

# La talidomide

FEDERICO MARCHETTI, ALESSANDRO LENHARDT, MARZIA LAZZERINI, MARIO LIUBICH<sup>1</sup>, ALESSANDRO VENTURA

Clinica Pediatrica, <sup>1</sup>Servizio di Farmacia, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

*Un farmaco maledetto è stato all'origine di una revisione rivoluzionaria dei criteri di sicurezza nella produzione e nell'utilizzo dei farmaci, ed ora porta con sé nuove, inattese, speranze. Anzi, certezze.*

## QUADRO GENERALE DI RIFERIMENTO

Sino a qualche anno fa, dopo l'aspirina, la talidomide era uno dei pochi farmaci che l'opinione pubblica conosceva con il suo nome ufficiale. Agli inizi degli anni Sessanta tutto il mondo fu colpito nell'apprendere che, per effetto di uno psicofarmaco (ipnotico-sedativo, non barbiturico) assunto dalle donne durante il primo trimestre di gravidanza, erano nati migliaia di neonati con gravi malformazioni e in particolare affetti da focomelia (*Box 1*)<sup>1,2</sup>. Dopo anni in cui si è parlato della talidomide come simbolo dei rischi potenziali dei trattamenti farmacologici, si è tornati a parlare del farmaco rispetto a una specifica indicazione terapeutica: il trattamento dell'eritema nodoso lepromatoso (ENL)<sup>3</sup>, scoperta occasionale di miglioramento delle lesioni cutanee nei pazienti con la lebbra che assumevano la talidomide come sedativo. Sarà nel 1983, a seguito della costituzione negli Stati Uniti dell'*Orphan Drug Act*, che si è potuto iscrivere in questa lista la talidomide e iniziare una serie di ricerche sulla lebbra (*Box 2*)<sup>4,5</sup>.

Con la comprensione del meccanismo di azione del farmaco in ambito immunologico si è tornati a parlare della talidomide per la terapia di altre malattie, alcune di queste ancora orfane

## THALIDOMIDE

(*Medico e Bambino* 2003;22:517-523)

### Key words

Thalidomide, Pharmacology, Therapeutic use, Adverse event

### Summary

The Authors provide an overview of thalidomide: mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy and safety profile, with particular reference to experiences reported with pediatric patients. The review was carried out using the MEDLINE database for the studies, particularly RCTs, published from 1966 to February 2003. The exact mechanism of action of thalidomide has not yet been understood. Thalidomide is an immunomodulating drug with anti-inflammatory properties. It also inhibits angiogenesis and has a sedative and hypnotic effect. A total of 47 randomized controlled trials (RCT) have been published regarding adult and pediatric patients, 4 of which studied patients aged from 0-18 years. Indications for use of thalidomide in pediatric patients is not based on RCTs, but on non-controlled observational studies of a limited number of cases. In pediatric patients thalidomide has been used in the following conditions: chronic graft-versus host disease (GVHD), aphthous ulcers in patients with HIV, Behçet's syndrome, systemic lupus erythematosus, and Crohn's disease. In the adult patient, thalidomide has been also used in the treatment of certain cancers and particularly of multiple myeloma. The most frequent side effects: somnolence, peripheral neuropathy, constipation, headaches, a maculopapular, pruritic rash. In conclusion, little is known about the efficacy of the drug when compared to conventional treatments, and about dosage, duration of treatment and safety profile. Large multi-centre studies are needed to define the use of the drug in pediatric patients.

di terapie efficaci<sup>6</sup>. Le indicazioni sono pertanto cambiate, ma il profilo di efficacia e di sicurezza non è ancora del tutto definito, in modo particolare in ambito pediatrico.

## OBIETTIVI E METODI

Lo scopo della revisione è quello di definire il profilo farmacologico (mec-

canismo di azione del farmaco), farmacocinetico, di efficacia e di sicurezza della talidomide, con particolare riferimento alle esperienze prodotte in ambito pediatrico. La revisione è stata condotta attraverso l'utilizzo della banca dati MEDLINE con la revisione degli studi pubblicati dal 1966 a febbraio 2003. Particolare attenzione è stata rivolta agli studi clinici controllati e randomizzati.

## LA STORIA DELLA TALIDOMIDE

Quarant'anni fa tutto il mondo inorridiva nell'apprendere che per effetto di uno psicofarmaco sedativo (la talidomide), somministrato a donne nei primi mesi di gravidanza, erano nati migliaia di neonati focomelici o con altre gravi malformazioni. Quel farmaco era stato introdotto sul mercato tedesco nel 1959 con il nome di *Contergan* da un'industria farmaceutica tedesca, la Chemie Grunenthal di Stolberg, che ne propagandava l'assoluta innocuità. La società farmaceutica aveva alle spalle una storia relativamente breve: fondata nel 1946 a Stolberg dalla Dalli Werke & Wirtz che fabbricava saponette, detersivi e cosmetici, durante gli anni '50 la Chemie Grunenthal produceva vari tipi di antibiotici. La ditta si era prodigata, subito dopo l'introduzione della talidomide sul mercato, ad incrementare i profitti, con la diffusione in diversi Paesi. Proprio in Germania si registrò il maggior numero di effetti indesiderati, con una stima di 6000 bambini malformati, contro i 400 della Gran Bretagna, circa 150 in Svezia, probabilmente altrettanti in Italia, e altri altrove per un totale compreso, secondo caute stime, tra gli 8000 e i 10.000 casi.

