

# Talídómíð: Lyf hörmunga og hjálpræðis

Yfirlitsgrein – Síðari hluti: Verkanir og verkunarhættir talídómíðs og notkun til lækninga

## Ágrip

Porkell  
Jóhannesson

Saga talídómíðs fram til 1964 eða þar um bil er rakin í fyrri hluta þessa yfirlits. Í síðari hluta er fjallað um rannsóknir á verkunum og verkunarháttum talídómíðs og rannsóknum á gildi þess til lækninga fram á þennan dag.

Árið 1964 fannst að talídómíð hafði óvænta verkun á húðhnútabólgu í holdsveiki (*erythema nodosum leprosum*). Skömmu síðar var og bent á hugsanlega gagnsemi talídómíðs við illkynja sjúkdóma. Vegna líkinda milli sameinda talídómíðs og gvanósíns er talið að sameindir talídómíðs skjóti sér inn í gvanósínríkar stýriraðir gena tiltekinnna integrína, sem ráða æðamyndun og samhliða því myndun annarra vefja, einkum í útlimum, og hamli umritun þeirra. Þetta gæti skýrt fósturskemmandi verkun talídómíðs og að hluta, að minnsta kosti, verkun þess á illkynja sjúkdóma. Talídómíð hefur enn fremur marktæka hamlandi verkun á TNF $\alpha$  sem er miðsvæðis í verkun þess á bólgusjúkdóma á borð við húðhnútabólgu í holdsveiki og svæðisþarmabólgu (Crohnsjúkdóm). Talídómíð örvar jafnframt T lymfufrumur (T eitilfrumur) til þess að skipta sér og auka myndun á IL-2 og INF $\gamma$ . Kann það ásamt öðru að skýra verkun þess á illkynja sjúkdóma. Talídómíð er nú ásamt dexametasóni kjörlyf við meðferð á mergæxli (multiple myeloma). Talídómíð og afleiður þess, sem eiga að hafa öflugri og sértækari verkun en það, eru nú reynd til hlítar í vel skipulögðum klínískum rannsóknum við meðferð á erfiðum illkynja sjúkdómum. Þetta eru sjúkdómar þar sem fárra eða engra annarra kosta er vól.

Ferill talídómíðs er sérstakur: Frá því að vera lyf hörmunga er það nú 40 árum síðar stundum lyf hjálpræðis fyrir sárþjáða og langt leidda sjúklinga.

Í fyrri hluta þessa yfirlits er fjallað um tilurð talídómíðs, sameindargerð og fyrsta feril og er í stórum dráttum saga talídómíðs til 1963 eða þar um bil (1). Í þessum hluta verður fjallað um verkanir og verkunarhætti talídómíðs og notkun þess til lækninga og framtíðarhorfur í því efni.

## Verkanir og verkunarhættir talídómíðs

Fósturskemmandi verkun talídómíðs og hömlun á myndun æða

Sænskur vísindamaður, Jönsson að nafni, benti árið 1972 á líkindi sem eru milli sameinda talídómíðs og gvanósíns (2). Til upprifjunar skal nefnt að gvanósín

## ENGLISH SUMMARY

Jóhannesson P

**Thalidomide: Drug of horror and last resort. A review. Part 2: Actions, mechanisms of actions and therapeutic uses of thalidomide**

Læknablaðið 2003; 89: 839-46

The story of thalidomide to 1964 or thereabout is the topic of Part 1 of this review. Part 2 deals with recent work on the actions and mechanisms of actions of thalidomide and clinical trials with the drug up to the present day.

In 1964 it was found that thalidomide had an unexpected therapeutic effect on *erythema nodosum leprosum*. About the same time it was suggested that thalidomide might be effective against malignant diseases. Due to molecular similarities between thalidomide and guanosine it is considered likely that thalidomide molecules intercalate in guanosine-rich promoter regions in genes of certain integrins that steer vascularization, and at the same time formation of other tissues, especially in limbs of the fetus. This could interfere with transcription of particular genes and explain fetal damage due to thalidomide and in part, at least, its effect on neoplastic diseases. Thalidomide has a remarkable inhibitory effect on production of TNF $\alpha$ , which is central to its therapeutic effect on inflammatory diseases like *erythema nodosum leprosum* and Crohn's disease. Thalidomide also induces proliferation in T cells and increases their output of IL-2 and INF $\gamma$ . This could, along with other things, explain its effects on neoplastic diseases. Thalidomide, with dexamethasone, is now the drug of choice in treatment of multiple myeloma. Thalidomide and its derivatives (analogues), considered to have a more specific and intense effect than thalidomide itself, are now being tested in well planned clinical trials for treatment of neoplastic diseases. These are diseases where few or no other therapeutic options are present.

The path of thalidomide through time is quite remarkable: From being the drug of sheer horror 40 years ago, it is now occasionally the drug of last resort for heavily suffering and often dying patients.

