

THALIDOMID – „NOVODOBÝ COMEBACK“

Miloš Jeseňák¹, Zuzana Lietavová¹, Alena Szökeová¹, Peter Lietava², Ivana Plameňová³,
Miloš Mráz⁴, Eva Babušíková⁵, Ján Buchanec¹, Peter Bánovčín¹

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Martin

²Oddelenie gastro-enterologickej diagnostiky, II. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Martin

³Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Martin

⁴III. interná klinika, 1. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁵Ústav lekárskej biochémie, Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Martin

Thalidomid (THD) sa v posledných rokoch dostáva do liečebných schém viacerých ochorení, predovšetkým onkologických a zápalových, ktoré neodpovedajú na štandardnú liečbu. Medzi charakteristické vlastnosti THD patrí imunomodulačný, antiinflatórný, antireumatický, antiangiogénny, antitumorálny a virostatický účinok. Hlavným mechanizmom účinku je inhibícia TNF- α , úprava nerovnováhy v cytokínovej sieti, stimulácia T_H2 buniek pri súčasnej inhibícii T_H1, zvýšenie cytotoxicity NK buniek a zmena v profile adhezívnych a komunikačných molekúl na povrchu buniek (krvné elementy, endotel, nádorové bunky). Prvou chorobou, u ktorej bol THD úspešne použitý bola *erythema nodosum leprosum*. V súčasnosti je skúšaný v liečbe mnohých ochorení (dermatologických, onkologických, hematologických, gastroenterologických, pneumologických, reumatologických, neurologických a iných) dospelého aj detského veku ako monoterapia alebo v kombinácii s inými liekmi. Pri správnej indikácii, citlivej titracii účinnej dávky a monitoringu nežiaducich účinkov, eventuálne v kombinácii s inými liekmi sa THD stáva alternatívou v liečbe tam, kde konvenčná terapia nezaznamenala žiadnu alebo len minimálnu odpoveď. Dodnes bolo schválené jeho použitie v dvoch indikáciách: *erythema nodosum leprosum* a mnohopočetný myelóm. Veľmi nádejnými sa javia dve skupiny novo vyvinutých liekov, odvodených od THD, s rozšíreným spektrom účinku a s minimalizáciou výskytu nežiaducich účinkov (SeICIDs, *selective cytokine inhibitory drugs* a IMiDs, *immunomodulatory drugs*). THD tak prináša nádej do liečby mnohých ochorení, kde aj napriek štandardne používanej terapii dochádza k progresii a strate kontroly nad priebehom ochorenia.

Kľúčové slová: Thalidomid, imunomodulans, biologická liečba.

THALIMIDE – NEW COMEBACK

Thalidomide (THD) has been recently introduced into therapeutical algorithms of many diseases (especially oncological and inflammatory) with poor response to standard therapy. The characteristic effect of THD is immunomodulatory, anti-inflammatory, antirheumatic, antiangiogenic, antitumorous and virostatic. The main known mechanism of THD is inhibition of TNF- α system, correction of disbalance in cytokine net, stimulation of T_H2 cells and inhibition of T_H1 cells, increase of cytotoxicity of NK cells and changes in the profile of adhesive and communication molecules on the surfaces of various cells (blood cells, endothelium, tumour cells). The first two diseases with successful effect of THD were *erythema nodosum leprosum* and multiple myeloma. Now THD is widely tested in the treatment of many diseases (in dermatology, oncology, haematology, gastroenterology, pulmonology, rheumatology, neurology, etc.). It can be used in adults and also in children, as monotherapy or in combination with other medicaments. THD was approved for the therapy of *erythema nodosum leprosum* and multiple myeloma. Very hopeful are two new groups of agents derived from thalidomide with minimum of side effects and with larger spectrum of action (SeICIDs, *selective cytokine inhibitory drugs* and IMiDs, *immunomodulatory drugs*).

Key words: Thalidomide, immunomodulans, biologic based therapy.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 128–132

Úvod

V posledných rokoch sa na poli viacerých medicínskych odborov objavil kedysi dobre známy liek – *thalidomid* (THD). Prvýkrát bol syntetizovaný v r. 1954 a už v r. 1955 podávaný ako výborný liek s antiemetickým a sedatívnym účinkom na liečbu rannej nevoľnosti v prvom trimestri tehotenstva. V krátkom čase bol distribuovaný v mnohých krajinách. Prvé zmienky o asociácii THD s kongenitálnymi malformáciami (amélie, fokomélie, dysmélie, hypoplázia kostí, defekty srdca, uši, oči a iných orgánov okrem mozgu) u detí matiek užívajúcich THD počas tehotenstva sa objavili v odbornej literatúre v roku 1961. Následne bol liek v priebehu jedného roka stiahnutý z farmaceutického trhu. Neskôr pri hľadaní spôsobu, ako zvládnuť niektoré ochorenia vznikajúce na zápalovom podklade a neodpovedaj-

úce na štandardne odporúčanú liečbu sa viacerí autori začali zaoberať práve možnosťou použitia THD. Postupne bolo popísaných mnoho nových vlastností a účinkov THD vyplývajúcich z rôznorodých mechanizmov pôsobenia v organizme. Ako prvé ochorenie, kde sa THD osvedčil, bolo *erythema nodosum leprosum*, pričom v roku 1998 ho *Food and Administration Drug* v USA schválila ako oficiálny liek na liečbu tejto komplikácie lepry. Okrem tejto indikácie bol THD schválený aj na liečbu mnohopočetného myelómu. S rôznym efektom bol vyskúšaný v liečbe mnohých ochorení, onkologických i neonkologických. Ironicky vyznieva fakt, že pôvodný nežiaduci účinok (inhibícia angiogenézy) sa stal jedným z dominantných mechanizmov, pre ktoré sa THD úspešne používa, naopak, sedatívny efekt je dnes jeden z nežiaducich účinkov THD terapie (1, 2) (tabuľka 1).

