

# Zaburzenia psychiczne jako rzadkie działanie niepożądane leczenia pomalidomidem

## Psychiatric disorders as a rare side effect of pomalidomide treatment

Agata Tyczyńska

Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

Zaburzenia psychiczne mogą wystąpić u pacjentów leczonych pomalidomidem. Przedstawiono opis przypadku 76-letniej chorej, u której w trakcie pierwszego cyklu terapii pomalidomidem doszło do obniżenia nastroju i bezsenności. Wczesne odroczenie terapii do czasu ustąpienia działania niepożądanego i wznowienie jej w zmniejszonej dawce pozwoliło na kontynuację leczenia i osiągnięcie trwałej odpowiedzi hematologicznej, mimo nieskuteczności i oporności na talidomid i lenalidomid.

**Słowa kluczowe:** szpiczak plazmocytowy, zaburzenia, psychiczne, pomalidomid

*Hematologia — Edukacja 2022; 2, 1: 49–52*

### Abstract

Psychiatric disturbances may occur in patients treated with pomalidomide. Depressed mood and insomnia occurred during the first cycle of pomalidomide therapy in a 76-years-old woman. Early postponement of the next cycle until the side effect has improved and resumption of the treatment at a reduced dose allowed for continuation of the therapy and achievement of sustained haematological response, despite previous ineffectiveness and resistance to immunomodulatory drugs.

**Key words:** plasma cell myeloma, psychiatric disturbances, pomalidomide

*Hematologia — Edukacja 2022; 2, 1: 49–52*

### Wprowadzenie

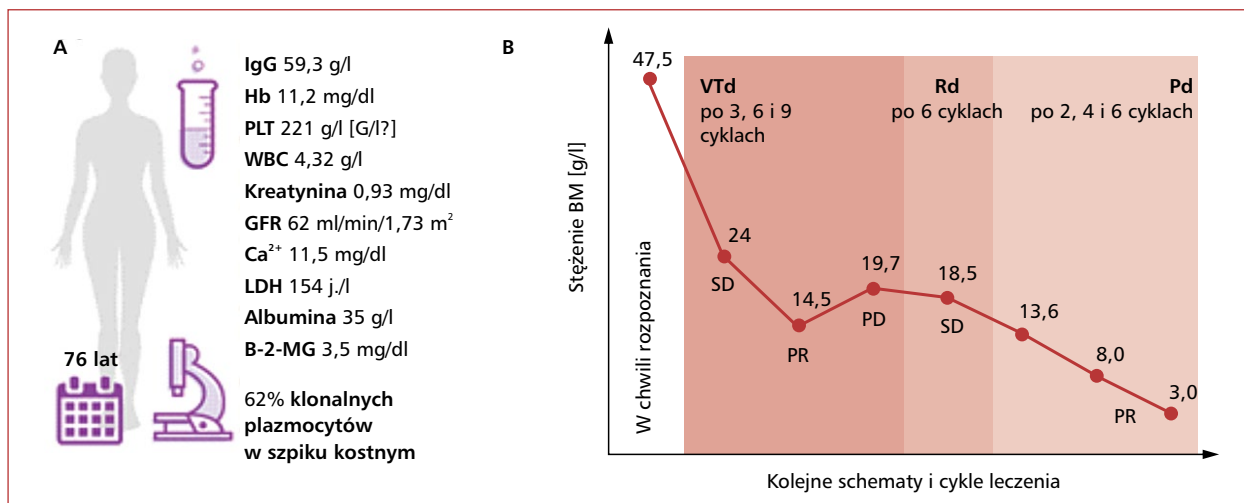
Szpiczak plazmocytowy jest chorobą rozrostową układu chłonnego i obecnie drugą co do częstości występowania chorobą onkohematologiczną.

Mediana wieku zachorowania sięga 70. roku życia, a ponad 90% przypadków to chorzy powyżej 50 lat. Choroba pozostaje nieuleczalna i ma charakter nawrotowy, progresujący mimo stosowania kolejnych linii leczenia. Wraz z pojawianiem się nowych opcji terapeutycznych mediana czasu przeżycia chorych wydłuża się i obecnie sięga 7–8 lat.

