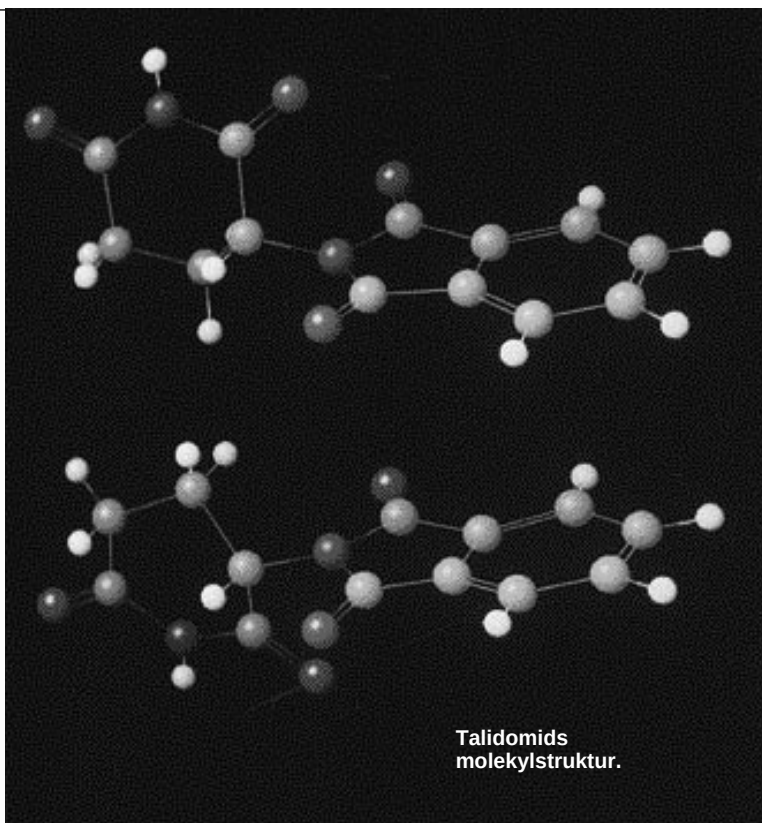


Möjlig renässans för talidomidbehandling

Retrospektiv studie visar uppmuntrande resultat vid svåra immunsjukdomar

Sammanfattat

- Användningen i Sverige av talidomid, som får användas endast på licens, har studerats retrospektivt genom en enkät till behandlande läkare.
- Av de granskade licensansökningarna avsåg 85 aftösa sår, 29 diskoid/systemisk lupus erythematosus, 18 prurigo nodularis, 13 uremisk klåda, 8 transplantat kontra värd-reaktion, 78 myelom, 42 andra cancer-sjukdomar.
- Biverkningar omfattade hudproblem, perifer neuropati, yrsel, illamående samt muskelsmärter med funktionsnedsättning.
- Behandlingsresultaten är uppmuntrande. Risken för fosterskador och perifera neuropatier gör dock patientinformation och uppföljning till en synnerligen viktig uppgift.



Behandling med talidomid är åter intressant, nu främst vid svåra immunologiska sjukdomar. Vi har retrospektivt studerat användning av och behandlingsresultat efter talidomidbehandling i Sverige under 1990-talet genom en enkät utskickad till behandlande läkare.

Talidomid har använts främst vid aftös stomatit, diskoid lupus erythematosus/systemisk lupus erythematosus med hudsymtom, avstöttningsreaktioner efter benmärgstransplantation samt vid multipla myelom.

Författare

TOMMY ERIKSSON

apotekare, PhD, sjukhusapoteket, Universitetssjukhuset, Lund

E-post: tommy.eriksson@apoteket.se

NILS FELTELIUS

leg läkare, docent i reumatologi, Läkemedelsverket, Uppsala.

Liten historik

Historien om talidomid (Neurosedyn; varumärke i Sverige under 1960-talet) är ett tragiskt kapitel i läkemedels-historien [1]. Studier på människa och försöksdjur hade visat speciellt låg giftighet, och läkemedlet marknadsfördes i Sverige mellan 1957 och 1961 mot oro, ångest och sömnbesvär. I vissa länder, som t ex Tyskland, såldes preparatet receptfritt! Det kom att användas av gravida kvinnor, och visade sig snart vara fosterskadande med mer än 10 000 missbildade barn som följde.