Charakteristika

Thalidomid (Thalomid®, Myrin®, Contergan®, Sauramide®) je derivát kyseliny glutámovej ([R, S]-N-(2,6-dioxopiperidín-3-yl) ftalimid) zaradený medzi tzv. biologickú liečbu (*biologic based drugs*). Medzi jeho základné účinky patria tieto:

- **hypnoticko/sedatívny, antiemetický, protizápalový a antireumatický** (cez úpravu narušenej rovnováhy cytokínov),
- **antiangiogénny a antineoplastický** (cez inhibíciu neovaskularizácie a rastových faktorov),
- **virostatický, imunomodulačný** (nie však imunosupresívny) a
- **teratogénny** (3).

Je aplikovateľný aj v detskom veku pri prísnom monitorovaní nežiaducich účinkov (4). Vzhľadom na

viaceré vedľajšie efekty liečby boli vyvinuté dve nové skupiny liekov odvodených od THD, ktoré majú až 50 000-krát vyššiu účinnosť ako pôvodný preparát. Prvá skupina sa označuje ako **SeICIDs** (*selective cytokine inhibitory drugs*) a druhá ako **IMiDs** (*immunomodulatory drugs*) (tabuľka 2). Vzhľadom na široké spektrum účinku oboch tried sa perspektívne počíta s ich využitím pri liečbe mnohých ochorení. THD analógy sú netoxické a nemajú teratogénny ani mutagénny účinok, výhodné sú aj niektoré iné fyzikálne alebo chemické vlastnosti (napr. zvýšená solubilita vo vode). Ich predstaviteľmi sú najmä dva preparáty: CC-5013 – lenalidomid (Revlimid®) a CC-4047 (Actimid®) (2).

Mechanizmus účinku

Thalidomid pôsobí v organizme na viacerých miestach. Za jeho hlavný účinok sa považuje zníženie produkcie TNF- α v monocytoch a makrofágoch po ich stimulácii lipopolysacharidmi, pričom ide o selektívny a od dávky závislý efekt, a inhibícia nikdy nie je kompletná. TNF- α hrá centrálnu rolu v regulácii zápalovej a imunitnej odpovede organizmu na infekciu a spolu s IL-12 sú kľúčovými cytokínmi v indukcii celulárnej imunitnej reakcie. Zníženie TNF- α je na podklade viacerých mechanizmov: THD znižuje expresiu NF- κ B a zabraňuje jeho translokácii do jadra bunky, čím znižuje expresiu a urýchľuje degradáciu mRNA pre TNF- α , avšak produkcia sa neeliminuje kompletne, preto je THD vhodný pri zápalových ochoreniach, kde nemusí byť imunitná odpoveď úplne potlačená (5). V niektorých prípadoch dochádza dokonca k zvýšeniu plazmatických hladín TNF- α , IL-2 a IL-12, čo závisí na relatívnej predominancii aktivácie monocytov/makrofágov a T-buniek, predovšetkým pri nezápalových ochoreniach. Pri subsekventnej ko-stimulácii CD4 a CD8 buniek dochádza k superindukcii TNF- α . THD má modulačný efekt pri nerovnováhe cytokínovej siete pri niektorých ochoreniach: $\downarrow$ IL-1, $\downarrow$ IL-1 β ($\rightarrow$ protizápalový účinok), $\downarrow$ IL-12 ($\rightarrow$ regulácia celulárnej imunitnej odpovede), $\downarrow$ IL-6 a $\uparrow$ IL-2 ($\rightarrow$ antitumorózny účinok), $\uparrow$ IL-8 ($\rightarrow$ znižuje neovaskularizáciu), $\uparrow$ IL-10 a IFN- γ ($\rightarrow$ imunomodulačný a antitumorózny účinok), dvojitý účinok na IL-12, $\uparrow$ IL-4 a IL-5 (5–7). THD aktivuje proliferáciu CD8 aj CD4 lymfocytov cez T bunkové receptory. Suprimuje T $_H$ 1 cytokínovú odpoveď pri súčasnej aktivácii T $_H$ 2 odpovede a zvyšuje prirodzenú cytotoxickú aktivitu NK buniek. Jeho vynikajúce protinádorové účinky vyplývajú jednak z priameho cytotoxického pôsobenia na plazmatické bunky, interferencie s väzbami nádorových buniek s okolím, z ovplyvnenia procesov prirodzenej apoptózy a z inhibície mnohých rastových faktorov (8, 9). Selektívne inhibuje COX-2, čím znižuje produkciu PG-E $_2$, a preto kombinácia THD so selektívnym inhibítorom

