

常見適應症 (藥物於 2006 年 FDA 允許上市)

治療新診斷之多發性骨髓瘤(與Dexamethasone併用)

治療新診斷之多發性骨髓瘤(與 Dexamethasone 併用)。(2006 年)

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Newly Diagnosed Multiple Myeloma	Randomized control trial, phase 3 Thalidomide/dexamethasone(Td) vs dexamethasone(d) Journal of Clinical Oncology 24, no. 3 (January 20, 2006) 431-436.	Td(N=99) vs d(N=100) ORR 63% vs 41%, p=0.0017 Common grade 3/4 AE: Deep vein thrombosis, Peripheral neuropathy	每日口服 Thalidomide 200mg 持續四週。

* ORR: overall response rate

作用機轉

Thalidomide 為一種隸屬於免疫調節劑的藥品，在癌症的治療方面可能的機轉不只一種，包含:增加免疫細胞清除癌症的能力、抑制血管新生、抑制癌細胞生長及促進癌細胞死亡等。

致吐性及骨髓方面副作用

➤ 致吐性：低度致吐 (有10-30% 的病人會發生嘔吐)。

- 抑制血球生長程度：中度抑制，白血球減少(3-4級: 3%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管：周邊水腫(34%)、靜脈血栓(23%)、缺血性心臟病(11%)
建議在家中量血壓時也要注意心跳數值，若有心跳低於50 次/分鐘請告知醫師。
2. 中樞神經系統：焦慮(12%)、頭暈(23%)、疲倦(21%)、感覺異常(12%)、
3. 周邊神經系統：末梢神經病變(>10%；3-4級: 3%)
4. 胃腸道消化系統：便秘(50%)、消化不良(11%)、噁心(13%)
藥物的調整，都可達有效的症狀控制。
5. 內分泌與代謝系統：高血糖(15%)
6. 神經肌肉系統：虛弱無力(24%)、顫抖(26%)
7. 呼吸系統：肺炎(15%)若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 常用劑量：睡前口服200 mg，一天一次(與Dexamethasone併用)
- 腎功能不全劑量調整：不需要調整劑量
- 肝功能不全劑量調整：不需要調整劑量(幾乎不被肝臟代謝)

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 骨髓毒性

若 $ANC < 750/mm^3$ 避免開始治療，此藥可能造成白血球低下、嗜中性白血球低下及血小板低下(包含 3/4 級)。貧血也曾有報告。

副作用	處理
嗜中性白血球低下 ($ANC < 750/mm^3$)	暫停 Thalidomide
血小板低下	■ 考慮暫停 Thalidomide 或降低劑量 ■ 監測是否有任何出血症狀(包含皮膚瘀斑、流鼻血、胃腸道出血等)

➤ 心血管系統：血栓事件

在接受 Thalidomide 治療多發性骨髓瘤患者中，會顯著增加靜脈血栓事件的風險。包含深層靜脈血栓 (DVT)、肺栓塞 (PE)；監測血栓的症狀 (呼吸急促、胸痛或手臂或腿部腫脹)，並指導病人在出現這些症狀時立即就醫。建議進行血栓預防；治療的選擇應基於對患者潛在危險因素的評估。美國臨床腫瘤學會建議接受 lenalidomide and dexamethasone 的病人進行血栓預防；建議低風險病人使用 aspirin 或，建議高風險病人使用低分子肝素 (LMWH)、DOACs 或 Warfarin。促紅細胞生成素刺激劑 (Erythropoietin-stimulating agents) 和雌激素 (estrogens) 可能導致血栓風險；需謹慎使用。有動脈血栓栓塞病史的病人可能面臨更大的風險；盡量優化可改變的因素，如高脂血症、高血壓和吸煙。抗凝劑預防應根據聯合治療方案的血栓風險進行個體化藥物選擇，使用最安全和最容易給藥的方法。

在一個控制性實驗中，使用 Thalidomide/Dexamethasone 的組別 VTE 的發生率是 22.5%，而單用 Dexamethasone 的組別為 4.9%。

副作用	處理
靜脈血栓 (Venous Thromboembolism, VTE)	■ 開始治療前，在有心血管疾病史或高風險產生靜脈血栓的病人須考慮使用預防性的抗凝血治療。不過，因為亞洲人的原先就屬於容易出血的族群，一般在台灣可能較不會使用預防性抗凝血治療。 ■ 治療期間持續監測是否有產生靜脈血栓的症狀(呼吸喘、胸痛、上下肢腫脹)
心跳過緩	■ 考慮暫停 Thalidomide 或降低劑量 ■ 先暫停其他可能降低心跳的藥品

