

Thalidomid – fryktet medikament med nye bruksområder

Thalidomid ble i 1957 introdusert som en ufarlig sovemedisin, og ble solgt i over 20 land. I 1961 ble sammenhengen mellom bruk av thalidomid i svangerskapet og forekomsten av ekstremitetsmisdannelser påvist, og preparatet ble raskt fjernet fra markedet. Det har likevel virkning ved en rekke medisinske tilstander.

På basis av litteratursøk og egen erfaring har vi laget en oversikt over virkninger og bruk av thalidomid i dag.

In vitro har thalidomid immunregulerende effekt. Dette har resultert i utprøving av thalidomid ved en rekke immunologiske tilstander. Thalidomid har effekt ved erythema nodosum leprosum, aftøs stomatitt og Behçets sykdom. Ved transplantat-mot-vert-sykdom, revmatoid artritt og Crohns sykdom er behandlingseffekten mer usikker. I 1994 ble det vist at thalidomid reduserer karnydanning i forsøksdyr. Dette resulterte i en rekke studier av thalidomid som mulig kreftterapi. Ved avansert eller behandlingsresistent myelomatose er det funnet virkning av thalidomid, idet minst 30 % av pasientene får respons av behandlingen. Hos pasienter med brystkreft og gliom er det ikke funnet virkning av thalidomid.

Thalidomid kan være et nyttig medikament i behandlingen av erythema nodosum leprosum og aftøs stomatitt. Medikamentet kan ha god virkning ved avansert myelomatose, men foreløpig ikke ved andre kreftformer.

Thalidomid er et eksempel fra nyere medisinsk historie på hvorledes kombinasjonen av uforutsette bivirkninger og mangelfulle rutiner for oppfølging av nye medikamenter kan bære helt galt av sted. Navnet fremkaller hos mange fortsatt sterke bilder av små barn uten armer eller bein. Sammenhengen mellom misdannelser og thalidomid ble klarlagt etter fire års bruk, og medikamentet ble trukket tilbake i 1961. Hvis noe positivt kom ut av denne tragedien, må det være at kontrollen med nye legemidler ble betydelig skjerpet etter dette.

Anders Waage

anders.waage@medisin.ntnu.no
Hematologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Carina Seidel

Institutt for kreftforskning og molekylærbiologi
Medisinsk teknisk senter
7489 Trondheim

Waage A, Seidel C.

New applications of thalidomide – a review.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2954–7.

Background. Thalidomide was introduced as a non-toxic sleeping pill in 1957 and was prescribed in more than 20 countries. In 1961 the link between congenital limb defects and thalidomide use in pregnancy was proven, resulting in withdrawal of the drug.

Material and methods. On the basis of literature searches and personal experience we review the effects and use of thalidomide today.

Results. In vitro, thalidomide has immunoregulatory properties. This has led to the administration of thalidomide in many immunological diseases. In 1964 it was discovered that thalidomide was effective against erythema nodosum leprosum. Thalidomide also has effect on aphthous stomatitis and Behçet's disease. The effect is more uncertain in graft-versus-host-disease, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Thalidomide reduces angiogenesis in experimental animals, and this has led to several studies of thalidomide as a possible anticancer drug. Advanced or resistant multiple myeloma may be a new target for thalidomide; at least 30 % of these patients obtain response during treatment. Results indicate that patients with breast cancer and glioma do not benefit from treatment with thalidomide.

Interpretation. Thalidomide has proven to be effective in the treatment of erythema nodosum leprosum and aphthous stomatitis. It is also effective in advanced multiple myeloma, but not in other cancers.

Til tross for denne forhistorien er medikamentet senere blitt prøvd i forskjellige sammenhenger, og man har oppdaget at det har uventede og nyttige virkninger på flere sykdommer. I de senere år har medikamentet igjen fått fornyet interesse fordi det kan ha virkning på kreft.

I denne artikkelen gis det en oversikt over virkninger av og bruk av thalidomid i dag.

Den baseres på litteratursøk med «thalidomid» og «thalidomid og kreft» som søkeord og egen klinisk erfaring. Dessuten er det gjort søk på «thalidomid» i databasen til National Cancer Institute i USA for en oppdatering av pågående kliniske studier.