Tabuľka 1. História thalidomidu

1954 – Thalidomid (THD) prvý krát syntetizovaný farmaceutickou firmou CIBA.
1955 – Experimentálne použitý Kunzoma spol. ako sedatívno/hypnotický liek na liečbu ranných nevoľností prvom trimestri tehotenstva.
1956 – Uvedený na trh v Západnom Nemecku.
24. 12. 1956 – Narodenie prvého dieťaťa s Thalidomidovou fetopatiou.
1957 – Uvedený na farmaceutický trh v ostatných štátoch Európy, v Austrálii, Kanade a Severnej Afrike (celkovo distribuovaný v 46 krajinách).
1961 – Prvé publikované práce o asociácii THD s neuropatiou a defektami plodu.
1961–62 – Stiahnutie THD z farmaceutického trhu.
1965 – Sheskin a kol. pozorovali liečebný efekt THD pri erythema nodosum leprosum.
1988 – THD použitý v liečbe graft-versus-host choroby.
1991 – Dokázaný inhibičný účinok THD na hladinu TNF- α .
1994 – Objavený antiangiogénny účinok THD.
1996 – Vyvinutie vysokoúčinných analógov THD.
1998 – THD kostimuluje CD8+ T lymfocyty.
1998 – Food and Drug Administration registrovala THD ako liek voľby pri erythema nodosum leprosum.

Tabuľka 2. Analógy thalidomidu (7)

1. trieda: SeICIDs	2. trieda: IMiDs
(selective cytokine inhibitory drugs)	(immunomodulatory drugs)
veľmi podobné thalidomidu	nepoznáme presné mechanizmy ich účinku
inhibitory fosfodiesterázy 4	neinhibujú fosfodiesterázu 4
$\downarrow$ TNF- α , IL-12	$\downarrow$ TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12
$\uparrow$ produkciu IL-10 z LPS stimulovaných monocytov (len o 20–50 %)	$\uparrow$ produkciu IL-10 z LPS indukovaných monocytov periférnej krvi (až 200–300 %)
inhibujú alebo len slabo aktivujú T-bb.	výrazne stimulujú proliferáciu T-bb.
	$\uparrow$ tvorbu IL-2 a IFN-gama
	dvojaký účinok na produkciu IL-12
	T-bb kostimulačná aktivita, výrazný antionkogénny efekt

COX-2 alebo s NSAiD vedie k zvýrazneniu jeho terapeutického efektu. Inhibíciou exprese molekúl celulárnej adhézie (ICAM-1, VCAM-1, E a L-selektín) a znížením produkcie regulačných faktorov angiogenézy (VEGF, bFGF) blokuje THD angiogenézu a neovaskularizáciu v nádore a v kostnej dreni, pričom je to možné až po jeho metabolizácii na účinný produkt. Medzi ostatné účinky patrí inhibícia pôsobenia *insulin-like* faktora 1 na chodrogenézu a vývin končatín, stabilizácia lyzozomálnych membrán (čím znižuje tkanivové poškodenie), zníženie proliferácie endotelálnych buniek, aktivácia PG-H-syntázy, čo vedie k zvýšeniu produkcie voľných kyslíkových radikálov poškodzujúcich DNA a iné makromolekuly. Nezanedbateľný je aj virostatický účinok a redukcia apoptózy neutrofilov pri HIV infekcii (10).

Farmakokinetika

THD sa vyskytuje v dvoch opticky aktívnych izoformách: S- a R-forma. Vzhľadom na zlú rozpustnosť vo vode je pomerne ťažké definovať jeho biologickú dostupnosť. Je dobre rozpustný v tukoch a ľahko prechádza placentou. Z gastrointestinálneho traktu je absorbovaný pomaly. Čas potrebný na dosiahnutie vrcholovej plazmatickej koncentrácie je cca 2,9–5,7 hodín (11). Deriváty THD majú podstatne vyššiu rozpustnosť vo vode. Je distribuovaný do všetkých tekutín a tkanív s najvyššou koncentráciou v oblič-

kách a koži (11). THD je degradovaný pH závislou neenzymatickou spontánnou hydrolyzou (pH 7) na 20 inaktívnych produktov a jeho biologický polčas je približne 5 hodín. Aktívne metabolity sú generované cytochrómom P 450 2C19 (CYP2C19) oxidáciou pôvodnej molekuly (1). Určité množstvo je vylučované do žlče, ale do moču prechádza menej ako 1 % (14). THD zvyšuje aktivitu sedatív (barbituráty, chlórpromazín, rezepín) a potencieje účinok alkoholu. Kombinácia THD s liekmi indukujúcimi cytochróm P450 (inhibítory HIV proteáz, grizeofulvín, rifampicín, fenytoín, karbamazepín) môže interferovať s účinnosťou hormonálnych kontraceptív a zvyšovať riziko teratogenity (12).

Liek sa užíva perorálne, intravenózne použitie vzhľadom na chemické vlastnosti nie je možné. Minimálna účinná dávka nie je presne stanovená a je pravdepodobne veľmi individuálna. Dávkovacie schémy sa líšia u jednotlivých autorov, ale pohybujú sa medzi 50–1 200 mg vo večernej dávke (minimálne 1 hodinu po jedle) podľa tolerancie, pričom na začiatku treba začať s indukčnými dávkami 100–200 mg. Zdá sa, že rýchlosť liečebnej odpovede súvisí s použitou dávkou a môže sa objaviť aj po viacerých mesiacoch (9). Viaceré štúdie naznačujú, že liečba nízkymi dávkami (100–200 mg) je efektívna a dobre tolerovaná a perorálny režim umožňuje plne ambulantné podávanie pri dobrej spolupráci chorého.

