetering betrof vooral de anemie en trombocytopenie. Bij enkele patiënten deed zich een leukocytose (n=8) en/of trombocytose (n=6) voor.

Deze onderzoekers *concluderendat* behandeling met thalidomide (alleen of in combinatie met prednison) een werkzame behandeling is van de anemie of trombopenie van patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie.

### **Conclusie**

De resultaten in prospectieve, open, ongecontroleerde, niet-gerandomiseerde onderzoeken van thalidomide bij patiënten met myelofibrose met myeloïde metaplasie zijn wisselend. In een aantal van deze onderzoeken wordt een, zij het vaak matig, positief resultaat gezien, terwijl uit andere onderzoeken nauwelijks een positief effect blijkt. Hoewel dus in enkele onderzoeken een positief resultaat werd gezien konden deze in een placebo-gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek niet worden bevestigd. Vooralsnog kan behandeling van patiënten met myelofibrose (met of zonder myeloïde metaplasie) dan ook niet worden beschouwd als voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Er is geen sprake van rationele farmacotherapie.

### **Literatuur**

Abgrall JF, Guibaud I, Bastie JN, Flesch M, Rossi JF, Lacotte-Thiery L et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica* 2006;91:1027-1032.

Barosi G, Grossi A, Comotti B, Musto P, Gamba G, Marchetti M. Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2001;114:78-83.

Benetatos L, Chaidos A, Alymara V, Vassou A, Bourantas KL. Combined treatment with thalidomide, corticosteroids, and erythropoietin in patients with idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2005;74:273-274.

Bonn D. Thalidomide: no benefit in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Lancet Oncology* 2003;4:70.

Canepa L, Ballerini F, Varaldo R, Quintino S, Reni L, Clavio M et al. Thalidomide in agnogenic and secondary myelofibrosis. *Br J Haematol* 2001 ;115 :313-315.

Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005;128:583-592.

Elliott MA, Mesa RA, Li CY, Hook CC, Ansell SM, Levitt RM et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;117:288-296.

Giovanni B, Michelle E, Letizia C, Filippo B, Pier Paolo P, Giuseppe V et al. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia : a pooled analysis of individual patient data from five studies. *Leuk Lymphoma* 2002;3:2301-2307.

Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:424-431.

Merup M, Kutti J, Birgergård G, Mauritzson N, Björkholm M, Markevörn B et al. Negligible clinical effects of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Med Oncol* 2002;19:79-86.

Mesa RA, Elliott MA, Schroeder G, Trefferi A. Durable responses to thalidomide-based drug therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Mayo Clin Proc* 2004;79:883-889.

Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-2541.

Piccaluga PP, Visani G, Pileri SA, Ascani S, Grafone T, Isidori A et al. Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pilot study. *Leukemia* 2002;16:1609-1614.

Pozzato G, Zorat F, Nascimben F, Comar C, Kikic F, Festini G. Thalidomide therapy in compensated and decompensated myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Haematologica* 2001;86:772-773.

Strupp C, Fenk R, Kündgen A, Gattermann N, Haas R, Germing U. Hairy cell leukemia (HCL) with extensive myelofibrosis responds to thalidomide. *Leuk Res* 2005;29:967-969.

Strupp C, Germing U, Scherer A, Kündgen A, Mödder U, Gattermann N et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2004;72:52-57.

Tefferi A. Treatment approaches in myelofibrosis with myeloid metaplasia: the old and the new. *Semin Hematol* 2003;40(1 Suppl 1):18-21.

Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 2006;106:1974-1984.

Visani G, Mele A, Malagola M, Isidori A, Finelli C, Piccaluga PP. Sequential combination of thalidomide and erythropoietin determines transfusion independence and disease control in idiopathic myelofibrosis previously insensitive to both drugs used as single agents. *Leukemia* 2003;17:1669-1670.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.*