➤ 周邊神經系統

Thalidomide 所造成的末梢神經病變可能為不可逆的。通常在長期使用的病人身上發生(使用超過數月)，但短期使用也可能發生。尤其在併用可能造成末梢神經病變的藥務實需特別注意。前三個月需固定監測症狀。在開始治療前與第六個月可分別使用電生理學檢查以預防無症狀之末梢神經病變。

是由於沒有脫髓鞘的神經細胞軸索變性。主要影響下肢，相當疼痛，呈 stocking-glove distribution，由腳開始有感覺異常，再逐漸進展至手有燒灼感和肌肉痙攣。通常不會有運動障礙，雖然可能存在於神經病變的中後期，一般是可逆的。感覺神經病變的風險和嚴重程度乃取決於累積劑量，尤其是當劑量超過 20 g。當病變處於早期階段時，應該停藥。如果續用，可導致不可逆的。只有當神經病變返回到正常，Thalidomide 可重新開始使用。

副作用	處理
末梢神經病變	■ 1 級: 降低劑量 50% ■ 2 級: 暫停治療直到副作用恢復至 1 級，並降低劑量 50% ■ 3 級以上: 停止 Thalidomide 的治療

➤ 中樞神經系統

副作用	處理
頭暈、鎮靜等	考慮暫停 Thalidomide 或降低劑量 避免酒精或其他可能增加鎮靜的藥品
癲癇	在上市後資料中有癲癇發生的報告，再有癲癇病史的病人須特別注意。

➤ 胃腸消化系統

副作用	處理
便秘	考慮暫停 Thalidomide 或降低劑量 給予軟便劑症狀治療

➤ 皮膚系統

嚴重的皮膚反應，包括 Stevens-Johnson syndrome (SJS)、toxic epidermal necrolysis (TEN) 以及嗜酸性球增多和全身症狀的藥物反應 (DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 都曾有報告，且可能是致命的。DRESS 可能表現為皮膚反應（如皮疹、剝脫性皮炎）、嗜酸性白血球增多、發燒/或淋巴結腫大伴全身併發症，包括肝炎、腎炎、肺炎、心肌炎和/或心包炎。

副作用	處理
紅疹、皮膚之過敏反應	2、3 級紅疹: 暫停 Thalidomide 治療直到降回 1 級或正常 4 級以上皮膚反應: 永久停用 Thalidomide

➤ 其他

副作用	處理
過敏性休克、血管性水腫	■ 永久停用 Thalidomide
腫瘤溶解症候群(Tumor lysis syndrome) 是由於腫瘤細胞快速的被破壞，使原本細胞內各種電解質、核酸、蛋白質和代謝物，突然大量且快速釋放到細胞外所導致的嚴重代謝性異常。主要與腫瘤的體積、腫瘤細胞溶解的程度及患者的種類有關。	■ 在腫瘤體積較大者需注意，開始治療時監測症狀如噁心、嘔吐、抽筋等症狀 ■ 適時使用降尿酸藥物治療
停經，通常是短暫的，卻少被報告。	■ 平均在給藥 14 個月以後發生。 Thalidomide 停藥後，2-3 個月月經可恢復。血清卵泡刺激素 (FSH) 濃度會落在停經的範圍，thalidomide 停藥後，可恢復正常。血清中促黃體激素 (LH)，催乳素(prolactin)沒有變化。

➤ NCI CTCAE v5.0 :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	< LLN to 1500 / μ L	1000-1500 / μ L	500-1000 / μ L	< 500 / μ L
Thrombocytopenia	< LLN to 75 k/ μ L	50-75 k/ μ L	25-50 k/ μ L	< 25 k/ μ L
Peripheral sensory neuropathy	無症狀；喪失深層肌腱反射	中度症狀；限制獨立生活功能活動 (eg., 家事、出門)	嚴重症狀；限制自我照護能力 (eg., 吃飯)	危及性命；急需介入處置
Constipation	偶有症狀；偶爾需軟便劑	持續症狀，需常態使用軟便劑；限制獨立	阻塞而需人工挖除疏通/挖除；限制自我照護能力	危及性命；急需介入處置