Stora ansträngningar har gjorts av myndigheter, läkemedelsföretag m fl för att förhindra att historien upprepar sig, och ingen hade väl trott att talidomid skulle få en renässans. I Sverige har förskrivningen sedan indragningen kunnat ske enbart på licens.

Till ny användning

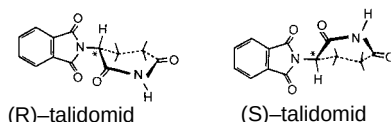
Redan 1965 rapporterades från Israel om oväntade effekter av talidomid på akuta lesioner associerade till erythema

nodosum leprosum (ENL), en komplikation till lepra [2]. Efter detta har talidomid, under strikt kontroll, börjat användas vid vissa svåra sjukdomar i immunsystemet såsom diskoid lupus erythematosus (DLE), systemisk lupus erythematosus (SLE) med hudsymtom, avstöttningsreaktioner efter benmärgstransplantation, »graft versus host disease» (GVD), kraftig vikt-nedgång och svåra inflammationer i munslemhinnan hos patienter med HIV-infektion samt hos patienter med andra svåra inflammationer i hud och slemhinnor [1, 3].

Den molekylära verkningsmekanismen för talidomid är inte känd, men flera antiinflammatoriska och immunmodulerande effekter har visats både in vivo och in vitro [1]. Effekterna vid vissa sjukdomstillstånd anses kunna bero på hämmande effekt på cytokinet TNF α [4]. Talidomid hämmar också angiogenesen, vilket är bakgrunden till de nu inledda studierna vid olika typer av cancer [5].

Under 1990-talet och fram till och

FAKTARUTA 1



Talidomids enantiomerer.
(R)- och (S)-talidomid är spegelbilder av varandra.

Kliniskt använda beredningar av talidomid består av racematet (1:1 blandning) av (R)- och (S)-enantiomererna. Enantiomererna genomgår snabb kiral inversion till den andra enantiomeren. Även om fosterskadorna skulle ha varit knutna till den ena enantiomeren och de sederande effekterna till den andra kunde alltså katastrofen under 1960-talet inte ha förhindrats med användning av »rätt» enantiomer [6].

med 1996 har distributionen av talidomid i Sverige skett via apoteket vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö. Här har också forskning och utveckling bedrivits för att åstadkomma en mer rationell användning av preparatet [6] (Faktaruta 1 och 2).

Eftersom användningen av talidomid är experimentell och förknippad med allvarliga risker, men också då ny kunskap om möjliga verkningsmekanismer framkommit, bedömdes en redovisning av dess aktuella användning i Sverige vara av intresse.

METOD

I maj 1998 skickades en enkät till de läkare som av Läkemedelsverket fått tillstånd att behandla patienter med talidomid, och där läkemedel beställts via apoteket vid Universitetssjukhuset MAS under perioden 1991–1996. Apoteket hade normalt tillgång enbart till patientens initialer och födelseår, varför detta angavs som patientidentifikation i foljebrevet till enkäten.

Följande data skulle anges: kön, indikation, bakgrund och tidigare behandlingsförsök, tidpunkt för behandlingsstart, dosering, tidpunkt för eventuellt behandlingsavslut samt orsak (dålig effekt, biverkningar, övrigt), be-

handlingsresultat (initialt och långsiktigt), rapporterade/registrerade biverkningar samt övriga kommentarer.

Enkäten skickades till 40 läkare som behandlat totalt 55 patienter. Påminnelse skickades ut efter tre månader.

För jämförelse med denna kohort sammanställdes uppgifter avseende förskrivning och biverkningar ur Läkemedelsverkets licensregister respektive biverkningsdatabas rörande patienter för vilka licens erhöles under perioden 1994–1999. Tidsperioden valdes på grund av dels att dokumentationen för denna tid fanns arkiverad och lätt tillgänglig på Läkemedelsverket, dels att den bedömdes spegla en period med intressanta förändringar i förskrivningen av talidomid.

Biverkningsrapporteringen omfattade perioden 1966–1999.

