

Talidomid

Jan Bureš

2. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

ÚVOD

Málokterý jiný lék má tak dramatickou historii jako talidomid (alfa-ftalimidoglutarimid). Byl vyvinut koncem 50. let k terapii raní nevolnosti v časně fázi těhotenství (lék má sedativní a antiemetický účinek). Ukázalo se však, že má silné teratogenní vlastnosti, způsobující především vývojové defekty končetin. Stažen byl až v roce 1962, následky byly tragické, se závažnými vrozenými defekty se celosvětově narodilo více než 12 000 dětí. V některých zemích byly později založeny společnosti na podporu těchto obětí (např. Thalidomide Victims Association of Canada, působící od roku 1988).

Embryotoxický efekt talidomidu způsobující vývojové defekty končetin (fokomelie) se uplatňuje mezi 27.–42. gestačním dnem. Byly popsány i další fetální vývojové abnormality (kardiální, gastrointestinální, oční, ušní, genitourinální, kostní) a zvýšená perinatální mortalita.

V 80. letech byl talidomid znovu objeven a stal se předmětem zájmu a nového výzkumného úsilí poté, co by zjištěno, že má významné imunopresní a imunomodulační vlastnosti. Od konce 90. let je znovu zaváděn do klinické praxe.

CHARAKTERISTIKA

A FARMAKOLOGIE

Za fyziologických hodnot pH existuje talidomid jako nepolární racemická směs S(-) a R(+) izomeru (první z nich má teratogenní a druhý sedativní účinky). Vstřebání z gastrointestinálního traktu je pomalé a variabilní,

vrcholové koncentrace je dosaženo v průměru za 4 hod, lék proniká do většiny tkání a orgánů, distribuční objem je 120 l, vazba na proteiny 55–66 %. Talidomid se metabolizuje převážně neenzymatickou hydrolyzou v plazmě a metabolity se vylučují ledvinami. Poločas eliminace je 5–7 hod.

MECHANIZMUS ÚČINKU

Talidomid má významné imunomodulační, imunopresní a protinádorové účinky. Talidomid suprimuje produkci tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), zvyšuje sérové koncentrace interleukinu-2 a interferonu gama a inhibuje produkci interleukinu-12. Přímý protinádorový účinek je vysvětlován především antiproliferativním a proapoptotickým působením (inhibuje transkripci faktoru NF- κ B). Léčivo dále zvyšuje protinádorovou cytotoxicitu zprostředkovanou NK-buňkami. Talidomid má také antiangiogenetický efekt, tlumí vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a fibroblastový růstový faktor (bFGF). Dále ovlivňuje cytokiny zprostředkované interakce se stromálními buňkami kostní dřeně, působí jako kostimulans T-lymfocytů. Talidomid má ještě další účinky, některé z nich dosud nejsou beze zbytku objasněny. Zabraňuje například poškození DNA účinkem volných kyslíkových radikálů (reaktivních forem kyslíku). Talidomid ovlivňuje také neuropatickou bolest (pravděpodobně supresí TNF α , interleukinu-1 β a dalších cytokinů).

INDIKACE A DÁVKOVÁNÍ

Talidomid byl v USA schválen FDA

v roce 1998 k léčbě lepry (erythema nodosum leprosum). Používá se dávkování 100–300 mg denně v jedné dávce večer, nejméně 1 hod po jídle (v úvodu terapie možno podat až 400 mg denně).

V loňském roce byl talidomid (a jeho derivát lenalidomid) v USA schválen také k léčbě mnohočetnému myelomu. Používá se dávka 100–200 mg denně v monoterapii nebo v kombinaci s dexametazonem.

Výzkumně a v rámci klinických studií se talidomid zkouší v řadě dalších indikací, např. u Behčetovy choroby, v terapii komplikací AIDS, v léčbě reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci kostní dřeně (v dávkách až 1 200 mg denně), u Crohnovy choroby, v terapii Waldenströmovy makroglobulinemie, myelodysplastického syndromu, histiocytózy, diskoidní formy lupus erythematodes, sclerosis multiplex, erythema multiforme Hebrae, karcinomu prostaty a řady dalších.

KONTRAINDIKACE

Jak již bylo uvedeno výše, talidomid je teratogen. Proto je přísně kontraindikován v těhotenství. V USA byl vypracován a schválen FDA program STEPS® (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety). Tento přísný bezpečnostní program se týká nejen předepisujících lékařů, ale i distributorů, lékárníků a nemocných. Pacienti musí mimo jiné dodržovat sexuální abstinenci nebo používat účinné metody antikoncepce, včetně mužů (protože talidomid přechází do spermatu, v něm je detegovatelný ještě za 4 týdny po ukončení léčby).

Nemocní, kteří nejsou schopni nebo ochotni tento bezpečnostní program dodržovat, jsou k terapii talidomidem kontraindikováni.

Dalšími kontraindikacemi jsou hypersenzitivita na talidomid a periferní neuropatie.