Historie

Thalidomid ble syntetisert i 1954 av det tyske medisinfirmaet Grünenthal. Det knyttet seg først interesse til medikamentets antihistamin-effekt, men denne viste seg å være svak. Derimot hadde det en sterk sederende virkning i både forsøksdyr og mennesker. I toksisitetsstudier ble doser opp imot 10 000 mg/kg prøvd på rotte, uten letal virkning, og medikamentet ble ansett å være lite toksisk. Thalidomid ble lansert som sovemedisin i Tyskland i 1957 og ble raskt svært populært. I 1960 var salget i Tyskland oppe i 145 millioner doser, og medikamentet ble godkjent i 20 land, deriblant Norge. Det rakk derimot aldri å bli godkjent i USA. De første rapporter om nevropati etter langvarig bruk av thalidomid kom i 1960. I 1961 begynte flere å mistenke en sammenheng mellom thalidomid og den økende forekomsten av ekstremitetsmisdannelser. Den første rapportene om dette ble publisert i desember samme år (1). Thalidomid ble trukket tilbake fra det tyske marked i november 1961, og meget kort tid etter i andre land. Den fryktelige sammenhengen ble gradvis etablert – fire års bruk av thalidomid hadde resultert i ca. 10 000 barn med alvorlige misdannelser og den største medikamentskandale i moderne medisinsk historie.

Virkninger av thalidomid på fosteret

En enkelt dose av preparatet i første trimester av graviditeten var nok til å forårsake fosterskade. Skadene bestod, foruten av mangelfullt utviklede ekstremiteter (fokomeli), også av misdannelser i indre organer, som hjerte og gastrointestinaltractus. Videre ble det funnet skader på øyne, ører og enkelte nerver til ansiktsmuskulaturen, noe som kan tyde på affeksjon av isolerte områder av sentralnervesystemet. Man har studert fordelingen av radioaktivt thalidomid på gravide rotter. Bortsett fra en viss opphopning over nyrene og muligens i grå substans fordeles thalidomid helt jevnt. Det finnes derfor ingen god forklaring på hvorfor akkurat disse organene blir rammet.

Minst 20 forskjellige teorier om den terapeutiske effekten er lansert, men det er ingen

enighet om hvilken som er viktigst. Det ble nylig publisert en dyrestudie hvor man viste at oksidativ skade på DNA via danning av frie radikaler i fosteret kan være sentralt. Hemmet danning av frie radikaler reduserte insidensen av fokomeli og totaldødelighet hos forsøkskaninene (2). Alt i alt er likevel mekanismen bak den teratogene effekten av thalidomid fortsatt ukjent.

Virkninger av thalidomid på immunsystem og inflammasjon

Både de markerte teratogene effektene og de senere oppdagede immunologiske og antiinflammatoriske virkningene har skapt stor interesse for thalidomids cellulære mekanismer. Helt siden 1960-årene er det gjort omfattende undersøkelser, som er detaljert gjort rede for av Zwingenberger & Wnendt (3).

Godt dokumentert er en hemmende virkning på produksjonen av cytokinet tumornekrosefaktor. Dette kommer tydelig frem når monocytter fra friske personer eller fra pasienter som er behandlet med thalidomid stimuleres med endotoksin (4, 5). Hos friske frivillige som behandles med thalidomid, reduseres produksjonen av tumornekrosefaktor med 60 % (3). In vitro-studier tyder på at den reduserte produksjonen av tumornekrosefaktor skyldes økt degradering av mRNA for tumornekrosefaktor, slik at transkripsjonen nedsettes (6). Påvirkning av produksjonen av tumornekrosefaktor av andre celler enn monocytter/makrofager er ikke blitt påvist. Det er også rapporter om reduksjon eller økning av produksjonen av flere cytokiner fra monocytter eller T-celler, men funnene er ikke så konsistente som for tumornekrosefaktor (3).

Det er funnet redusert forhold CD4-/CD8-celler i perifert blod etter thalidomidbehandling (7, 8). Siden uttrykket av CD4 og CD8 ikke er endret på cellepopulasjoner inkubert med thalidomid in vitro, er det sannsynlig at funnet i perifert blod skyldes endret fordeling av cellene og ikke endringer i hver enkelt celle. Thalidomid ser ut til å påvirke uttrykket av adhesjonsmolekyler på endotelceller (9), men dette er fremdeles ufullstendig undersøkt.

Thalidomid hemmer angiogenese i retina i en kaninmodell (10), og virkningen kan forsterkes i kombinasjon med en annen angiogenesehemmer (11). Denne observasjonen var starten på den fornyede interesse for thalidomid i forbindelse med kreft. Imidlertid har antiangiogenetisk virkning ikke vært tilstrekkelig til å forklare effekten som kan sees ved for eksempel myelomatose. I den forbindelse har det vært gjort nye, omfattende undersøkelser som blant annet kan tyde på apoptotisk virkning på myelomceller (12).