RESULTAT

Av de 34 läkare som svarade på brevet (84 procent) var det två som inte besvarade enkäten. Ytterligare fyra patienter tillkom för vilka licens ej söktes via apoteket vid Universitetssjukhuset MAS. Totalt besvarades enkäten avseende 46 av 59 patienter (78 procent) i åldrarna mellan 1 och 79 år; 43 procent av patienterna var kvinnor, varav fem mellan 15 och 50 år. Flera av enkätsvarerna saknade en del uppgifter, varför frekvenssiffrorna i beskrivningen av behandlingseffekter i vissa fall är ofullständiga.

Som framgår av Tabell I används talidomid i Sverige främst vid aftös stomatit, DLE och GVD. Doserna varierar från 50 mg till natten och 100 mg tre gånger per vecka till 300 mg fördelat på tre dagliga doser. Vid GVD används doser upp till 1 200 mg per dygn.

Behandlingsresultat och behandlingstider redovisas i Tabell II, biverkningar i Tabell III. Totalt hade 21 patienter (48 procent) behandlats i mer än sex månader; nio av patienterna behandlades fortfarande.

Orsaken till att behandlingen avslutades uppgavs vara symtomfrihet (3 patienter), dålig effekt (6), biverkningar (15) samt att patienten avled i grundsjukdomen (7).

FAKTARUTA 2

Farmakokinetiska data för (R)- och (S)-talidomid (medelvärde främst från [6]).

Absorption:

Maximal blodkoncentration 0,6 och 0,4 mg/ml för (R)- respektive (S)-talidomid, fyra timmar efter en dos av 100 mg talidomid (R/S) som tablett eller kapsel till fastande försökspersoner. Biotillgängligheten är hög vid denna dos. Vid högre dosering och intag av fettrik måltid minskar absorptionshastigheten, och sannolikt sjunker biotillgängligheten.

Distribution och elimination:

Clearance och distributionsvolym kan inte entydigt anges för enantiomererna, eftersom elimination och kiral inversion inte kan särskiljas.

Plasmaproteinbindning är 56 och 63 procent för (R)- respektive (S)-talidomid.

Elimination sker i huvudsak genom spontan hydrolys i blod och andra kroppsvätskor till tolv produkter som utsöndras via njurarna.

Låga koncentrationer av hydroxylrad metabolit har identifierats hos människor.

Mindre än 1 procent av modersubstansen elimineras via njurarna.

Halveringstid för båda enantiomererna är 4,7 timmar vid jämvikt.

Nedsatt lever-/njurfunktion och andra läkemedels påverkan på talidomids elimination:

Sannolikt inget problem, eftersom talidomid hydrolyseras spontant i blod och andra kroppsvätskor oberoende av lever- och njurfunktion.

Effekt och biverkningar

Minst 25 av patienterna i enkätgruppen (57 procent) har initialt haft bra behandlingsresultat (uttryckt som god, mycket god, utmärkt eller liknande). Hos majoriteten av patienterna har effekten kvarstått vid fortsatt behandling.

Av 19 patienter med olika former av aftös stomatit (2 esofagit, 3 aids, 6 Mb Behçet) uppvisade 11 bra behandlingseffekt; hos 2 hade behandlingen ingen effekt. Resterande 5 uppvisade måttlig behandlingseffekt, dock med vissa biverkningar varför behandlingen avbröts.

I gruppen patienter med DLE (4 patienter hade diagnosen SLE med hudsymtom) rapporterades bra behandlingseffekt hos 8 av 9. Vid GVD rapporterades positiv effekt hos 3 fall, uttryckt som mycket god effekt, sänkt steroiddos samt god effekt tillsammans med strålbehandling.

20 av patienterna (43 procent) rap-

Tabell I. Antal patienter (n=46), ålder (spridning) och dygnsdoser (spridning) för respektive indikation hos patienter behandlade med talidomid.

Indikation	Antal patienter	Ålder, år	Dygnsdos
Aftös stomatit	19	33–70	50–300 mg
DLE	9	45–68	50 mg 3 ggr/vecka–200 mg/dygn
GVD	7	1–17	5 mg/kg–1 200 mg
Uremisk klåda	2	48, 50	100–200 mg
Prurigo nodularis	2	57, 70	max 200 mg
Övrigt	7	7–79	100–200 mg

Tabell II. Behandlingstider och behandlingseffekter för respektive indikation hos patienter (n=46) behandlade med talidomid.