VEDLEJŠÍ ÚČINKY

Léčba talidomidem může být spojena se závažnými nežádoucími vedlejšími účinky. Terapie talidomidem zvyšuje riziko trombotických a tromboembolických komplikací, zejména při současném podávání glukokortikosteroidů nebo antracyklinové chemoterapie. Je třeba si uvědomit, že řada chorob, pro které je talidomid podáván, představují samy o sobě prokoagulační stav (např. idiopatické střevní záněty, malignity aj). Poměrně často bývá hypokalcemie (až v 72 %), ospalost a zácpa (až v polovině případů), závratě, vyrážky a leukopenie (30 %). Při léčbě talidomidem se může vyskytnout periferní neuropatie (v 10–30 %), která je asymetrická, bolestivá, s poruchami čítí. Je závislá na kumulativní dávce, především u starších osob.

LÉKOVÉ INTERAKCE

Talidomid může být spojen se zvýšeným rizikem závažných infekcí pro současnou léčbu abataceptem a anakinrou. Talidomid zvyšuje sedativní účinek dalších léků, např. benzodiazepinů, barbiturátů, fenothiazinů a etanolu. Talidomid může zvyšovat riziko infekce u atenuovaných vakcín a snižovat účinnost neživých očkovacích látek.

MOŽNÉ VYUŽITÍ

V GASTROENTEROLOGII

Výzkumně a v rámci klinických studií se intenzivně zkoumá možné využití talidomidu také v gastroenterologii.

U Crohnovy choroby byly první 2 pilotní otevřené studie (u 9 a 12 pacientů s refrakterní formou onemocnění) byly uveřejněny v časopise *Gastroenterology* již v roce 1999.

Talidomid byl zkoušen v dávkách 50–200 mg denně. Plamondon et al (2007) publikovali výsledky terapie u 25 pacientů s refrakterní formou onemocnění (z nichž u 13 selhala i biologická léčba) [6]. Medián léčby byl 14 týdnů (nejdéle 236 dní), medián následného sledování byl 12 týdnů (nejdéle 60 měsíců). Terapie byla účinná jak v dosažení odpovědi a/nebo remise luminální formy choroby, tak i v léčbě píštělí. Píštěle byly zhojeny u 4/17, zlepšeny u 10/17, bez odpovědi zůstaly pouze u 3/17. Z nežádoucích vedlejších účinků byly zaznamenány ospalost (13/25; u 3 pacientů léčba přerušena), periferní neuropatie (6/25; terapie přerušena u všech), bolesti břicha (2/25), leukopenie (1/25) a vyrážka (1/25).

Lazzerini et al (2007) uveřejnili zkušenosti s léčbou 28 dětí a adolescentů s idiopatickými střevními záněty (19krát Crohnova choroba, 9krát ulcerózní kolitida) [4]. Talidomid byl podáván v dávce 1,5–2,5 mg/kg/den po dobu 6 měsíců. Remise bylo dosaženo u 21/28 (75 %) nemocných, průměrné trvání remise bylo 34,5 měsíce. U 80 % (16/20) bylo možno vysadit glukokortikosteroidy. Z nežádoucích vedlejších účinků byla zjištěna reverzibilní neuropatie u 7/28 (25 %), vždy se jednalo o pacienty s kumulativní dávkou > 28 g. U 1 nemocného byla léčba přerušena pro ospalost a závratě, v dalším případě pak pro halucinace.

Další potenciálně slibnou oblastí použití talidomidu v gastroenterologii je využití jeho antiangiogenetického efektu, a to jak v léčbě angiodysplazií tenkého a tlustého střeva, tak i k potlačení novotvorby cév u těžkých forem postiradiační proktitidy. Rozsáhlejší studie dosud nejsou k dispozici.

REGISTRACE V ČESKÉ REPUBLICE

Talidomid prozatím není v České republice registrován. Používán začal být v roce 2000 v léčbě mnohočetného myelomu. Do poloviny roku

2006 mohl být pro tyto nemocné talidomid v ČR předepisován v 6 myelomových centrech schválených Státním ústavem pro kontrolu léčiv (v rámci Specifického léčebného programu). Indikací jsou relaps nebo primárně refrakterní onemocnění. V současné době je pro jednotlivé pacienty s mnohočetným myelomem schvalován zdravotními pojišťovnami mimořádný dovoz talidomidu. Podle dostupných informací z gastroenterologických indikací talidomid v ČR dosud použit nebyl.

Literatura

1. Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, Lohcs H. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut* 2004; 53: 609-612.
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11. ed. New York: McGraw-Hill 2006.
3. Heidt J, Langers AM, van der Meer FJ, Brouwer RE. Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *Neth J Med* 2006; 64: 425-428.
4. Lazzerini M, Martellosi S, Marchetti F et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 419-427.
5. Mazumder A, Jagannath S. Thalidomide and lenalidomide in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 769-780.
6. Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 557-567.
7. Radocha J, Maisnar V. Nízkodávkovaný talidomid u refrakterního a relabujícího mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2007; 53: 129-134.
8. Uhl K, Cox E, Rogan R et al. Thalidomide use in the US: experience with pregnancy testing in the S.T.E.P.S. programme. *Drug Safety* 2006; 29: 321-329.