Nella Germania Occidentale c'erano più di duemila fabbricanti di farmaci, dei quali meno del 25% disponeva di soddisfacenti reparti farmacologici e sperimentali moderni. Il numero dei prodotti farmaceutici registrati superava i 60.000. Una cifra in aperto contrasto con quella di altri Paesi come Stati Uniti e Svezia dove, nello stesso periodo, furono registrati rispettivamente 6000 e 3000 farmaci. In Germania Occidentale sino al 1961 la registrazione di un nuovo farmaco era una pura formalità, tanto che la legge del novembre 1958 affermava: «La legge non esige che i farmaci specializzati sottoposti alla registrazione vengano sperimentati per accertare la loro efficacia terapeutica». Bisogna attendere oltre un decennio (il 1972) perché la vicenda della talidomide sia accuratamente ricostruita e descritta ad opera di H. Sjöstrom e R. Nilson, un avvocato e un biochimico svedesi. Il rapporto viene pubblicato dapprima in Inghilterra e l'anno successivo in Italia da Giulio Maccacaro (da Feltrinelli, nella collana Medicina e Potere).

La storia della talidomide è servita a sensibilizzare l'opinione pubblica sugli effetti dannosi delle terapie mediche, fornendo l'occasione per cambiare la legislazione sanitaria in tema di commercializzazione dei farmaci. Ancora oggi il "vecchio" farmaco talidomide, nella sua riproposizione, solleva problemi insoliti, preventivi e terapeutici, che contribuiscono a mantenere il divario tra le conoscenze acquisite dalla ricerca e il profilo di efficacia e sicurezza degli interventi nella pratica.

### Box 1

## PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### Meccanismo d'azione

La talidomide è un farmaco immunomodulante con attività antinfiammatoria. Presenta anche proprietà anti-angiogeniche e un effetto sedativo e ipnotico.

I meccanismi che sono alla base delle proprietà immunomodulanti e antinfiammatorie non sono ben conosciuti; risulterebbero in parte determinati dalla modulazione dei livelli del TNF. Il farmaco in colture di fibroblasti è in grado di inibire la produzione e/o modificare la degradazione del TNF senza influenzare la sintesi da parte dei monociti di altre citochine (ad esempio: IL-1; IL-6, GM-CSF)<sup>7-9</sup> (Figura 1). La talidomide avrebbe un'azione sulla proliferazione dei linfociti T, con un effetto di aumento della produzione della IL-2, dell'interferone gamma e di modulazione nei meccanismi di migrazione e adesione dei leucociti a livello endoteliale ed extravascolare<sup>7</sup>. L'infiltrazione dei leucociti e la risposta delle citochine sono le lesioni caratteristiche dei fe-

nomeni di vasculite post-capillare (ad esempio nelle lesioni dell'ENL e delle afte mucocutanee), e queste condizioni immunopatologiche sono inibite dalla talidomide con un meccanismo non del tutto chiaro.

La talidomide inibisce l'angiogenesi e si è ipotizzato che l'effetto teratogeno del farmaco sia dovuto alla inibizione della crescita dei vasi<sup>7</sup>. Il meccanismo con cui la talidomide blocca l'angiogenesi non è conosciuto. È stato ipotizzato che sia dovuto alla inibizione nella sintesi di alcune citochine (prime fra tutte il TNF), anche se da alcune evidenze che si ricavano da modelli animali sembra che possa essere riconducibile a un effetto diretto su alcuni componenti responsabili dell'angiogenesi.

La talidomide ha un effetto di depressione a livello del sistema nervoso centrale e causa sedazione. L'anello di glutarimide contenuto nella talidomide è responsabile dell'effetto sedativo e ipnotico del farmaco. Anche per dosi elevate non è stato dimostrato un effetto di depressione del centro del respiro e di incoordinazione.

### Farmacocinetica

È stata studiata in adulti volontari, affetti da lebbra e da HIV. Non è disponibile alcun dato di farmacocinetica che riguardi pazienti di età <18 anni, se non relativo a 5 bambini affetti da malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD, *Graft Versus Host Disease*)<sup>10</sup>.

Il farmaco è assorbito lentamente dal tratto gastrointestinale, con una variazione interindividuale. In adulti volontari sani il picco massimo di concentrazione plasmatica si ottiene mediamente dopo 2-4 ore. Aumentando la dose, la cattiva solubilità del farmaco a livello intestinale può diminuire la frazione di assorbimento, che potrebbe risultare dose-dipendente. Una variazione interindividuale nella concentrazione plasmatica del farmaco è stata riportata in pazienti con GVHD<sup>11</sup>.

La vita media della talidomide dopo la somministrazione di una singola dose di 200 mg è variabile dalle 3 alle 7 ore, ed è simile a quella che si ottiene con somministrazioni ripetute del farmaco.