Leki immunomodulujące są jednymi z podstawowych leków stosowanych w terapii szpi-

czaka plazmocyтового (talidomid, lenalidomid, pomalidomid). Leki te nie wykazują wzajemnej oporności krzyżowej, zatem można je stosować w następujących po sobie liniach leczenia. Istotną zaletą tych leków to ich doustna droga stosowania, co jest niezmiernie ważne w terapii osób starszych oraz w czasach pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019). Pomalidomid działa wielokierunkowo, zarówno w sposób bezpośredni, jak i pośredni. Bezpośrednio indukuje apoptozę komórek szpiczaka poprzez szlak czynnika jądrowego  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ , *nuclear factor  $\kappa B$* ) i kaspazę 8. Hamuje adhezję komórek nowotworowych do komórek zrębu, pobudzają

**Adres do korespondencji:** Agata Tyczyńska, Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214, Gdańsk, e-mail: atyczynska@uck.gda.pl



**Rycina 1.** Charakterystyka wyjściowa pacjentki (A) i zmiany stężenia białka monoklonalnego (BM) w trakcie trzech kolejnych linii leczenia szpiczaka plazmocytozy (B). Oceny stężenia białka monoklonalnego dokonywano po zakończeniu kolejnych cykli leczenia; B-2-MG — beta<sub>2</sub>-mikroglobulina; Ca<sup>2+</sup> — wapń zjonizowany; GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego; Hb — hemoglobina; IgG — immunoglobuliny klasy G; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; Pd — pomalidomid, deksametazon; PD (*progressive disease*) — progresja choroby; PLT (*platelets*) — płytki krwi; PR (*partial remission*) — częściowa odpowiedź; Rd — lenalidomid, deksametazon; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe (leukocyty); VTd — bortezomib, talidomid, deksametazon

komórki naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killer*), proliferację limfocytów T oraz działa antyangiogennie [6]. Pomalidomid jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego od 2018 roku w leczeniu szpiczaka nawrotowego i opornego w schemacie z deksametazonem.

### Opis przypadku

Patologiczne złamania w obrębie kręgow pier-siowych i lędźwiowych były przyczyną pogłębienia diagnostyki w kierunku szpiczaka plazmocytozy u 76-letniej pacjentki. Od 6 miesięcy przed zgłoszeniem się do kliniki hematologii występowały u niej nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, osłabienie oraz nasilające się i wymagające leczenia bóle kośćca.

Na podstawie badań laboratoryjnych (ryc. 1A) i obrazowych rozpoznano szpiczaka plazmocytozy IgG kappa o II stopniu zaawansowania według Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (ISS, *International Staging System*) z nasiloną hiperkalcemią i obecnością licznych zmian litycznych czaszki oraz kręgosłupa. Pacjentka była obciążona nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia oraz hiperlipidemią 1. stopnia.

Chora w pierwszej linii leczenia otrzymała terapię według schematu VTd (bortezomib, talido-

mid, deksametazon), uzyskując ustąpienie objawów ogólnych i stabilizację choroby po pierwszych 3 cyklach. Kolejne cykle przyniosły częściową odpowiedź kliniczną i laboratoryjną. Tolerancja leczenia była dobra, bez zdarzeń niepożądanych. Zaplanowano leczenie do 9 cykli bez procedury autoprzeszczepienia komórek macierzystych. Dwa miesiące po zakończeniu pierwszej linii leczenia stwierdzono progresję choroby (ryc. 1B). W związku z opornością na stosowany schemat w kolejnej linii zastosowano schemat Rd (lenalidomid z deksametazonem). Po 6 cyklach terapii uzyskano stabilizację choroby w badaniach biochemicznych, jednak w badaniu tomografii komputerowej kości stwierdzono masywną progresję choroby — powstały liczne nowe zmiany w obrębie całego układu kostnego. Ze względu na powyższe zdecydowano o zmianie leczenia.

W trzeciej linii terapii zastosowano schemat Pd (pomalidomid z deksametazonem). W trakcie pierwszego cyklu leczenia chora zgłaszała pojawienie się nietypowych objawów, takich jak obniżenie nastroju, poczucie bezradności, zmęczenie, niechęć do wykonywania codziennych czynności. Przez większość czasu leżała w łóżku, była apatyczna, płakała bez przyczyny i cierpiała na bezsenność. W czasie kontroli u lekarza rodzinnego uzyskała leki wspomagające do stosowania doraźnego oraz

została skierowana do lekarza psychiatry. W czasie konsultacji psychiatrycznej stwierdzono afektywne zaburzenia nastroju o charakterze depresyjnym; chora otrzymała leki normujące nastrój i wspomagające fazę REM snu. Lekarz psychiatra po zebranych wywiadzie terapeutycznym wysunął podejrzenie stosowania pomalidomidu jako przyczyny zaburzeń, zwłaszcza gdy znacząca poprawa następowała po zakończeniu stosowania leku w ostatnich dniach 28-dniowego cyklu leczenia. Zgodnie z sugestią psychiatry odroczone rozpoczęcie kolejnego cyklu leczenia o 14 dni oraz zmniejszono stosowaną w kolejnych cyklach dawkę pomalidomidu o jeden poziom, do 3 mg/dobę.

