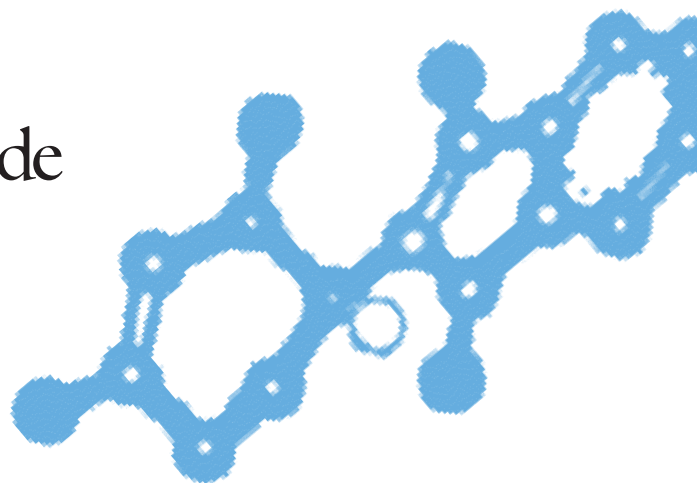


# Il Libro Italiano della Talidomide





## Talidomide: il passato, il futuro

Da un nome che evoca sofferenza arrivano speranze per nuove cure

SABRINA SMERRIERI, MAURO BOLDRINI

GIORNALISTI SCIENTIFICI  
AGENZIA INTERMEDIA

Quarant'anni fa, lo shock fu enorme: un farmaco largamente utilizzato contro l'ansia, la talidomide, era il riconosciuto colpevole delle spaventose deformità che avevano colpito, in quegli anni, migliaia di neonati. Erano venuti al mondo senza braccia o gambe, talvolta con le mani e i piedi direttamente attaccati alle spalle e alle anche.

Questo orrore si era verificato perché il farmaco – assunto dalle mamme durante la gravidanza – aveva bloccato il loro normale sviluppo. Quel farmaco era stato introdotto sul mercato tedesco da un'industria farmaceutica – la Chemie Grunenthal – che ne assicurava l'assoluta innocuità. Anche dopo aver appreso che provocava terribili effetti teratogeni.

La stessa azienda aveva curato la diffusione della talidomide in altri Paesi, disseminando così in ogni parte del mondo la sventura dei bambini e la disperazione delle famiglie. Una stima prudente del numero di vittime della talidomide indica in circa 10.000 i casi di gravissime deformità.

La catastrofe avrebbe potuto continuare se alcuni medici e avvocati non l'avessero portata alla luce, dimostrando il legame tra le deformazioni dei bambini e l'uso del farmaco da parte delle madri durante la gestazione.

E si incominciò a denunciare le responsabilità. A questi medici – e alla stampa che se ne interessò, divulgando la terribile ipotesi, confermata poi dalle indagini – si deve la scoperta di una tragedia. L'uso del farmaco fu sospeso, ma le migliaia di vittime e le loro famiglie erano gravate da insormontabili problemi. Due medici svedesi, Henning

Sjostrom e Robert Nilsson iniziarono a battersi per ottenere un indennizzo alle vittime della talidomide. La ferita, a distanza di decenni, rimane aperta: tutti, anche chi non si occupa di medicina, ricordano il nome di un farmaco evocatore di terribili sofferenze. Molti anni dopo si scoprì cosa era successo: tutte le specie di mammiferi su cui era allora obbligatorio verificare eventuali effetti malformativi dei farmaci non sono sensibili alla talidomide. Così i test sulla teratogenicità risultarono negativi e ne fu autorizzato l'uso alle donne in gravidanza.

Dopo le ondate di focomelia, furono fatte le opportune ricerche e si scoprì che i feti di coniglio hanno la stessa vulnerabilità umana. E da allora il coniglio figura tra gli animali su cui si testano i possibili effetti malformativi per l'autorizzazione alla messa in commercio di un nuovo farmaco.

Da questa tragedia mai dimenticata rinasce ora una piccola speranza: il farmaco può, se utilizzato da mani esperte e in casi superselezionati, con un attento protocollo di controllo del rischio, salvare pazienti. Questo non deve essere letto come un riscatto morale dal suo terribile passato, ma come la possibilità ora attentamente valutata da tutta la comunità scientifica, di un suo efficace utilizzo in malattie di nicchia dove altre molecole hanno fallito.

Da questa speranza, lentamente, giungono dal mondo scientifico conferme che negli ultimi anni stanno diventando sempre più forti. Ora è certo che la talidomide funziona in alcuni tumori del sangue, come il mieloma multiplo, in particolari malattie dermatologiche, in oncologia e nell'Aids.

Non sarà mai un farmaco utilizzabile su larga scala e certamente per l'uso iniziale – come antiansia e antidolorifico – non sarà impiegato mai più. Ma può ancora dare qualcosa, come testimoniano i capitoli di questo Libro Italiano della Talidomide, in cui illustri esperti di diverse branche della medicina descrivono l'uso attuale della molecola.

All'epoca della prima commercializzazione della talidomide, all'inizio degli anni '60, la dr.ssa Frances O. Kelsey, un funzionario della Food and Drug Administration, risparmiò agli Stati Uniti la più grande tragedia del XX secolo legata all'impiego dei farmaci. Grazie alla sua straordinaria diligenza la Kelsey, che stava indagando sulle possibili complicità

di natura neuropatica dell'uso cronico del farmaco, ritardò l'approvazione locale della talidomide.

A distanza di decenni, la dr.ssa Kelsey è diventata un'eroina negli Stati Uniti e l'FDA ha fatto della sua difesa contro la talidomide una vera e propria “bandiera” della capacità di tutelare la salute dei cittadini americani dagli effetti dei farmaci ancora sperimentali. Nella seconda metà degli anni '90, la stessa FDA ha approvato l'introduzione della talidomide negli Usa subordinandola ad un programma di Risk Management; a dimostrazione che, per l'ente federale, solo un programma di controllo del rischio può costituire l'unica modalità di accesso regolamentato al farmaco per garantirne un impiego in totale sicurezza.

E proprio negli Stati Uniti è stata individuata, alcuni anni fa, l'azione anticancro della talidomide. La sua somministrazione in pazienti incurabili aveva ottenuto ottimi risultati che erano già stati resi noti alla Food and Drug Administration. La sperimentazione clinica italiana, condotta all'Università di Torino, è avvenuta su malati non gravi. E la somministrazione della talidomide, associata ad altri chemioterapici, ha prodotto risultati migliori del miglior trattamento ora utilizzato, il trapianto di midollo. Su 100 pazienti con mieloma multiplo in fase ancora non grave sottoposti alla nuova terapia per un anno, il 50 per cento ha presentato una remissione di questo tumore del sangue praticamente completa. Miglioramenti sensibili sono stati ottenuti nel 20 per cento dei pazienti con mieloma multiplo in fase molto avanzata. Oggi i clinici italiani di diverse specialità hanno ripreso a utilizzarlo.

Gli effetti teratogeni ormai sono una certezza, non possono più essere considerati come un rischio: la classe medica ora lo sa, conosce perfettamente il rapporto rischio/beneficio. Può scegliere se e come utilizzare talidomide. E un adeguato sistema di monitoraggio permette ora di utilizzare il farmaco in casi per i quali rappresenta, talvolta, un'ultima speranza.



# Nuovi impieghi della talidomide in sicurezza

GIAMPIERO CAROSI

DIRETTORE DELLA CATTEDRA DI MALATTIE INFETTIVE  
E TROPICALI DI BRESCIA  
MEMBRO DELLA COMMISSIONE TECNICO-SCIENTIFICA  
DELL'AGENZIA DEL FARMACO (AIFA)

Quando mi è stato chiesto di partecipare, con un capitolo, alla stesura del “Libro Italiano della Talidomide”, ho subito pensato che l’invito fosse legato alla mia esperienza di infettivologo e tropicalista. Questa, infatti, ben si sposava con alcuni impieghi della talidomide, in particolare all’utilizzo della molecola nella lebbra, un tema ancor oggi di grande attualità per l’Organizzazione Mondiale della Sanità, alle prese con una classificazione dibattuta delle diverse opzioni terapeutiche disponibili per la cura di questa malattia tuttora diffusa in numerosi Paesi in via di sviluppo.

In questi ambiti, la talidomide fatica ad assumere il ruolo che le spetterebbe per efficacia terapeutica data l’impossibilità di controllare i potenziali effetti teratogenici del farmaco in popolazioni dove il controllo demografico è estremamente difficile. Il rischio tuttavia nei Paesi dell’Occidente industrializzato può essere affrontato e il problema – ove se ne ravvisi la reale utilità – può essere risolto.

Sulla scia di queste considerazioni, per questa prefazione avevo anche pensato a un titolo che mi appariva inizialmente adeguato, quasi obbligato: “Il ritorno della talidomide”.

Sono convinto inoltre che l’attualità della talidomide sia da riferirsi ad altri aspetti, certamente meno scontati per l’opinione pubblica ma anche per la classe medica, e vorrei evidenziarne almeno due, entrambi assai rilevanti per l’interesse che suscitano nella nostra realtà sanitaria e sociale.

In primo luogo, come leggerete dalle diverse esperienze riportate dagli Autori di questo libro, non possiamo parlare in termini di un “ritorno” della talidomide, per il semplice fatto che questa non è mai del tutto scomparsa, neanche negli anni immediatamente seguenti al suo ritiro.

Siamo stati proprio noi infettivologi a dare nuovo impulso all’impiego del farmaco (e quindi anche a tutto il corollario connesso di studi per approfondirne meccanismi d’azione e potenzialità d’impiego) quando negli anni ’90 abbiamo iniziato ad impiegarlo per la terapia sintomatica di alcune complicanze dei pazienti affetti da AIDS.

Ma è stato proprio l’invito a partecipare a questa iniziativa educativa l’occasione per cui io stesso, da infettivologo, ho potuto “toccare con mano”, in verità rimanendone stupito, di come tanti altri colleghi in campi diversi (qui di seguito spazieremo ben oltre l’Infettivologia, andando all’Ematologia, Oncologia e Dermatologia, ma potevamo anche affrontare argomenti in Pediatria e Gastroenterologia, per fare degli esempi di utilizzo) fanno sì che la gestione di questo farmaco veda coinvolta ogni giorno una nutrita schiera di specialisti e una non trascurabile popolazione di pazienti.

Ecco allora che il primo aspetto da evidenziare con forza è che oggi la talidomide è sì ancora disponibile (“ritornata”, se preferite) ma quel che più conta è che lo è in piena sicurezza, perché necessariamente accompagnata ad un sistema, dedicato e validato, di “Risk Management”.



Questo programma, volto all'annullamento del potenziale rischio teratogeno del farmaco, fu infatti realizzato proprio per noi infettivologi dall'FDA – USA – nel '98, quando la nostra esigenza era allora di curare i malati di AIDS (anche) con quella stessa talidomide da cui negli anni '60 gli Stati Uniti si erano salvati dalla tragedia mondiale delle migliaia di casi di focomelia perché mai autorizzata ed introdotta in commercio proprio grazie all'intervento di solerti funzionari dell'FDA.

In sintesi, se proprio su quel farmaco, ormai divenuto una “bandiera”, l'FDA iniziò a costruire la propria immagine a tutela dei cittadini americani, il programma di Risk Management ha rappresentato la nuova sua risposta, adeguata per tempi e standard di sicurezza, per consentirne un diverso impiego ed un accesso sicuro. Dall'esordio alla fine degli anni '90, negli Stati Uniti, il Risk Management Programme per talidomide è oggi disponibile anche in Europa e in Italia, per tutelare gli utilizzatori e perché mai più si ripeta anche un solo contatto tra gli effetti teratogenici del farmaco e una donna potenzialmente in gravidanza.

Ma veniamo ora al secondo aspetto, forse il meno scontato, il più inatteso almeno per noi medici, il problema dell'assicurabilità. Se vi è un argomento su cui tutti noi medici siamo concordi è che le norme del codice italiano assegnano inequivocabilmente al medico (e solo al medico) la responsabilità sia civile che penale legata alle conseguenze dell'impiego di un farmaco ancora non autorizzato su di un paziente. Ecco allora che tutti i medici che utilizzano la talidomide facendo riferimento alle tutele assicurative degli organismi o enti in cui operano (Ospedali, Università, Asl o altro) devono tenere ben presente che sono pienamente responsabili per l'impiego del farmaco e, al tempo stesso, privi di una specifica copertura assicurativa.

Che fare allora? Non impiegare più la talidomide? Non credo sia eticamente possibile: proprio oggi la sua efficacia terapeutica è sempre meglio documentata e cresce, in parallelo, la domanda del farmaco da parte di singoli individui o di organizzazioni di pazienti (un esempio su tutti: la “Multiple Myeloma Foundation” ha inserito la talidomide nei protocolli ufficiali raccomandati a pazienti di tutto il mondo sottolineandone il guadagno in sopravvivenza da 3 mesi a 3 anni nei soggetti refrattari e/o recidivanti alle pregresse terapie).

Non abbiamo alternative. Per venire incontro alle nostre giuste esigenze di tutela assicurativa in qualità di medici prescrittori l’unico approccio possibile all’impiego di talidomide è oggi l’adozione dei programmi dedicati di “Risk Management”, una vera e propria necessità che sta diffondendosi progressivamente su tutti quei farmaci a “rischio certo”: ne sono esempi recenti i programmi “iPLEDGE”, “T.A.P.”, “Rev-Assist” (rispettivamente per Roaccutan, Tracleer e Revlimid, tutti approvati o in approvazione da parte dell’FDA). Con buona probabilità molti altri ne seguiranno, in base al principio che i programmi osservazionali volti ad un controllo prospettico ed alla prevenzione degli effetti potenzialmente nocivi dell’impiego dei farmaci, in particolare per quelli che impongono una più forte necessità di monitoraggio, debbano affiancarsi ed integrare l’efficacia degli ormai collaudati protocolli di Farmacosorveglianza.

Del tutto recentemente anche in Italia (novembre ’05) la Gazzetta Ufficiale ha pubblicato le modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione dei farmaci a base di isotretionina nell’ambito di uno specifico Programma di prevenzione del rischio teratogeno.

L’Agenzia del Farmaco si è già occupata attivamente e tornerà specificamente ad occuparsi anche di talidomide con l’obiettivo in primo luogo di assicurare un accesso regolamentato e sicuro del farmaco, ma anche di aiutare medici, farmacisti, gli stessi pazienti e le loro famiglie, quindi tutti i protagonisti coinvolti nella gestione della terapia, ad operare in sicurezza e piena consapevolezza.



# Breve storia della talidomide in Italia: aspetti normativi e regolatori

LUIGI GIULIANI  
DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO  
DI FARMACIA CLINICA E FARMACOLOGIA  
AZIENDA OSPEDALIERA  
MAGGIORE DELLA CARITÀ - NOVARA

Alla fine degli anni '50 la talidomide fu introdotta in Europa, in Canada ed in Australia come sedativo-ipnotico dalla ditta Grunenthal di Stolberg, nell'allora Germania Ovest.

Nel 1962 venne ritirata dal commercio allorché ne furono dimostrate le proprietà teratogeniche e, in particolare, la capacità di causare focomelia.

Si calcola che siano ancora viventi in Europa circa 15.000 vittime della talidomide, mentre il numero degli aborti e dei nati morti non è mai stato definitivamente quantificato.

In realtà l'uso della talidomide non è mai del tutto cessato anche negli anni immediatamente successivi al suo ritiro formale: le prime segnalazioni ufficiali di un suo nuovo impiego terapeutico riguardano le ricerche condotte da Sheskin in Israele (1965) per il trattamento di alcune forme dermatologiche della lebbra, sino ad arrivare agli anni '90, quando il farmaco viene impiegato negli Stati Uniti per il trattamento di alcune complicanze ulcerative del cavo orale nei pazienti HIV positivi.

Quest'ultimo impiego ha, di fatto, avviato il processo che ha portato nel 1998 l'FDA ad autorizzare l'impiego della talidomide (Thalomid), assegnandone la licenza per la distribuzione alla ditta Celgene, introducendo, contestualmente, l'obbligo di un sistema di Risk Management denominato "S.T.E.P.S." (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) per i medici prescrittori, i farmacisti che dispensano il farmaco ed i pazienti in trattamento.

In questo modo l'FDA ha reintrodotta formalmente il farmaco negli Stati Uniti, ma con una duplice innovazione per aumentarne la sicurezza: l'adozione obbligatoria di un sistema di Risk Management (specificamente disegnato dalla stessa FDA per la talidomide) e l'affidamento dell'implementazione e della gestione del sistema alla stessa ditta titolare della licenza.

Si trattava di un chiaro esempio di "outsourcing", ispirato dalla considerazione che il titolare della distribuzione del farmaco ha un diretto interesse a realizzare con la massima attenzione ed accuratezza quanto previsto nei sistemi e nelle diverse procedure del programma di Risk Management, essendo oggetto di continui controlli diretti e specifici dell'FDA che, in caso di inosservanza o inadeguatezza, possono comportare la revoca della licenza.

Ad oggi risultano trattati con Thalomid negli Stati Uniti oltre 100.000 pazienti e, grazie all'adozione dello "S.T.E.P.S." sui pazienti in trattamento e relativi partners, non si è mai verificato alcun contatto tra una donna potenzialmente fertile e la talidomide in assenza delle più opportune misure di prevenzione della gravidanza, sensibilizzazione al rischio potenziale ed "educational".