Il legame alle proteine plasmatiche è

molto basso, e questo spiegherebbe la bassa interazione della talidomide nel metabolismo di altri farmaci. Il metabolismo epatico è limitato e in vivo viene quasi esclusivamente eliminato per idrolisi spontanea non enzimatica, con la formazione di 12 metaboliti<sup>12</sup>. Non c'è evidenza che i metaboliti prodotti abbiano attività immunomodulante, anche se numerosi studi sono in corso al fine di individuare derivati attivi che abbiano minori effetti collaterali.

L'eliminazione renale del farmaco sarebbe <1% e dopo 48 ore dalla somministrazione la talidomide non si ritrova più nelle urine<sup>12</sup>.

### EFFICACIA CLINICA

Gli studi clinici controllati e randomizzati (RCT), pubblicati in letteratura con riferimento sia a pazienti adulti che bambini, sono 47, di cui 4 relativi a pazienti con età compresa tra 0 e 18 anni. Pertanto le indicazioni di uso in età pediatrica non hanno una larga esperienza basata su risultati formali di RCT e fanno riferimento a studi osservazionali non comparativi su pochi casi.

Le principali condizioni cliniche di utilizzo della talidomide riguardano l'ENL (Box 2), la GVHD, i pazienti con HIV, la malattia di Behçet, il lupus eritematoso sistemico (LES), la malattia di Crohn (MC)<sup>13</sup>. Nel paziente adulto la talidomide è utilizzata anche per il trattamento di alcune neoplasie, e in particolare del mieloma multiplo. In fase di sperimentazione è l'utilizzo del farmaco nei casi di tumori cerebrali, melanoma, carcinoma della prostata e della mammella, sarcoma di Kaposi.

### GVHD

La GVHD è una complicanza del trapianto di midollo allogenico o da cellule staminali. L'innesto di linfociti da un donatore in un ospite immunologicamente compromesso può dare luogo ad attivazione della cellula T del donatore contro antigeni MHC dell'ospite, con esito di GVHD.

La sintomatologia è di entità variabile (da lieve a mortale), ed è caratterizzata da una fase acuta, entro i primi 100 giorni dal trapianto (intenso eritema

cutaneo desquamativo, febbre, diarrea, epatopatia a volte severa), e da una fase cronica, dopo 100 giorni, che si presenta con un corteo sintomatologico polimorfo realizzante vari aspetti delle connettiviti.

In RCT la talidomide si è dimostrata efficace nel trattamento della GVHD cronica o refrattaria non responsiva o poco responsiva agli altri trattamenti convenzionali<sup>14,15</sup>, usati spesso in combinazione tra loro (cortisone, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus). In uno studio che ha incluso sia pazienti adulti che in età pediatrica con GVHD cronica o refrattaria una completa risposta si è avuta nel 32% dei casi e una risposta parziale nel 27%<sup>14</sup>.

Recentemente in un RCT, al regime convenzionale di trattamento con cortisone e ciclosporina delle fasi iniziali della GVHD cronica, si è voluta comparare l'aggiunta della talidomide, che non ha portato tuttavia alcun vantaggio in termini clinici di remissione<sup>16</sup>.

L'uso profilattico della GVHD sembra essere associato a un aumento della mortalità globale (34% nel gruppo talidomide vs 8% nel gruppo placebo) e della morbilità (insorgenza di GVHD cronica nel 64% dei pazienti trattati con

talidomide vs 38% di quelli trattati con placebo)<sup>17</sup>.

Il trattamento della fase acuta della GVHD non ha avuto formali sperimentazioni con l'uso della talidomide.

In età pediatrica gli studi prospettici non controllati sono stati condotti da tre gruppi<sup>18-20</sup>, per un totale di 20 pazienti reclutati. In tutte e tre le esperienze vi è stata una risposta completa o parziale al trattamento. Nel lavoro italiano dei Rovelli e collaboratori<sup>20</sup> dei 14 bambini con GVHD cronica progressiva o non responsiva ai trattamenti convenzionali, 6 hanno avuto una completa risposta alla talidomide (scomparsa completa delle manifestazioni), 4 una risposta parziale (miglioramento del 50%) e 4 nessun beneficio.

La dose della talidomide utilizzata nel trattamento della GVHD è molto variabile: da 12-25 mg/kg/die nello studio di Cole<sup>18</sup> e Metha<sup>19</sup> ai 3-6 mg/kg/die iniziali dell'esperienza di Rovelli<sup>20</sup> sino a una dose target di 12 mg/kg/die (dose massima 800 mg).

Nell'adulto i dosaggi utilizzati per il trattamento della GVHD sono molto più alti di quelli comunemente usati in altre patologie e variano dagli 800 ai 1600 mg/die.