V liečbe mnohopočetného myelómu je odporúčaná dávka 200 mg/deň, ktorá sa môže zvýšiť na maximálnu dennú dávku 800 mg. Derivát THD – Lenalidomid, u ktorého sa predpokladá použitie v podobných indikáciách ako THD, má odporúčenú dávku 25 mg/deň. V ČR bolo používanie THD v klinických štúdiách schválené Státním ústavom pro kontrolu léčiv od marca 2004 do mája 2006 pre liečbu mnohopočetného myelómu. V tomto roku prebieha klinické hodnotenie získaných výsledkov. V SR zatiaľ nie je registrovaný, možno ho získať formou mimoriadneho dovozu.

Nežiaduce účinky

Liečba THD je sprevádzaná pomerne častým výskytom nežiaducich účinkov (NÚ) u väčšiny pacientov, ktoré často vedie k zastaveniu liečby alebo k redukcii aplikovanej dávky. Podľa mnohých autorov je THD liek so širokým spektrom vedľajších účinkov (tabuľka 3), ktoré vedie k prerušeniu liečby až u 30 % pacientov. Vo všeobecnosti je najzávažnejším NÚ od dávky závislá reverzibilná neuropatia a teratogenita. Polyneuropatia asociovaná s užívaním THD je charakterizovaná akrálnymi paresézami a znížením povrchovej citlivosti (6–50 % pacientov). Tieto príznaky sú obyčajne reverzibilné a ustúpia po prerušení liečby, hoci v literatúre bola dokumentovaná aj ireverzibilná strata citu, a to v dôsledku pokračovania liečby aj napriek objaveniu sa tohto NÚ. Najčastejšími NÚ sú obštipácia, somnolencia a sedácia, ktoré sa však počas užívania lieku môžu zlepšiť až vytratiť. Vzhľadom na tieto NÚ sa odporúča THD užívať večer. V posledných rokoch sa stretávame s čoraz častejšími prípadmi hlbokovej venózne trombózy počas liečby THD, predovšetkým v kombinácii s konvenčne používanou chemoterapiou alebo kortikoterapiou. Zvýšené riziko je u pacientov s onkologickým ochorením, systémovým lupusom a antifosfolipidovým syndrómom, a preto by títo pacienti mali byť monitorovaní pre možný vznik tromboembolických príhod, obzvlášť pri kombinovanej liečbe. Ako prevenciu možno aplikovať nízkomolekulárny heparín alebo warfarín (13). Niektorí autori pozorovali aj vznik arteriálnej trombózy s následnou gangrénou prstov (11–19). Aj napriek výskytu týchto NÚ je však liečba THD vo všeobecnosti pomerne dobre tolerovaná, keďže ostatné NÚ (okrem sedácie, somnolencie, obštipácie a neuropatie) sú mierne a pomerne zriedkavé.

Možnosti terapeutického použitia thalidomidu (vrátane experimentálneho použitia)

THD je nádejný imunomodulačný liek so širokým spektrom potenciálnych účinkov využitelných v mnohých indikáciách. Uplatnenie našiel

Tabuľka 3. Nežiaduce účinky thalidomidu (19)

Orgánový systém	Príznaky		
Centrálny a periférny nervový systém	sedácia, periférna senzorická neuropatia, únava, somnolencia, vertigo, tremor, zmeny nálady, cefalea, insomnia po vysadení THD, konvulzie, zmätenosť, poruchy koordinácie pohybov		
Gastrointestinálny	obštipácia, hyperfágia, obezita, xerostómia, hepatopatia, nauzea, emesis, stomatitis		
Kardiovaskulárny	hypotenzia/hypertenzia, bradykardia, blokády prevodového systému srdca, hlboká venózna trombóza, arteriálna trombóza		
Koža	pruritus, toxická epidermálna nekrolýza, makulárny erytematózny rash, exacerbácia psoriázy, exfoliatívna dermatitída, alergická vaskulitída		
Krv	neutropénia, leukopénia, eozinofília, trombocytopenická purpura		
Ostatné	edémy, zmena vnímania teploty, hypotyreóza, febris, teratogenita, alopecia, dyspnoe, rabdomyolýza, pokles libida, poruchy menštruačného cyklu		
Výskyt			
somnolencia 25–70 %	únava 25–60 %	obštipácia 25–66 %	vertigo 9–28 %
kožné zmeny 8–35 %	neutropénia 5–26 %	periférna senzorická neuropatia 6–50 %	

pri ochoreniach vznikajúcich na zápalovom alebo nádorovom podklade, pri ktorých konvenčná terapia zlyhala (4, 15). Pri používaní nízkych dávok má akceptovateľný výskyt nežiaducich účinkov a umožňuje v kombinácii s inými liekmi zníženie ich dávky (napr. kortikosteroidy, imunosupresíva, cytostatiká).