Il farmaco ha potuto così essere utilizzato e sperimentato anche nel trattamento di numerose forme di neoplasie, siano esse tumori solidi o di natura ematologica: in particolare, lo studio si è concentrato nel trattamento dei pazienti con diagnosi di mieloma multiplo sia in monoterapia (Barlogie et al 2001; Barlogie et al 2002; Cavenagh 2003) che in combinazione con desametasone (Rajkumar et al 2001; Weber et al 1999) o con altri chemioterapici (Kropff et al 2000; Moehler et al 2000; Dimopoulos et al 2001). Oggi le “linee guida” pubblicate sul “British Journal of Haematology” raccomandano definitivamente la talidomide nella terapia del mieloma multiplo recidivante e/o refrattario (Cavenagh et al, per il BCSH e UK Mieloma Forum, 2003).

La talidomide ha manifestato significativi effetti collaterali (in particolare eventi tromboembolici e neuropatia periferica), ma è risultata, in generale, ben tollerata nella maggior parte dei pazienti (Cavenagh et al, per il BCSH e UK Mieloma Forum, 2003).

Il potenziale teratogeno rimane, tuttavia, il più pericoloso “evento avverso” ed ogni sforzo deve essere comunque assicurato affinché il paziente sia pienamente consapevole di tale possibilità e la terapia non sia intrapresa in donne a rischio di gravidanza.

In particolare per queste ultime, le linee guida pubblicate sul “British Journal of Haematology” prescrivono la necessità di ricorrere simultaneamente ad almeno due metodi di contraccezione oltre che a regolari test di gravidanza (Cavenagh et al per il BCSH e UK Mieloma Forum, 2003).

Da sottolineare inoltre, che, poiché la dose teratogena del farmaco non è mai stata determinata in modo definitivo, l’impiego di metodi di contraccezione di barriera deve essere adottato anche da pazienti di sesso maschile in trattamento con talidomide qualora la partner sia in età fertile, data la possibilità di determinare il farmaco nel liquido spermatico (Lutwark-Mann et al 1967).

Purtroppo, la continua pericolosità del farmaco è ancora oggi evidenziata da recenti pubblicazioni relative alla segnalazione di nascite di “focomelici di seconda generazione” in Paesi (quali il Brasile) ove la talidomide è distribuita ancora senza le opportune misure di controllo.

## La talidomide in Europa ed in Italia oggi

A differenza degli Stati Uniti, dove dal 1998 risulta come farmaco registrato e di altri Paesi, come l'Australia e la Turchia, in Europa, a tutt'oggi, la talidomide non è stata approvata dall'EMA in alcuna indicazione.

Tuttavia anche in Europa l'impiego della talidomide non si è mai di fatto completamente arrestato, pur mancando, per ovvie ragioni, dati ufficiali a proposito dell'effettivo consumo.

Nel corso degli scorsi anni, una tra le principali fonti di approvvigionamento del farmaco è risultata, paradossalmente, la stessa Grunenthal, produttrice del farmaco negli anni '60, che ha continuato a distribuire gratuitamente i quantitativi residui di talidomide a medici, farmacisti e, talvolta, anche direttamente a pazienti che ne facevano richiesta motivata: dati provenienti dalla stessa Grunenthal indicano che l'azienda ha distribuito in tutta Europa nel periodo dal 1998 al 2002 oltre 15 milioni di compresse di talidomide da 100 mg.

Il farmaco distribuito dalla Grunenthal conteneva il principio attivo sintetizzato alla fine degli anni '50, quando ancora le norme di "GMP" (Good Manufacturing Practice) non erano state definite, dato che dopo il ritiro del farmaco il principio attivo non è mai più stato prodotto per l'avvenuto ritiro delle licenze non solo di distribuzione ma anche di sintesi e produzione.

Alla Grunenthal si sono nel tempo affiancati altri fornitori di talidomide: Lipomed (CH), Penn (UK), Durbin (UK) ed altri ancora. Molti di essi (a partire dalla stessa Grunenthal) hanno però sospeso la distribuzione del farmaco (gratuita o dietro normale transazione commerciale) allorché, dal maggio 2003, si è resa anche in Europa disponibile Thalidomide Pharmion, ovvero una talidomide prodotta secondo gli standard di "GMP" (Good Manufacturing Practice) e con la disponibilità di un sistema di Risk Management, denominato "P.R.M.P.", in tutto simile a quello messo a punto dall'FDA negli Stati Uniti.

Pharmion aveva infatti acquisito dalla Celgene i diritti ed i brevetti per la distribuzione di Thalomid, sotto il nome commerciale di Thalidomide Pharmion, oltre che per l'impiego del sistema di Risk Management "S.T.E.P.S." (con la denominazione di "P.R.M.P.").

L'Italia, pur colpita negli anni '60, al pari del resto d'Europa, dalla tragedia della talidomide (furono dieci i farmaci a base di talidomide distribuiti da diverse ditte che acquisirono la licenza dalla Grunenthal), non ha mai programmato né un censimento né un registro delle vittime del farmaco e, unico tra i Paesi occidentali,

non ha mai riconosciuto alcun risarcimento specifico ai nascituri esposti al farmaco ed ai suoi effetti teratogenetici.

Recentemente, nel luglio del 2004, si è costituita a Padova la prima Associazione delle vittime della talidomide in Italia (T.A.I. - Thalidomidici Italiani Onlus - [www.thalidomidicionlus.it](http://www.thalidomidicionlus.it)), mentre in tutti i Paesi colpiti dal più grave disastro di sempre legato alla terapia farmacologica, l'associazionismo tra le vittime del farmaco risulta essere attivo da decenni, costituendo, tra l'altro, anche un valido interlocutore per le locali agenzie e autorità sanitarie.

I clinici italiani hanno contribuito in questi anni in modo significativo ad allargare le conoscenze sull'impiego del farmaco, tanto che i risultati di studi clinici nazionali effettuati su importanti casistiche sono stati pubblicati dalle principali riviste scientifiche specialistiche internazionali (Palumbo A. & Boccadoro M.: *Blood* '01; Tosi P. & Cavo M.: *Blood* '01; Vacca A. & Dammacco F.: *British Journal of Haematology* '94).

Il principale fornitore di talidomide risultava sempre essere la Grunenthal, con una importazione di farmaco in Italia, nel periodo 1998-2002, stimato in oltre 3,5 milioni di compresse da 100 mg (fonte: Grunenthal). Contemporaneamente si è diffusa anche nel nostro Paese l'importazione da parte di numerosi distributori, per lo più con sede in Svizzera, di talidomide dall'Inghilterra, dalla stessa Svizzera o da altri Paesi, ma sempre senza l'adozione di alcun sistema di Risk Management.

Nel 2003 una stima effettuata dal "GISMM" (Gruppo Italiano di Studio del Mieloma Multiplo) valutava l'impiego del farmaco in circa 2.400 pazienti, considerando la sola diagnosi di mieloma multiplo recidivante o resistente ad altre terapie.

Tuttavia in Italia una valutazione attendibile del consumo effettivo del farmaco, nel mieloma multiplo e in altre patologie, non è effettuabile anche per la contemporanea presenza, fenomeno quasi unico in Europa, di un'altra fonte di talidomide, derivante da un diffuso ricorso all'impiego del farmaco come galenico. Queste preparazioni, allestite da farmacie ospedaliere e da farmacie aperte al pubblico, da sempre, per ovvie ragioni, sfuggono ad ogni procedura di importazione e, quindi, alla possibilità di quantificazione e di controllo.



## Importazione e preparazione galenica della talidomide in Italia

Per l'importazione da un Paese estero di preparati a base di talidomide valgono i requisiti e le procedure definite nel D.M. dell'11.2.97, riguardante le modalità di importazione dei farmaci non ancora autorizzati in Italia.

Alcuni aggiornamenti successivi di questo decreto hanno specificamente riguardato la talidomide.

Nell'ambito della sopracitata indagine "GISMM" del 2003, fu richiesto un parere all'Ufficio V° del Ministero della Salute, allora competente per la regolamentazione dell'import/export di farmaci nel nostro Paese: la risposta scritta assimilava la talidomide alla categoria del medicinale *"... non autorizzato al commercio nel territorio nazionale, ove l'utilizzo dello stesso non rientri nell'ambito di uno studio clinico autorizzato (la cui fornitura) non è consentita se non per il trattamento di determinati pazienti, ma solo nei termini previsti dal D.L.vo 178/91 e successive modifiche e precisamente: (omissis) art. 25 c.7 lettera b) secondo le modalità stabilite dal decreto ministeriale 11 febbraio 1997, modificato dalla Legge 21 dicembre 1999, n. 526 che demanda al medico curante la facoltà di acquistare all'estero il farmaco non disponibile sul mercato nazionale."*

Analizzando il sopracitato decreto ministeriale dell'11 febbraio 1997, si evidenzia come il campo di applicazione in questione sia riferito (art. 1) *"ai farmaci non autorizzati all'immissione al commercio sul nostro territorio nazionale ma posti regolarmente in vendita in Paesi esteri"* ove invece tale farmaco (art. 2) *"risulta regolarmente autorizzato"* e inoltre (art. 2, punto c) il titolare di tale AIC in Paese estero deve comparire chiaramente nella documentazione da allegare alla domanda di importazione.

Ne deriva che, ad oggi, i soli farmaci a base di talidomide con tali requisiti risultano essere: Thalidomide Pharmion e Thalomid in quanto unici titolari di AIC (rispettivamente: in Australia e altri Paesi per Pharmion, in US per Celgene).

Attualmente, però, diverse ditte commercializzano in Italia specialità medicinali a base di talidomide provenienti da fornitori che risultano essere in possesso di una "Manufacturing Licence", cioè di un'autorizzazione a produrre il medicinale, ma privi dell'autorizzazione a distribuirlo ("Marketing Licence"), cioè privi dell'autorizzazione all'immissione in commercio, contrariamente a quanto richiesto dal D.M. del febbraio 1997. Nel settembre 1997 il Dipartimento per la Valutazione dei medicinali e la Farmacovigilanza con Decreto Ministeriale confermava (ribadendolo successivamente con una circolare nel 2003) i requisiti di importazione del D.M. del febbraio 1997, ma aggiungendo un elenco di patologie per cui il farmaco poteva essere importato ed impiegato.

Per quanto riguarda l'allestimento come preparato galenico della talidomide, risulta in Italia a cura di alcune farmacie ospedaliere e di diverse farmacie private aperte al pubblico.

Un'indagine condotta dall'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) nel corso del 2005 su un campione significativo di iscritti (700 partecipanti su circa 2000 oncologi rappresentati dall'Associazione) ha evidenziato come la quota di impiego della talidomide galenica risulti ammontare a circa il 45% del totale del farmaco impiegato nei pazienti trattati per problemi oncologici.

In realtà la preparazione e l'impiego dei medicinali galenici è regolato, in Italia, da diverse norme, tra cui la cosiddetta "Legge Di Bella" (N. 94 del 8/4/'98) che, all'articolo 5, definisce come illegittime le preparazioni magistrali contenenti principi attivi non presenti in almeno una delle farmacopee della U.E. o che siano stati ritirati dal commercio per motivi di sicurezza: la talidomide ricade in entrambe le situazioni di divieto.

Ad ulteriore conferma di quanto sopra, nell'aprile del 2005 la Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici ha ribadito, in una comunicazione ufficiale, che *"il principio attivo talidomide, ai sensi del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, non può essere oggetto di preparazione galenica"*.

## I sistemi di Risk Management

Come accennato, a partire da maggio 2003 la ditta Pharmion ha attivato la distribuzione di Thalidomide Pharmion attraverso il "PRMP" in 32 Paesi, U.E. inclusa.

Ad ottobre del 2004 Thalidomide Pharmion ha ottenuto dal T.G.A. (ente regolatorio australiano, equivalente dell'EMA e dell'FDA e con rapporti di interscambio e "mutuo riconoscimento" con entrambi gli organismi regolatori) la registrazione in Australia e in Nuova Zelanda per il trattamento dei pazienti con diagnosi di mieloma multiplo relapse/refractory oltre che con complicanze dermatologiche della lebbra. Successivamente è stata registrata con le medesime indicazioni anche in Turchia ed in Israele.

Tutte le autorizzazioni ottenute dalla Pharmion prevedono esplicitamente l'adozione del sistema di Risk Management associato "PRMP" e ne hanno ratificato l'obbligatorietà.

In Europa la distribuzione di Thalidomide Pharmion avviene secondo un programma su base nominale del singolo paziente in vigore in ciascuno Stato membro, sempre attraverso l'impiego del sistema di Risk Management "PRMP": in assenza di una presa di posizione ufficiale dell'autorità regolatoria "centrale",

ovvero dell'EMA, le autorità competenti dei singoli Paesi (UK, Germania, Spagna, Portogallo, Francia, Belgio) si sono singolarmente pronunciate a favore dell'adozione di sistemi di Risk Management da accompagnare all'impiego terapeutico della talidomide.

Attualmente in Europa, nell'impiego ad uso nominale (e nei Paesi ove il farmaco è stato già approvato), risultano ad oggi complessivamente registrati nel "data base" degli utilizzatori di Thalidomide Pharmion circa 5.000 medici, oltre 3.000 farmacie e 11.000 pazienti.

La gestione del problema del potenziale teratogenico dei farmaci (non solo quindi riferito alla talidomide) è un tema in costante progresso ed evoluzione: a titolo di esempio si segnala come, in parallelo all'impiego nella pratica clinica ormai quotidiana della talidomide, sia in corso un intenso programma internazionale di sviluppo clinico e regolatorio che già coinvolge nuovi farmaci il cui principio attivo risulta essere un derivato della molecola originale di talidomide.

Uno tra i più interessanti di questi nuovi farmaci in sviluppo clinico e registrativo risulta essere la lenalidomide (Celgene), il cui impiego può estendersi non solo al trattamento del mieloma multiplo ma anche alla variante definita come "5q" delle sindromi mielodisplastiche, un insieme di neoplasie ematologiche una volta definite con il generico termine di "anemia aplastica". Recentemente l'FDA ha annunciato l'avvio di un processo di valutazione del programma di Risk Management (denominato "RevAssist") messo a punto a tal proposito da Celgene con l'obiettivo ancora una volta di annullare il possibile rischio teratogeno associato all'impiego della lenalidomide.

Se il problema della teratogenicità non è verosimilmente ancora superato per i derivati della talidomide, l'adozione di sistemi di Risk Management è una pratica destinata a diffondersi ed affermarsi per la gestione di tutti quei farmaci ad elevato rischio potenziale associato al loro impiego.

Un recente convegno internazionale (Roma, aprile '05) che ha coinvolto un gruppo rappresentativo di farmacisti ospedalieri di diversi Paesi europei, è stato ampiamente dedicato alla valutazione dell'opportunità di adozione e del possibile impatto dei sistemi di Risk Management nell'attività ospedaliera. Al termine dei lavori, i partecipanti non solo sono risultati concordi sulla necessità di adottare uno specifico sistema di Risk Management per la distribuzione della talidomide, ma anche sul fatto che questo approccio rappresenta un vero e proprio "modello" da considerare ogni qualvolta si presenti la necessità di gestire un farmaco "ad elevata necessità di monitoraggio".

A distanza di pochi mesi dal convegno di Roma, la conferma della validità dell'indirizzo fornitoci dagli esperti li convenuti la si ritrova in pratica e nel concreto con il già citato esempio della FDA con "RevAssist" e lenalidomide, ma anche in aree terapeutiche diverse, come il recente caso (settembre '05) di obbligatorietà del sistema di Risk Management "i.Pledge" imposto dall'FDA a prescrittori e utilizzatori di Roaccutan e di tutti i farmaci "generici" contenenti acido retinoico disponibili in U.S.

Del tutto recente è la disposizione dell'A.I.F.A., Agenzia Italiana del Farmaco, di pubblicare nella Gazzetta Ufficiale (S.O. n. 179 – G.U. n. 261 del 9.11.2005) la determinazione del 28.10.2005, "Modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione di medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico ed implementazione di un programma di prevenzione del rischio teratogeno", corredata da un allegato che dettaglia il programma informativo, le modalità di gestione della terapia ed il controllo della distribuzione, ponendo contestualmente a disposizione materiali educazionali per il medico, per il farmacista e per i pazienti. I sistemi di Risk Management devono però essere considerati "dinamici". Sono infatti volti non solo ad annullare i rischi "certi" legati all'impiego dei farmaci (come nel caso del rischio teratogeno di talidomide e Roaccutan), ma anche a monitorare prospetticamente e nell'impiego terapeutico della pratica clinica quotidiana, oltre che, come è ovvio, a prevenire i rischi da farmaci la cui probabilità (e/o gravità) risulti ancora da chiarire in modo definitivo.

È il caso di farmaci quali ad esempio Tracleer (Bosentan), approvato dall'FDA per il trattamento orale dell'ipertensione polmonare primitiva (Grado III e IV WHO), con l'obbligo del ricorso ad uno specifico programma di Risk Management per la distribuzione. Anche in Europa l'EMA ha introdotto nel 2002 per questo farmaco l'obbligatorietà di un programma di sorveglianza postmarketing denominato "TRAX". Recentemente (dicembre '05) sempre l'EMA ha disposto la sospensione dell'obbligatorietà di "TRAX", in quanto oggi i dati di sicurezza così raccolti si sono dimostrati sufficienti per consentire la definizione di un reale e consistente nuovo profilo di sicurezza del farmaco.

## Thalidomide Pharmion in Italia

In Italia Thalidomide Pharmion con il programma "PRMP" è disponibile da giugno 2003: a febbraio 2005 sono stati registrati nel sistema oltre 250 medici prescrittori e sono stati trattati più di 500 pazienti.

Degli oltre 120 servizi farmaceutici che operano nel sistema, il 65% è rappresentato da farmacie interne

ospedaliera, mentre i servizi di assistenza farmaceutica territoriale delle ASL sono il 35%.

Quest'ultimo dato, unitamente alla percentuale dei pazienti approvvigionati dai servizi farmaceutici territoriali, stimata al 18,2% sul totale dei pazienti trattati, dimostra la tendenza all'impiego domiciliare del farmaco, che risulta sostanzialmente ben tollerato e maneggevole.