Indikation	Behandlats längre än sex månader	Behandlas fortfarande	Orsak till avslutad behandling			Bra behandlingsresultat	
		Ja/nej	Dålig effekt	Biverkningar	Avlidit	Initialt Ja/nej	Lång sikt Ja/nej
Aftös stomatit	10	6/10	2	5	1	12/2	12/0
DLE	7	2/3	0	4	0	8/0	6/1
GVD	1	0/7	1	1	5	3/3	2/2
Uremisk klåda	0	0/2	2	1	0	0/1	0/0
Prurigo nodularis	1	0/2	0	1	0	2/0	1/1
Övrigt	3	1/5	1	3	1	2/1	1/0
Totalt	22	9/29	6	15	7	27/7	22/4

porterade en eller flera biverkningar. Av de 15 patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar hade 7 hudbiverkningar, 5 perifer neuropati, 2 yrsel och illamående och 1 muskelsmärk med funktionsnedsättning.

Diagnoser ur licensregistret

Av de från perioden januari 1994 till och med november 1999 totalt 307 granskade ansökningarna ur licensregistret angavs diagnoserna aftösa sår för 85 (oftast associerade med Mb Behçet eller aids/HIV), DLE/SLE 29, prurigo nodularis 18, uremisk klåda 13, GVD 8, myelom 78, övriga cancersjukdomar 42, övriga 34. I gruppen övriga fanns patienter med amyloidos, lepra, reumatoid artrit med vaskulit, juvenil kronisk artrit samt vissa andra inflammatoriska tillstånd.

Om ansökningarna delas upp på två perioder (januari 1994–juni 1997 respektive juli 1997–november 1999) faller alla ansökningar avseende myelom (78 stycken) under den senare perioden, liksom huvuddelen (35 av 42) av övriga cancerindikationer.

För patienter identifierade i licensregistret är uppgifterna alltför knapphändiga för att medge en meningsfull värdering av behandlingsresultatet. Totalt har 14 biverkningar rapporterats till Läkemedelsverkets biverkningsdatabas. Av dessa är 7 neurologiska, 4 hudbiverkningar, 1 blod, 2 övrigt (feber, trötthet). Inga rapporter har inkommit efter 1995.

DISKUSSION

I Sverige har talidomid förskrivits främst för behandling av aftös stomatit associerad med Mb Behçet eller aids. Talidomid används även vid DLE samt vid GVD efter benmärgrtransplantation. Från och med 1997 har ett ökande antal av licensansökningarna avsett svåra fall av multipla myelom. Här har effekterna nyligen dokumenterats i en intressant men okontrollerad amerikansk studie [7].

En svaghet med den här redovisade genomgången är att urvalet inte är systematiskt och att uppgifter om behandlingsresultat inhämtats retrospektivt via enkät. Förskrivningsmönstret i Sverige, som det speglas i Läkemedelsverkets licensregister, följer dock väl den internationella utvecklingen, inklusive en ökad användning vid vissa former av cancer, särskilt myelom.

Behandlingsresultaten, som de kan tolkas av enkäten, förefaller också stämma med internationella erfarenheter.

Överensstämmelse med andra studier

I vår enkätundersökning hade 60 procent av patienterna med aftös stomatit god effekt av behandlingen. Detta överensstämmer med resultaten från ett tiotal fallrapporter och okontrollerade studier. Dessutom har mer välkontrollerade studier genomförts [8-10].

I en randomiserad multicenterstudie gavs 100 mg talidomid eller placebo i en crossover-design under två månader

till patienter med allvarlig aftös stomatit som varat i mer än sex månader [8]. Några av patienterna hade diagnosen Mb Behçet. Av 73 patienter fick 32 av de talidomidbehandlade patienterna total remission, medan detta inträffade hos 6 av dem som fick placebo.

De flesta av de talidomidbehandlade patienterna som ej gick i fullständig remission uppvisade dock dramatiska effekter avseende minskning av antalet aftösa sår.

En forskargrupp har publicerat två dubbelblinda randomiserade placebo-kontrollerade studier, där talidomid 200 mg gavs en gång dagligen under fyra veckor till patienter med HIV-infektion och aftösa sår i mun och svalg [9] samt matstrupe [10]. Komplet utläkning av sårerna uppnåddes hos 16/29 och 2/28 [9] respektive 8/11 och 3/13 [10] i talidomid- och placebogruppen för respektive studie.