Bare de viktigste og mest konsistente virkninger av thalidomid er referert her. Det foreligger mange undersøkelser, dels med negative, dels med motstridende funn. Det er klart at vi i dag ikke kan peke på én bestemt virkning av thalidomid som forklarer

de kliniske effektene. Disse skyldes sannsynligvis et samspill av flere virkninger. Av interesse er at det sjelden er funnet avgjørede holdepunkter for direkte proliferativ, antiproliferativ eller cytotoxisk virkning av thalidomid. Det er også sjelden funnet virkning på rene cellepopulasjoner, noe som taler for at thalidomids virkningsmekanisme først og fremst involverer samspillet mellom flere celletyper (13).

Kliniske virkninger av thalidomid

Utgangspunktet for å prøve thalidomid har ofte vært å nyttiggjøre seg den antatte virkningen på T-celler, produksjonen av tumornekrosefaktor eller angiogenese. Imidlertid har virkningen av thalidomid i forskjellige sykdomsgrupper vist seg å være uforutsigbar. I noen tilfeller, som for erythema nodosum leprosum, ble virkningen oppdaget ved en ren tilfældighet.

Erythema nodosum leprosum

Virkningen av thalidomid på denne tilstanden ble oppdaget i 1964. Sheskin, en dermatolog i Jerusalem, hadde en leprapasient med svære nevrittsmerter og søvnproblemer. Selv om medikamentet var kommet alvorlig i miskreditt, brukte han thalidomid som stod i medisinskapet i håp om å bedre søvnproblemet. Stor var hans overraskelse da pasientens hudmanifestasjoner av sykdommen, smerte og feber forsvant i løpet av noen dager. Da han tok bort medikamentet, kom sykdomstegnene tilbake (14, 15). Erythema nodosum leprosum er synonymt med type 2-lepreareaksjon og er et resultat av kroppens immunologiske forsvar mot mykobakterieinfeksjonen. Erythema nodosum leprosum innbefatter grupper av knuter i huden, feber, nevrittsmerter, hodepine, leddsmarter, muskelsmerter, anoreksi, kvalme og leverforstørrelse. Hos noen pasienter blir disse manifestasjonene svært plagsomme og en alvorlig hindring for kontroll over leprasykdommen. Thalidomid virker på alle manifestasjonene ved erythema nodosum leprosum. Senere kontrollerte studier har bekreftet thalidomids effektivitet ved tilstanden (16), og den samlede dokumentasjonen har ført til at medikamentet ble godkjent for denne bruk i USA i 1998.

Aftøs stomatitt og Behçets sykdom

Flere studier viser god effekt av thalidomid ved residiverende mukokutane after (17–21). I en randomisert overkrysningsstudie med thalidomid til 73 pasienter med alvorlig aftøs stomatitt fikk 32 pasienter med thalidomid komplett remisjon, mens bare seks oppnådde dette med placebobehandling (20).

Behçets syndrom regnes som forårsaket av en immunkompleksmediert blodkarskade og økt invasjon av nøytrofile granulocytter. Ved denne sykdommen er det mange mindre rapporter om effekt (22–24). Det foreligger også en randomisert dobbeltblind placebo-

kontrollert studie av 96 pasienter, hvor sju av 63 fikk komplett remisjon, mens ingen av dem som fikk placebo oppnådde dette (25).

HIV-infeksjon

Thalidomid har vært prøvd ved flere manifestasjoner i forbindelse med HIV-infeksjon. Flere rapporter med lite antall pasienter viser effekt på åftøse sår hos HIV-pasienter. Virkningen er også dokumentert i en placebokontrollert studie hvor 16 av 29 i thalidomidgruppen opplevde komplett tilheling, mot to av 28 i placebogruppen (26). Åftøse sår fremstår således som en god indikasjon for thalidomid enten tilstanden er assosiert med HIV eller ikke.