		生活功能活動		
VTE	表淺	靜脈血栓 (無併發症靜脈血栓);需醫療介入	靜脈血栓 (無併發症肺臟血栓, 非心臟附壁血栓);需醫療介入	危及生命 (eg, 肺栓塞、心臟血管事件, 動脈供血不足);血液動力學或神經學不穩定;需要緊急處理
Sinus bradycardia	無症狀; 不需處理	有症狀; 需醫療處置	嚴重,需醫療處置	危及生命; 需要緊急處理
Rash	丘疹和/或膿皰 <10% 身體表面積	丘疹和/或膿皰 10%-30% 身體表面積; 日常活動受限。	丘疹和/或膿皰 >30% 體表面積; 日常生活活動受限; 雙重感染, 需要口服抗生素。	丘疹和/或膿皰, 有擴大雙重感染, 需要針劑的抗生素; 危及生命, 需緊急處理。
Skin and subcutaneous tissue disorders	無症狀或症狀輕微; 僅需觀察。	中度症狀; 僅局部或淺程; 影響獨立生活功能活動。	嚴重或明顯需要藥物介入, 但並未危及生命; 導致住院或延長住院; 限制日常自我照護能力。	危及生命; 急需介入處置。

藥物交互作用

- 較少藥物交互作用, 原因為幾乎不經肝臟代謝。但仍存在有藥物機轉相關的交互作用, 請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

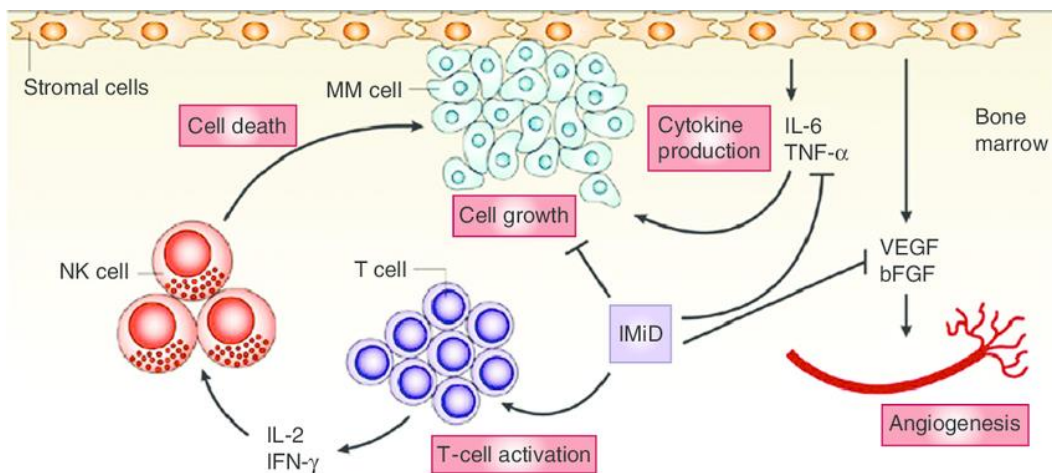
臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 全血球計數Complete Blood Count及白血球分類Differential Count
- 甲狀腺功能(TSH, every 2-3 months)
- 肝功能指數(AST、ALT、billirubin)