I en dubbelblind studie jämfördes talidomidbehandling 100 mg, 300 mg och placebo under 24 veckor hos 96 patienter med aftös stomatit och Mb Behçet [11]. Frånvaro av ulcerationer sågs hos 6, 16 respektive 0 procent av de patienter som fick talidomid 100 mg, 300 mg respektive placebo. Talidomid minskade antalet orala, genitala och follikulära lesioner. Talidomid 100 mg angavs vara lika effektivt som 300 mg.

Samtliga dessa fyra studier visade signifikanta skillnader mellan talidomidbehandling och placebo.

Bland patienterna med DLE/SLE i vår enkätstudie rapporterades att närmare 90 procent fick god eller mycket god effekt av talidomidbehandlingen. Även dessa resultat överensstämmer väl med behandlingseffekterna i publicerade studier [12-14]. I en sammanställning över fallrapporter och öppna studier avseende mer än 100 patienter hade mer än 90 procent av patienterna svarat väl på behandlingen [12]. Detta har konfirmerats i senare studier, där 17 av 23 patienter [13] och 7 av 16 patienter [14] svarat på talidomidbehandlingen med komplett remission av hudlesio-

Tabell III. Biverkningar för respektive indikation hos patienter (n=46) behandlade med talidomid.

Indikation	Perifer neuropati	Trötthet	Yrsel	Förstopning	Muntorrhet	Hudutslag
Aftös stomatit	1	3	3	0	0	3
DLE	3	4	1	0	1	0
GVD	0	1	0	0	0	1
Uremisk klåda	0	1	1	1	0	0
Prurigo nodularis	1	1	0	1	1	1
Övrigt	1	2	0	0	0	2
Totalt	6	12	5	2	2	7

nerna. Största delen av återstående patienter uppnådde partiell remission.

Dessa studier är okontrollerade. Doseringen var 100–300 mg per dygn i mellan två och åtta veckor; därefter i underhållsdos 25–50 mg/dag. I en av studierna [13] angavs att effekter normalt sågs inom två veckor, full effekt inom en till två månader.

I flera okontrollerade studier har talidomid haft positiva effekter vid behandling av akut och kronisk GVD [15]. Paradoxalt nog visade en studie vid profylax mot GVD högre frekvens av kronisk GVD och lägre total överlevnad [16]. Det är svårt att göra jämförelser mellan data från vår studie och publicerade data på grund av varierande doser, bakgrund och definition av positiva effekter.

Inte bara fosterskador

De fosterskadande effekterna av talidomid är fruktade och välkända. Mindre känt är att talidomid kan ge perifer neuropati, som kan vara irreversibel [17]. I vår sammanställning fick 11 procent av patienterna denna biverkning. En incidens om 21–50 procent har rapporterats efter behandling i upp till fem år, men biverkningar kan uppkomma även relativt tidigt under behandlingen. För att förebygga irreversibla skador bör mätningar av nervkonduktivitet utföras före behandlingsstart, och därefter regelbundet [17].

De vanligaste biverkningarna av talidomid är relaterade till de sederande effekterna. Trötthet, yrsel och förändringar i stämningsläget har rapporterats hos 33–100 procent av alla patienter [18]. Frekvensen i vår studie var i underkant av detta intervall. Andra vanliga biverkningar är förstoppning, hudutslag och muntorrhet. Aptitstörningar, minskad libido, ödem i ansikte och på extremiteter, illamående, klåda och menstruationsstörningar är andra, mindre vanligt förekommande biverkningar. Patienter med HIV-infektion verkar dock mer utsatta, framför allt avseende hud- och feberreaktioner [19].

Talidomid har nyligen registrerats i USA för användning vid akut lepra av ENL-typ [20]. Fullständig information om effekter, bieffekter, studier, försiktighetsmått, genomförda möten samt produktresumé m m finns på den amerikanska läkemedelsmyndighetens hemsida (verifierad 26 april 1999):

<http://www.fda.gov/cder/news/thalinfo/thalidomide.htm>

Förskrivningsrutiner

Vid förskrivning och utlämning av talidomid i USA måste förskrivaren och apotekaren ansluta sig till ett speciellt uppföljningsprogram. Detta förfarande är föranlett av de stora riskerna för fosterskador. Grunderna i programmet är

patientutbildning, preventivmedel och upprepade graviditetstest.