Tumornekrosefaktor har hatt ry som en mulig mediator for kakeksi, og dette har motivert til thalidomid-/kakeksistudier i forbindelse med HIV. To randomiserte placebokontrollerte studier viser en liten positiv effekt av thalidomid (27). I den største av disse studiene var gjennomsnittlig vektøkning 1,9 kg (2,9 %) i behandlingsgruppen, mot 0,3 kg (0,4 %) i placebogruppen (28). Virkningen er således usikker. Når det gjelder virkningen av thalidomid på virusreplikasjon, er det motstridende rapporter. Thalidomid reduserer replikasjon av HIV i makrofager in vitro og i mononukleære celler fra infiserte pasienter (29, 30). I kliniske studier av åftøse sår (26) og kakeksi (28) er det imidlertid motstridende resultater med hensyn til virusreplikasjon, og flere undersøkelser er nødvendig for å belyse dette spørsmålet.

Transplantat-mot-vert-sykdom, leddgikt, Crohns sykdom, sepsis

Felles for disse tilstandene er at tumornekrosefaktor kan ha patogenetisk betydning, og thalidomid har derfor vært prøvd. Flere kasuistiske meddelelser eller små materialer med antydning av positive resultater foreligger. Imidlertid er det ikke gjort randomiserte studier, og en sikker reproducerbar virkning er ikke vist. Thalidomid brukes lite ved disse sykdommene.

Kreft

Det ble tidlig overveid om thalidomid kunne påvirke tumorvekst. I studier i 1960-årene fant man ingen virkning hos i alt 91 pasienter med ulike typer svulster (31, 32). Videre utprøving på kreft stoppet opp etter dette. I 1994 ble det funnet at thalidomid reduserte angiogenese i dyreforsøk (10). Samtidig kom angiogenesens betydning for tumorvekst sterkt i søkelyset, og angiogenesehemming er blitt et behandlingsprinsipp som nå blir systematisk utprøvd ved flere kreftformer. Det er derfor blitt stor interesse for å prøve ut thalidomid ved kreft på nytt.

Den beste virkning av thalidomid ved kreft synes hittil å foreligge ved myelomatose. Ved langtkommet og refraktær myelomatose reduserer thalidomid tumor, målt ved immunglobulinkonsentrasjon i serum, og bedrer symptomer hos minst 30 % av pa-

Tabell 1 Tilstander hvor thalidomid har vært prøvd

Tilstand	Effekt	Kommentar
Erythema nodosum leprosum	Ja	
Residiverende after	Ja	
Behçets syndrom	Ja	
Leddgikt	Usikker	
Lupus erythematosus	Usikker	
Transplantat-mot-vert-sykdom	Usikker	
Kakeksi	Usikker	
HIV		
After	Ja	
Kakeksi	Usikker	
Diaré	Svak	
Virusreplikasjon	Usikker	Motstridene funn
Kreft ¹		
Myelomatose	Ja	Ved resistent sykdom
Kaposis sarkom	Usikker	
Brystkreft	Nei	
Gliom	Nei	
Prostata, melanom, kolorektalkreft, ovarial epitelial kreft, lungekreft (ikke-småcellet), ukjent etiologi mfl.		Under utprøving

¹ Thalidomid er først og fremst prøvd ved langt kommet kreftsykdom

sientene (33). Median varighet av responsen var ikke nådd etter 14,5 måned, noe som tyder på at i alle fall noen pasienter opplever langvarig effekt av medikamentet. Disse funnene er senere blitt bekreftet av flere grupper. Nordisk myelomatosestudiegruppe har nylig gjennomført en tilsvarende undersøkelse – thalidomid ble gitt til 65 pasienter med langt kommet sykdom – og fikk liknende resultater. Hos respondere så man virkningen av thalidomid i løpet av to uker, og reduksjonen av tumor målt ved immunoglobulinkonsentrasjonen pågikk frem til 12 uker. Det var også stigning i hemoglobinnivået og mindre smerter hos dem som responderte best. Det er ikke gjort randomiserte studier hos denne pasientgruppen. Resultater fra over 15 studier med over 500 pasienter går imidlertid alle i samme retning og viser en fraksjon på 20–60 % som responderer. Erfaringen er også at enkelte pasienter responderer overraskende godt og får sin beste respons i hele sykdomsforløpet (34). Selv om sammenlikning med historiske kontrollpersoner er problematisk, synes thalidomid å ha en nyttig virkning hos pasienter med langt kommet myelomatose. I et behandlingsprogram som er under utarbeiding av Nordisk myelomatosestudiegruppe, blir thalidomid omtalt som et behandlingsalternativ ved avansert myelomatose. Nordisk myelomatosestudiegruppe forbereder nå en randomisert placebokontrollert studie med thalidomid til pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose for å undersøke om thalidomid kan øke andelen som responderer på behandling og bedre overlevelsen. Denne studien vil ventelig starte i løpet av høsten 2001.

