Talidomide: review sull'impiego nelle patologie infiammatorie e neoplastiche

Data 09 maggio 2007
Categoria scienze_varie

Sono numerose le possibilità di impiego per la Talidomide in pazienti con varie patologie infiammatorie e neoplastiche, ma sono ancora necessari ulteriori studi prospettici randomizzati per stabilire il miglior regime terapeutico nelle varie patologie.

Cennistorici
La Talidomide è stata introdotta in commercio nel 1956 nella Germania dell'Est come potente ed apparentemente sicuro sedativo ipnotico non-barbiturico. Gli esperimenti sugli animali avevano infatti mostrato che la Talidomide si differenziava dagli altri ipnotici per la sua bassa tossicità acuta. Divenne così molto popolare in Europa ed in Canada tanto che nel 1960 nella sola Germania ne furono vendute oltre 14 tonnellate ed il farmaco poteva essere acquistato anche senza ricetta medica. In seguito fu anche estesamente impiegato nel trattamento della nausea mattutina della gravidanza. Peraltro negli Stati Uniti, la FDA non approvò l'uso clinico della Talidomide per l'insorgenza di tremori alle mani ed ai piedi in pazienti che ne facevano uso per un lungo periodo.
Nel 1961 due ricercatori Mc Bride e Lenz, lavorando separatamente, scoprirono un legame tra il consumo di questo farmaco e la nascita di neonati focomelici. (3-4) Da allora in tutto il mondo circa 10.000 malformazioni fetali sono state imputate al consumo di Talidomide ed il farmaco fu ritirato dal commercio in Europa e nel Canada.
Ma nel 1965 gli inaspettati effetti positivi della Talidomide sui dolorosi noduli sottocutanei della lebbra hanno riaperto le ricerche su questa molecola. (5). Dopo diversi studi placebo-controllo nel 1997 la FDA ha concesso l'autorizzazione all'uso della Talidomide nel trattamento dell'eritema nodoso della lebbra. Questo ha stimolato nuove ricerche in altre malattie infiammatorie, autoimmuni e neoplastiche.

Farmacocinetica
La Talidomide è una mistura racemica degli isomeri S- e R+; la solubiltà in acqua è scarsa per la sua struttura lipofilica. La biodisponibilità dipende dalla dose, dalla contemporanea assunzione di cibo e dalle patologia concomitanti, quali il malassorbimento. Le basse dosi (100 mg) sono assorbite velocemente nel tratto gastroenterico con un picco plasmatico tra le due e le quattro ore ed una emivita tra le 3 e le 14 ore. (6) La Talidomide non è significativamente metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450, quindi non ci sono significative interazioni con i farmaci metabolizzati da tale sistema. (7) Nell'uomo il 40% del farmaco assunto per via orale è escreto nelle urine in forma di prodotti di idrolisi, mentre solo l'1% vi si ritrova non metabolizzata. (8). Non ci sono dati sull'effetto dell'insufficenza renale ed epatica sulla clearance della Talidomide.

Meccanismo di azione ed effetti collaterali
Il meccanismo di azione, ancora non del tutto chiarito, consiste nell'inibizione della sintesi delle citochine, di effetti immunomodulatori e sulla neoangiogenesi. (9)
L'effetto più importante della Talidomide è l'inibizione dell'azione del TNF-alfa; con diversi meccanismi. (10) Sono state dimostrate una accelerata degradazione dell'RNAm del TNF-alfa; come pure il legame con la alfa1-glicoproteina acida che possiede attività anti-TNF-alfa; Oltre a questo la Talidomide sembra in grado di bloccare l'attività dell NF-kB, fattore di trascrizione coinvolto nella risposta immune e nella crescita cellulare. La Talidomide è inoltre in grado di bloccare la produzione dell'IL6 e dell'IL12 da parte di linfomonociti isolati mentre sembra stimolare la sintesi di IL2.
La Talidomide è in grado inoltre di indurre una riduzione dei T-linfociti CD4 positivi circolanti, di shiftare la risposta dei T helper da Th1 a Th2 e di inibire la chemiotassi dei granulociti neutrofili; possiede infine una spiccata attività anti-angiogenica perché inibisce i fattori di crescita endoteliali vascolari (VEGF) e fibroblastici (bFGF) (11).
La Talidomide puo' essere responsabile di effetti collaterali importanti, quali una neuropatia periferica reversibile e dose dipendente, oltre ai ben noti effetti teratogeni fetali. Sono anche frequenti stipsi e sonnolenza mentre più raramente sono state descritte trombosi venose profonde.

Applicazionicliniche
Considerati i numerosi effetti farmacologici della talidomide non sorprende come questo farmaco sia stato impiegato in numerose condizioni patologiche infiammatorie, autoimmunitarie e neoplastiche:

Malattieinfiammatorie

Eritema nodoso della lebbra
Malattia di Behcet
Morbo di Crohn
Artitereumatoide
Sarcoidosi
Ulcere muco-cutanee dell'AIDS
Lupus eritematoso sistemico