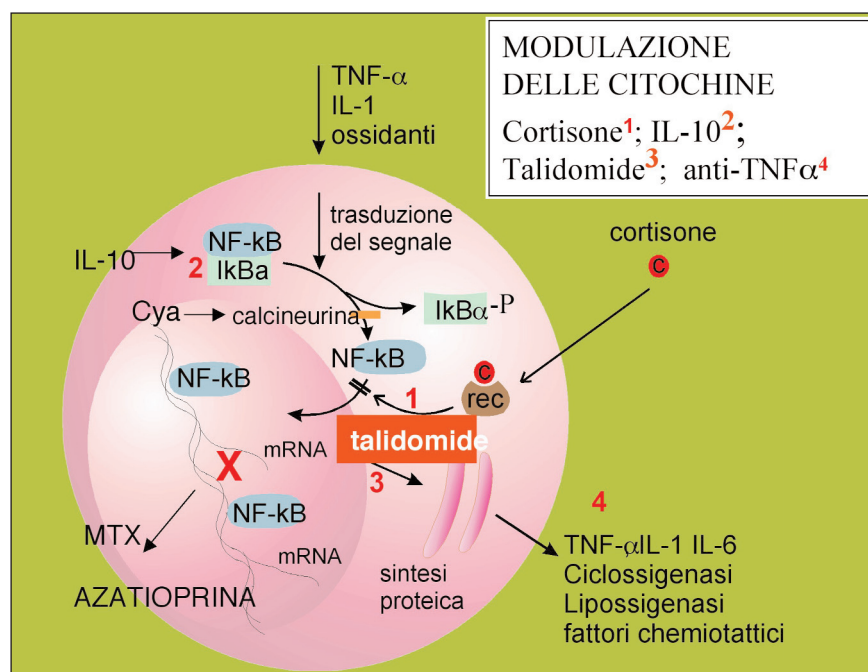


Figura 1. Meccanismo di azione della talidomide: inibizione della sintesi di TNF-α nei monociti; inibizione della produzione o aumento della degradazione di TNF-α e mRNA.

## UNA SECONDA OPPORTUNITÀ PER LA TALIDOMIDE

Poco dopo il ritiro dal commercio per i suoi effetti teratogeni la talidomide riceve una seconda opportunità, che di fatto costituisce il motivo della sua sopravvivenza, e che ne permette la rivalutazione col passare del tempo per numerose altre applicazioni. La scoperta avviene per caso, in seguito alla somministrazione del farmaco come sedativo a un paziente affetto da eritema nodoso leprorum (ENL) da parte del dottor Jacob Sheskin, in Israele. La talidomide si dimostra in grado di far regredire i noduli dell'eritema nodoso con una rapidità sorprendente. Pochi mesi dopo dall'impiego fortuito del farmaco Sheskin pubblica uno studio randomizzato controllato che dimostra il 92% di efficacia contro placebo.

Da allora esiste un database di oltre 6000 pazienti, con due grandi riferimenti scientifici: 1) uno studio longitudinale condotto dall'United States Public Health Service (USPHS) Investigational New Drugs (studio N°11.359), in corso dal 1972; 2) la letteratura pubblicata, con almeno 6 RCT, 26 trials clinici. L'esperienza ha confermato i risultati preliminari, attribuendo alla talidomide un'efficacia maggiore al 90%. L'efficacia è dimostrata, oltre che sulle lesioni cutanee e sulla febbre, che caratteristicamente si risolvono nelle prime 48 ore, sugli altri sintomi di possibile accompagnamento: neurite, orchite, artralgie, uveite, linfadenite, che generalmente migliorano dopo la prima settimana. Le dosi per gli adulti sono di 300-400 mg/die nei primissimi giorni, con dosi di mantenimento medio-basse (100 mg, ma anche dimostrata efficacia per 25-50 mg) per 4-6 settimane. La maggior parte dei pazienti mantiene la remissione a lungo (dei quasi 2000 pazienti seguiti dall'USPHS il 93% di quelli con risposta completa, che sono l'80%, mantiene la remissione per 3 anni). Il meccanismo d'azione non è noto nello specifico, ma certamente non è antimicrobico (ENL, come si scrive in seguito, è di per sé una reazione immunologica da immunocomplessi). L'effetto sembra ancora una volta mediato dalla modulazione del TNF- $\alpha$ .

**Note di epidemiologia** Sono stimati circa 650.000 nuovi casi/anno di lebbra nel mondo. Si calcola che negli Stati Uniti l'85% dei casi di ENL sono controllati dalla sola talidomide.

**Glossario** La lebbra è un'infezione granulomatosa cronica con uno spettro di manifestazioni abbastanza ampio: ai due poli come forma più lieve la *forma tubercoloide* (paucibacillare, forte risposta cellulo-mediata, 1-3 chiazze cutanee ben delimitate), e all'estremo più grave la *forma lepromatosa* (multibacillare, numerose lesioni cutanee mal delimitate, neurite sensitiva, possibile deformità delle estremità, lenta progressione per continue batteriemie fino al decesso per insufficienza renale, infezioni acute o tubercolosi). Oltre alle lesioni direttamente mediate dal *Mycobacterium leprae*, quasi il 50% dei soggetti va incontro a reazioni di tipo immunologico: la *reazione di tipo 1*, che è una forma di reazione di ipersensibilità ritardata, con sintomi localizzati (neurite acuta), e la *reazione di tipo 2*, o *eritema nodoso leprorum*, che è ritenuta una reazione da immunocomplessi, con sintomi cutanei (noduli eritematosi dolenti) e sistemici (febbre, malessere, anoressia, leucocitosi, anemia) e che avviene solo nelle forme di tipo lepromatosa (multibacillare). L'ENL può anche causare sinovite, nefrite, neurite, irite, linfadenite ed epididimo-orchite. Gran parte della morbilità nella lebbra lepromatosa è dovuta all'ENL: l'uveite può risultare in cataratta, glaucoma, e terminare alla fine in cecità; l'orchite può causare infertilità e impotenza; talvolta la glomerulonefrite determina ipertensione e insufficienza renale cronica. I pazienti soffrono di importante astenia, dolori cronici e insonnia.