Dermatológia

Erythema nodosum leprosum (ENL) je akútna vaskulitída vyskytujúca sa často u pacientov s lepromatóznou formou leprosy ako jedna z komplikácií konvenčnej antileproznej terapie (20). Na účinnosť THD v liečbe ENL ako prvý poukázal izraelský lekár Jacob Sheskin v roku 1965. Následné kontrolované i nekontrolované štúdie potvrdili tento efekt a THD sa stal liekom voľby v liečbe ENL, obzvlášť pri zlyhaní dlhodobej kortikoterapie. Počas viac ako 30-ročného používania THD v tejto indikácii bolo preliečených vyše 6000 pacientov (20) a vykonalo sa 6 kontrolovaných a 26 otvorených štúdií. Vo väčšine prípadov došlo k rýchlemu zmierneniu až vymiznutiu príznakov ENL. Predpokladá sa, že účinnosť THD je podmienená jeho anticytokinovými efektmi, najmä znížením hladín TNF- α a expresie ICAM-1 a antigénov II. triedy hlavného histokompatibilného komplexu na epidermálnych keratinocytoch. Po náraste klinickej odpovede možno terapiu postupne vysadzovať, i keď v mnohých prípadoch je nutné dlhodobo užívať nízku udržiavaciu dávku lieku. V roku 1973 piaty medzinárodný kongres o lepre odporučil THD ako liek voľby pri liečbe stredne ťažkých až ťažkých foriem ENL u dospelých mužov a žien bez potenciálu počať dieťa, čo v roku 1994 potvrdila WHO a v roku 1998 ho v tejto indikácii zaregistrovala aj americká FDA (*Food and Drugs Administration*) (20).

Lupus pernio (chronická kožná forma sarkoidózy): Tento kožný prejav sarkoidózy nemizne spontánne a bol použitý ako marker efektu THD pri sarkoidóze. Vzhľadom na rýchly nástup a znač-

nú účinnosť aj pri ťažších a rezistentných formách predstavuje THD v jeho liečbe vhodnú alternatívu ku systémovým kortikosteroidom (21, 22).

S istými úspechmi bol THD použitý aj pri týchto dermatologických ochoreniach: **prurigo nodularis, aktinické prurigo, epidermolysis bullosa pruriginosa, porphyria cutanea tarda, lichen planus, fotodermatózy, uremický pruritus u dialyzovaných pacientov, kožná histiocytóza X a pyoderma gangrenosum** (1, 12, 19, 21, 23).

Malígny melanóm a Kaposiho sarkóm → Onkológia. **Kožná forma lupus erythematoses a Behcetova choroba** → Reumatológia.

Onkológia

Prvýkrát bol THD v onkologickej indikácii použitý v roku 1965. Použitie u onkologických ochorení s výnimkou mnohopočetného myelómu je zatiaľ len experimentálne a v rôznom štádiu klinického skúšania (9), ale THD sa javí ako dobre tolerovaný liek použiteľný v kombinácii s inými cytostatikami (24). Niektorí autori na základe svojich štúdií odporúčajú použitie THD len na liečbu mnohopočetného myelómu, pretože u solidných tumorov sa nejavil účinným (25).

Hepatocelulárny a cholangiocelulárny karcinóm (CA): Pri použití u neresekovateľného CA pečene došlo u 10 % k parciálnej odpovedi a u 50 % k stabilizácii ochorenia. Plánovaná je kombinácia s capecitabinom (26). V inej štúdii pozorovali odpoveď na liečbu u 10 % pacientov, pričom lepšia bola u pacientov s vyšším USG indexom vaskularity (27). Aj iní autori pozorovali benefit THD liečby pri pokročilom hepatocelulárnom CA (28, 29).

Malígny melanóm: Kombinácia temozolomidu s THD bola dobre tolerovaná a mala efekt u pacientov s pokročilou formou ochorenia (30), avšak samotný THD ako monoterapia je neúčinný a môže len stabilizovať ochorenie u časti pacientov (31). THD je účinný aj pri cerebrálnych metastázach (32). THD v kombinácii so semaxanibom bol tiež účinný pri metastázujúcom melanóme (33). V inej štúdii

s úspěchem použili THD v kombinácii s interferónom alfa 2b ako paliatívnu liečbu u rezistentných typov melanómu v IV. štádiu (34).

Prsníkový a ovariálny karcinóm: Monoterapia bola bez dostatočnej klinickej odpovede (31, 35), avšak pri kombinácii s CAF (cyklofosfamid, doxorubicín, fluorouracil) bola odpoveď až u polovice pacientiek. Dobré výsledky boli pozorované aj v skupine s rekurentným ovariálnym alebo peritoneálnym CA (36).

Kolorektálny karcinóm: Pri kombinovanej liečbe metastázujúceho CA THD eliminoval niektoré nežiaduce účinky irinotecanu (nauzeu a diarrhoe). Kompletná remisia nastala u 20 %, parciálna u 20 % (37). V inej štúdii odpoveď zaznamenali u 29 % v porovnaní s 12–21 % liečených len irinotecanom (38).

Príznaky pokročilých onkologických ochorení: THD môže potlačiť kachexiu, nechutenstvo (15, 31), nočné potenie, nauzeu a insomniu (39) pri pokročilých štádiách rakoviny. Je vhodnou súčasťou paliatívnej mono- či kombinovanej liečby pri pokročilých formách rôznych onkologických ochorení (34, 40, 41).

Skúmal sa aj efekt THD v mono- alebo kombinovanej terapii pri **karcinóme z renálnych buniek, karcinóme prostaty, high-grade gliómov mozgu** (anaplastický zmiešaný glióm, glioblastoma multiforme, anaplastický astrocytóm), **Kaposiho sarkóme, leiomyosarkóme uteru alebo nemalobunkovom karcinóme pľúc**, avšak jednotlivé štúdie priniesli skôr rozporuplné výsledky bez jednoznačne preukázaného efektu tejto liečby.