Neoplasieematologiche

Mielomamultiplo
Plasmocitoma
Linfoma a basso grado

Neoplasie non ematologiche

Glioma
Sarcoma di Kaposi
Carcinomarenale
Carcinomaprostatico
Melanomamaligno

I risultati più incoraggianti sono stati ottenuti nell'eritema nodoso della lebbra dove due studi controllati in cieco hanno mostrato una maggior efficacia della Talidomide alla dose di 100 mg al giorno, rispetto all'aspirina, ed hanno anche suggerito la possibilità di ridurre la dose di steroide in terapia di combinazione (12).
Oltre all'eritema nodoso buoni risultati sono stati ottenuti nella malattia di Bechet , nel morbo di Crohn, nella sarcoidosi, nelle ulcere muco-cutanee dell'AIDS mentre risultati meno brillanti sono stati riportati nell'artrite reumatoide (AR) e nelle manifestazioni cutanee del LES.(13)
Risultati ancora più interessanti sono stati ottenuti nel trattamento delle malignità ematologiche: il gruppo di Barlogies (14) ha riportato un impressionante percentuale di risposte in pazienti con mieloma multiplo nei quali il trapianto di cellule staminali autologhe era fallito. Altri gruppi hanno confermato questi dati e la Talidomide è ora comunemente utilizzata in combinazione con il desametazone ed i chemoterapici anche nella terapia dei linfomi a basso grado di malignità(15).
Nelle neoplasie non ematologiche mi piace segnalare alcuni studi in fase II che hanno impiegato alte dosi di Talidomide (200-1200 mg) nel carcinoma renale metastatico; l'alta dose impiegata ha provocato una altissima percentuale di neuropatia periferica e questo ha sconsigliato ulteriori tentativi con dosi così alte (16). Uno studio randomizzato in fase II ha dimostrato come 200 mg di Talidomide sono efficaci nel ridurre significativamente il PSA in un certo numero di pazienti con tumore della prostata non rispondente alla terapia ormonale (13) .
La Talidomide è inoltre utilizzata in numerosi studi in fase II per la terapia degli epatomi (17), dei tumori neuroendocrini (18) e del mesotelioma (19) ; è somministrata in associazione all'irinotecano nella terapia del cancro del colon e si è dimostrata efficace nel ridurre la diarrea indotta da tale terapia (20)

Prospettivefuture
Ci sono quindi numerose possibilità di impiego per la Talidomide in pazienti con varie patologie infiammatorie e neoplastiche ma sono ancora necessari ulteriori studi prospettici randomizzati per stabilire il miglior regime terapeutico nelle varie patologie. Nell'uremico cronico la Talidomide è stata unicamente impiegata nel trattamento del prurito non rispondente alle altre terapie con una risposta positiva in oltre il 50% dei pazienti (21). Alcuni aspetti del meccanismo di azione di questa molecola la rendono veramente interessante nel trattamento della malattia cronica infiammatoria del dializzato e sorprende come non siano ancora stati progettati trials clinici a questo scopo. Analoghi della Talidomide, come il CC-5013, con ridotta tossicità sono attualmente in fase I di sperimentazione (13).

Vincenzo Panichi, Sabrina Paoletti.
Dipartimento Medicina Interna, Sezione di Nefrologia, Università di Pisa

Bibliografia
1) W.G. McBride. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961, II, 1358 Case report.
2) W. Lenz. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961, I, 45 Case report.
3) J. Sheskin. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther. 1965; 6: 303–306. .
4) S.K. Teo, W.A. Colburn and S.D. Thomas, Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol. 1999; 39: 1162–1168.
5) K. Teo, P.J. Sabourin, K. O'Brien et al., Metabolism of thalidomide in human microsomes, cloned human cytochrome P-450 isozymes, and Hansen's disease patients. J Biochem Mol Toxicol. 2000; 14: 140–147.
6) H. Schumacher, R.L. Smith and R.T. Williams, The metabolism of thalidomide: The fate of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species. Br J Pharmacol. 1965; 25: pp. 338–351
7) JR Amato. Thalidomide: an antineoplastic agent. Curr Oncol Rep 2002; 4:56-62.
8) E.P. Sampaio, E.N. Sarno, R. Galilly et al., Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor – alfa production by stimulated human monocytes. J Exp Med 1991; 173: 699–703.
9) T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth et al., Enantiomers of thalidomide: Blood distribution and the influence of serum albumin on chiral inversion and hydrolysis. Chirality 1998; 10: 223–228.
10) J. Sheskin. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther. 1965; 6: 303–306.
11) R, Von Moos, R Stolz, T,Cerny, S Gillesen. Thalidomide: from tragedy to promise. Swiss Med Wkly. 2003; 133: 77-87.
12) B. Barlogie, R. Desikan, P. Eddlemon 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: 492–494.
13) C. Strupp, U. Germing, M. Aivado et al., Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. Leukemia 2002; 16: 1–6.
14) T. Eisen, C. Boshoff, I. Mak 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.

15) Lin AY, Brophy N, Fisher GA, So S, Biggs C, Yock T, et al. Phase II study of thalidomide in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21, 2:p 97b, Abstract 2002, 38th Annual Meeting, May 18–21 2002, Orlando Florida. 96
16) Xu Y, Ellison C, Martin E, Young D, Campbell J, Vinci L, et al. A phase II study of thalidomide in metastatic neuroendocrine tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21, 2:p 30b, Abstract 1931, 38th Annual Meeting, May 18–21 2002, Orlando FL.
17) Howe M. Thalidomide for treatment of mesothelioma. Lancet Oncol 2001;2:253.
18) Govindarajan R, Heaton KM, Broadwater R, Zeitlin A, Lang NP, Hauer-Jensen M. Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan. Lancet 2000;356:566–7.
19) S.R. Silva, P.C. Viana, N.V. Lugon, M Hoette, F Ruzany, J.R Lugon. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. Nephron 1994; 97:270-273.