### Box 2

**Messaggi chiave** Sulla base delle poche esperienze prodotte in età pediatrica, una raccomandazione per l'uso ottimale della talidomide rispetto alle dosi, all'inizio ideale della terapia e alla sua durata, non può essere data.

L'uso sistematico non può essere raccomandato e ne è sconsigliato l'utilizzo nella profilassi, nella fase acuta e nelle fasi iniziali di trattamento della GVHD cronica in aggiunta ai regimi convenzionali.

La talidomide può essere tuttavia una opzione terapeutica ragionevole nei pazienti che non rispondono ai regimi convenzionali, che presentano una progressione della malattia e/o gravi effetti collaterali della terapia (ad esempio da steroidi).

### Ulcere aftose nei pazienti con HIV

Le ulcerazioni aftose (orofaringee, esofagee, anogenitali) nei pazienti con infezione da HIV sono frequentemente una condizione progressiva, dolorosa e molto invalidante.

È stato ipotizzato che la produzione di TNF possa avere un ruolo nella sua patogenesi. Come parte dell'AIDS Clinical Trials Group (protocollo 251) del *National Institute of Allergy and Infectious Disease*, 57 pazienti con età  $\geq 13$  anni sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere per 4 settimane 200 mg di talidomide o di placebo<sup>21</sup>.

Una completa risposta si è avuta nel 55% (16/29) dei pazienti nel gruppo talidomide vs il 7% (2/28) del gruppo placebo.

**Messaggi chiave** L'uso della talidomide nel trattamento delle ulcere aftose nei pazienti con HIV andrebbe riservato ai casi che non rispondono ai regimi convenzionali (ad esempio terapia steroidea). Non sappiamo il tempo di durata della terapia e le percentuali di recidiva alla sospensione del farmaco. Non è nota la dose/kg che andrebbe utilizzata nei pazienti in età adolescenziale.

### Stomatiti aftose ricorrenti (SAR)

Oltre che nel trattamento delle ulcere orali nei pazienti immunocompromessi (con HIV, con neoplasie), l'efficacia della talidomide è stata sperimentata in un RCT con disegno cross-over nei pazienti immunocompetenti con severe SAR<sup>22</sup>. Una completa remissione si

è avuta nel 48% e 9% dei pazienti trattati rispettivamente con il farmaco e con il placebo. Un miglioramento si è avuto a distanza di 1-6 settimane dall'inizio della terapia. La dose utilizzata è stata di 100-300 mg/die, ma un dosaggio più alto si è reso necessario in alcuni casi per ottenere la remissione (400-600 mg/die). Un mantenimento della remissione è stato ottenuto con una dose più bassa del farmaco (50-100 mg/die).

### Lupus eritematoso sistemico (LES)

È una malattia multisistemica, spesso associata a un interessamento cutaneo e mucocutaneo. L'efficacia della talidomide nel trattamento delle manifestazioni cutanee del LES è stata dimostrata nei pazienti adulti<sup>23,24</sup>. Poche sono le esperienze che riguardano pazienti in età pediatrica. In uno studio prospettico osservazionale, Atra e Sato<sup>25</sup> hanno valutato l'efficacia della talidomide in 23 pazienti (con età compresa tra 9 e 52 anni) che non avevano risposto alla terapia convenzionale con prednisone, clorochina e creme protettive solari. Non è riportato il numero di pazienti pediatrici reclutati nello studio. La talidomide è stata somministrata al dosaggio di 300 mg/die nell'adulto e di 4 mg/kg/die nel bambino, con una terapia di mantenimento di 50-100 mg/die dopo 6 mesi. Tre pazienti hanno sospeso la terapia per effetti collaterali (orticaria, sonnolenza). Nei restanti 20 pazienti una remissione completa della sintomatologia è stata osservata in 18 e parziale nei restanti due. Un miglioramento delle lesioni cutanee si è osservato dopo 2 settimane di terapia, con un tempo medio di completa remissione di 30 giorni. Una ricorrenza delle lesioni cutanee è stata osservata nel 35% dei casi. Una riduzione significativa del dosaggio del corticosteroide (mediamente da 40 a 17 mg) è stata possibile in 18 pazienti.

**Messaggi chiave** Nel paziente adulto con LES la talidomide sembra essere efficace nel 75-90% dei casi nel controllo delle manifestazioni cutanee della malattia. Al momento non è chiaramente definito quale sia il reale spazio terapeutico del farmaco anche nel controllo di altre manifestazioni cliniche

del LES e sarebbe auspicabile, anche in età pediatrica, valutarne l'efficacia comparativa rispetto ad altri farmaci immunosoppressivi che di solito vengono indicati nelle linee guida di trattamento.

### Malattia di Behçet

È una malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da lesioni orali ulcerative più almeno due delle seguenti condizioni: ulcere genitali ricorrenti, lesioni oculari (uveite, vasculite retinica), lesioni cutanee (eritema nodoso, pseudofollicolite, lesioni papulo-pustolose) e patergia (positività al test cutaneo). È frequente anche un interessamento intestinale (sul modello della malattia infiammatoria cronica intestinale), con percentuali variabili dal 18% al 69% dei casi in età pediatrica<sup>26,27</sup>, del SNC e articolare (artralgie, artriti).