Hematológia

Mnohopočetný myelóm (MM): V monoterapii alebo v kombinácii s kortikoidmi bola liečebná odozva najmenej u 30 % relapsujúcich alebo primárne rezistentných foriem MM (9, 42, 43), a preto bol THD zaradený do schém v rámci indukčnej, konsolidáčnej i udržiavacej liečby. Vhodná je jeho kombinácia s dexametazónom alebo cytotoxickou chemoterapiou (44). Iní autori zaznamenali odpoveď na liečbu u 20–70 %, pričom väčšina pacientov neskôr relapsovala (45, 46). Výhodou je absencia významnej myelosupresie obvyčajne asociovej s konvenčnou liečbou. Ide o jedinečný liek, ktorý v tejto indikácii nemá alternatívu (9, 47, 48). Detailne sa tejto problematike venoval Hájek et al. v článku v tomto časopise (Klin Farmakol Farm 2005; 19: 43–46) (9).

Myelodysplastický syndróm: THD vyvoláva významnú odpoveď u najmenej 25 % pacientov s pokročilou alebo refraktérnou formou, ako i u skorých foriem (49).

Waldenströmová makroglobulinémia: Bola pozorovaná až 25 % liečebná odpoveď. Vhodná je aj kombinácia s klaritromycínom a steroidmi (46, 50).

Myeloproliferatívne ochorenia a myelofibróza Ph-negatívne: Až u polovice pacientov došlo k zlepšeniu anémie, trombocytopenie a hepatosplenomegálie (51, 52). Pri **myelofibróze s myeloidnou dyspláziou** mal THD výrazný benefit u pacientov s idiopatickou formou, naopak u sekundárnych foriem nedošlo k očakávanej odpovedi. Benefit u niektorých pacientov popísali aj iní autori (24, 53, 54).

Castelmanova choroba: Toto ochorenie nejasej etiologie je charakterizované výskytom tumorálnych mäs na jednom alebo viacerých miestach v organizme v dôsledku excesívnej proliferácie lymfoidného tkaniva. Na THD bola pozorovaná excelentná odpoveďou sprevádzaná poklesom elevovaných hladín IL-6 (8).

Iní autori sa venovali použitiu THD aj pri ďalších hematologických ochoreniach ako napr. **Hodgkin/Non-Hodgkinove lymfómy, akútne a chronické leukémie alebo histiocytosis**, avšak bez jednoznačného pozitívneho efektu.

Gastroenterológia

Idiopatické črevné zápaly (IBD; Crohnova choroba a idiopatická proktokolitída): THD redukuje tvorbu TNF- α a IL-12 centrálne zapojených do zápalovej kaskády pri IBD. U pacientov s refraktérnou formou IBD došlo k významnému zníženiu aktivity ochorenia (14, 15, 55–58).

Kolorektálny karcinóm, Hepatocelulárny karcinóm → Onkológia.

Reumatológia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)/Reumatoidná artritída (RA): Viaceré štúdie dokázali pozitívny účinok THD pri JIA, kde zlyhala bežná liečba (4, 14, 59).

Ankylozujúca spondylitída (AS): THD použitý v liečbe pacientov s axiálnymi a periférnymi manifestáciami ťažkej refraktérnej AS viedol k výraznému zlepšeniu klinických aj biologických symptómov (14, 60).

Pri ďalších reumatologických ochoreniach (**systémová skleróza, Weber-Christianova choroba, Behçetova choroba, Systémový lupus erythematoses**) nebol zatiaľ dokázaný jednoznačný liečebný efekt THD, hoci niektoré výsledky sú nádejné.

Infektológia

Orálne ulcerácie, kachexia a proktitída pri HIV infekcii: THD je efektívny pri liečbe bolestivých orálnych a orofaryngeálnych ulcerácií u 50 % HIV pozitívnych pacientov s refraktérnosťou na inú liečbu, avšak pri prerušení terapie boli pozorované pomerne časté relapsy. THD je efektívny aj pri liečbe GIT lézií, proktitídy a kachexie u týchto

pacientov (10, 61). Účinok THD bol pozorovaný aj pri liečbe herpetickej genitálnej infekcie u pacientov infikovaných HIV, pri ktorých zlyhala iná antivirová liečba (62).

HIV-1 infekcia: AIDS niektorí autori považujú za TNF-ochorenie, vzhľadom na jeho účasť na replikácii vírusu a na vývine jednotlivých klinických príznakov. THD by preto mohol supresiou TNF- α redukovať cytokínmi indukovanú replikáciu vírusu ako aj potlačiť TNF-viazané klinické príznaky (5).

Tuberkulóza: Vzhľadom na účinnosť THD pri lepre, skúšal sa THD aj pri TBC. Pri liečbe došlo u pacientov k redukcii hladín TNF- α a k indukcii IFN- γ . Bolo tiež pozorované zastavenie váhového úbytku (5, 63).

Lepra (Hansenova choroba) → Dermatológia.

Graft-versus-host choroba (GvHD): Chronická GvHD je pozorovaná u cca 40 % pacientov po alogénnej transplantácii kostnej drene. Viaceré štúdie dokázali účinnosť THD tak pri liečbe ako aj prevencii vzniku GvHD (najmä refraktérnych foriem) (64). Odpoveď bola u cca 38 – 59 % pacientov, i keď nedávna štúdia (65) nedokázala benefit THD oproti bežnej imunosupresívnej terapii používanej pri GvHD.