Dal campione italiano di pazienti trattati con Thalidomide Pharmion, possiamo evidenziare come il 48,7% dei pazienti risulti costituito da maschi adulti, il 46,6% da donne adulte e il 4,7% da pazienti pediatriche.

Tra le pazienti di sesso femminile risulta essere in età fertile il 3,4% del campione complessivo.

Come in Europa, anche in Italia la diagnosi più frequente risulta essere il mieloma multiplo (74,8%) seguita da altre affezioni ematologiche quali le mielofibrosi e la mielodisplasia (4,8%). In ordine di frequenza seguono il morbo di Chron e il lupus (sia sistemico che discoide), rispettivamente 3,3 e 1,9% del totale dei pazienti trattati. L'impiego in dermatologia incide invece per un 3,3%.

Le indicazioni d'uso della Thalidomide Pharmion in Italia sono sostanzialmente omogenee con gli altri Paesi europei, con due rilevanti differenze: l'uso nel morbo di Chron, con la relativa implicazione in termini di sicurezza, vista la cronicità delle malattie e la giovane età dei pazienti e nel trattamento dei tumori solidi (8,2% rispetto ad una media europea del 4%).

## Conclusioni

Dopo 50 anni dal suo ritiro dal commercio, la talidomide rappresenta un elemento rilevante dell'arsenale terapeutico in ematologia e in numerose altre gravi situazioni cliniche. Lo studio di questo farmaco ha aperto la strada alla ricerca dei farmaci inibitori dell'angiogenesi. La sua tossicità ed, in particolare, la teratogenicità impongono l'adozione di un programma di Risk Management per una distribuzione controllata.

L'attuale tendenza all'adozione di programmi di Risk Management come *conditio sine qua non* per l'utilizzo di farmaci ad alto rischio conferma la volontà degli enti regolatori di percorrere in modo sempre più diffuso la strada di un monitoraggio tarato sull'entità del rischio potenziale.

Un'altra volta tocca alla talidomide fare la storia.



# Un parere esperto: “talidomide e assicurabilità”

RICCARDO TACCONI  
DIRETTORE GENERALE  
DI GERLING ALLGEMEINE  
VERSICHERUNGS AG

Da anni mi occupo di argomenti legati alle assicurazioni nel settore della Sanità. Per quanto riguarda specificamente talidomide emerge un dato incontrovertibile: il potenziale teratogenico di questo farmaco non è in alcun modo “assicurabile”.

Le assicurazioni, infatti, coprono un “rischio” con oneri e modalità diverse in funzione della probabilità del rischio stesso e della gravità dell’eventuale danno conseguente. Nel caso della talidomide, trattandosi non di “rischio” di teratogenicità del farmaco ma – purtroppo – di un dato assolutamente certo, non può esserci alcuna copertura specifica.

I presupposti normativi sono molto chiari: l’oggetto di un contratto di assicurazione non può che essere il rischio dell’accadimento di un fatto dannoso, deve esserci cioè incertezza sul se, come e quando possa accadere il fatto che fa scattare l’intervento dell’assicuratore (art. 1882 c.c.).

Se il fatto dannoso è certo, manca il requisito del rischio, per cui il contratto di assicurazione è inesistente.

Le conseguenze di questa premessa, considerando il caso particolare della talidomide, sono inquivocabili: in assenza di precise misure di risk management, il farmaco non è assicurabile.

In primo luogo perché manca il rischio, sostituito dalla certezza del verificarsi dell’effetto (inassicurabilità ai sensi dell’art. 1882 c.c.); in secondo luogo perché il suo uso – senza le precauzioni che vedremo – comporta l’accettazione delle conseguenze note; le lesioni che ne conseguono, dunque, vengono considerate come dolose (inassicurabilità ai sensi dell’art. 1917 c.c. e della normativa in materia di dipendenti di Enti pubblici).

Per decisione conseguente, dunque, le Compagnie di assicurazione, di fronte alla richiesta di assicurare gli effetti dannosi della talidomide, ne rifiutano la copertura, a scampo di equivoci interpretativi.

Ma è possibile, anzi doveroso, trovare una soluzione al problema uscendo da questa impasse. La strada da percorrere è quella di trasformare la certezza dell’effetto in una mera possibilità.

A tanto si può arrivare solo adottando quelle misure di sicurezza che facciano parte di programmi consolidati di “uso sicuro” del farmaco, conosciuti ed approvati dalla letteratura internazionale e della Autorità competenti.

Le misure consolidate di questi programmi, infatti, trasformano la “certezza del danno” in una “possibilità di danno”, riportandoci all’interno della prestazione propria di un contratto assicurativo, da un lato, e facendo escludere, dall’altro, la possibilità di vedersi attribuire un comportamento doloso.

Diventa, allora, solo un problema di scelta per l’assicuratore, se accettare o meno di coprire il rischio, considerando le misure di sicurezza, adottate dal possibile assicurato.



# La talidomide, dalla storia alla farmacologia clinica

MARIA ANTONIETTA CATANIA  
DIPARTIMENTO CLINICO E SPERIMENTALE  
DI MEDICINA E FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI MESSINA

ACHILLE P. CAPUTI  
DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO CLINICO  
E SPERIMENTALE DI MEDICINA  
E FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI MESSINA



La talidomide è un derivato dell'acido glutammico costituito da una miscela racemica che, a pH fisiologico, è presente con 2 isomeri: quello R, responsabile delle proprietà sedative, e quello S, responsabile delle proprietà immunomodulatorie e “teratogene”<sup>1</sup>.

È noto che essa venne introdotta in commercio negli anni '50 come ipnoinducente, perché priva delle proprietà additive dei barbiturici, e come antiemetico per il trattamento dell'emesi mattutina nel primo trimestre di gravidanza<sup>2</sup>. È anche noto che venne ritirata dal commercio nel 1961 dopo avere indotto gravi malformazioni fetali (per le quali in seguito sarebbe stato coniato il termine di “focomelia”) in circa 10.000 bambini, il 40% dei quali morì entro il primo anno di vita<sup>3-5</sup>. Bambini focomelici vennero alla luce anche quando in gravidanza era stata assunta una singola pillola.

Il perché la talidomide causasse difetti agli arti è rimasto sconosciuto per decenni.

## Meccanismi d'azione

Negli anni '90, venne scoperto che il farmaco possiede un effetto antiangiogenico<sup>6</sup>. Poiché lo sviluppo degli arti del feto dipende strettamente dalla formazione di nuovi vasi sanguigni, questa scoperta non solo permette di spiegare perché il farmaco possa indurre focomelia, ma apre anche nuove prospettive terapeutiche per lo stesso.

### Effetto antiangiogenico

La crescita di un tumore e la diffusione metastatica dipendono dall'angiogenesi<sup>7-9</sup>. Le cellule cancerogene cominciano a promuovere l'angiogenesi già nelle prime fasi di malattia, quando inizia la fase pre-vascolare chiamata “angiogenic switch”. Questa fase vede<sup>10</sup>:

- l'espressione di proteine pro-angiogeniche, stimolata dagli oncogeni tumorali;
- l'attivazione indotta dalle condizioni ipossiche del tumore dell'HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia-Inducible Factor- 1 $\alpha$ ) che, a sua volta, promuove la up-regulation di molti fattori angiogenici;
- la down-regulation delle proteine che sopprimono l'angiogenesi (es. trombospondina).

Gli inibitori dell'angiogenesi vengono divisi in:

- diretti: quelle molecole (es. endostatina, trombospondina, angiostatina, etc.) che legandosi direttamente alle cellule endoteliali reclutate dal tumore impediscono loro di rispondere ai vari stimoli mitogeni;

- indiretti: quelle molecole (es. VEGF receptor, PDGF receptor, etc.), che prevengono l'espressione di, o bloccano l'attività di una proteina tumorale (es. FGF-2, VEGF) che attiva l'angiogenesi.

Tra le molecole angiogeniche il VEGF sembra avere un ruolo centrale nel processo angiogenico normale e patologico. Ipossia, oncogeni, citochine, fattori di crescita ed ormoni sono stimoli importanti che possono incrementare la produzione di VEGF<sup>11,12</sup>. Una volta formatosi, agendo sui suoi recettori presenti sulle cellule endoteliali, esso non solo stimola la proliferazione e la chemiotassi delle cellule endoteliali<sup>13</sup> con formazione di nuovi vasi sanguigni, che differiscono da quelli normali perché più tortuosi e fragili<sup>14,15</sup>, ma assicura anche la pervietà degli stessi. Inoltre è implicato nella regolazione di altre molecole coinvolte nella proliferazione endoteliale.

Gupta et al<sup>16</sup> hanno osservato nel midollo osseo che, a seguito dell'interazione tra cellule mielomatose e cellule dello stroma midollare, aumenta la secrezione del VEGF. Elevati livelli di VEGF tumorale si correlano con la densità vascolare della neoplasia, con un'aumentata probabilità di recidiva e con una peggiore prognosi quoad vitam<sup>13</sup>.

Nel mieloma multiplo (MM), vi è un aumento significativo dei livelli di VEGF<sup>16-20</sup>.

La talidomide riduce l'espressione di VEGF e di altri potenti fattori angiogenici<sup>16,21-24</sup>.

Da quando si è compreso il ruolo della neo-angiogenesi nello sviluppo di numerose patologie, la ricerca scientifica si è indirizzata a cercare come arrestarla o modularla. Così sono stati sintetizzati numerosi farmaci. Tuttavia un farmaco capace di modulare la neo-angiogenesi esisteva da tempo e tale farmaco era la talidomide. Purtroppo per anni non si conosceva nulla sulla angiogenesi e sui fattori che la regolavano, quindi l'impiego iniziale di questo farmaco ha assunto altri indirizzi. Paradossalmente si potrebbe sostenere che, se si fossero approfondite all'epoca della sua iniziale commercializzazione le conoscenze sulla molecola talidomide e sul suo meccanismo d'azione, probabilmente gli studi sull'angiogenesi sarebbero stati avviati prima.

### **Altre azioni**

L'attività antitumorale della talidomide e dei suoi analoghi si concretizza anche attraverso altri meccanismi ed in particolare in diversi siti del midollo osseo<sup>17,20</sup>.

### *Azione immunomodulatrice*

Essa è responsabile:

- dell'inibizione dell'espressione di IL-6 e TNF- $\alpha$  da parte delle cellule stromali del midollo osseo, con conseguente blocco della crescita delle cellule cancerose;
- della stimolazione delle cellule T. Agendo come costimolatore, la talidomide aumenta la risposta di tali cellule determinando un incremento della proliferazione ed una maggiore produzione di IL-2, IL-10 ed IFN- $\gamma$ <sup>25-27</sup>, fattori anti-infiammatori;
- dell'aumento del numero delle cellule NK, che svolgono attività citotossica nei confronti delle cellule tumorali<sup>18</sup>.

### *Downregulation delle molecole di adesione*

Le molecole di adesione facilitano l'aderenza delle cellule tumorali all'endotelio e sono necessarie per lo sviluppo delle metastasi. È stato dimostrato che la talidomide determina una riduzione del contatto tra cellule leucemiche umane di tipo T e cellule endoteliali umane della vena ombelicale<sup>28</sup>.

### *Apoptosi*

La talidomide è capace di innescare il processo apoptotico delle cellule tumorali<sup>20</sup>.

La combinazione di queste azioni si traduce in una significativa risposta antitumorale osservata in diversi pazienti con MM e che continua ad essere studiata in numerosi trial sia per il trattamento di altre neoplasie ematologiche che di tumori solidi<sup>29</sup>.

## Farmacocinetica

La talidomide, somministrata per via orale, subisce un lento assorbimento nel tratto gastrointestinale, raggiungendo la concentrazione ematica massima entro 2,9-5,7 ore dalla somministrazione<sup>30</sup>. Si distribuisce estesamente nei tessuti e nei liquidi corporei ed è presente anche nel seme. Non si sa se è presente nel latte materno. È enzimaticamente idrolizzata a livello dei tessuti e del plasma, mentre il fegato ne metabolizza solo una piccola quantità attraverso il sistema del citocromo P450. L'emivita di eliminazione è di 5-7 ore. Meno dello 0,7% viene escreto attraverso il rene come farmaco immodificato e non è più rilevabile nelle urine 48 ore dopo una singola dose. Inoltre solo una piccola quantità dei metaboliti della talidomide si trova nelle urine 12-24 ore dopo la dose<sup>31</sup>.

## Impieghi clinici

Al momento l'impiego del farmaco è autorizzato dalle Agenzie Regolatorie di alcuni Stati (USA, Francia, Australia, Nuova Zelanda, Turchia, Israele) per il mieloma multiplo refrattario o recidivante, che non abbia altre opzioni terapeutiche, e per l'eritema nodoso leproso.

Viene però anche utilizzata in differenti patologie, quali ulcerazioni orofaringee in corso di AIDS conclamato, Lupus Eritematoso Sistemico con manifestazioni cutanee ed articolari, sarcoidosi, nevralgia post-erpetica, malattia di Jessner-Kanoff, eritema polimorfo ricorrente, ecc. Infine, proprio per la sua capacità di arrestare la neo-angiogenesi, esistono evidenze di uso, senza rilevante efficacia, in glioma, melanoma, tumore della mammella, carcinoma renale, ovarico e prostatico<sup>32-35</sup> e, con migliori effetti, nel sarcoma di Kaposi AIDS-correlato<sup>36</sup>. Infine la talidomide sembra in grado di contrastare la cachessia e di migliorare il sonno in molti pazienti neoplastici<sup>37</sup>.

Al momento il farmaco è inserito in più di 150 trial clinici condotti negli USA per diverse patologie non solo oncologiche, fra cui, particolarmente, quelle dermatologiche ed infiammatorie<sup>38-42</sup>. Sembra una molecola promettente nel trattamento delle complicazioni HIV-correlate<sup>43-45</sup>, delle lesioni cutanee nel lupus eritematoso sistemico<sup>46</sup>, della sarcoidosi cutanea e polmonare<sup>47</sup> e della graft-versus-host disease cronica<sup>48,49</sup>. Da quanto detto, risulta che una molecola farmacologica, che in passato ha causato uno dei più grossi disastri della storia della medicina, è oggi una grande opportunità terapeutica.

## Effetti avversi

Gli elementi più interessanti sulla sicurezza del farmaco, nella pratica clinica, emergono da uno studio di Clark e coll.<sup>50</sup>, che ha esaminato i dati della sorveglianza post-marketing condotta nei primi 18 mesi di commercializzazione negli USA, includendo anche le prescrizioni "off-label". In questo studio vengono riportati 27 eventi tromboembolici (incidenza 0,26%): in particolare trombosi venose profonde nei due terzi dei casi ed embolie polmonari nell'altro terzo.

Dodici di questi pazienti erano in trattamento per mieloma, e la trombosi venosa profonda è stata osservata di solito quando il farmaco veniva somministrato, in associazione a desametasone, doxorubicina o melphalan, in pazienti in precedenza non trattati. L'incidenza della trombosi aumenta quando è associata a desametasone e ad agenti citotossici, soprattutto alla doxorubicina<sup>51</sup>.

In pazienti non neoplastici, la talidomide può causare una neuropatia sensoriale assonale distale che si traduce in una parestesia dolorosa a livello delle estremità distali degli arti, spesso associata ad alterata sensibilità alle gambe<sup>52</sup>. Solo in un quarto dei pazienti il dolore si risolve dopo la sospensione del trattamento. Le manifestazioni motorie sono meno comuni e si sviluppano dopo trattamento prolungato ad alte dosi (spesso raggiunte durante il trattamento del mieloma). In base ai dati americani, la parestesia interessa circa il 28% dei pazienti trattati<sup>50</sup>, ma lo stesso mieloma può causare neuropatie. Durante la fase di post-marketing negli Stati Uniti, sono stati riportati episodi convulsivi in 10 pazienti con mieloma (incidenza 0,28%)<sup>50</sup>.

## I derivati della talidomide

A riprova dell'interesse che la talidomide sta suscitando non solo nel mondo scientifico, ma anche in quello industriale è il fatto che sono stati sintetizzati svariati derivati o analoghi di essa. Questi analoghi chiamati ImiDs (Immunomodulatory Drugs) sono oggetto di trial clinici in differenti malattie infiammatorie, autoimmuni e neoplastiche<sup>18,20,29</sup>. Alcuni di questi composti (lenalidomide, Revlimid, CC-5013; CC-4047, ACTIMID) sembrano presentare effetti sedativi e neurotossicologici minori rispetto al progenitore, ma sembrano ugualmente teratogeni. Questi trial clinici, proprio perché hanno come oggetto farmaci potenzialmente brevettabili, sono fortemente sostenuti dalle industrie farmaceutiche. La talidomide come farmaco è ormai fuori brevetto. Il suo impiego come antiangiogenico è però stato brevettato dal Children Hospital di New York e acquisito dalla ditta Celgene e in licenza a Pharmion, che di fatto è l'unica ditta che può distribuire il farmaco quando impiegato come anti angiogenico.

## Problemi di sicurezza e programmi di gestione del rischio

Il farmaco talidomide è purtroppo “marchiato” dal suo passato e dalla sua teratogenesi. Questo problema però è comune ad altri farmaci, come ad esempio i retinoidi, che pur vengono utilizzati in terapia senza evocare nell'immaginario collettivo le stesse paure.