In un RCT in doppio cieco su pazienti adulti con lesioni mucocutanee, una completa risposta (risoluzione delle ulcere urogenitali e delle lesioni follicolari) è stata ottenuta nel 6% e 16% dei pazienti che hanno ricevuto talidomide rispetto a nessuna risposta dei pazienti che hanno ricevuto il placebo<sup>28</sup>. L'efficacia nella risoluzione delle ulcere orali è stata valutata in uno studio prospettico non controllato su 10 pazienti in età pediatrica, con risoluzione completa in tre e parziale in due<sup>29</sup>. Il dosaggio della talidomide era di 1 mg/kg/die. Altre segnalazioni di efficacia riguardano esperienze non controllate che riportano il miglioramento dei sintomi intestinali<sup>30,31</sup>, del SNC e delle lesioni oftalmiche<sup>7</sup>.

**Messaggi chiave** L'uso della talidomide è formalmente raccomandato tra i presidi per il controllo delle lesioni mucocutanee del Behçet. Le percentuali di risposta sono molto variabili, e alla sospensione della terapia molti sono i casi di recidiva. In caso di interessamento intestinale, il farmaco può rappresentare una opzione terapeutica di prima istanza, in considerazione del fatto che, così come la terapia steroidea, è in grado di controllare sul lungo periodo e con dosi relativamente basse di mantenimento, oltre ai sintomi intestinali anche quelli cutanei e/o orogenitali.

### Malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI)

Il 20-30% dei casi con malattia di Crohn (MC) o colite ulcerosa (CU) è refrattario alle terapie convenzionali. In questi casi è stata valutata recentemente l'efficacia della talidomide su pazienti adulti in quattro esperienze cliniche non controllate<sup>32-35</sup>. Su un totale di 55 pazienti reclutati (50 con MC refrattaria, di cui 19 con fistole e 5 coliti ulcerose), il 70% (n=38) hanno risposto alla terapia con talidomide (dosaggio compreso tra 50-300 mg) e il 20-25% è andato in remissione. La talidomide è stata anche utilizzata dopo una singola dose di infliximab (inibitore del TNF), con una risposta clinica nell'83% dei casi<sup>36</sup> e come terapia di "salvataggio" in quattro pazienti in cui vi erano state reazioni di ipersensibilità allo stesso infliximab<sup>37</sup>.

In una esperienza clinica non controllata, la talidomide è stata utilizzata al dosaggio di 0,5-2,5 mg/kg/die in 24 bambini e adolescenti con MICI refrattaria ad altri trattamenti<sup>38-40</sup>. Una risposta clinica favorevole si è avuta nel 76% dei casi di MC (13/17) e nel 57% con CU (4/7). La remissione è stata mantenuta con dosaggi bassi del farmaco e lo steroide somministrato per via orale è stato sospeso in 16 pazienti dopo 3-6 mesi dall'inizio della talidomide.

**Messaggi chiave** L'esperienza sull'uso della talidomide nei casi di MICI refrattaria ad altri trattamenti è recente, e i primi risultati pubblicati in studi non controllati sono molto incoraggianti. Esperienze comparative sono necessarie al fine di definire il ruolo terapeutico del farmaco rispetto, ad esempio, all'infliximab (per il quale mancano esperienze controllate in età pediatrica) e ad altri farmaci immunosoppressori come l'azatioprina o il methotrexate.

### Artrite reumatoide e spondilite anchilosante

La prima esperienza sull'uso della talidomide nell'artrite reumatoide (AR) refrattaria ad altri trattamenti è del 1989, con l'evidenza non controllata dell'efficacia del farmaco al dosaggio di 300 mg su 17 pazienti, con remissione completa in 7 e parziale in 5<sup>41</sup>. Due segnalazioni favorevoli successive su sin-

goli case report (in un paziente adulto e su due bambini con AR refrattaria ad altri trattamenti immunosoppressori) sono state pubblicate a 10 anni di distanza<sup>42,43</sup>.

Recentemente in 30 pazienti con spondilite anchilosante (SA) refrattaria ad altri trattamenti, l'uso della talidomide al dosaggio di 200 mg/die per 12 mesi ha comportato un miglioramento (> 20% dei 4/7 parametri clinici considerati) nel 66% dei casi<sup>44</sup>.

**Messaggi chiave** Le segnalazioni di efficacia della talidomide nei casi di AR refrattaria sono molto sporadiche e non consentono di fornire alcuna indicazione sul suo possibile utilizzo se non nell'ambito di protocolli di studio sperimentali. Nei casi di SA è molto interessante l'esperienza controllata prodotta con gli inibitori del TNF (infliximab)<sup>45,46</sup>, ed è ipotizzabile un uso della talidomide come farmaco di mantenimento della remissione clinica.

### Esperienze cliniche negative

In un RCT la talidomide è stata valutata verso placebo nel trattamento della febbre ricorrente da iper-IgD, senza alcun beneficio nella riduzione degli episodi febbrili<sup>47</sup>. Sempre in uno studio clinico controllato la talidomide è risultata dannosa, con aumento della mortalità, nel trattamento dei pazienti con necrosi epidermica tossica<sup>48</sup>.