Kardiológia

Kardiálne zlyhanie: Podľa nových štúdií je TNF- α jeden z kľúčových mediátorov pri chronickom srdcovom zlyhaní, pričom medzi ostatné cytokíny zvýšené pri tomto ochorení patria napr. aj IL-1, IL-6, VCAM-1, ICAM-1, ktoré všetky suprimuje THD. Popri inej anti-TNF liečbe sa predpokladá benefit aj THD (66, 67).

Neurológia

Očakával sa benefit u viacerých ochorení (**sclerosis multiplex; neuropatická bolesť; postherpetická neuralgia (15, 68); diabetická retinopatia a iné proliferatívne retinopatie**) (3), ale výsledky štúdií zatiaľ účinnosť THD v týchto indikáciách nepotvrdili. V jednej štúdii pozorovali preventívny i liečebný antikonvulzívny účinok THD na zvieracom modeli (69).

Záver

THD prináša nádej do liečby mnohých ochorení, predovšetkým onkologických a tých, ktoré vznikajú na podklade niektorých dysregulácií v imunitnom systéme. Pri správnej indikácii, citlivej titracii zneseiteľnej dávky a monitoringu nežiaducich účinkov, eventuálne v kombinácii s inými liekmi sa THD stáva alternatívou v liečbe tam, kde konvenčná terapia nezaznamenala žiadnu alebo len minimálnu odpoveď. Veľmi nádejnými sa javia dve skupiny novo vyvinutých liekov odvodených od THD s rozšíreným spektrom účinku a s minimalizáciou výskytu nežiaducich účín-

kov. Dodnes bolo schválené liečebné použitie THD pri mnohopočetnom myelóme a *erythema nodosum leprosum*. Perspektívne možno počítať s jeho významom aj v prípade niektorých iných onkologických (hepatocelulárny CA, malígny melanóm), hematologických (myelodysplastický syndróm, myelofibróza), infekčných (HIV/AIDS) a reumatických (reumatoidná

artritída, ankylozujúca spondylitída) ochorení. Treba pripomenúť, že použitie THD je v týchto indikáciách stále len experimentálne. Väčšina štúdií je otvorená, čiže nie je kontrolovaná placebom, a preto je dnes v tomto štádiu klinického skúšania ťažké vyjadriť jasné a definitívne miesto THD v liečbe jednotlivých spomínaných ochorení. Publikované výsledky vy-

žadujú ďalšie potvrdenie pomocou kontrolovaných klinických štúdií na veľkých súboroch pacientov

MUDr. Miloš Jeseňák, PhD.

Klinika detí a dorastu, Martinská fakultná nemocnica a Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovensko
e-mail: jesenak@gmail.com