L'esempio più eclatante è dato dall'isotretinoina. Nel 1979 venne dimostrato<sup>53</sup> che questo farmaco è capace di indurre una prolungata remissione dell'acne severa. Nel 1982 il farmaco venne commercializzato negli USA e nel giro di un anno venne osservato che era teratogeno<sup>54</sup>. A partire dal 1983 fu iniziato il primo di

una serie di interventi finalizzati a ridurre il numero di gravidanze esposte a questo farmaco<sup>54</sup>. Il primo intervento fu una “dear doctor letter” che informava i prescrittori di tale problema, seguito da diverse pubblicazioni che enfatizzavano il rischio teratogeno. Dopo anni di relativa calma, nel 1988 il “New York Times” in prima pagina annunciava che il farmaco aveva causato centinaia di malformazioni fetali<sup>55</sup>. A seguito di ciò la FDA nel 1999 istituì un programma globale, chiamato PPP (pregnancy prevention program) per evitare tale rischio<sup>56</sup>. Tale programma portò ad un aumento del numero di visite per l’acne e di prescrizioni per l’isotretinoina. Nel 2002 il PPP venne aggiornato e denominato SMART (System to Manage Accutane-Related Teratogenicity), con controlli molto più rigorosi sia sui medici, che sui pazienti che sulle modalità di dispensazione del farmaco<sup>57</sup>. Lo SMART ha condotto ad una riduzione del 23% delle prescrizioni e del rinnovo di prescrizioni di isotretinoina nell’anno successivo alla sua introduzione<sup>58</sup>. Il 12 agosto 2005, la FDA ha approvato un nuovo “Risk Management Program” per questo farmaco (iPLEDGE) che rafforza la sorveglianza al fine di minimizzare l’esposizione durante la gravidanza quando l’isotretinoina viene distribuita, prescritta, dispensata e utilizzata. In particolare si richiede la registrazione di grossisti, prescrittori, farmacisti e pazienti<sup>59</sup>.

Negli Stati Uniti l’impiego della talidomide è regolato da un programma simile, chiamato STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) che supervisiona prescrizione, dispensazione e dosaggio della talidomide e che registra nel database della ditta che produce il farmaco pazienti, medici prescrittori e farmacisti dispensatori<sup>60</sup> e che permette, come riportato sopra, di monitorare gli eventi avversi<sup>50</sup>. Un sistema simile è presente in alcuni Paesi (es. Australia, Francia), ma manca in altri. Per assicurare che non si assista ad un’esposizione fetale alla talidomide, la Pharmion ha implementato in Europa il Pharmion Risk Management Programme (PRMP), basato sullo STEPS, sviluppato dalla Celgene Corporation in cooperazione con la FDA, come un programma di distribuzione restrittiva per la prescrizione e la dispensazione della talidomide negli Stati Uniti ed adattato all’Europa ed ai requisiti locali. La talidomide della Pharmion è disponibile solo in seguito ad adesione a questo programma di distribuzione ristretta. Il PRMP è stato avviato in Europa, Australia, Nuova Zelanda e diversi Paesi del Medio Oriente.

In Italia un programma simile non è ancora stato ufficializzato e la gestione del rischio sembra apparentemente poco considerata dalle autorità del nostro Paese. Tuttavia, la comunità scientifica sembra

consucia dei rischi e ritiene che la diffusione di tale farmaco sia ostacolata da problemi burocratici. Infatti, una indagine preliminare condotta nel 2005 dall'AIOM evidenzia ciò. A 2000 medici oncologi, iscritti all'AIOM (Associazione Italiana Medici Oncologi), è stato somministrato, via web, un questionario (20 domande) sull'impiego della talidomide. Il 36% (714 oncologi) ha risposto al questionario e, di questi, il 40% (289) ha affermato di utilizzare la talidomide per il trattamento di mieloma multiplo (88%), glioblastoma (6%) e carcinoma renale (6%). Gli intervistati hanno dichiarato che il farmaco era stato dispensato nell'82% dei casi da farmacie ospedaliere, nel 12% da farmacie territoriali e nel 6% dalle ASL. Alla domanda (con possibilità di risposta multipla) su quali fossero i problemi legati alla prescrizione del farmaco, il 47%, di coloro che hanno risposto (714), ha addotto problemi burocratici, il 27% di regolamentazione e solo il 10% di sicurezza.

## Conclusioni

La letteratura scientifica dimostra che la talidomide ha un presente ed indica che ha un futuro. In questo presente credono i medici ed in questo futuro credono non solo i ricercatori, ma anche le industrie farmaceutiche, che stanno sviluppando derivati brevettabili di questa molecola. Tuttavia anche i derivati della talidomide sembrano avere effetti teratogeni e, se mai dovesse avvenire la loro commercializzazione (ovviamente a costi molto più elevati), essa andrà ugualmente accompagnata da un protocollo di management del rischio. È stato infatti del tutto recentemente annunciato lo sviluppo di un programma di Risk Management (denominato "RevASSIST") sviluppato appositamente per il derivato della talidomide "Lenalidomide", che verrà portato in approvazione FDA a gennaio 2006.

La mancanza in Italia di un programma autorizzato di controllo, simile a quello in vigore in altri Paesi, garantisce poco chi usa la talidomide da eventi avversi, porta ad un uso off-label in numerose altre patologie dove mancano efficaci terapie, impedisce di comprendere nella sua interezza quanto ed in quali patologie sia utilizzata e di acquisire dati di efficacia per quelle patologie in cui viene utilizzata per uso compassionevole.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Eriksson T, Bjorkman S, Houglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:365-76.
- <sup>2</sup> Rajkumar SV. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:899-903.
- <sup>3</sup> Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide (concluded): neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *NEJM* 1962; 267:1238-44.
- <sup>4</sup> Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38:203-15.
- <sup>5</sup> Lenz W. A personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology* 1992; 46:417-18.
- <sup>6</sup> D'Amato RJ, Loughan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4082-5.
- <sup>7</sup> Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum, editors. *Cancer medicine*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1997. pp. 181-204.
- <sup>8</sup> Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64:327-36.
- <sup>9</sup> Fidler IJ, Ellis LM. The implications for angiogenesis to the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 1994; 79:185-8.
- <sup>10</sup> Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86:353-64.
- <sup>11</sup> Shweiki D, Itin A, Stoffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359:843-5.
- <sup>12</sup> Hartmann A, Kunz M, Kostlin S, et al. Hypoxia-induced upregulation of angiogenin in human malignant melanoma. *Cancer Res* 1999; 59:1978-87.
- <sup>13</sup> Bamias A, Dimopoulos MA. Angiogenesis in human cancer: implications in cancer therapy. *Eur J Intern Med*. 2003; 14:459-69.
- <sup>14</sup> Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77:527-43.
- <sup>15</sup> Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7:987-9.
- <sup>16</sup> Gupta D, Treon S, Shima Y, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001; 15:1950-61.
- <sup>17</sup> Richardson P, Schlossman R, Anderson K. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100:3063-7.



- <sup>18</sup> Bartlett J, Dredge K, Dalglish A. The evolution of thalidomide and its IMiD® derivatives as anti-cancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:314-22.
- <sup>19</sup> Davies F, Raju N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:210-6.
- <sup>20</sup> Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analog overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96:2943-50.
- <sup>21</sup> Nebbeh K, Moehler T, Kraemer A, et al. High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response to thalidomide in progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2675-81.
- <sup>22</sup> Corral LG, Haslett PAJ, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- $\alpha$ . *J Immunol* 1999; 163:380-6.
- <sup>23</sup> Kruse FE, Jousseaume AM, Muller GW, et al. Thalidomide inhibits corneal angiogenesis by vascular endothelial growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236:461-6.
- <sup>24</sup> Kneller A, Raanani P, Hardan I, et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients—the revival of an old drug. *Br J Haematol* 2000; 108:391-3.
- <sup>25</sup> Calderon P, Anzilotti M, Phelps R. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. *Int J Dermatol* 1997; 36:881-6.
- <sup>26</sup> Shannon EJ, Sandoval F. Thalidomide increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with concanavalin-A, staphylococcal enterotoxin A, and purified protein derivative. *Immunopharmacol* 1995; 31:109-16.
- <sup>27</sup> Partida-Sanchez S, Favila-Castillo L, Pedraza-Sanchez S, et al. IgG antibody subclasses, tumor necrosis factor and IFN- $\gamma$  levels in patients with type II lepra reaction on thalidomide treatment. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 60-6.
- <sup>28</sup> Settles B, Stevenson A, Wilson K, et al. Down-regulation of cell adhesion molecule LFA-1 and ICAM-1 after in vitro treatment with the anti-TNF- $\alpha$  agent thalidomide. *Cell Mol Biol* 2001; 47:1105-14.
- <sup>29</sup> Theo SK. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS J* 2005; 7: E14-9.
- <sup>30</sup> Teo SK, Harden JL, Burke AB, et al. Thalidomide is distributed into human semen after oral dosing. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29:1355-7.
- <sup>31</sup> 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: 969-79.
- <sup>32</sup> Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000; 18:708-15.

- <sup>33</sup> Baidas SM, Winer EP, Fleming GF et al. Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 18:2710-7.
- <sup>34</sup> Eisen T, Boshoff C, Mak I, et al. Continuous low dose thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82:812-7.
- <sup>35</sup> Figg WD, Raje S, Bauer KS, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *J Pharmacol Sci* 1999; 88:121-5.
- <sup>36</sup> Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:2593-602.
- <sup>37</sup> Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, et al. Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Ann Oncol* 1999; 10:857-9.
- <sup>38</sup> Stirling DI. Thalidomide and its impact in dermatology. *Semin Cutaneous Med Surg* 1998; 17:231-42.
- <sup>39</sup> Raje N, Anderson K. Thalidomide and immunomodulatory drugs as cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14:635-40.
- <sup>40</sup> Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *NEJM* 1999; 341:1565-71.
- <sup>41</sup> Drach J, Kaufman H, Woehrer S, et al. Durable remissions after rituximab plus thalidomide for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: Abstract 6583.
- <sup>42</sup> Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, et al. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999; 117:1278-87.
- <sup>43</sup> Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide co-stimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187:1885-92.
- <sup>44</sup> Alexander LN, Wilcox CM. A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcers. *AIDS Res Hum Retrov* 1997; 13:301-4.
- <sup>45</sup> Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trial Group. *NEJM* 1997; 336:1487-93.
- <sup>46</sup> Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, et al. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36:353-9.
- <sup>47</sup> Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, et al. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:866-9.

- <sup>48</sup> Heney D, Norfolk DR, Wheeldon J, et al. Thalidomide treatment for graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1991; 78:23-7.
- <sup>49</sup> Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft versus-host disease. *NEJM* 1992; 326:1055-8.
- <sup>50</sup> Clark TE, Edom N, Larson J, et al. Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous post-marketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf.* 2001; 24: 87-117.
- <sup>51</sup> Ribatti D, Vacca A. Therapeutic renaissance of thalidomide in the treatment of haematological malignancies. *Leukemia* 2005; 19:1525-31.
- <sup>52</sup> Prescrire Editorial Staff. Thalidomide for well defined indications. *Presc Int* 1998; 7:131-4.
- <sup>53</sup> Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobated acne with 13-cis-retinoic acid. *NEJM* 1979; 300: 329-33.
- <sup>54</sup> Stern RS, Rosa F, Baum C. Isotretinoin and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:851-4.
- <sup>55</sup> Kolata G. Anti-acne drug faulted in birth defects. *New York Times* 1988, 1.
- <sup>56</sup> Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research 1998; NDA 18-662.
- <sup>57</sup> Stern RS, Herzog CJ. Isotretinoin prescribing: finding a balance between benefit and risk. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2005; 14:611-3.
- <sup>58</sup> Mendelsohn AB, Governale L, Trontell A, et al. Changes in isotretinoin prescribing before and after implementation of the System to Manage Acutane-Related Teratogenicity trademark (SMARTtrade mark) risk management program. *Pharmcoepidemiol Drug Safety* 2005; 14:615-8.
- <sup>59</sup> FDA Public Health Advisory. Strengthened Risk Management Program for Isotretinoin (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/isotretinoin2005.htm>).
- <sup>60</sup> Zeldis J, Williams B, Thomas S, et al. STEPS™: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther.* 1999; 21:319-30.



# La talidomide nel mieloma multiplo

MARIO BOCCADORO  
DIRETTORE DELLA DIVISIONE  
DI EMATOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

Le prime evidenze sull'efficacia della talidomide nel mieloma multiplo derivano dallo studio di fase II di Singhal e collaboratori in 84 pazienti pesantemente pre-trattati, refrattari alla chemioterapia convenzionale o ad alte dosi<sup>1</sup>. Alla dose di 200-800 mg/die, la talidomide ha indotto una risposta (riduzione della componente monoclonale  $\geq 25\%$ ) nel 32% dei pazienti, incluse 2 remissioni complete (CR, scomparsa della componente monoclonale all'immunofissazione). Gli effetti collaterali riscontrati sono stati lievi o moderati e includono stipsi, neuropatia periferica, astenia e sonnolenza. Dopo un follow-up mediano di un anno, la sopravvivenza libera da evento (EFS) era il 22% e la sopravvivenza globale (OS) il 58%. Il 44% dei pazienti è recidivato dopo circa 12 mesi di terapia. Un up-date di questa esperienza su 169 pazienti ha confermato gli incoraggianti dati iniziali con una risposta parziale (riduzione della componente monoclonale  $\geq 50\%$ ) nel 30% dei pazienti, e una near-CR (scomparsa della componente monoclonale all'elettroforesi, con immunofissazione positiva) nel 14%<sup>2</sup>. Dopo un follow-up di 2 anni, l'EFS e l'OS erano il 20% e il 48%, rispettivamente. I fattori prognostici associati ad una migliore efficacia terapeutica erano un cariotipo normale,  $\beta 2$ -microglobulina  $\leq 3$  mg/l, proteina C reattiva  $\leq 7$  mg/l e labelling index plasmacellulare  $< 0,5\%$ .

### Talidomide nel paziente recidivato o refrattario

Molti studi successivi hanno utilizzato talidomide da sola o in combinazione in pazienti in recidiva o refrattari<sup>2-8</sup>. La talidomide da sola induce risposte parziali in circa il 30% dei pazienti affetti da mieloma multiplo refrattario. La dose ottimale di talidomide non è stata ancora definita. La maggior parte degli autori somministra una dose di circa 200 mg/die. Sono state utilizzate dosi più elevate, fino a 600-800 mg/die, con un importante aumento degli effetti collaterali (Tabella 1).

**Tabella 1. Talidomide da sola per il mieloma refrattario o recidivato**

Autore	Dose talidomide	Risposta $>50\%$	EFS
Barlogie <sup>2</sup>	200-800 mg	30%	20% @ 2 anni
Grosbois <sup>3</sup>	Max 800 mg	15%	50% @ 1 anno
Neben <sup>4,5</sup>	Max 400 mg	20%	45% @ 1 anno
Yakoub-Agha <sup>6</sup>	Mediana 400 mg	48%	50% @ 1 anno
Mileshkin <sup>7</sup>	Max 800 mg	28%	50% @ 6 mesi
Juliusson <sup>8</sup>	200-800 mg	43%	ND

L'introduzione dell'associazione talidomide e desametasone (TD) rappresenta un nuovo schema terapeutico particolarmente diffuso negli USA (Tabella 2). L'associazione TD ha indotto circa il 50% di risposte parziali in pazienti affetti da MM recidivato o refrattario<sup>9-11</sup>. L'associazione TD induce una risposta rapida con tempo mediano di risposta di circa 1-3 mesi. In uno studio caso-controllo retrospettivo, multicentrico, l'associazione talidomide desametasone (TD) si è dimostrata molto efficace nei pazienti in recidiva o refrattari al trattamento<sup>11</sup>. TD ha indotto circa il 50% di risposte parziali in pazienti affetti da MM recidivato o refrattario. I principali effetti collaterali sono legati all'assunzione di talidomide che induce un discreto numero di neuropatie. La neuropatia è dose relata, ed è funzione della durata del trattamento con talidomide. Non ci sono differenze in termini di risposte e di EFS rispetto alla chemioterapia convenzionale. Nonostante ciò, i pazienti trattati con TD, sorprendentemente, vivono più a lungo rispetto a quelli trattati con chemioterapia convenzionale. Il meccanismo di tale vantaggio non è chiaro. TD posticipa la chemioterapia classica, posticipando anche la tossicità ad essa correlata, principale causa di morte. Questo potrebbe spiegare il vantaggio di sopravvivenza.

**Tabella 2. Talidomide-Desametasone per il mieloma refrattario o recidivato**

<b>Autore</b>	<b>Dose talidomide</b>	<b>Risposta &gt;50%</b>	<b>EFS</b>
Anagnostopoulos <sup>9</sup>	200-800 mg	57%	50% @ 10 mesi
Dimopoulos <sup>10</sup>	400 mg	55%	50% @ 10 mesi
Palumbo <sup>11</sup>	100 mg	52%	50% @ 12 mesi

Non possedendo virtualmente effetto mielosoppressivo, la talidomide è stata facilmente associata a chemioterapici, in particolare melphalan, ciclofosfamide, etoposide, cisplatino e doxorubicina<sup>12-17</sup>. L'associazione a desametasone, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamide, ed etoposide (DTPACE) è stata valutata in 236 pazienti refrattari o in recidiva, osservando il 32% di risposte parziali con il 16% di CR/nearCR. L'associazione talidomide – ciclofosfamide induce risposte parziali in circa il 60% dei pazienti (Tabella 3). Non è chiaro al momento se l'associazione talidomide – chemioterapia rappresenti un reale vantaggio rispetto all'associazione TD.