### EFFETTI COLLATERALI

L'effetto collaterale più temibile è quello tristemente noto di teratogenicità, che impone un uso estremamente controllato del farmaco nelle donne in età fertile, con la raccomandazione di utilizzo di mezzi contraccettivi sicuri (possibilmente due) a partire da un mese prima dell'inizio del farmaco e per il mese successivo alla sospensione.

La talidomide è gravata di altri potenziali effetti collaterali, la cui reale incidenza deve tenere in considerazione che le sorveglianze disponibili si basano spesso su pazienti che di per sé presentano condizioni cliniche predisponenti per la comparsa di alcuni degli effetti collaterali, che sono comunque

specificamente riferibili alla talidomide (si pensi alla neuropatia nei pazienti con HIV o con la lebbra). Da qui l'ampio range nella frequenza di segnalazioni di alcuni effetti collaterali in esperienze non comparative.

L'effetto collaterale più temibile è quello della neuropatia periferica che presenta una incidenza estremamente variabile a seconda della tipologia di pazienti, della dose utilizzata e del tempo cumulativo di esposizione<sup>7,13</sup>. Con dosi inferiori a 25-50 mg/die il rischio di neuropatia sembra non esserci (o essere molto basso)<sup>49</sup>. La correlazione tra la neuropatia periferica e la dose cumulativa di talidomide non è completamente chiara, anche se frequentemente descritta<sup>50,52</sup>. Nello studio di Knop e collaboratori<sup>24</sup> la polineuropatia periferica è stata riportata in 15 su 60 pazienti (25%) dopo una dose totale media del farmaco di 85 g (range 15-132). I sintomi della polineuropatia possono migliorare in alcuni pazienti quando il farmaco viene sospeso, ma a volte molto lentamente. In uno studio che ha seguito i pazienti con polineuropatia dopo 4-6 anni dalla sospensione, il 25% era completamente guarito, il 25% era migliorato, mentre il restante 50% presentava ancora segni e sintomi della neuropatia<sup>7</sup>. Per tale motivo, visto il possibile rischio di irreversibilità della neuropatia, è fortemente raccomandato eseguire periodiche valutazioni elettromiografiche (EMG) durante la terapia, con la raccomandazione di sospensione del trattamento alla comparsa dei primi sintomi clinici o all'EMG.

Altri effetti collaterali a livello del sistema nervoso sono la sonnolenza (dose-dipendente), le vertigini<sup>7</sup>. Effetti collaterali minori sono la stipsi, la cefalea, un rash maculopapulare, a volte pruriginoso, l'amenorrea e la galattorrea<sup>7</sup>. Raramente è stata descritta la comparsa di leucopenia e di reazioni da ipersensibilità<sup>7</sup>.

### CONCLUSIONI

La talidomide è un vecchio farmaco che ha in qualche modo cambiato la storia della farmacologia clinica, in quanto ha imposto, dopo la tragedia as-

sociata alla sua storia di teratogenicità (Box 1), le regole della sorveglianza e della sperimentazione. Oggi se ne ritorna a parlare con interesse motivato, in ambito di patologie relativamente rare, che spesso però non hanno adeguate risposte terapeutiche. Pertanto le esperienze prodotte in letteratura che hanno dimostrato l'efficacia della talidomide nei pazienti adulti con patologia tumorale (in particolare il mieloma multiplo), con GVHD cronica e con lesioni mucocutanee da HIV, da Behçet e da LES, sono di importante rilevanza clinica. Di notevole interesse sono anche le esperienze non controllate che sono state recentemente pubblicate nei pazienti con MICI refrattaria ai trattamenti convenzionali.

In ambito pediatrico poche sono le esperienze prodotte e in particolare

### MESSAGGI CHIAVE

#### Cosa conoscevamo dell'argomento

- ❑ La talidomide è un farmaco tristemente noto per i suoi effetti teratogeni.
- ❑ Dopo il ritiro dal commercio agli inizi degli anni '60, il farmaco è stato utilizzato e approvato per l'uso nel trattamento della lebbra e del mieloma multiplo.

#### Cosa aggiunge questo articolo

- ❑ Il farmaco possiede, oltre a un effetto ipnotico e sedativo per cui veniva usato in passato, proprietà immunomodulanti, antinfiammatorie e antiangiogenetiche.
- ❑ Le esperienze cliniche controllate prodotte in letteratura sono poche e fanno riferimento soprattutto a pazienti adulti.
- ❑ L'uso in età pediatrica non è formalmente autorizzato e le esperienze cliniche sono limitate. È da considerare, nei casi non responsivi alle terapie convenzionali, nel trattamento della GVHD cronica, delle ulcere orali recidivanti nei pazienti con HIV, della malattia di Behçet, del lupus eritematoso sistemico e della malattia di Crohn.
- ❑ Il temibile effetto collaterale della neuropatia periferica, a volte irreversibile, sembra essere dose-dipendente.
- ❑ In futuro è auspicabile che la valutazione del beneficio/rischio del trattamento con talidomide in età pediatrica rientri in esperienze valutative formali e multicentriche.

non è sufficientemente noto il profilo di efficacia comparativo rispetto ad altri regimi terapeutici convenzionali, le dosi pro kg da utilizzare, la sicurezza e la durata della terapia. È auspicabile che il suo uso in futuro rientri nell'ambito di protocolli formali di tipo sperimentale multicentrici, al fine di definire gli ambiti clinici di utilizzo del farmaco anche in campo pediatrico.