Epizody silnego obniżenia nastroju, obserwowane w trakcie pierwszego cyklu leczenia pomalidomidem, nie powtórzyły się. W trakcie kolejnych cykli leczenia zmniejszoną dawką chora okresowo odczuwała zmęczenie i trudności z zaśnięciem, lecz nie wpływało to na wykonywanie codziennych czynności. Dawki przepisanych leków przeciwdepresyjnych stopniowo zmniejszono, a ostatecznie leki te odstawiono. W przypadku incydentów bezsenności zalecono stosowanie doraźnych leków nasennych. Poza zaburzeniami nastroju tolerancja leczenia była bardzo dobra, nie obserwowano innych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem pomalidomidu. W kolejnych cyklach leczenia zmniejszoną dawką obserwowano stopniowe obniżanie stężenia białka monoklonalnego (ryc. 1B). Po 4. cyklu terapii według schematu Pd uzyskano częściową remisję choroby. Pacjentka kontynuuje leczenie według ustalonego schematu w zmniejszonej dawce pomalidomidu.

## Dyskusja

Zastosowanie pomalidomidu z deksametazonem pozwoliło uzyskać u chorej częściową odpowiedź na leczenie i wydłużyć czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*), przy zachowaniu zalecanego reżimu sanitarnego w pandemii COVID-19. Skuteczność pomalidomidu w stosowanym duplecie została udowodniona w dwóch randomizowanych badaniach: MM-002 i MM-003. W obu badaniach wykazano wydłużenie PFS, całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) oraz zwiększenie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) w porównaniu ze stosowaniem pomalidomidu w monoterapii. Wyniki badania MM-003 dodatkowo potwierdziły zachowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii zmniejszą dawką deksametazonu. W dodatkowej analizie danych z badania MM-002 stwierdzono, że

największą korzyść ze schematu łączącego pomalidomid z deksametazonem uzyskują osoby, u których stosowano wcześniej do trzech linii terapii i uzyskano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie.

Wahania nastroju i bezsenność są znanymi działaniami niepożądanymi pomalidomidu [1]. U przedstawionej pacjentki doszło do obniżenia nastroju 3. stopnia wymagającego dostosowania dawki pomalidomidu [2, 3]. Odroczenie kolejnego cyklu leczenia i zmniejszenie dawki o jeden poziom w stosunku do wcześniejszej doprowadziło do ustąpienia działania niepożądanego i jego negatywnego wpływu na czynności życia codziennego chorej. Jest to standardowe postępowanie w przypadku występowania działań niepożądanych 3. lub wyższego stopnia [1]. Kontynuacja leczenia pozwoliła na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej mimo wcześniejszej oporności leków na leki immunomodulujące (IMiD, *immunomodulatory drugs*).

## Podsumowanie

Pomalidomid jest lekiem IMiD najnowszej generacji o udowodnionej skuteczności w grupie chorych opornych na inne leki z tej grupy [3–5]. Leczenie pomalidomidem wymaga systematycznej kontroli parametrów laboratoryjnych oraz oceny stanu ogólnego pacjentów i toksyczności leczenia. Jest to szczególnie istotne w początkowej fazie leczenia, gdy wczesne dostosowanie leczenia i zaopatrzenie działań niepożądanych [2] mogą być niezbędne, aby umożliwić kontynuację terapii i osiągnięcie celu terapeutycznego.

## Piśmiennictwo

1. Charakterystyka Produktu leczniczego. Imnovid, kapsułki twarde. Bristol-Myers Squibb. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf) (February 8, 2021).
2. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014; 28(8): 1573–1585, doi: 10.1038/leu.2014.60, indexed in Pubmed: 24496300.
3. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11): 1055–1066, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2, indexed in Pubmed: 24007748.
4. Siegel DS, Schiller GJ, Song KW, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment failure. *Br J Haematol*. 2020; 188(4): 501–510, doi: 10.1111/bjh.16213, indexed in Pubmed: 31588567.
5. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. OPTIMISM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously

treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(6): 781–794, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4), indexed in Pubmed: [31097405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097405/).

6. Lacy MQ, McCurdy AR. Pomalidomide. *Blood.* 2013; 122(14): 2305–2309, doi: [10.1182/blood-2013-05-484782](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-484782), indexed in Pubmed: [23974193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974193/).