**Tabella 3. Talidomide-Chemioterapia per il mieloma refrattario o recidivato**

Autore	Regime	Risposta >50%	PFS
Moheler <sup>12</sup>	Tal-CY-CED	68%	50% @ 16 mesi
Garcia-Sanz <sup>13</sup>	Tal-CY-Dex	53%	51% @ 1 anno
Kropff <sup>14</sup>	Hyper CTD	72%	50% @ 11 mesi
Dimopoulos <sup>15</sup>	Pulsed CTD	67%	50% @ 12 mesi
Lee <sup>16</sup>	DT-PACE	32%	ND
Srkalovic <sup>17</sup>	Tal-Mel-Dex	70%*	50% @ 9 mesi

\* Risposta &gt; 25%

## Talidomide nel paziente alla diagnosi

Alla diagnosi, l'associazione TD induce risposta parziale in circa il 60% dei casi e circa il 10% di remissioni complete (Tabella 4)<sup>18-20</sup>. Ad oggi nessuno studio ha definito con precisione la durata della remissione indotta da questo trattamento. È stato accertato che l'associazione TD non preclude una futura raccolta di cellule staminali periferiche. I principali effetti collaterali sono legati in parte all'assunzione di cortisone, e soprattutto all'associazione con talidomide che nei pazienti alla diagnosi induce un'incidenza rilevante di trombosi venose profonde e un discreto numero di neuropatie. L'associazione TD è stata anche usata come terapia di consolidamento in pazienti in remissione parziale dopo trapianto autologo. In quest'esperienza, un'ulteriore riduzione della proteina monoclonale è stata osservata in oltre il 50% dei pazienti che a seguito del trapianto avevano già ottenuto un'importante citoriduzione<sup>21</sup>. La talidomide in mantenimento dopo trapianto autologo induce un miglioramento dell'EFS rispetto ai pazienti che non effettuano mantenimento o che lo effettuano con solo pamidronato. I pazienti che non vengono trattati con talidomide in mantenimento, possono venir trattati con talidomide in recidiva. Questo potrebbe spiegare l'assenza di vantaggio nell'OS<sup>22</sup>.

**Tabella 4. Talidomide-Desametasone per il mieloma alla diagnosi**

Autore	Dose talidomide	No. di pazienti	Risposta >50%
Weber <sup>18</sup>	100-400 mg	40	72%
Cavo <sup>19</sup>	100-200 mg	100	76%
Rajkumar <sup>20</sup>	200 mg	50	64%

Molto interessanti sono i primi risultati ottenuti sull'associazione talidomide – chemioterapia come terapia d'induzione alla diagnosi (Tabella 5). Queste associazioni hanno consentito di raggiungere risposte cliniche mai osservate in precedenza con le terapie convenzionali. In particolare, le associazioni Melphalan-Prednisone-Talidomide (MPT), Talidomide-Adriamicina-Desametasone (TAD), Talidomide-Epirubicina-Desametasone (T-VED) hanno evidenziato una probabilità di risposta parziale intorno all'80% e un'incidenza di risposte complete intorno al 10-30%<sup>23-26</sup>. Uno studio randomizzato, multicentrico, per pazienti anziani (età > 65 anni) alla diagnosi vuole confrontare la classica terapia melphalan e prednisone per os (MP) con la stessa terapia associata a talidomide (MPT)<sup>25</sup>. Sono disponibili al momento solo dati preliminari, ma la percentuale di risposta è risultata nettamente aumentata. Questo netto incremento di risposte si traduce in un significativo prolungamento della durata di remissione, mentre la sopravvivenza globale è ancora in corso di valutazione. Queste associazioni hanno anche evidenziato l'insorgenza di nuove tossicità, in particolare un'importante incidenza di trombosi venose profonde che richiede profilassi eparinica e che, per motivi ancora non chiari, risulta essere più frequente nei pazienti alla diagnosi rispetto a quelli in recidiva. La neuropatia è il secondo grande effetto collaterale indotto dalla talidomide. La talidomide non presenta invece tossicità ematologica di rilievo.

**Tabella 5. Talidomide-Chemioterapia nel mieloma alla diagnosi**

<b>Autore</b>	<b>Regime</b>	<b>No. di pazienti</b>	<b>Risposta &gt;50%</b>
Zervas <sup>23</sup>	T-VAD	39	74%
Osman <sup>24</sup>	T-VED	31	80%
Palumbo	MPT	255	76%
Hassoun <sup>26</sup>	AD-TD	38	87%

## Relazione dose-risposte

La dose ottimale di talidomide rimane da determinare. La maggioranza degli studi che utilizzano la talidomide come singolo agente usano dosi variabili da 100 mg a 800 mg. Sembra esserci una relazione dose-risposta, ma dosi maggiori aumentano in modo proporzionale la tossicità. Barlogie e collaboratori evidenziano un effetto dose-risposta con migliori risposte (54% versus 21%,  $p < .001$ ) e miglior OS a 2 anni (63% versus 45%,  $p < .001$ ) in pazienti che hanno ricevuto almeno 42 g di talidomide durante i primi 3 mesi



di trattamento<sup>2</sup>. Una relazione dose-risposta è stata confermata da Neben e collaboratori<sup>5</sup>. Ottantatre pazienti sono stati trattati con talidomide alla massima dose di 400 mg/die. Dopo un follow up mediano di 17 mesi, il EFS and OS a 1 anno erano 45% and 86% rispettivamente. I principali fattori prognostici sull'OS erano i livelli basali di emoglobina e la dose cumulativa di talidomide nei primi 3 mesi. Altri gruppi hanno riportato una minor correlazione tra dose e risposta. Durie e Stepan hanno evidenziato una risposta parziale del 44% in 36 pazienti con dosi variabili da 50 mg a 400 mg/die con remissioni durature anche alle dosi più basse<sup>27</sup>. Wechalekar e collaboratori hanno ottenuto una risposta del 43% al dosaggio di 200 mg/die<sup>28</sup>. L'Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM) ha riportato che la dose cumulativa nei primi 3 mesi di 34,4 g correla in modo significativo con la risposta e la sopravvivenza, ma la dose media giornaliera non influenza la percentuale di risposta, OS and EFS<sup>6</sup>. Leleu e collaboratori hanno riportato un'esperienza preliminare in 14 pazienti con mieloma in fase avanzata inizialmente trattati con 50 mg/die<sup>29</sup>. Tre hanno evidenziato una risposta duratura, dimostrando che anche basse dosi sono efficaci. L'IFM sta ora conducendo uno studio prospettico randomizzato che vuole confrontare basse dosi versus dosi convenzionali di talidomide in pazienti con mieloma in fase avanzata. Inoltre, basse dosi di talidomide si sono dimostrate efficaci sia in terapia di salvataggio in associazione a desametasone che alla diagnosi in associazione a melphalan e prednisone<sup>11,25</sup>. Risposte simili indipendentemente dalla dose somministrata potrebbero riflettere differenze nella selezione dei pazienti e nei criteri di risposta. Differenze nella dose possono anche spiegare le diversità nei tempi mediani di risposta. Assodato che dosi più basse determinino una minor tossicità, la reale efficacia delle basse dosi, eventualmente incrementata dall'associazione con altri agenti, andrebbe meglio indagata in studi randomizzati.

## Conclusione

Per i pazienti affetti da MM la probabilità di una vera guarigione, intesa come completa eradicazione della malattia, rimane scarsa. Tuttavia numerosi studi stanno valutando associazioni della talidomide a varie chemioterapie ed i risultati preliminari risultano veramente promettenti. A breve i risultati di tali studi cambieranno le prospettive terapeutiche dei pazienti con Mieloma Multiplo.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341:1565-71.
- <sup>2</sup> Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, 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; 98:492-94.
- <sup>3</sup> Grosbois B, Bellissant E, Moreau P et al. Thalidomide (Thal) in the treatment of advanced multiple myeloma (MM): a prospective study of 120 patients. *Blood* 2001; 98:689a.
- <sup>4</sup> Neben K, Moehler T, Kraemer A, et al. Response to thalidomide in progressive multiple myeloma is not mediated by inhibition of angiogenic cytokine secretion. *Br J Haematol* 2001; 115:605-08.
- <sup>5</sup> Neben K, Moehler T, Benner A, et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3377-82.
- <sup>6</sup> Yakoub-Agha I, Michel Attal M, Charles Dumontet C et al Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients-report of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Hematol J* 2002; 3:185-92.
- <sup>7</sup> Mileskin L, Biagi JJ, Mitchell P, et al. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood* 2003; 102:69-77.
- <sup>8</sup> Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109:89-96.
- <sup>9</sup> Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, et al. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121:768-71.
- <sup>10</sup> Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12:991-5.
- <sup>11</sup> Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5:318-324.
- <sup>12</sup> Moehler T, Kai Neben K, Axel Benner A et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 3846-8.
- <sup>13</sup> Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, Sierra M et al. The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J* 2002; 3:43-8.
- <sup>14</sup> Kropff M, Lang N, Bisping G et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122:607-16.
- <sup>15</sup> Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen

for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5:112-117.

<sup>16</sup> Lee CK, Barlogie B, Munshi N et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2732-9.

<sup>17</sup> Srkalovic G, Elson P, Trebisky B et al. Use of melphalan, thalidomide, and dexamethasone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Med Oncol* 2002; 19:219-26.

<sup>18</sup> Weber D, Rankin K, Gavino M et al Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21:16-9.

<sup>19</sup> Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35-9.

<sup>20</sup> Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA et al Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4319-23.

<sup>21</sup> Alexanian R, Weber D, Giralt S, Delasalle K. Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002; 13:1116-9.

<sup>22</sup> Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance treatment with thalidomide after autologous transplantation for myeloma: first analysis of a prospective randomized study of Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 99 02), *Blood* 2004; 104:535a.

<sup>23</sup> Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol* 2004; 15:134-138.

<sup>24</sup> Schutt P, Ebelin P, Buttkeireit U, et al. Thalidomide in combination with vincristine, epirubicin and dexamethasone (VED) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2005; 74:40-46.

<sup>25</sup> Palumbo A, Bertola A, Musto P et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. *Blood* 2004; 104 (11):207a.

<sup>26</sup> Hassoun H, Reich L, Klimek VM, et al. Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone (AD-TD) as initial therapy for symptomatic patients with multiple myeloma. *Blood* 2004; 104:2409a.

<sup>27</sup> Durie BGE and Stepan DE. Low dose thalidomide alone and in combination: long term follow up. *Blood* 2001; 98:492-4.

<sup>28</sup> Wechalekar AD, Chen CI, Sutton D, et al. Intermediate dose thalidomide (200 mg daily) has comparable efficacy and less toxicity than higher doses in relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1147-4.

<sup>29</sup> Leleu X, Magro L, Fawaz A, et al. Efficacy of a low dose thalidomide in advanced multiple myeloma. *Blood* 2002; 100:1519-20.



# La talidomide in oncologia

ROBERTO LABIANCA  
DIRETTORE DELLA DIVISIONE  
DI ONCOLOGIA MEDICA  
DEGLI OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO

La talidomide è stata introdotta negli anni '50 come leggero sedativo e come antiemetico nelle donne in gravidanza nel primo trimestre. Negli anni successivi è stata tolta dal commercio in quanto è stata dimostrata la sua associazione con gravi malformazioni nei bambini nati da madri che avevano fatto uso di questo farmaco, i cosiddetti bambini focomelici. Il meccanismo per cui questo farmaco causasse queste malformazioni è sempre stato a lungo ignorato, fino agli studi sull'angiogenesi condotti dal gruppo Folkmann nel 1994. Il gruppo aveva usato un modello animale inducendo attraverso il bFGF (basic Fibroblast Growth factor) l'angiogenesi nella cornea di coniglio e aveva dimostrato che la talidomide inibiva quest'ultima. Successivamente si scopriva che veniva inibita l'angiogenesi anche attraverso il VEGF e che la talidomide inibiva la sintesi TNF alfa inducendo la degradazione del suo mRNA. Recenti dati inoltre riportano che la talidomide blocca l'attivazione del (NF)-kB attraverso un meccanismo coinvolgente l'inibizione della attività della IκB Kinasi. La talidomide inoltre co-stimola i linfociti T e stimola la produzione di IL-2 e IFN-gamma, mentre inibisce la produzione di IL-6 e IL-12.

La talidomide è un derivato dell'acido glutammico ed esiste in egual misura nelle sue forme enantiomeriche che vengono convertite mediante il pH fisiologico; è poco solubile in acqua e questo rappresenta il motivo per cui esiste unicamente in somministrazione orale e non parenterale.

Il farmaco viene rapidamente idrolizzato in numerosi metaboliti che vengono escreti con le urine, mentre la parte non assorbita viene escreta con le feci. La clearance è prevalentemente non renale, i suoi isomeri hanno un'emivita di circa 4,6 e 4,8 ore. Il volume di distribuzione e il tempo di eliminazione cresce all'aumentare della dose.

La talidomide causa una serie di effetti collaterali, che vanno dagli effetti neurologici, centrali e periferici, a quelli gastrointestinali, ematologici, cutanei ed endocrinologici. Innanzitutto la talidomide è un agente fortemente teratogeno e quindi è assolutamente controindicato in caso di gravidanza o sospetta gravidanza. È fondamentale pertanto, nel caso di una prescrizione in donne in età fertile, avere un test di gravidanza negativo, negli uomini in età fertile invece è consigliata o l'astinenza o l'uso di profilattici in caso di rapporti sessuali. Essendo nata come sedativo, è evidente che il primo effetto collaterale più riportato di tale farmaco sia la sedazione, anche se con il persistere della terapia questo effetto tende a scomparire. Ad ogni modo, è consigliabile somministrare tale farmaco la sera, 3-4 ore prima di andare a letto.

Un altro effetto collaterale estremamente frequente è la stipsi che richiede l'uso profilattico di lassativi.

Sono frequentemente osservabili inoltre reazioni cutanee di vario tipo morbilliformi, acneiche e maculopapulari, mentre sono rare reazioni di tipo necrolisi epidermica tossica.

Gli eventi avversi più importanti sono rappresentati dall'insorgenza di trombosi venose profonde e neuropatia periferica. I casi di trombosi venosa profonda variano dal 5-15% a seconda che vengano o meno associati a chemioterapia. In particolare, l'associazione della talidomide alla doxorubicina aumenta l'incidenza di TVP; si consiglia pertanto la profilassi con dosi terapeutiche o eparina a basso peso molecolare. La neuropatia periferica è variabile dal 10-50% dei pazienti, è dose dipendente ed è reversibile con la sospensione del farmaco. Gli studi elettrofisiologici hanno dimostrato che causa prevalentemente una neuropatia sensoriale assonale di tutti i tipi di fibre.

L'uso della talidomide si è sviluppato a tanti livelli, quello ematologico, nel campo dei mielomi e dei linfomi è stato sicuramente quello più rilevante, scopo di questa trattazione è invece valutare il ruolo che questo farmaco ha raggiunto nell'ambito delle patologie non ematologiche, in particolare nell'ambito delle neoplasie solide. Sicuramente lo sviluppo in questo ambito è stato più limitato ed è stato basato sul potere antiangiogenetico di questa molecola. Le maggiori applicazioni di sviluppo sono state sicuramente le neoplasie cerebrali, le neoplasie renali, la neoplasia della prostata, il melanoma e il sarcoma di Kaposi.

## Tumori cerebrali

È noto che le neoplasie gliali siano neoplasie estremamente vascolarizzate con un'iperpressione di VEGF e fattori angiogenici. Questa osservazione ha fornito il razionale per l'utilizzo in vari studi dell'uso della talidomide. Il farmaco è stato studiato con dosi variabili da 100 mg-1200 mg al giorno in studi di fase due in pazienti recidivati o in progressione affetti da glomi, astrocitomi, glioblastomi multiformi. Il numero dei pazienti arruolati in totale nei tre studi con la talidomide in monochemioterapia era di 96 pazienti e le risposte variavano dal 5-12% con invece un discreto numero di stabilizzazioni di malattia alla prima rivalutazione. Più promettente invece in uno studio di fine, sembra invece l'associazione alla BCNU (200 mg/mq gg1 ogni 6 settimane) e talidomide (800-1200 mg/mq) con un tasso di risposta del 24% su 40 pazienti trattati sempre in seconda linea e 1 risposta completa con un tempo alla progressione di oltre 3mesi. Glass ha valutato l'associazione invece nei glomi

con il carboplatino documentando un tasso di risposte nell'11% dei pazienti e una sopravvivenza mediana intorno a 40 settimane. La tossicità di questi trattamenti appariva accettabile, nel 30% dei pazienti trattati con BCNU+Thal si avevano trombosi venose profonde, ma nessuno di questi pazienti era stato sottoposto a profilassi antitrombotica.

Al momento attuale non sono state valutate associazioni con altre molecole quali la temozolomide o la fotemusina o altre metodiche. La prognosi di queste neoplasie alla recidiva o alla progressione resta pessima, pertanto lo studio di nuove associazioni con i nuovi farmaci o con le vecchie nitrosuree può rappresentare un'ulteriore possibilità di cura per queste patologie.

## Neoplasie renali

L'elevata vascolarizzazione del tumore renale e la sua chemioresistenza sono state il razionale per gli studi su questa neoplasia. Numerosi studi di fase II sono stati condotti in pazienti affetti da neoplasia renale avanzata. Le dosi utilizzate erano da 600-1200 mg e la maggior parte degli studi era fatta in monoterapia. La percentuale di risposte variava dal 5-30%, con numerose stabilizzazioni di malattia durature (17-64%). La tossicità che è stata maggiormente rappresentata è stata la neuropatia periferica. Attualmente sono in corso studi di associazione tra talidomide IFN alfa e IL-2 i cui risultati non sono ancora noti, in particolare sono attesi i risultati dello studio randomizzato ECOG che paragona IFN più o meno talidomide. Attualmente attesi anche i dati dello studio randomizzato di amato IL-2 più o meno talidomide. La fase II di questo studio ha evidenziato un 42% di risposte in pazienti naive metastatici. È stato invece verificato che i pazienti responders hanno una riduzione dei livelli di VEGF circolanti. In conclusione la talidomide da sola appare un farmaco in mono con scarso livello di risposte, ma appaiono promettenti le associazioni con IFN alfa e IL-2. Sono attualmente necessari ulteriori studi per confermare il suo ruolo in associazione a queste molecole.