Literatúra

1. Franks ME, MacPherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004; 363: 1802–1811.
2. Melchert M, List A. The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1489–1499.
3. Powell R. New roles for thalidomide [editorials]. *BMJ* 1996; 313: 377–378.
4. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, et al. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. *J Pediatr* 2004; 145: 856–857.
5. Klausner JD, Freedman VH, Kaplan G. Thalidomid as an anti-TNF- α inhibitor: implications for clinical use. *Clin Immunol Immunopathology* 1996; 81: 219–223.
6. Dredge K, Marriot JB, Dalgliesh AG. Immunological effects of thalidomide and its chemical and functional analogs. *Crit Rev Immunol* 2002; 22: 425–437.
7. Corral LG, Kaplan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 107–113.
8. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 4–12.
9. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M. Thalidomid. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 43–46.
10. Moreira AL, Corral LG, Ye W, et al. Thalidomide and thalidomide analogs reduce HIV type 1 replication in human macrophages in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 857–863.
11. Shanbhag PS, Viswanath V, Torsekar RG. Thalidomide: Current status. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 75–80.
12. Radomski CL, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clin* 2001; 19: 87–103.
13. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; 97: 1031–1036.
14. Ossandon A, Cassará EAM, Priori R, et al. Thalidomide: focus on its employment in rheumatologic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 709–718.
15. Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969–979.
16. Altintas A, Ayyildiz O, Atay AE, et al. Thalidomide-associated arterial thrombosis: two case reports. *Ann Acad Med* 2007; 36: 304–306.
17. Paghdal KV, Schwartz RA. Thalidomide and its dermatologic uses. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 15: 34–39.
18. Valorie AM. Thalidomide: A new beginning. *Cancer Pract* 2000; 8: 101–103.
19. Von Moos R, Stolz R, Cerny T, Gillesen S. Thalidomide: from tragedy to promise. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 77–87.
20. Teo SK, Resztak KE, Scheffler MA, et al. Thalidomide on the treatment of leprosy. *Microbes Infect* 2002; 4: 1193–1202.
21. Baughman RP, Judson MA, Terstein AS, et al. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122: 227–232.
22. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 69–83.
23. Lan CC, Lin CL, Wu CS, et al. Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patients with low-dose thalidomide. *J Dermatol* 2007; 34: 237–242.
24. Thomas DA, Kantarjian HM. Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 564–573.
25. Gutheil J, Finucane D. Thalidomide therapy in refractory solid tumour patients. *Br J Haematol* 2000; 110: 743–754.
26. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Durable clinical response of refractory hepatocellular carcinoma to orally administered thalidomide. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 319–321.
27. Hsu C, Chen CN, Chen LT, et al. Effect of thalidomide in hepatocellular carcinoma: assessment with Power Doppler US and Analysis of circulating angiogenic factors. *Radiology* 2005; 235: 509–516.
28. Chen SC, Tsai HJ, Jan C, et al. Low dose of thalidomide can be effective in advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1868–1870.
29. Chiou HE, Wang TE, Wang YY, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6955–6960.
30. Hwu JW, Krown SE, Panageas KS, et al. Temazolomide plus thalidomide in patients with advanced melanoma: results of dose-finding trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2610–2615.
31. Eisen T, Boshoff C, Mark I, et al. Continuous low dose thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 812–817.
32. Hwu WJ, Raizer J, Panageas KS, et al. Treatment of metastatic melanoma in the brain with temozolomide and thalidomide. *Lancet Oncol* 2001; 2: 634–635.
33. Mita MM, Rowinsky EK, Forero L, et al. A phase II, pharmacokinetic, and biologic study of semaxanib and thalidomide in patients with metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 165–174.
34. Solti M, Berd D, Mastrangelo MJ, et al. A pilot study of low-dose thalidomide and interferon alpha-2b in patients with metastatic melanoma who failed to prior treatment. *Melanoma Res* 2007; 17: 225–231.
35. Baidas SM, Winer EP, Fleming GF, et al. Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 18: 2710–2717.
36. Chan JK, Manuel MR, Ciaravino G, et al. Safety and efficacy of thalidomide in recurrent epithelial ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 919–923.
37. Govindarajan R, Heaton KM, Broadwater R, et al. Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effect of irinotecan. *Lancet* 2000; 356: 566–567.
38. Govindarajan R. Irinotecan and thalidomide in metastatic colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000; 4: 29–32.
39. Calder K, Bruera E. Thalidomide for night sweats in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2000; 14: 77–78.
40. Laber DA, Khan MI, Kloecker GH, et al. A phase I study of thalidomide, capecitabine and temozolomide in advanced cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6 [in press].
41. Gordinier ME, Dizon DS, Weitzen S, et al. Oral thalidomide as palliative chemotherapy in women with advanced ovarian cancer. *J Palliat Med* 2007; 10: 61–66.
42. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28: 577–582.
43. Neuwithová R, Špička I, Karban J, et al. Naše zkušenosti s léčbou myelomu thalidomidem. *Transfúze a hematologie dnes* 2002; 1: 13–19.
44. Weber D. Thalidomide and its derivatives: new promise for multiple myeloma. *Cancer Control* 2003; 10: 375–383.
45. Alexanian R, Weber D. Thalidomide for resistant and relapsing myeloma. *Semin Hematol* 2000; 37 (Suppl 3): 22–25.
46. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with thalidomide. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3596–3601.
47. Mileskin L, Honemann D, Gambell P, et al. Patients with multiple myeloma treated with thalidomide: evaluation of clinical parameters, cytokines, angiogenic markers, mast cells and marrow CD57⁺ cytotoxic T cells as predictors of outcome. *Haematologica* 2007; 92: 1075–1082.
48. Murakami H, Handa H, Abe M, et al. Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2007; 79: 234–239.
49. Zorat F, Shetty V, Dutt D, et al. The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2001; 15: 881–894.
50. Coleman M, Leonard J, Lyons L, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with clarithromycin, low-dose thalidomide, and dexamethasone. *Semin Oncol* 2003; 30: 270–274.
51. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002; 117: 288–296.
52. Piccaluga PP, Visani G, Pileri SA, et al. Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pilot study. *Leukemia* 2002; 16: 1609–1614.
53. Barosi G, Grossi A, Comotti B, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2001; 114: 78–83.
54. Berrebi A, Feldberg E, Spivak I, et al. Mini-dose of thalidomide for the treatment of primary myelofibrosis. Report of a case with complete reversal of bone marrow fibrosis and splenomegaly. *Haematologica* 2007; 92: e15–e16.
55. Facchini S, Candusso M, Martellosi S, et al. Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn's disease: preliminary results. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 178–181.
56. Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, et al. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 135–139.
57. Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 557–567.
58. Lazzarini 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.
59. Scoville CD. Pilot study using the combination of metothrexate and thalidomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 360–361.
60. Breban M, Gombert B, Amor B, et al. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arth Rheum* 1999; 42: 581–580.
61. Wohl DA, Aweka FT, Schmitz J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic effects of thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus: AIDS Clinical Trials Group 267. *J Infect Dis* 2002; 185: 1359–1363.
62. Holmes A, McMenamin M, Mulcahy F, et al. Thalidomide therapy for the treatment of hyper-trophic herpes simplex-virus-related genitalis in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2007; 44: e96–99.
63. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, et al. Thalidomide treatment reduces tumour necrosis alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995; 1: 384–397.
64. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2000; 96: 3995–3996.
65. Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 265–273.
66. Davey PP, Ashrafian H. New therapies for heart failure: is thalidomide the answer? *Q J Med* 2000; 93: 305–311.
67. Orea-Tejeda A, Arrieta-Rodriguez O, Castillo-Martinez L, et al. Effects of thalidomide treatment in heart failure patients. *Cardiology* 2007; 108: 237–242.
68. Gardner-Medwin JM. Thalidomide in autoimmune conditions. *Exp Opin Invest Drugs* 1996; 5: 829–841.
69. Palencia G, Calderon A, Sotelo J. Thalidomide inhibits pentylenetetrazole-induced seizures. *J Neurol Sci* 2007; 258: 128–131.