Kaposis sarkom er en karrisk lesjon som er interessant i forbindelse med antiangiogenetisk behandling. I en fase 2-studie med 20 pasienter fikk flere en klinisk meningsfull respons, men ingen fikk komplett respons (35). Ved brystkreft ble to forskjellige doser thalidomid prøvd til 28 pasienter med progredierende sykdom (36). Det ble ikke funnet virkning av medikamentet. Thalidomid er systematisk prøvd ut i en fase 2-studie ved residiv av høygradige gliomer. 39 pasienter fikk thalidomid, uten at det ble funnet noen virkning (37).

En rekke internasjonale studier med thalidomid er startet opp, men resultatene foreligger ikke ennå. I databasen til National Cancer Institute (NCI) i USA er det registrert studier for følgende pasientgrupper: residiverende eller metastatisk hode- og halskreft, residiverende eller refraktær kreft, HIV-assosiert Kaposis sarkom, etter adjuvant behandling etter kirurgi for residiverende eller metastatisk kolorektalkreft, avansert melanom, refraktær myelomatose, stadium IC-4 ovarial epitelial kreft, androgenresistent metastatisk prostatakreft, stadium 3 ikke-småcellet lungekreft, androgenfølsom stadium 4 ikke-metastatisk prostatakreft, residiverende kronisk lymfatisk leukemi, nyrecellekarsinom og hepatocellulært karsinom (38).

Dosering av thalidomid

Thalidomid gis som tabletter à 100 mg. Metabolsk aktivering kan skje i lever, og det er denne aktive metabolitt som sannsynligvis har antiangiogenetisk effekt (39). I kliniske studier har man brukt thalidomiddoser fra 50 mg til 1 500 mg. Absorpsjonen og farma-

kokinetikken av thalidomid varierer svært fra person til person. I en studie ble tid til maksimum konsentrasjon funnet å være mellom 1,7 og 8,8 timer og halveringstiden mellom 2,8 og 27,9 timer. Maksimum konsentrasjonen varierte mellom 0,9 og 12,1 µg/ml (36). De store interindividuelle variasjonene gjør sammenhengen mellom dose, doseringsintervall og virkning usikker. De fleste studier er gjort med doser på mellom 100 og 400 mg. I den nordiske studien om myelomatosepasienter brukte vi døgndoser på opptil 800 mg. Erfaringen var imidlertid at dette var for høye doser – effektiv dose ved myelomatose er sannsynligvis 200–400 mg. Ved Grünenthal har de en omfattende erfaring med både klinisk utprøving og eksperimentelle studier. De anfører at det ikke er grunn til å gå høyere enn 400 mg ved noen tilstander, og at dosering en gang i døgnet er tilstrekkelig (K. Zwingenberger, Grünenthal, personlig meddelelse).

Bivirkninger

På grunn av forhistorien til thalidomid er bivirkninger overvåket svært nøye. Den teratogene virkningen er velkjent og gjør at mulighet for eller bekreftet graviditet er en absolutt kontraindikasjon mot medikamentet. Når det gjelder kvinner i fertil alder, må man vurdere risiko mot mulig mulig nytte ved å bruke medikamentet. Kvinnen må informeres om de alvorlige teratogene bivirkningene, og sikker antikonsepsjon må være en absolutt betingelse for bruk. De ikke-teratogene bivirkningene kan være ubehagelige og i noen tilfeller så alvorlige at medikamentet må seponeres. De hyppigste bivirkningene er søvnighet og obstipasjon. Søvnigheten på dagtid kan bedre seg hvis medikamentet tas som én dose om kvelden. I den nordiske myelomatosestudien, som er referert ovenfor, hadde vi ett tilfelle av meget alvorlig obstipasjon med et ileusbilde. Polynevropatisymptomer er angitt hos 12–28 % av pasientene, avhengig av dose (200–800 mg) (33). Som hovedregel bør medikamentet seponeres hvis dette oppstår. Sensoriske symptomer bedres ofte uten å gå helt tilbake etter seponering. Det er nylig rapportert økt frekvens av dyp venetrombose når thalidomid gis sammen med kombinasjonsterapi (28 % versus 3 % i kontrollgruppe som bare fikk thalidomid) (40).

Selv om thalidomid gis til pasienter som ikke kan bli gravide, er det på det rene at både alvorlige og plagsomme bivirkninger kan oppstå, og pasientene må derfor følges med regelmessige kontroller.

Hvordan bør thalidomid brukes i dag?