## Neoplasia della prostata

Anche nel tumore della prostata sono state numerose le segnalazioni che correlano l'angiogenesi alla metastatizzazione. La talidomide è stata testata in pazienti con carcinoma della prostata non ormono responsivo. Uno studio di fase II ha dimostrato che basse dosi di talidomide possono rappresentare

un'alternativa nel paziente con aumento del PSA. Uno studio randomizzato di fase II ha evidenziato che basse dosi di talidomide sono in grado di ridurre il PSA nel 50% dei casi.

La segnalazione che un carico tumorale non elevato risponda meglio a molecole con attività angiogenetica ha rappresentato il razionale per valutare studi di associazione con molecole citoriduttive quali il docetaxel, i cui primi risultati appaiono promettenti.

Altri studi randomizzati hanno valutato la capacità della talidomide di impedire l'aumento del PSA in pazienti con cancro della prostata non responsivi alla prima linea ormonale. In questo studio i pazienti ricevevano terapia ormonale intermittente ed erano randomizzati a ricevere nei periodi di intervallo placebo verso talidomide. I risultati di questi studi sono attualmente in corso, ma è possibile un ruolo citostatico di questa molecola in questa patologia. Sono infine necessari studi controllati per valutare un potere aggiuntivo di questi farmaco al docetaxel.

## Melanoma

In questa patologia la talidomide ha scarsi risultati in monoterapia, mentre sono interessanti le associazioni di questa molecola alla temozolomide. Hwo in uno studio su 38 pazienti ha riportato una percentuale di risposte in 5/12 pazienti metastatici in linee avanzate; un suo secondo studio di fase due ne confermava l'attività. Danson in un grosso studio randomizzato su 181 pazienti che comparava temozolamide da sola verso temozolamide con talidomide e temozolamide verso IFN evidenziava un tasso di risposte intorno al 25% e una sopravvivenza mediana di 7.3 mesi con una sopravvivenza libera ad un anno del 24%; infine il 16% dei pazienti era vivo ad un anno dalla randomizzazione.

Questa associazione appare una delle più promettenti nel trattamento del melanoma metastatico.

## Altre neoplasie

La talidomide è stata studiata anche se sotto forma di sporadiche segnalazioni in numerose neoplasie. Merita di essere segnalato il sarcoma di Kaposi AIDS correlato dove esistono due studi; uno su 17 pazienti di Fife con talidomide ad un dosaggio di 100 mg/day e un RR del 35% e un secondo di Little su 20 pazienti con un 47% di RR ma con la talidomide ad un dosaggio di 1000 mg/mq.

Un'altra patologia su cui sono presenti alcuni studi di fase 2 è l'epatocarcinoma diffuso e non operabile.



In questa neoplasia si sono osservati tassi di risposta che variano dal 6-12% con percentuali più elevate di riduzione dei livelli serici di alfa fetoproteina. Apparentemente le segnalazioni di risposta erano correlate a livelli di dose di talidomide elevati.

Ci sono infine segnalazioni sporadiche su carcinoma del colon, pancreas, mammella che però non sono in grado di valutare un reale ruolo di questo farmaco in questa patologia.

## Conclusioni

Al momento attuale, sebbene sia stato valutato il ruolo di questo farmaco in numerose neoplasie, un ruolo codificato al momento attuale lo ha solo nel mieloma.

Numerosi studi di fase II indicano un possibile ruolo di questo farmaco in numerose neoplasie, che al momento attuale hanno scarsa prognosi e poche alternative terapeutiche.

Verosimilmente esistono fattori prognostici quali bassi livelli di TNF $\alpha$  o la presenza di un particolare polimorfismo del TNF alfa che porta ad elevati livelli circolanti di TNF alfa nel mieloma multiplo. Non si sa se questi stessi fattori siano in un qualche modo applicabili anche alle neoplasie solide. È noto invece che decrementi di bFGF e TNF alfa siano fattori predittivi di risposta nei glomi ad alto grado e nelle neoplasie renali.

## Bibliografia

D'Amato thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4082-4085

2.Figg WD Pharmacokinetics of thalidomide

La bibliografia completa è disponibile sulla sezione libri del sito [www.medinews.it](http://www.medinews.it)



# Talidomide nel trattamento dell'Eritema Nodoso Leproso (ENL)

GIAMPIERO CAROSI  
DIRETTORE DELLA CATTEDRA  
DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI DI BRESCIA  
MEMBRO DELLA COMMISSIONE  
TECNICO-SCIENTIFICA  
DELL'AGENZIA DEL FARMACO (AIFA)

FRANCESCO CASTELLI  
ASSOCIATO ALLA CATTEDRA  
DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI  
DI BRESCIA E PRESIDENTE  
NAZIONALE DI "MEDICUS MUNDI"

## Introduzione

Le Linee guida per il Controllo del Morbo di Hansen in Italia emesse dal Ministero della Salute nel 1999, sono attualmente operanti sul territorio nazionale e prevedono 4 Centri di Riferimento per la diagnosi e la cura della lebbra nel nostro Paese, con sede a Genova, Cagliari, Gioia del Colle e Messina. Secondo i dati della Società Italiana di Hansenologia (SIHAN), il numero dei nuovi casi di lebbra in Italia è stato di 102 nel decennio 1970-79, di 76 nel decennio 1980-89, di 112 nel decennio 1990-99, mentre nel periodo 2000-2003 sono stati identificati 35 nuovi casi. La percentuale di migranti è passata dal 16% nel decennio 1970-79 al 69% nel decennio 1990-99.

## La Malattia di Hansen

La lebbra, o *malattia di Hansen*, è sostenuta da *Mycobacterium leprae*, un bacillo acido-resistente (BAR) diffuso ubiquitariamente nel mondo che si trasmette per via respiratoria (il bacillo è presente nel muco nasale) o tramite soluzioni di continuo cutanee (il bacillo è anche presente nelle lesioni cutanee ulcerate). La contagiosità è molto bassa e solitamente la trasmissione ad un soggetto indenne richiede il contatto stretto e prolungato. Il *target* principale della infezione leprosa è rappresentato dalla cute e dalle cellule di Schwann dei tronchi nervosi periferici, nel cui contesto i micobatteri crescono con estrema lentezza. Il periodo di incubazione della lebbra è protratto ma estremamente variabile, potendo variare da 6 mesi a molte decadi con una media di 3-5 anni. La risposta immunitaria cellulo-mediata dell'ospite gioca un ruolo essenziale nello sviluppo della sintomatologia clinica, che si posiziona tra due situazioni polari opposte di iperergia (forma Tubercoloide TT, caratterizzata da elevata reattività nei confronti del micobattere) o di anergia (forma Lepromatosa LL). Intermedie tra le due forme sono le forme *Borderline* Tubercoloide (BT), *Borderline* Centrale (BC) o *Borderline* Lepromatosa (BL) secondo la classica classificazione di Ridley e Jopling. Vengono inoltre definite Paucibaccillari (PB) le forme con striscio cutaneo negativo e Multibaccillari (MB) le forme con striscio cutaneo positivo.

La incidenza della lebbra, elevata soprattutto in Africa e nel sub-continente indiano sino agli anni '80, è ora in fase di costante regressione grazie soprattutto alla introduzione della polichemioterapia. Ogni anno vengono segnalati circa 500.000 nuovi casi di lebbra a livello mondiale.

## Caratteristiche cliniche della lebbra

Le alterazioni sensitive indotte dall'infezione leprosa causano ipoestesia ed anestesia con depigmentazioni cutanee e insensibilità agli stimoli dolorosi che portano talora ad ampie mutilazioni.

Le lesioni cutanee possono essere di varia natura (macule, papule, noduli, infiltrati) ed il loro numero e la loro diffusione è naturalmente maggiore nelle forme lepromatose anergiche rispetto alle forme tubercoloidi iperergiche. Non rara è la depigmentazione cutanea che, su pelle scura, assume un caratteristico riflesso ramato. L'interessamento nervoso periferico è costante, a carico sia della componente sensitiva che di quella motoria. Ai fenomeni dolorosi si associano aree di ipo-anestesia e/o paralisi. I tronchi nervosi colpiti sono spesso ingrossati e palpabili anche superficialmente con una caratteristica sensazione di "corona di rosario". Nel corso della storia naturale della infezione leprosa possono manifestarsi frequentemente fenomeni infiammatori acuti a genesi immunitaria, definiti "leproreazioni".

## Le leproreazioni

Le reazioni leprose (leproreazioni) costituiscono una condizione acuta frequente nel corso della infezione lebbrosa e possono verificarsi sia spontaneamente sia in corso di trattamento. Esse possono essere distinte in due differenti tipi, differenziabili tra loro in rapporto alla patogenesi ed alle caratteristiche cliniche.

La **leproreazione di tipo 1**, anche definita reazione *reversal*, si verifica solitamente nelle forme *borderline*, sia paucibacillari che multibacillari e riconosce una genesi immuno-mediata ritardata conseguente ad una modificazione sia in senso iperergico che ipoergico della immunità cellulo-mediata del paziente.

La leproreazione di tipo 1 è più spesso locale, sotto forma di riacutizzazione di lesioni cutanee o comparsa di nuove lesioni a placca nell'ambito di un frequente coinvolgimento sistemico febbrile. Tipico delle leproreazioni di tipo 1 è il coinvolgimento dei tronchi nervosi sotto forma di neurite sensitiva e motoria, talora polistazionale ed intensamente dolorosa. In assenza di un pronto intervento terapeutico, le leproreazioni possono condurre nel breve periodo a danni funzionali permanenti.

La **leproreazione di tipo 2**, che si manifesta sotto forma di Eritema Nodoso, è conseguente alla deposizione di immunocomplessi a livello cutaneo. Compare esclusivamente nelle forme multibacillari avanzate e più spesso in seguito a polichemioterapia antileprosa. Il quadro clinico si configura come un tipico eritema nodoso, talora orticarioide, con lesioni nodulari di colore rossastro più spesso presenti sulla

faccia anteriore delle tibie e talora infiltrate. Talvolta si accompagna a coinvolgimento sistemico con iridociclite, atralgie e linfadenopatie.

L'Eritema Nodoso Leproso (ENL) interessa circa il 20% dei pazienti lebbrosi in trattamento polichemioterapico, in circa metà dei quali l'ENL recidiva dopo interruzione del trattamento specifico. La diagnosi di leproreazione, talvolta già sufficientemente evocata dal quadro clinico, può avvalersi della indagine istopatologica.

## Il trattamento della infezione leprosa

La trattazione completa delle strategie terapeutiche della infezione leprosa esula dagli scopi di questo breve articolo. È oggi comunque opinione consolidata ed universalmente condivisa che il trattamento della infezione leprosa debba essere condotto in regime di polichemioterapia utilizzando schemi differenziati in rapporto al tipo di lebbra secondo la classificazione di Ridley-Jopling.

Di seguito vengono riportati i regimi consigliati dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e fatti propri dal documento di linee-guida per il controllo del Morbo di Hansen in Italia emanato dalla Conferenza Stato-Regioni nel 1999.

Pazienti paucibaccillari (striscio cutaneo negativo) → durata 6 mesi di terapia con:

- rifampicina mg 600 una volta al mese supervisionata
- dapsona mg 100/die autosomministrata

Pazienti multibaccillari (striscio cutaneo positivo) → durata 24 mesi di terapia con:

- rifampicina mg 600 + clofazimina mg 50 una volta al mese supervisionata
- dapsona mg 100/die + clofazimina mg 50/die autosomministrata

Oltre a rifampicina, dapsona e clofazimina (che rappresentano i farmaci di prima scelta), anche ofloxacina, minociclina e claritromicina hanno dimostrato un certo grado di attività nei confronti di *Mycobacterium leprae*.

Comunque impostato, il trattamento della infezione leprosa deve essere condotto con estrema regolarità al fine di ottenere i migliori risultati e prevenire la comparsa di resistenze.

## Il trattamento delle leproreazioni

Il trattamento delle leproreazioni assume particolare importanza sia per risolvere l'acuzia, spesso drammatica, della sintomatologia sia per evitare le conseguenze irreversibili delle leproreazioni stesse. È da sottolineare la necessità di continuare la terapia antilebbrosa anche in corso di leproreazione.

Classicamente, il trattamento della **leproreazione di tipo 1** *reversal* si basa sull'impiego di farmaci anti-infiammatori corticosteroidi. Il prednisolone alla dose standard di 1 mg/kg/die per 10-12 settimane è solitamente in grado di controllare il quadro clinico. Talora è necessario ricorrere alla neurolisi chirurgica del tronco nervoso compresso nei canali osteo-tendinei.

Il trattamento della **leproreazione di tipo 2**, l'Eritema Nodoso Leproso, un tempo limitato all'impiego degli steroidi o della clofazimina, ha di recente trovato nelle proprietà anti-infiammatorie della talidomide un potente ausilio terapeutico dopo la scoperta, quasi casuale, delle sue proprietà antinfiammatorie nel 1965 (Sheskin, 1965).

La talidomide, un ansiolitico ritirato dal commercio negli anni '60 a causa delle sue drammatiche proprietà teratogenetiche, esplica rapida azione impiegata al dosaggio di 100-300 mg/die sino a risoluzione dei sintomi (in media circa 2-3 settimane) per poi essere scalata di 50 mg ogni 2-4 settimane. In caso di ENL cronico, possono essere impiegati i minimi dosaggi efficaci per il controllo della sintomatologia. Il trattamento con talidomide previene i danni neuronali permanenti.

Il meccanismo di azione anti-ENL della talidomide si esplica verosimilmente mediante le sue proprietà immunomodulatorie (Theo et al., 2005).

La talidomide infatti esplica una efficace azione inibitoria nei confronti del TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*), una potente citochina pro-infiammatoria che gioca un ruolo chiave nel determinismo degli stati infiammatori ed i cui livelli sono significativamente aumentati in questa condizione (Partida Sanchez et al., 1998). Inoltre, un ulteriore meccanismo potrebbe essere rappresentato dalla stimolazione della proliferazione dei T-linfociti. La stimolazione T-cellulare si verifica mediante produzione di citochina IL-2 ed è maggiore a carico della classe dei linfociti T-citotossici, dotati di maggiore attività anti-infiammatoria, rispetto ai T-*helper*. Non da ultimo, la talidomide induce una stimolazione Th1 con incremento della conseguente produzione di interferon- $\gamma$  (Verbon, 2000), i cui livelli sono risultati aumentati del 422% dopo 2 mesi di trattamento con talidomide.

Tali proprietà sono anche alla base del possibile impiego della talidomide nelle Sindromi da Immunoricostituzione (SIR), che si osservano in circa il 15-20% dei casi nell'infezione da HIV/AIDS a seguito di efficace terapia antiretrovirale (Powderly et al., 2005).

## Conclusioni

Le evidenze di efficacia clinica della talidomide nel controllo della sintomatologia dell'Eritema Nodoso Leproso sono risultate talmente convincenti che la *Food and Drug Administration* (FDA) ne ha ufficialmente approvato l'uso in tale indicazione nel 1998. La talidomide è oggi considerata il farmaco di scelta per tale condizione dalla *Organizzazione Mondiale della Sanità* (WHO, 1998).

Le preoccupazioni relative al potenziale teratogeno della talidomide, tuttavia, impongono una estrema cautela d'impiego soprattutto in una indicazione quale l'Eritema Nodoso Leproso, soprattutto frequente nei Paesi in via di sviluppo ad elevato tasso di fecondità.

## Bibliografia essenziale

Conferenza Stato-Regioni. Linee-guida per il controllo del Morbo di Hansen in Italia. 18 giugno 1999.

Okafor M.C.. Thalidomide for Eritema Nodosum Leprosum and other applications. *Pharmacotherapy*, 2003; 23:481-493.

Partida-Sanchez S., Favilla-Castillo L., Pedraza-Sanchez et al. IgG antibody subclasses, tumor factor and IFN gamma levels in patients with type II leprosy reaction on thalidomide treatment. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1998; 116:60-66.

Powderly, III IAS Conference, Rio de Janeiro, 24-7 luglio 2005.

Ridley D.S., Jopling W.H. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr. Rev.*, 1962; 33:119.

Sheskin J. Thalidomide in the treatment of leprosy reaction. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1965; 6:303-6.

Theo S.K., Stirling D.I., Zeldis J.B. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. *Drug Discovery Today*, 2005; 10:107-114.

Verbon A. et al. A single oral dose of thalidomide enhances the capacity of lymphocytes to secrete gamma-interferon in healthy humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44:2286-90.

World Health Organization. Chemotherapy of Leprosy. Technical Report Series n. 847. Geneva, 1994.

World Health Organization Expert Committee on Leprosy. Technical Report Series n. 874. Geneva, 1998.



# Attualità e prospettive in dermatologia

ALBERTO GIANNETTI  
PRESIDENTE SIDEMAST  
(SOCIETÀ ITALIANA DERMATOLOGIA MEDICA,  
CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE  
SESSUALMENTE TRASMESSE)  
DIRETTORE DELLA CLINICA  
DERMATOLOGICA UNIVERSITÀ DI MODENA



L'interesse per la talidomide quale farmaco potenzialmente utile in svariate condizioni dermatologiche sta aumentando anche se rimane una terapia controversa per i potenziali effetti collaterali.

L'utilizzo di questo derivato dell'acido glutammico (introdotto nel 1956 come sedativo-ipnotico e ritirato dal commercio nel 1961 dopo segnalazione del severo potenziale teratogeno) è nuovamente incrementato anche se sotto stretto monitoraggio clinico specie nel trattamento dell'eritema nodoso leprosum (efficacia dimostrata da Sheskin nel 1965 approvata dal FDA dal 1998) nella terapia della wasting syndrome dei soggetti sieropositivi e nel trattamento di innumerevoli patologie dermatologiche autoimmuni o infiammatorie non responsive alle terapie convenzionali.