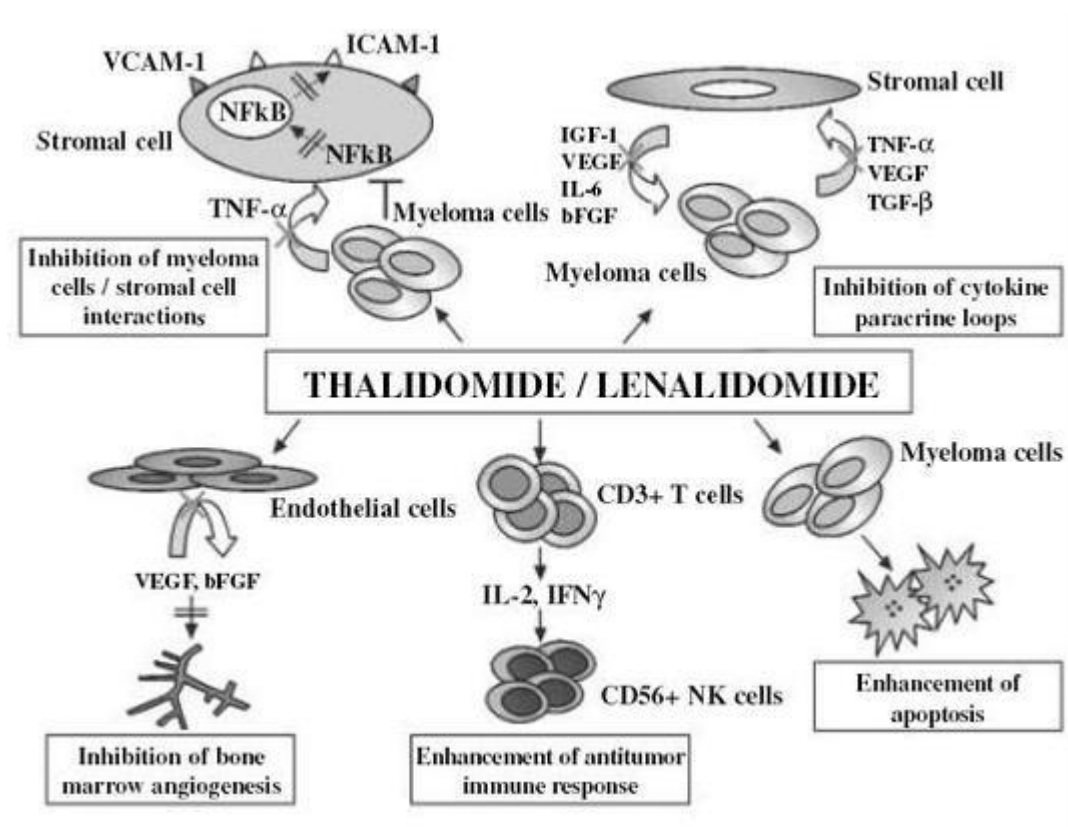
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc) 、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs) 。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 開始治療前10-14天及24小時前進行懷孕檢測，開始治療後，第一個4週內每周進行懷孕檢測，之後若為經期固定者每4週進行懷孕檢測，若為經期不固定者每2週進行懷孕檢測。
- 前三個月固定監測末梢神經病變症狀，之後依症狀需要時監測。
- 固定監測血栓產生之相關症狀(呼吸喘、胸痛、上下肢腫脹)
- HIV 病人需在第 1 和 3 個月監測病毒量，並之後每 3 個月監測。

機轉

In multiple myeloma, immunomodulatory imide drugs (IMiD) is associated with an increase in natural killer cells and increased levels of interleukin-2 and interferon gamma. Other proposed mechanisms of action include suppression of angiogenesis, prevention of free-radical-mediated DNA damage, increased cell mediated cytotoxic effects, and altered expression of cellular adhesion molecules.



Chau, Cindy H., William Dahut, and William D. Figg. "Development of Thalidomide and Its IMiD Derivatives." *Angiogenesis* (2008): 387-394.



藥師小叮嚀

1. 通常一天一次，固定時間服用，建議睡前服用，與晚餐時間至少間隔一小時；若劑量大於 400 毫克，則可能變成一天兩次，仍建議至少餐後一小時服用。
2. 若錯過服藥時間，想起來的時間在 12 小時以內可以補吃劑量，若超過 12 小時則直接在下次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。
3. 無法吞服膠囊或管灌之病人，可以將一顆膠囊放入 35°C 60ml 的溫水中，靜置 3~5 分鐘，等膠囊外殼開始釋出藥物後，開始搖晃容器 5 分鐘，使膠囊內藥物均勻分散在溶液中成懸浮液。因為膠囊外殼無法完全溶解，且藥物沉降快。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 如有發生呼吸急促、胸痛或手臂或腿部腫脹，在出現這些症狀時立即就醫。
6. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 2 周後才可進行哺乳。
7. Thalidomide 於懷孕的婦女使用為絕對禁忌症，可能造成致畸胎或胚胎死亡的風險。有懷孕可能的女性病人於服藥前 4 週就必須採取避孕措施並至少至停藥後 4 週，治療期間仍必須定期驗孕。由於 Thalidomide 在精液中也可能存在，男性病人也同樣必須採取避孕至少至停藥後 4 週，且不能夠捐贈精子。
8. 避免使用會與口服避孕藥產生藥物交互作用的藥物 (e.g., carbamazepine, HIV-protease inhibitors, rifabutin, rifampin)。
9. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
10. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
11. 臨床監測項目: 全血球計數、甲狀腺功能、肝臟功能。定期做懷孕檢測以及監測末梢神經病變、靜脈血栓等症狀。