### Bibliografia

- Bonati M. Tra drammatiche certezze e potenziali prospettive terapeutiche si ritorna a parlare di talidomide. *Ricerca & Pratica* 1994; 57:86-90.
- Annas GJ, Elias S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. *Am J Publ Health* 1999;89:98-101.
- Seskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reaction. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6:303-6.
- Teo SK, Resztak KE, Scheffler MA, Kook KA, Zeldis JB, et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes and Infection* 2002; 4:1193-202.
- Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet* 1999;353:655-60.
- Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000;108(6):487-95.
- American Hospital Formulary Service 2001 (AHFS Drug). Thalidomide. 92:00 page 3655-65.
- Eriksson T, Bjorkman S, Hoglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:365-76.
- Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:969-79.
- Heny D, Norfolk DR, Wheelon J, Bailey CC, Lewis IJ, et al. Thalidomide treatment for chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1991;78:23-7.
- Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Bjork H, Hoglund P. Hydroxylated metabolites of thalidomide: formation in vitro and in vivo in man. *J Pharm Pharmacol* 1998;50:1-8.
- Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Hoglund P. Intravenous formulations of the enantiomers of thalidomide: pharmacokinetic and initial pharmacodynamic characterization in humans. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:807-17.
- Bessemerly O, Pham T. Thalidomide use in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36:521-5.
- Vogelsang GB, Hess AD, Santos GW. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992; 326:1055-8.
- Koc S, Leisenring W, Flowers ME. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2000;96:3995-6.
- Arora M, Wagner JE, Davies SM. 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;7:265-73.
- Chao NJ, Parker PM, Niland JC. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-vs-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996;2:86-92.
- Cole CH, Rogers PC, Pritchard S, Phillips G, Chan KW. Thalidomide in the management of chronic graft-versus-host disease in children following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:937-42.
- Metha P, Kedar A, Graham-Pole J, et al. Thalidomide in children undergoing bone marrow transplantation: series at a single institution and review of the literature. *Pediatrics* 1999;103:806-10.
- Rovelli A, Arrigo C, Nesi F. The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:577-81.
- Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997;336:1487-93.
- Revuz J, Guillaume JC, Janier M, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990;126:923-7.
- Ordi-Ros J, Cortes F, Cucurull E, et al. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *J Rheumatol* 2000;27:1429-33.
- Knop J, Bonsmann G, Happle R, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1983;108:461-6.
- Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:487-93.
- Kone-Paut I, Yurdakul S, Sultan AB, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998;132:721-5.
- Tabata M, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Intestinal Behçet's disease: a case report and review of Japanese reports in children. *JPGN* 1999;29:477-81.
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-50.
- Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001;40:933-8.
- Terrin G, Borrelli O, Di Nardo G, et al. A child with aphthae and diarrhoea. *Lancet* 2002;359:316.
- Marchetti F, Trevisiol C, Ventura A. Intestinal involvement in children with Behçet's disease. *Lancet* 2002;359:2115.
- 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;17:135-9.
- Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumor necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002;50:196-200.
- Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:1278-87.
- Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, et al. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999;117:1271-7.
- Sabate JM, Villarejo J, Lemann M. An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1117-24.
- Kane S, Stone LJ, Ehrenpreis E. Thalidomide as "salvage" therapy for patients with delayed hypersensitivity response to infliximab: a case series. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:149-50.
- Facchini S, Candusso M, Martellosi S, et al. Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. *JPGN* 2001;32:178-81.
- Marchetti F, Barbi E, Martellosi S, Ventura A. Use of thalidomide in patients with Crohn's disease. *BMJ* 2002. Rapid response 18 december 2002.
- Marchetti F, Martellosi S, Ventura A. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:1982-4.
- Gutierrez-Rodriguez O, Starusta-Bacal P, Gutierrez-Montes O. Treatment of refractory rheumatoid arthritis: the thalidomide experience. *J Rheumatol* 1989;16:158-63.
- Stambe C, Wicks IP. TNF-alpha and response of treatment-resistant adult-onset Still's disease to thalidomide. *Lancet* 1998;352:544-5.
- Lehman TJ, Striegel KH, Onel KB. Thalidomide therapy for recalcitrant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 2002;140:125-7.
- Huang F, Gu J, Zhao W. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:249-54.
- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
- Asli B, Wechsler B, Lemaitre C. Inhibition of tumor necrosis factor alpha and ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2003;348:359-61.
- Drenth JP, Vonk AG, Simon A, et al. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:1221-6.
- Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-9.
- Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P, et al. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1020-6.
- Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garin S, et al. Thalidomide neuropathy incidence and clinico-electrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994;130:66-9.
- Harland CC, Steventon GB, Marsden JR. Thalidomide-induced neuropathy and genetic differences in drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;49:1-6.
- Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, et al. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002;59(12):1872-5.