- N.Y. Wines, A.J. Cooper, M.P. Wines. Thalidomide in dermatology. *Austral. J. Dermatol* 2002; 43:229-40.
- T.A. Chave, A.Y. Finlay and A.G. Knight. Thalidomide usage in wales: the need to follow guidelines. *British, J. Dermatol.* 2001; 144:310-15.

È stato utilizzato con successo nella malattia di Behcet, lupus eritematoso discoide, prurigo attinica, prurigo nodulare, sarcoidosi cutanea; studi randomizzati ne hanno dimostrato l'efficacia nella stomatite aftosa, nel prurito uremico, nelle ulcere orofaringee gravi HIV associate, nel sarcoma di Kaposi (in cui il miglioramento si correla ai bassi livelli di Herpes virus tipo 8 circolante).

È in grado di sopprimere l'attivazione del virus HIV latente oltre ad avere un potenziale ruolo antiangiogenetico nel trattamento di alcuni tumori solidi.

Tra gli effetti collaterali dermatologici sono da segnalare reazioni esfoliative ed eritrodermiche, eritema polimorfo (per il quale rappresenta anche un'opzione terapeutica) vasculiti allergiche, porpora trombocitopenica, necrolisi epidermica tossica, riacutizzazione della psoriasi.

- JJWu, DBHuang, KRPang S Hsu and SK Tyring Thalidomide; dermatological indications, mechanism of action and side effects. *Br. J. Dermatol* 2005; 153:254-73.
- Virginia C Hall MD, Rokea A El Azarhy MD Saskia Bowhuis MD, S. Vincent Rajikumar MD Dermatologic side effects of thalidomide in patients with multiple myeloma. *J. Am Acad. Dermatol* 2003; 48:548-52.

## Dermatosi e talidomide

### **Eritema nodosum leprosum**

Si tratta di una condizione in cui si trovano i soggetti affetti da lebbra nei primi anni di terapia con farmaci associati con manifestazioni cutanee e viscerali. Le reazioni cutanee sono caratterizzate da noduli eritematosi a cui si associa artralgia, febbre, iriti malessere e neuriti; si osserva inoltre epatosplenomegalia, nefrite, orchite e pleurite.

Costituisce una delle poche indicazioni terapeutiche approvate per tale farmaco anche se non esistono trials che confrontino l'efficacia di tale farmaco allo steroide o alla clofazimina. (vedi capitolo dedicato)

### **HIV**

I livelli di TNF alfa circolanti sono elevati nei pazienti con HIV e la talidomide agisce in questi casi diminuendone la produzione.

Gli aumentati livelli di questa citochina si correlano ad un'attiva replicazione dell'HIV tipo1, shock settico e cachessia nei soggetti infettati.

Beneficio clinico si ottiene nel trattamento del sarcoma di Kaposi sia nei pazienti sieropositivi che in quelli sieronegativi alla dose di 200 mg/die con una diminuzione delle dimensioni delle lesioni già dopo le prime 3 settimane di terapia ed un calo del titolo del DNA dell'herpes virus 8 nel sangue periferico dei soggetti trattati. È inoltre efficace nel trattamento delle aftosi orali nei soggetti HIV.

### **Manifestazioni cutanee in corso di lupus**

Il meccanismo d'azione della talidomide nel lupus non è conosciuto anche se si ipotizza agisca stabilizzando le membrane lisosomiali, inibisce la produzione neutrofila di radicali liberi superossido e idrossilici, la sintesi di IgM e conseguente loro deposito a livello della membrana basale, oltre ad inibire la chemiotassi neutrofila e la fagocitosi macrofagica.

- J.P. Callen. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus Br. J. Dermatol. 2004; 151:731-36.

È stata utilizzata con successo nel trattamento delle manifestazioni cutanee ed articolari dei pazienti affetti da lupus eritematoso (LE cutaneo subacuto, lupus discoide, rash malare fotosensibile, lupus profondo) che non

rispondono ad altre terapie mentre i dati di letteratura sono contrastanti per quanto riguarda l'efficacia sulle manifestazioni viscerali. In uno studio retrospettivo di 60 pazienti trattati per 2 anni è stata dimostrata regressione delle lesioni nel 90% dei soggetti trattati con dosi di 400mg/die (ridotte con intervallo mensile sino a raggiungere la dose di 50-100 mg/die) con miglioramento già evidente dopo 2 settimane dall'inizio della terapia. In questo lavoro la neuropatia periferica era comparsa nel 25% dei soggetti trattati e regredita in più del 70% dei soggetti alla sospensione anche se si osservava recidiva della patologia di base nel 71% dei casi.

- Knop J, Bonsmann G, Happle R, Ludolph AA, Matz DR, Misfud EJ, Macher E, Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br.J. Dermatol.* 1983; 108:461-6.

In altri lavori la talidomide si dimostrava in grado di ridurre la dose giornaliera di steroide anche se in un terzo dei casi i soggetti mostravano recidiva del quadro cutaneo dopo intervallo variabile da 2 mesi a 4 anni dalla sospensione.

- Atra E, Sato EI Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993; 11:487-93.

In uno studio si è osservato che ad una dose di 100mg/die per 4 settimane era in grado di inibire l'eritema acuto indotto da UVB dopo 24 ore dall'esposizione a rendere ragione degli effetti terapeutici nei disordini fotosensibili.

- Cummins DL, Gasparri AA Photoprotection by thalidomide in patients with chronic cutaneous and systemic lupus erythematosus: discordant effects on minimal erythema dose and sunburn cell formation. *Br. J. Dermatol.* 2004; 151:458-64.

Descritta l'efficacia anche nel trattamento del lupus verrucoso/ipercheratosico a dosi di 100 mg/die dopo 1 mese di terapia. Gambini D, Carrera C, Passoni E, Mratori S, Berti E, Caputo R. Thalidomide treatment for Hypertrophic cutaneous lupus erythematosus. *J. Dermatol. Trea.* 2004; 15:365-71.

### **Malattia di Behcet**

Si ipotizza che il farmaco agisca nei riguardi della malattia di Behcet riducendo la produzione di radicali idrossilici e superossido che provocano danno nel sito di flogosi; la patogenesi della malattia si associa ad una aumentata attività chemiotattica neutrofila, migrazione neutrofila e danno vascolare da immunocomplessi circolanti anche se nei soggetti trattati con talidomide in cui si aveva efficacia terapeutica

non si è osservata diminuzione della chemiotassi neutrofila né alterazioni dell'immunità cellulo-mediata.

- Jorizzo J.L., Schmalsteig F.C., Solomon AR Thalidomide effects in Behcet syndrome and pustular vasculitis. Arch. Intern Med. 1986; 146:878-81.

In un trial di 22 soggetti fu somministrata alla dose di 400mg/die per i primi 5 giorni quindi 200 mg/die per il restante periodo(15-60 giorni) con buon miglioramento sulle ulcere orali e genitali.

- Saylan T., Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. Arch. Dermatol. 1982; 118:536.

In uno studio condotto negli anni 1993-96 (17 soggetti) atto a mostrare la dose terapeutica ottimale e il rapporto efficacia/tossicità si concluse che una dose iniziale di 50 mg/die per 1 mese è efficace inizialmente e può essere quindi ridotta nei pazienti in cui tale terapia si dimostri valida sino ad una dose di 50 mg/die quindi 50 mg ogni 2-3 giorni; dal momento che le aftosi hanno un andamento tendente alla risoluzione spontanea, se ne raccomanda l'utilizzo solo nei casi resistenti alla terapia.

- De Wazieres B., Gil H., Magy Net al. Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients. Rev med Interne 1999; 20:567-70.

In uno studio randomizzato doppio cieco versus placebo di 96 pazienti venne somministrata talidomide ad una dose di 100-300 mg/die per 24 settimane con risposte alla terapia percentualmente diverse in relazione alle dosi giornaliere del farmaco (rispettivamente nel 6% e 16% dei soggetti trattati con talidomide 100-300 mg/ die) ma la maggior parte mostrò recidiva dopo sole 4 settimane di sospensione.

- Hamuryudan V., Mat C., Saip S. et al Thalidomide in the treatmet of the mucocutaneous lesions of Behcet's syndrome: a randomized double blind, placebo-controlled trial. Ann Intern:Med 1998; 128:443-50. Eccellenti risultati sono stati ottenuti nella terapie delle aftosi sia nell'adulto che nel bambino.
- Kari J.A., Shah V., Dillon M.J. Behcet. Disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. Rheumathol. 2001; 40:933-8.

Sia attraverso un aumento della latenza degli episodi acuti che attraverso una diminuzione del grado di severità degli attacchi, con comparsa di efficacia dopo 4 settimane di trattamento e dopo 8 settimane (rispettivamente per quanto riguarda le aftosi orali e genitali) alla dose ottimale di 100 mg/die; descritti in questo caso come effetti collaterali la comparsa di eritema nodoso e di una neuropatia non dose-dipendente.

- Denmann A.M., Graham E., Howe L., Denman E.J., Lightman Slow dose thalidomide treatment of Behcet syndrome. In Wechsier B, Godeau P(eds) Behcet disease. Proceedings of the 6th international conference on Behcet Syndrome. Excerpta Medica 1993; 5:649-53.

Ci sono lavori che dimostrano come l'uveite, l'artrite, l'epididimite così come le ulcerazioni orali rispondano efficacemente alla terapia mentre altre manifestazioni cutanee quali eritema nodoso possono peggiorare e nulla si sa dal punto di vista prognostico su eventi quali trombosi cavale, occlusioni arteriose, aneurismi e patologie demielinizzanti motivo per cui sono necessari ulteriori trials clinici specie con terapie combinate.

- Ehrlich G.E. Behcet disease and the emergence of thalidomide *Annals Int. Med.* 1998; 128:494-5.

### **Prurigo nodularis**

Il primo lavoro fu del 1975 con 3 pazienti trattati alla dose di 300-400 mg/die anche se con sviluppo di importante neuropatia periferica sensitiva con dosi cumulative da 40-155gr in un periodo di osservazione da 1-6 anni.

- Wulf C.H., Hoyer H., Asboe-Hansen G., Brodthagen H Development of polyneuropathy during thalidomide therapy. *Br. J. Dermatol* 1985; 112:475-80. In un altro lavoro si osservava miglioramento delle lesioni dopo 1-2 mesi con scomparsa della lichenificazione dopo 3-6 mesi ma recidiva alla sospensione della terapia.
- Grosshan E., Illy G. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses *Int. J. Dermatol* 1984; 23:598-602.

In uno studio successivo si è avuto un miglioramento clinico con latenza di 1-2 mesi ad una dose di 50-300 mg/die.

- Jonke H., Zachariae H., Thalidomide treatment of prurigo nodularis *Ugeskr. Laeger* 1993; 155:3028-30. Uno studio su pazienti sieropositivi affetti da prurigo nodulare mostrò come il farmaco fosse ben tollerato e complessivamente efficace ad una dose di 100mg/die con tempi medi di risposta di almeno 5 mesi e remissione clinica alla sospensione di altrettanti 5 mesi in assenza di correlazione tra la dose giornaliera e/o cumulativa e la risposta clinica, con sviluppo di neuropatia periferica in almeno 1/3 dei soggetti trattati (con comparsa a partire da 1 mese dall'inizio della terapia) risoltasi in questo caso alla sospensione della terapia.
- T. Maurer, MD, A. Poncelet MD, T. Berger. MD Thalidomide treatment for prurigo nodularis in HIV subjects *Arch Dermatol.* 2004; 140:845-49.

### **Stomatiti aftosiche**

Il primo lavoro descritto per le stomatiti risale al 1979 su 6 pazienti trattati a dosi di 100mg/die, risposta clinica in termini di sollievo dopo 2-3 giorni e guarigione completa dopo 7-10 giorni.

- Mascaro J.M., Lecha M., Torras H., Thalidomide in the treatment of recurrent necrotic and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis, Arch.Dermatol. 1979; 115:636-7.

Nel 1990 un trial multicentrico di talidomide versus placebo in soggetti con gravi stomatiti aftosiche mostrò miglioramento clinico nella maggior parte dei soggetti trattati che andava da totale scomparsa a riduzione del numero delle manifestazioni orali a dosi di 100mg/die per 2 mesi.

Molti altri studi clinici ne hanno mostrato l'efficacia (tab 4) anche nei casi di aftosi HIV correlate; a basse dosi intermittenti non è in grado di prevenire le recidive nei soggetti sieropositivi.

Anche in questo caso il meccanismo d'azione è da attribuirsi ad una inibizione della chemiotassi dei leucociti polimorfonucleati.

- JJWu, DB Huang, KRPang, Shsu, and SK Thyring .Thalidomide: dermatological indications, mechanism of action and side-effects. Br. J. Dermatol 2005; 153:254-73.
- De Wazieres B., Gil H., Magy Net al.Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients.Rev med Interne 1999; 20:567-70.
- Inacio R. Facer MD,Samantha G. Guerra MD, W.P. Daniel Su, MD, Rokea El Azhary D. Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects. Int. J. Dermatol. 2005; 44:61-67.

### **Prurigo attinica**

Il primo lavoro fu del 1970 con 34 pazienti a partire da 300mg/die sino a raggiungere una dose di 15 mg/die con miglioramento clinico della maggior parte dei soggetti dopo 50 giorni circa di terapia ma recidiva alla sospensione della stessa (Londano F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. Int. J. Dermatol. 1973; 12:326-8); risultati simili in altri lavori (Calnan C.D., Meara R.H.. Actinic prurigo. clin. Exp. Dermatol 1977; 32:365-72) mentre in uno studio con 14 pazienti a dosi variabili da 50 a 200 mg/die i risultati furono superiori e si ebbero remissioni a lungo termine a dosi di 50-100mg/settimana (Lovell C.R., Hawk J.L., Calnan C.D., Magnus IA. Thalidomide in actinic prurigo. Br. J. Dermatol 1983; 108:467-71).

Studi di immunoistochimica dimostrarono un elevato contenuto cheratinocitario di TNF alfa a dimostrazione

del fatto che, per quanto riguarda la prurigo attinica in soggetti geneticamente predisposti, l'esposizione alla luce solare può stimolare un'elevata produzione cheratinocitaria di TNF alfa che può essere ridotta dal suo antagonista talidomide (Arrese J.E., Dominguez-Soto L., Tomoka M.T. et al. Effector of inflammation in actinic prurigo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44:457-61).

In lavori più recenti si dimostra come la risoluzione completa della prurigo attinica si ottenga in tempi più brevi utilizzando il farmaco in combinazione a steroidi topici e fotoprotettori rispetto all'utilizzo di fotoprotettori e steroidi topici in monoterapia.

- Vega Memije M.E., Mosqueda-Taylor A., Irigoyen-Camacho M.E. et al. Actinic prurigo cheilitis: clinicopathologic analysis and therapeutic results in 116 cases. *Oral surg. Oral Med Oral pathol. Oral Radiol Endod.* 2002; 94:83-91.

Risultati analoghi segnalati anche nel trattamento della prurigo uremica.

In uno studio randomizzato di 29 pazienti trattati con 100mg/die di talidomide per 7 giorni si osservò miglioramento nell'80% dei casi con riduzione del prurito grazie all'interferenza con i mediatori della flogosi.

- JJWu, D.B. Huang, K.R. Pang, Shsu, and S.K. Thyring. Thalidomide: dermatological indications, mechanism of action and side-effects. *Br. J. Dermatol* 2005; 153:254-73.

### **Istiocitosi a cellule di Langherans dell'adulto (Istiocitosi X)**

La prima segnalazione di efficacia terapeutica fu del 1987, quindi lavori successivi ne mostrarono l'efficacia a dosi di 300mg/die con remissione completa dopo 1 mese di terapia (Viraben R., Dupre A., Gorguet B. Pure cutaneous Histiocytosis resembling sinus Histiocytosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 1998; 13:197-9); i dati furono confermati successivamente su casistica più ampia (8 pazienti) dopo 1-3 mesi di terapia ma con frequenti recidive alla sospensione e nessuna efficacia sulle manifestazioni viscerali della malattia (Laire G., Marie I., Cailleux N. et al. Langherans Histiocytosis in adults: cutaneous and mucous lesion regression after treatment with thalidomide. *Rev. Med. Int.* 1998; 19:196-8).

A livello istologico si osserva l'assenza di infiltrato istiocitario a dimostrare un effetto sulla produzione di istiociti delle cellule di Langherans (Thomas L., Ducros B., Secchi T; et al. Successful treatment of adult's Langherans cell histiocytosis with thalidomide. *Arch. Dermatol.* 1993; 129:1261-4).

### Sarcoidosi cutanea

Nella flogosi granulomatosa della sarcoidosi le maggiori citochine implicate sono IL-2, INF gamma, TNF alfa; dopo terapia con talidomide si osserva un aumento delle cellule T nei granulomi, la comparsa di cellule giganti multinucleate, un aumentato numero di cellule di Langherans dermiche e di cellule dendritiche mature; gli elevati livelli di ACE si normalizzano suggerendo un ruolo inibitorio della talidomide nella produzione e rilascio macrofagico di ACE.

In questa malattia sistemica granulomatosa le manifestazioni cutanee si osservano in 1/3 dei soggetti (papule-noduli, lupus pernio o ulcerazioni).

Il primo caso fu riportato nel 1983 a dosi di 1-84 mg/kg/die per 2-8 mesi in 10 pazienti con risposta completa in 3 (regressione totale delle lesioni cutanee) parziale in 4 ed assente in altri 3.

Alla riduzione e/o sospensione della terapia si osservò recidiva in 3 casi (Estines O., Revuz J., Wolkenstein P. et al Sarcoidosis: Thalidomide treatment in ten patients. *Ann. Dermatol. Venereol* 2001; 128:611-13). In un altro lavoro 8 soggetti con sarcoidosi furono trattati con talidomide per 16 settimane e le biopsie condotte mostrarono una riduzione delle dimensioni del granuloma e dello spessore epidermico.