Talidomid kan i Sverige bara förskrivnas på licens, efter godkännande från Läkemedelsverket. Behandlingsrapport skall insändas för varje patient. Det åligger förskrivande läkare att informera om riskerna med behandlingen. Till stöd för informationen har ett material tagits fram av sjukhusapoteken i Lund och Malmö. Detta material kan beställas från apotek (CD apotek/apofax).

Uppmuntrande resultat

Talidomidanvändningen i Sverige sker på experimentella indikationer som ej är fullständigt utvärderade. Dock är behandlingsresultaten i de flesta fallen uppmuntrande och likartade dem i publicerade studier. Lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas för att minimera risken för irreversibla neuropatier. Behandling av fertila kvinnor bör endast ske i undantagsfall, under fullgod antikonception och med gedigen utbildning och information till patienten. En noggrann uppföljning krävs, med behandlingsrapport till Läkemedelsverket. Om fler än enstaka patienter skall behandlas bör detta ske inom ramen för klinisk läkemedelsprövning.

Dessa restriktioner har införts för att bättre kunna utvärdera talidomids effekter och belysa dess verkningsmekanismer vid olika sjukdomstillstånd.

*

För framtagning av arkivuppgifter svarar *Christina Bengtsson, Karin Klintberg, Hedvig Feltelius och Ulf Persson.*

Referenser

1. Zwingenberger K, Wnendt S. Immunomodulation by thalidomide: systemic review of the literature and of unpublished observations. *J Inflamm* 1996; 46: 177–211.
2. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 6: 303–6.
3. Schuler S, Ehninger U. Thalidomide: rationale for renewed use in immunological disorders. *Drug Safety* 1995; 12: 364–9.
4. Kaplan G. Cytokine regulation of disease progression in leprosy and tuberculosis. *Immunobiology* 1994; 191: 564–8.
5. Phillips PH, Pluda JM, Cheson BD. Clinical trials using thalidomide. *Oncology* 1996; 10: 1498–501.
6. Eriksson T. Pharmacokinetics of the enantiomers of thalidomide [dissertation]. Malmö, 1997 (ISBN: 91-628-2617-4).
7. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565–71.
8. Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923–7.
9. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous

ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 21: 1487–93.

10. Jacobson JM, Spritzler J, Fox L, Fahey JL, Jackson JB, Chernoff H et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 61–7.
11. Hamauryudan V, Mat C, Saip S, Özyazgan Y, Siva A, Yurdakul S et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443–50.
12. Ochonisky S, Revuz J. Thalidomide use in dermatology. *Eur J Dermatol* 1994; 4: 9–15.
13. Atra E, Sato EI. Treatment of cutaneous lesions of symptomatic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 487–93.
14. Stevens RS, Andujar C, Edwards CJ, Ames PRJ, Barwick AR, Khamashta MA et al. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experiences in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 353–9.
15. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschoner WE, Jabs DA et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 1055–8.
16. Chao NJ, Parker PM, Niland JC, Wong RM, Dagsis A, Long GD et al. Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 1996; 2: 86–92.
17. Harland CC, Steventon GB, Marsden JR. Thalidomide-induced neuropathy and genetic differences in drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49: 1–6.
18. Günzler V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. *Drug Safety* 1992; 7: 116–34.
19. Haslett P, Tramontana J, Burroughs M, Hempstead M, Kaplan G. Adverse reaction to thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1223–7.
20. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1998; 280: 872.

Summary

Thalidomide use in Sweden 1991–1996 Retrospective study and a literature survey

Tommy Eriksson, Nils Feltelius

Läkartidningen 2000; 97: 2329–32.

There is a renewed interest in thalidomide, now as an immunomodulatory drug. A retrospective study using questionnaires to prescribing physicians was performed to evaluate use and effects of thalidomide treatment from 1991 to 1996.

The response rate for the questionnaires was 78 per cent (46 of 59 patients). Good or very good response to treatment was reported in 12 out of 19 patients with aphthous ulcers, in 8 of 9 with discoid or systemic lupus erythematosus and in 3 of 7 with graft versus host disease. Adverse effects were reported by 43 per cent of the patients; 33 per cent discontinued treatment mainly due to skin reactions (15 per cent) and peripheral neuropathy (11 per cent).

The results compared well with previously published data.

Correspondence: Tommy Eriksson, Hospital Pharmacy, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden.