

Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu

J. Minařík, V. Ščudla,

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Thalidomid

(Myrin, Thalidomid, Thalomide, Contergan, Sauramide)

-NOVÝ LÉK v léčbě mnohočetného myelomu
(ve světě od r. 1999)

PROČ:

- ✓ nepatří mezi „konvenční chemoterapeutika“
- ✓ má nový – „biologický účinek“
- ✓ vhodný i pro „předléčené nemocné“
- ✓ výrazné posílení účinku dosud užívaných léčebných režimů

Thalidomid



Thalidomid - historie

Polovina **60. let** – první pokusy na „závažných nádorových onemocněních“

2003 - primoléčba

2002 - thalidomid v ČR

2001 – léčba v kombinacích

1999 – úspěšné použití u mnohočetného myelomu

...→?

1961 – stažení z trhu pro „teratogenitu“

1954 – objev thalidomidu – léčba ranních nevolností

1998 – v USA oficiálně schválen na léčbu komplikací lepry, dále: porfyrie, nádory ledvin, prostaty, revmatologie: lupus, revmatoidní artritida, komplikace AIDS

Teratogenita thalidomidu

- Významné poškození plodů u těhotných žen (chybění, zkrácení končetin, chybění kostí, porucha tvorby orgánů sluchu či zraku, poškození srdce)
- Výrazně zvýšená porodní úmrtnost (až 40%)
- *Proto v současnosti nesmí být thalidomid podán těhotným ženám a je nutné přísně dodržovat bezpečnostní opatření při jeho užívání
(nesdílet lék, uchovávat mimo dosah dětí, informované souhlasy)*

Návrat thalidomidu

- 1999 *Arkansas* (USA) – thalidomid pro refrakterní myelom¹ (nereagující již na „konvenční léčbu“):

celková léčebná odpověď – 31%

¹Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-4.

Thalidomid v monoterapii

Autor	ORR	Citace
Yakoub-Agha	66%	<i>Hematol J 2002; 3: 185-92</i>
Petrucci	63%	<i>Hematol J 2003; 4(suppl 1):S59</i>
Dmoszynska	56%	<i>Hematol J 2003; 4(suppl 1): S34</i>
Neuwirtová, Špička	48%	<i>Transfuz Hemat dnes 2002; 8 (1): 13-19</i>
Tosi	46%	<i>Haematologica 2002; 87:408-14</i>
Wu	45%	<i>Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146:1445-8</i>
Neben	42%	<i>Br J Haematol 2001; 115: 605-8</i>
Barlogie	37%	<i>Blood 2001; 98: 492-4</i>
Grosbois	32%	<i>Blood 2001; 98: 163a</i>
Mileshkin	28%	<i>Blood 2003; 102: 69-77</i>
Celková léčebná odpověď	28 – 66%	

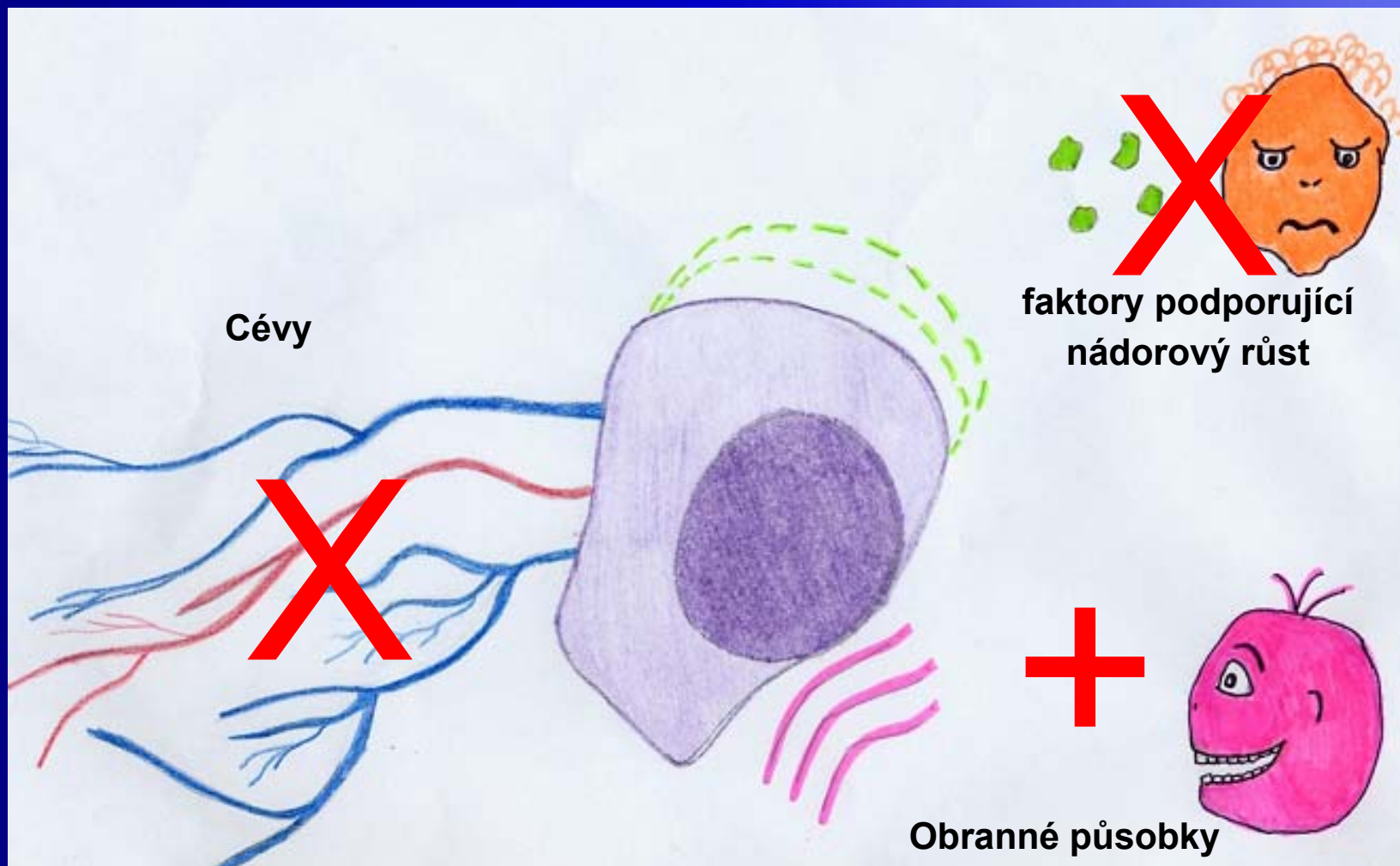
Volně dle: Joshua DE. Thalidomide in the treatment of multiple myeloma, *Haematologica reports* 11 (vol 1), 2005: 1-6.

Účinky thalidomidu

„biologický“ efekt

- Zábřana novotvorby cév (**antiangiogenní účinek**) → nežádoucí účinek → stěžejní mechanismus účinku
- **X**
- Sedativní efekt → původní léčebný cíl → nežádoucí
- **Přímý toxický účinek** na maligní buňky
- Působení přes „**růstové faktory**“ – potlačení těch, které podporují nádorový růst
- **Imunomodulační účinek** – podpora „obranných buněk“
- Přímý **účinek protimyelomový**

Účinky thalidomidu



Thalidomid v kombinacích

2001 - Thalidomid spolu s jinými léky (dexametazon, cyklofosfamid, etoposid, vincristin, adriablastin, doxil, Velcade, alkeran, prednison)

- možnost snížení dávky thalidomidu i ostatních léků
- snížení celkové toxicity a nežádoucích účinků
- navýšení účinku léčiv

Celková léčebná odpověď: až 90%

Thalidomid v primoléčbě

2003 Thalidomid součástí úvodní léčby

Efekt celkové léčby až 93%

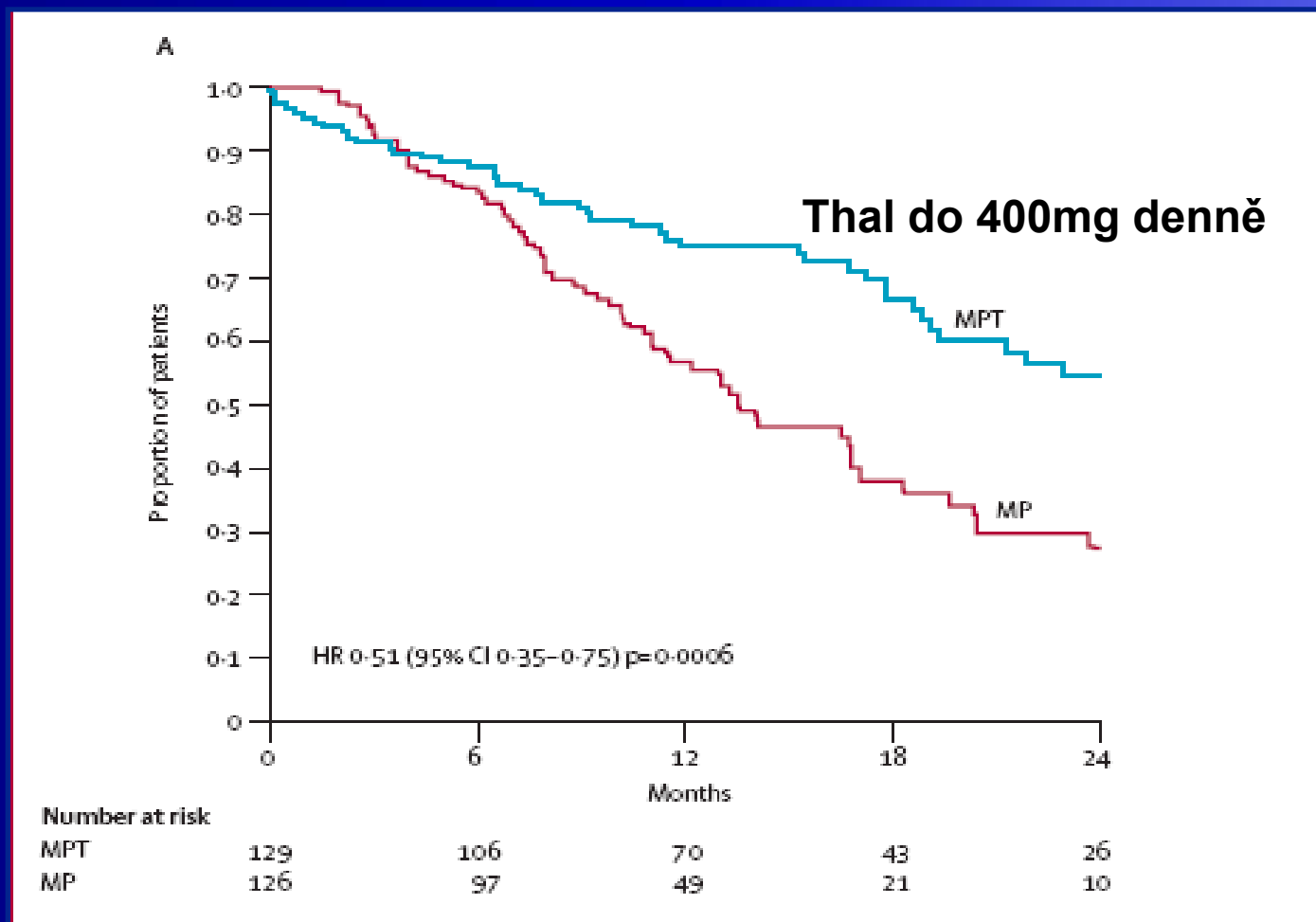
Prodloužení doby léčebné odpovědi

Zlepšení vlastního účinku vstupní chemoterapie

Účinnost potvrzena 3 randomizovanými
studiemi

Thalidomid v primoléčbě

EFS – „doba bez léčby myelomu“



abnormální erytrocyty, aftozní stomatitis, agitace, akné, akutní renální selhání, alopecie, ALP, alterace hlasu, amblyopie, amenorrhea, amnézie, amyloidoza, angina pectoris, angiodém, anorexie, anxiety, aplastická anemie, apnea, artritida, arytmie, ascites, ataxie, avitaminózy, benigní kožní neoplázie, bilirubinemie, bolest horních končetin, bolest na hrudi, bolest očí, bradykardie, bronchitida, cellulitida, cerebrovaskulární poruchy, cirkumorální parestázie, cyanoza, dehydratace, diskolorace kůže, demence, deprese, dermatitida, diabetes, diplopie, dysestezie, dysfagie, dyskineze, dyspepsie, dyspnoe, edém plic, ekzém, emfyzem, emociální labilita, eruce, eosinofilie, epistaxe, erythema nodosum, erytroleukemie, esofagitida, euforie, exfoliativní dermatitida, fibrace sítnice, flatulence, flu-like syndrom, fotosenzitivita, galaktorrhoe, gastroenteritida, gastrointestinální křeče, gastrointestinální křeče, granulocytopenie, gynekomastie, hematurie, hepatitida, hernie, herpes simplex, hluboká žilní tromboza, hluchota, Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza, horečka, hormonální poruchy, hyperestézie, hyperglykémie, hypercholesterolemie, hyperkalémie, hypersenzitivita, hypertenze, hypertonie, hyperurikémie, hypoglykemie, hypochromní anemie, hypokalcemie, hypomagnesemie, hypoproteinemie, hypotenze, hypotenze, hypothyreóza, cholangitida, cholestatický ikterus, chronická myelocytární leukemie, ichthyóza, infarkt myokardu, infekce HCD, inkoordinace, insomnie, kašel, kazivost zubů, kolitida, kongestivní srdeční poruchy, konjunktivitida, křeče, křeče, leukemie, leukocytoza, leukopenie, lomivost nehtů, lymfedém, lymfopenie, makrocytární anemie, megaloblastická anemie, meningitida, metrorrhagie, migrény, mikrocytární anemie, močová trubice, mozgový absces, myasthenie, myalgie, myasthenie, myxedém, nekroza kůže, nervozita, neuralgie, neuritida, neuropatie, neutropenie, nystagmus, obstrukce žlučových cest, oligurie, orchitida, ospalost, otok tváře, otoky končetin, palpitační, pancytopenie, pankreatitida, parestázie, periferní neuritida, periferní neuropatie, perikarditida, periodontitida, petechie, plicní embolie, pneumonie, pocení, polakisurie, porucha dásní, porucha chuti, porucha periferního prokrvení, porucha tvorby slz, poruchy elektrolytů, poruchy pasáže, poruchy sekrece ADH, porušení periostu, poškození kloubů, proteinurie, pruritus, psoriáza, psychóza, purpura, pyurie, Raynaudův syndrom, rýma, sňhání, sánom, sbevyazlny, sbevyazlny, sbevyazlny, snížená clearance, snížení CD4, snížení fosforu, snížení lipidů, snížení reflexů, pleromegalie, sudeč, sňhání, stomatitis, suchá kůže, suchost očí, suchost v ústech, syndrom spánkové apnoe, syndrom Sever-Johnstonovy (inkapacitní), synkopy, šelesty, tachykardie, tinnitus, tremor, trombocytopenie, tromboflebitida, ulcerace žaludku, urtikárie, vasodilatace, vertigo, vesikulobulózní vyrážka, virové infekce, vyrážka, závratě a ortostatická hypotenze, zmatenost, zvětšená játra, zvětšení průšních žláz, zvracení, zvýšená chuť k jídlu, zvýšená nálož retrovirové RNA u HIV infekce, zvýšená urea, zvýšené jaterní testy, zvýšené LDH, zvýšení lipáz, zvýšení sedativního účinku alkoholu, zvýšení sedativního účinku barbiturátů, zvýšení sedativního účinku chlorpromazinu, zvýšení sedativního účinku reserpinu,...

Thalidomid – nežádoucí účinky

- **Časté a závažné:**

- **Neuropatie** (postižení nervů – brnění, necitlivost) až 75%
- **Hluboká žilní trombóza** 2,5-27%
(proto preventivní podávání injekcí – Clexane, Fraxiparin, nebo tablet Warfarin, Anopyrin)
- **Alergická reakce** 3-35%

Thalidomid – nežádoucí účinky

- Časté a méně závažné
 - Ospalost 6-77%
 - Závratě, slabost 25-67%
 - Zácpa 18-86%
 - Otoky 0-8,3%
 - Neutropenie (snížení počtu bílých krvinek) 2-26%
 - Bradykardie (zpomalení srdeční frekvence) 4-19%
 - *Vysazení z důvodu zhoršení „kvality života“*

Thalidomid v ČR

- Od roku 2002 **Thalidomid** (Grünenthal)
- Od roku 2005 **Myrin** (Lipomed)
- Režimy s nižší dávkou thalidomidu 100 – 200mg
- Vázanost léku na předpis v **centrech**

Thalidomid v ČR

- 1) U předléčených nemocných v **relapsu/progresi** onemocnění – léčba 2. linie
- 2) **Studie** s thalidomidem:
 - a) Primoléčba: CEMSG studie
 - b) 2. linie: Studie OPTIMUM
 - c) 2. linie: Studie EBMT – MMVAR
- 3) **Primoléčba** thalidomidem v ČR – plán 2007

Thalidomid v ČR

- **Úspěšnost léčby** (dosažení celkové léčebné odpovědi): **55-90%**
- Výsledky se liší dle podaného režimu, v současnosti pro ČR platí nové protokoly České myelomové skupiny: CTD junior a CTD senior

Thalidomid - závěr

- **Zásadní změna prognózy**
- Nový mechanismus účinku
- Dobrá snášenlivost
- Vhodný i pro předléčené nemocné
- Účinný i v **malých dávkách**
- **Přijatelná toxicita**
- Ambulantní podávání

Thalidomid v ČR

2005 Myrin –
zvláštní povolení
SÚKLu - centra

2006 – Myrin mimo
zvláštní schvalování

2006 thalidomid ve
studíích

2005-2006
Thalidomid v kombinacích –
upřesňování režimů CMG

2002 thalidomid poprvé v
ČR
(Thalidomid Grünenthal)

2007
Aktivace primoléčby

2007
Nové protokoly CMG
pro léčbu MM

... → ?

Děkuji za pozornost