- Oliver S.J., Kikuchi T., Krueger J.G., Kaplan G. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin. Immunol.* 2002; 102:225-36.

In un ulteriore lavoro su 15 pz trattati con talidomide dei 14 che completarono i 4 mesi di terapia tutti mostrarono miglioramento clinico e questo dato venne confermato da studi successivi (Nguyen Y.T., Dupuy A., Cordoliani F. et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J,Am: acad. Dermatol.* 2004; 50:253-41).

I lavori della letteratura più recenti sono confortanti anche per quanto riguarda l'efficacia sui sintomi sistemici; in alcuni lavori si osservò miglioramento della funzione renale, in un altro caso dell'infiltrato nasale e miglioramento delle fistole il tutto associato ad una persistente riduzione dei livelli di ACE a dimostrare un'azione di tipo generale.

- Yen T. Nguyen et al Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004: 50:235-41.



### **Eritema multiforme**

Dopo un primo caso descritto nel 1982 con 200mg/die per alcuni giorni quindi 100mg/die per 6 mesi e guarigione completa delle lesioni palmo-plantari e mucosali (Bahmer F.A., Zaun H., Luszpinski P. Thalidomide treatment of recurrent erythema multiforme. *Acta dermatoven.* 1982; 62:449-50), ci furono ulteriori segnalazioni di riduzione della frequenza e dell'entità delle manifestazioni sino a guarigione completa (Pinto J.S., Sobrinho L., Da Silva M.B. et al. Erythema multiforme associated with autoreactivity to 17 alpha hydroxyprogesterone. *Dermatologica* 1990; 180:146-50); segnalati casi ad esito favorevole in corso di terapia ma con recidiva alla sospensione per neuropatia (Moisson Y.F., Janier M., Civatte J. Thalidomide for recurrent erythema multiforme. *Br. J. Dermatol.* 1992; 126:92-3) così come successi nell'impiego dell'eritema polimorfo ricorrente associato ad infezione erpetica (Engeser P., Klimm HD. Therapy of recurrent exudative erythema multiforme. Effectiveness of thalidomide report of a case. *Fortschr med* 1999; 117:39-40). In uno studio retrospettivo di 26 pazienti trattati con talidomide 100mg/die la frequenza degli episodi era ridotta ad una media di 11 giorni con in alcuni casi manifestazioni subacute della durata di 5-8 giorni. (Cherouati K., Claudy A., Souteyrand P. et al. Treatment by thalidomide of chronic multiforme erythema; its recurrent and continuous variants. A retrospective study of 26 patients. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1996; 123:375-7).

### **Graft versus host disease**

L'utilizzo per la prima volta venne effettuato nel 1988 in un soggetto con GVHD acuta da trapianto allogenico di midollo non responsivo ai corticosteroidi con buona risposta dopo pochi giorni (Lim S.H., Mc Wannel A., Vora A.J., Boughton B.J. Successful treatment with thalidomide of acute graft-versus-host disease after bone-marrow transplantation. *Lancet* 1988; i:117).

In un altro trial si dimostrò come l'efficacia della talidomide non fosse superiore se inizialmente associata ad altri immunosoppressori quali steroide o ciclosporina all'utilizzo di steroide e ciclosporina da soli; non offrendo un superiore beneficio clinico nella fase iniziale della terapia della GVHD se ne sconsiglia l'utilizzo come farmaco di prima scelta così come nella profilassi della GVHD essendo in questo caso associata ad un elevato tasso di mortalità (Chao N.J., Parker P.M., Niland J.C. et al. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic GVHD disease. *Biol. Blood Marrow Transplant* 1996; 2:86-92).

Probabilmente i metaboliti della talidomide agiscono in una fase precoce del riconoscimento/attivazione dei linfociti T trapiantati con downregulation della normale funzione linfocitaria attraverso la produzione di cellule ad azione soppressiva antigene-specifiche e attraverso lo sviluppo di cellule ad azione citotossica. (Wood P.M., Proctor S.J. The potential use of thalidomide in the therapy of graft versus host disease: a review of clinical and laboratory information. *Leuk. Res.* 1990; 14:395-9); il farmaco non svolge alcuna azione nella profilassi della GVHD cronica infatti i soggetti che ricevono il farmaco profilatticamente hanno un elevato rischio di sviluppare una GVHD ed un tasso di mortalità più elevato.

#### **Infiltrato linfocitario di Jessner-Kanof**

Primi lavori (1983) in pazienti inizialmente non responsivi alla cloroquina ebbero risposta con talidomide 100mg/die ma recidiva delle lesioni alla sospensione che rese necessaria una dose di mantenimento di 25-50 mg/die per più di 2 anni (Moulin G., Bonnet F., Barrut D., Franc M.P. Treatment of Jessner Kanof Disease with thalidomide. *Ann. Dermatov.* 1983;110:611-14). In uno studio randomizzato verso placebo di 28 pazienti trattati con talidomide a dosi di 100 mg/die per 2 mesi e quindi indirizzati ad altra terapia; i 2/3 dei pazienti trattati ebbero remissione per più di due mesi alla sospensione della terapia.

- Guillaume J.C., Moulin D., Dieng M.T. Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch. Dermatol* 1995; 131:1032-5.

#### **Sarcoma di Kaposi**

In un caso descritto di una ragazza di 14 anni affetta da HIV e con Kaposi trattata per ulcere orali con talidomide si osservava riduzione delle dimensioni delle lesioni kaposiformi e diminuzione dei livelli del DNA herpes virus tipo 8 nel sangue periferico; il miglioramento clinico in questo caso veniva attribuito più ad una sospensione della corticoterapia sistemica che all'uso della talidomide (Levine AM. Editorial response: regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma during therapy with thalidomide. *Clin Infect. Dis* 1996; 23:504-5).

In un lavoro successivo si fa riferimento ad una donna di 46 anni con LMC e trapianto di cellule staminali allogeniche affetta da sarcoma di Kaposi associato ad herpes virus tipo8 con lesioni ad un arto per terapia immunosoppressiva instaurata dopo il trapianto e comparsa di una GVHD cronica; si osservò miglioramento clinico associando talidomide a radioterapia locale dopo 6 mesi di terapia combinata (De Medeiros B.C.,

Tezuke W.N., Ricci A. Jr et al. Kaposi's sarcoma following allogenic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Acta Hematol* 2000; 104:115-18).

In uno studio di fase II atto a valutare la correlazione tra sarcoma di Kaposi AIDS correlato ed efficacia/tossicità della talidomide (Fife K., Howard M.R., Gracie F. et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *Int. J. STD AIDS* 1998; 9: 751-5) su 17 soggetti con 100mg/die di talidomide per 8 settimane si ebbe una risposta clinica in 1/3 dei casi circa con diminuzione dei livelli di DNA herpes virus 8.

I risultati furono confermati da uno studio successivo in cui la dose ottimale di talidomide si dimostrò essere di circa 500 mg/die con durata della terapia di circa 6 mesi, e tempo medio di progressione di 7 mesi alla sospensione (Little R.F., Wyvill K.M., Pluda J.M. et al Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18:2593-602); in questo caso anche le proprietà antiangiogenetiche della talidomide sono ritenute responsabili in neoplasie maligne angiogenesi-dipendenti come il sarcoma di Kaposi.

### **Lichen planus/lichen planopilaris**

La prima segnalazione si riferisce ad un paziente con lichen planus generalizzato refrattario ad innumerevoli farmaci in cui l'assunzione di talidomide alla dose di 300mg/die per 2 settimane quindi 200mg/die per altri 10 settimane portò ad una completa risoluzione di tutte le lesioni (Perez Alfonso R., Weiss E., Piquero Martin J., Rondon Lugo A., Generalized lichen planus with erosive lesions of the penis, treated with thalidomide: report of a case and review of the literature. *Med Cutan. Ibero Lat. Am.* 1987; 15:321-6); altri 4 pazienti con lichen planus erosivo refrattari alle terapie convenzionali furono trattati con talidomide a dosi variabili da 25 a 150mg/die per 15-36 mesi senza alcun sviluppo di reazioni avverse e con buona risposta terapeutica (Camisa C, Popovsky J.L. Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide *Arch. Dermatol* 1000; 136:1442-3).

In uno studio retrospettivo di 6 soggetti con lichen erosivo severo trattato con talidomide 4 ebbero completa guarigione dopo 4 mesi ma le erosioni comparvero rapidamente alla sospensione della terapia (Macaïro Barrel L., Balguerie X., Joly P., Treatment of erosive lichen planus with thalidomide. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2003; 130:1109-12).

Successo in un caso di lichenplano-pilaris alla dose di 50mg 2 volte/die per 6 mesi, un altro in una donna con

ricrescita di capelli dopo 1 mese di terapia a dosi di 150mg/die (risultato mantenuto nei mesi successivi a dosi di 50 mg/die); in altri lavori la talidomide sortisce effetto positivo solo in termini di riduzione dell'eritema. (British J.2005).

Nonostante queste isolate segnalazioni i risultati della letteratura non sono confortanti per la rapida recidiva alla sospensione della terapia (Counanique C., Reygagne P., Bachelez H., Dubertret L. Thalidomide is ineffective in the treatment of lichen planopilaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 45:967-8). Attualmente non esistono trials o studi clinici per valutare l'efficacia della talidomide nel lichen; tra le citochine implicate nella patogenesi e modulate dalle terapie sembra avere anche in questa patologia un ruolo chiave il TNF alfa.

- Maender J.L., Krishnan R.S., Angel T.A., Hsu S. Complete resolution of generalized lichen planus after treatment with thalidomide. J Drugs Dermatol 2005; 4:86-8.

### **Melanoma**

I tumori solidi necessitano di neovascolarizzazione per aumentare di dimensioni e metastatizzare; dal momento che la talidomide inibisce la processazione dell'RNA messaggero che codifica per le molecole peptidiche delle sostenze angiogenetiche ed il fattore di crescita endoteliale è verosimile la sua efficacia nel trattamento di tumori solidi quali il melanoma.

Insieme alla pentossifillina sinergizza per quanto riguarda l'efficacia antiangiogenetica come dimostato in laboratorio; alcuni studi di fase I/II ne hanno dimostrato l'efficacia (in associazione alla temozolomide) sull'attività metastatica del tumore anche per quanto riguarda le localizzazioni cerebrali (Hwu W.J., Raizer J., Panageas K.S., Lie E. Treatment of metastatic melanoma in the brain with temozolomide and thalidomide. Lancet Oncol 2001; 2:634-5).

In un altro studio la talidomide venne usata per diverse neoplasie maligne comprese melanoma, carcinoma mammario, ovarico e renale alla dose di 100mg/die e si ottenne miglioramento del benessere clinico (JJ Wu British 2005).

In un ulteriore lavoro su 20 pazienti con melanoma metastatico in assenza di localizzazioni cerebrali vennero somministrati 200mg/die di talidomide con incremento di 100mg ogni 7 giorni sino ad arrivare ad una dose totale di 800mg/die; in più di un terzo dei soggetti si osservò una stabilizzazione della malattia per circa 4 mesi a dimostrazione del fatto che l'attività citostatica del farmaco dipende dalla sua attività antiangiogenetica

(Pawlak W.Z., Legha S.S. Phase II study of thalidomide in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2004; 14:57-62).

### **Pioderma gangrenoso**

Un caso descritto in bambino di 3 anni con pioderma refrattario a corticosteroidi e clofazimina alla dose di 100 mg/die con risoluzione completa (88); altro caso con efficacia per 2 anni ma recidiva alla sospensione per comparsa di neuropatia (89) ed un caso con lesioni peniene resistenti alle altre terapie risoltesi dopo soli 5 giorni a 100mg/die. In due pazienti con pioderma e malattia di Behcet associata si osservò da una dose iniziale di 400 a scalare sino a dosi di 50-100mg/die completa risoluzione delle lesioni cutanee (Rustin M.H., Gilkes J.J., Robinson T.W. Pyoderma gangrenosum associated with Behcet disease:treatment with thalidomide. *J. am. Acad. Dermatol*1990; 23:941-4).

### **Necrolisi epidermica tossica**

Nel 1996 si ipotizzò che la morte cheratinocitaria responsabile della necrolisi epidermica tossica fosse l'apoptosi secondaria ad aumentati livelli di TNF alfa; questo rendeva ragione dell'efficacia della talidomide considerata un potente inibitore della produzione di questa citochina. In un studio randomizzato in doppio cieco versus placebo in cui venne utilizzata si giunse ad una paradossale conclusione; nel gruppo dei soggetti trattati con talidomide 400mg/die si osservò un tasso di mortalità molto più elevato rispetto a quello trattato con placebo.

In questi soggetti si rilevavano paradossalment tassi di TNF alfa più elevati rispetto a quelli con placebo.

- Wolkenstein P., Latarjet J., Roujeau J.C., Duguet C., Boudeau S., Valliant L. et al. Randomised comparison of Thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352:1586-9.

La ragione venne successivamente identificata dalla scoperta che la talidomide è in grado sia di stimolare che di inibire la produzione di TNF alfa ma soprattutto che la patogenesi dell'apoptosi cheratinocitaria è da attribuirsi all'attivazione del recettore Fas espresso dal cheratinocita in condizioni normali che in caso di necrolisi epidermica tossica (TEN) esprime il ligando (Fas ligando) che svolge azione litica sulla cellula attraverso l'intetrazione Fas-Fas ligando (attivazione inibita dalla somministrazione di immunoglobuline endovenose ad alte dosi).

In patologie in cui l'attivazione cellulare T è coinvolta nella patogenesi l'uso della talidomide che può stimolare le cellule T in vivo può forse peggiorare il quadro.

- Viard J., Werlhi P., Bullani R.. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-3.

Più recenti le segnalazioni in altre patologie dermatologiche.

### **Epidermolisi bollosa distrofica**

Classificata come un sottotipo di epidermolisi bollosa distrofica, l'epidermolisi bollosa pruriginosa si caratterizza per la presenza di placche pruriginose lichenificate o lesioni nodulari prurigo-like, atrofie lineari, escoriazioni, milia, distrofie ungueali e talora lesioni albopapuloidi al tronco nelle sedi di traumatismi occasionali, spesso con caratteri clinici che ricordano condizioni quali lichen simplex cronico, lichen planus o amiloidosi cutanea. L'analisi molecolare mostra una mutazione nell'espressione del gene del collagene di tipo 7 che non rende completamente ragione dell'espressione clinica della malattia a suggerire un ruolo di altri fattori genetici ed ambientali.

In questa patologia la talidomide svolge un ruolo quale sedativo del sintomo prurito anche se il meccanismo d'azione si ipotizza sia legato ad una azione immunomodulatoria che si esplica attraverso una soppressione dei livelli di TNF alfa circolanti ed una downregulation delle molecole di adesione di superficie coinvolte nella migrazione leucocitaria.

- S. Ozanic Bulic, H. Fassihi, J.E. Mellerio, J.A. Mc Grath, and D.J. Atheron.

Thalidomide in the management of epidermolysis bullosa pruriginosa. *Br. J. Dermatol* 2005; 152:1332-34.

### **Scleromixedema**

In questa forma generalizzata papulare di lichen mixedematoso spesso associato ad altre condizioni tra cui una gammopatia monoclonale numerose sono le potenziali terapie sistemiche quali corticosteroidi, immunosoppressori (ciclosporina Melphalan ciclofosfamide, clorambucil, methotrexate) retinoidi sistemici, plasmaferesi Ig vena, interferon alfa 2 a, fotoferesi extracorporea che di fatto non danno risultati eccellenti; nei pochi casi segnalati in letteratura si osserva miglioramento clinico sia sulla cute che per quanto riguarda la mobilità articolare dopo poche mesi di terapia a dosi medie di 100 mg/die.

È possibile che il farmaco inibisca un fattore circolante in grado di stimolare la produzione di fibroblasti.

- Sansbury J.C., Cocuroccia B., Jorizzo J.L., Gubinelli E., Gisoni P., Girolomoni G. Treatment of recalcitrant scleromyxedema with thalidomide in 3 patients. *J. Am. Acad. Dermatol* 2004; 51:722.
- Caradonna S., MD, Heidi jacob MD. Thalidomide as a potential treatment for scleromyxedema. *Arch. Dermatol* 2004; 140:277-80.

Riportata l'efficacia in un caso di micosi fungoide (Brightman L., Demierre MF. Thalidomide in mycosis fungoide *J. Am. Acad. Dermatol* 2005; 52:1100-1), e in patologie bollose autoimmuni resistenti alle terapie convenzionali quali pemfigoide cicatriziale (*J. Am. Acad. Dermatol* 2002; 47:S193), pemfigo volgare (alla dose di 100 mg/die, *Int. J. Dermatol* 2004; 43:682) e pemfigo benigno familiare di Haley-Haley.

## INDICE

- 2 Talidomide: il passato, il futuro  
Da un nome che evoca sofferenza arrivano speranze per nuove cure  
SABRINA SMERRIERI, MAURO BOLDRINI
- 6 Nuovi impieghi della talidomide in sicurezza  
GIAMPIERO CAROSI
- 12 Breve storia della talidomide in Italia:  
aspetti normativi e regolatori  
LUIGI GIULIANI
- 22 Un parere esperto: “talidomide e assicurabilità”  
RICCARDO TACCONI
- 24 La talidomide, dalla storia alla farmacologia clinica  
MARIA ANTONIETTA CATANIA, ACHILLE P. CAPUTI
- 36 La talidomide nel mieloma multiplo  
MARIO BOCCADORO
- 44 La talidomide in oncologia  
ROBERTO LABIANCA
- 50 Talidomide nel trattamento  
dell’Eritema Nodoso Leproso (ENL)  
GIAMPIERO CAROSI, FRANCESCO CASTELLI
- 56 Attualità e prospettive in dermatologia  
ALBERTO GIANNETTI