Ved erythema nodosum leprosum, residiverende after, Behçets sykdom og langt kommet myelomatose kan det være indikasjon for å prøve thalidomid. Indikasjonene for å bruke thalidomid ved de andre tilstandene

som er nevnt er svake eller under fortsatt utprøving. I tabell 1 er angitt en gradert indikasjon for å prøve thalidomid ved forskjellige sykdommer. Graderingen bygger på egen skjønsmessig avveining av kvalitet og omfang av foreliggende klinisk dokumentasjon og virkningen av thalidomid ved disse tilstandene. Særlig området kreft er under aktiv utprøving, og man må ta i betraktning at indikasjonsstillingen her kan forandre seg raskt.

Litteratur

1. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2: 1358.
2. Parman T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med* 1999; 5: 582–5.
3. Zwingenberger K, Wnendt S. Immunomodulation by thalidomide: systematic review of the literature and of unpublished observations. *J Inflamm* 1995; 46: 177–211.
4. Sampaio EP, Moreira AL, Sarno EN, Malta AM, Kaplan G. Prolonged treatment with recombinant interferon gamma induces erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy patients. *J Exp Med* 1992; 175: 1729–37.
5. Barnes PF, Chatterjee D, Brennan PJ, Rea TH, Modlin RL. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. *Infect Immun* 1992; 60: 1441–6.
6. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675–80.
7. Moncada B, Baranda ML, Gonzalez-Amaro R, Urbina R, Loredó CE. Thalidomide – effect on T cell subsets as a possible mechanism of action. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1985; 53: 201–5.
8. Shannon EJ, Ejigu M, Haile-Mariam HS, Berhan TY, Tasesse G. Thalidomide's effectiveness in erythema nodosum leprosum is associated with a decrease in CD4+ cells in the peripheral blood. *Lepr Rev* 1992; 63: 5–11.
9. Geitz H, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology* 1996; 31: 213–21.
10. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082–5.
11. Verheul HM, Panigrahy D, Yuan J, D'Amato RJ. Combination oral antiangiogenic therapy with thalidomide and sulindac inhibits tumour growth in rabbits. *Br J Cancer* 1999; 79: 114–8.
12. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple

- myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943–50.
13. Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187: 1885–92.
14. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303–6.
15. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. *Int J Dermatol* 1980; 19: 318–22.
16. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, las Aguas JT, Bechelli LM et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ* 1971; 45: 719–32.
17. Torras H, Lecha M, Mascaro JM. Thalidomide treatment of recurrent necrotic giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Arch Dermatol* 1982; 118: 875.
18. Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 636–7.
19. Grinspan D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 85–90.
20. 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.
21. Bonnetblanc JM, Royer C, Bedane C. Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: a follow-up study. *Dermatology* 1996; 193: 321–3.
22. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR, Cavallo T, Taylor RS, Rudloff HB et al. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 878–81.
23. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118: 536.
24. Hamza M. Behçet's disease, palmoplantar pustulosis and HLA-B27 treatment with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 427.
25. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443–50.
26. 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. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487–93.
27. Reyes-Teran G, Sierra-Madero JG, Martinez

- del Cerro, V, Arroyo-Figueroa H, Pasquetti A, Calva JJ et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 1996; 10: 1501–7.
28. Kaplan G, Thomas S, Fierer DS, Mulligan K, Haslett PA, Fessel WJ et al. Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16: 1345–55.
29. Makonkawkeyoon S, Limson-Pobre RN, Moreira AL, Schauf V, Kaplan G. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5974–8.
30. Moreira AL, Corral LG, Ye W, Johnson B, Stirling D, Muller GW et al. Thalidomide and thalidomide analogs reduce HIV type 1 replication in human macrophages in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 857–63.
31. Grabstad H, Golbey R. Clinical experiences with thalidomide in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 298–302.
32. Olson KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hosley HF. Thalidomide (N-phthaloylglutamide) in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 292–7.
33. 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.
34. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. 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.
35. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, Welles L, Marshall V, Figg WD et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2593–602.
36. Baidas SM, Winer EP, Fleming GF, Harris L, Pluda JM, Crawford JG et al. Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2710–7.
37. Fine HA, Figg WD, Jaecle K, Wen PY, Kyritsis AP, Loeffler JS et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 708–15.
38. NCI: <http://cancertrials.nci.nih.gov> (16.2.2001).
39. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1827–34.
40. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal V et al. Increased risk of deep venous thrombosis in multiple myeloma patients receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614–5.

○

Annonsen