**Key words:** *multiple mode of action, erythema nodosum leprosum, Crohn's disease, multiple myeloma, diverse malignant and inflammatory diseases, thalidomide analogues, more specific activity.*

**Correspondence:** Porkell Jóhannesson, [dr.thorkell@simnet.is](mailto:dr.thorkell@simnet.is)

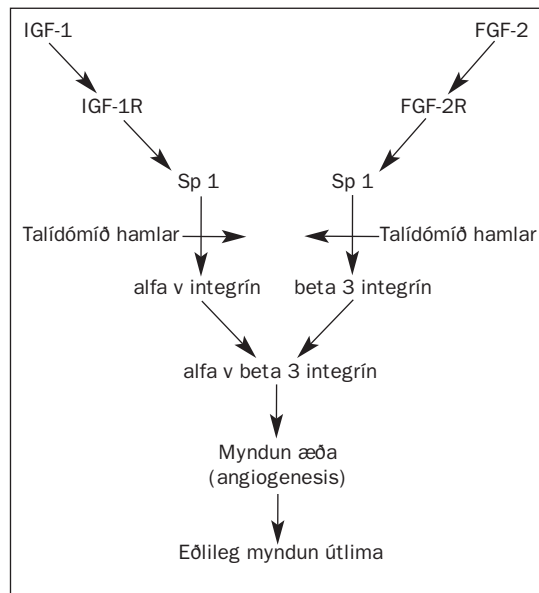
er gert úr gvaníni og ríbósa eða deoxíríbósa, og er (með áhengdum fosfathópi) að finna í sameindakeðjum kjarnasýra (RNA, DNA) (1). Jönsson áleit að

Þetta er síðari hluti greinar höfundar um talídómíð. Fyrri hluti greinarinnar birtist í októbertölublaði Læknablaðsins: Læknablaðið 2003; 89: 751-6.

Rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði, Lyfjafraeðistofnun Háskóla Íslands, Pósthólf 8216, 128 Reykjavík. Fax: 568 0872, [dr.thorkell@simnet.is](mailto:dr.thorkell@simnet.is)

**Lykilord:** margar verkanir, margþættur verkunarháttur, húðhnútabólga í holdsveiki, svæðisþarmabólga, mergæxli, ýmsir illkynja og bólgusjúkdómar, talídómíðlík lyf, sértækari verkun.

**Mynd 1.** Yfirlit yfir myndun æða og myndun útlíma og hamlandi verkun talíðómíðs. IGF-1 og FGF-2 vaxtarvakar verka á týrósinínásaviðtæki, IGF-1R og FGF-2R, er kemur af stað umritun á genum alfa v og beta 3 integrína fyrir tilstilli umritunarhvatans Sp1 og hlutaðeigandi RNA pólímerasa. Leiðir það til myndunar tvenndarsameindar alfa v beta 3 integríns í frumuhinnnum á vaxtarstað útlíma, er aftur örvar nýmyndun æða og annarra vefja í verðandi útlímum. Stýriraðir þessara gena (og fleiri sem koma við sögu myndunar útlíma) eru óvanalega gvanósínríkar. Talíðómíð eða umbrotsefni þess bindast við gvanósínhluta hlutaðeigandi gena og hamlar (einkum) virkni umritunarhvatans Sp1. Tekið eftir (7). – Sjá einnig texta.



talíðómíðhluti sameindarinnar gæti troðið sér inn í kjarnasýruraðirnar og myndaði tengsl við gvanósínhluta kjarnasýrusameindanna. Slíkt tengsl eru oft nefnd innskot (*intercalation*) og eru engan veginn óþekkt fyrirbæri í lyfjafræði. Innskot þurfa ekki að boða neitt sérstakt, nema efnahvörf *in situ* leiði af innskotinu. Jönsson gerði einmitt ráð fyrir því að efnahvörf yrðu milli glútarímíðhluta talíðómíðsmeindanna og deoxíríbósa í sameindum DNA annars vegar og milli talíðómíðhluta talíðómíðs og gvaníns í sameindum DNA hins vegar. Þessi hugmynd sem í stórum dráttum var sett fram án meðfylgjandi rannsóknaniðurstaðna gerir ráð fyrir því að talíðómíð verki sérhæft á DNA á afmörkuðum svæðum í líkamanum og það skýri fósturskemmandi verkun þess. Þetta myndi jafnframt skýra að talíðómíð hefur ekki umtalsverð eiturhrif vegna kjarnaskemmda í frumum í blóðmerg (sjá á eftir).

Síðari rannsóknir hafa eindregið rennt stöðum undir þá kenningu að talíðómíð geti haft sértæka verkun á viss gen í DNA sameindum og það skýri fósturskemmandi verkun þess. Má því segja að hugmynd Jönssons hafi verið stefnumarkandi í þessum efnum. Síðari rannsóknir staðfesta og að fósturskemmandi verkun talíðómíðs og hömlun á myndun æða séu af sömu rót. Hið sama kann enn fremur að eiga við taugaskemmandi verkun talíðómíðs þótt það sé lítt rannsakað. Verður nú að þessu vikið.

Tilraunir með myndun æða í slímhúð augna í kaninum bentu eindregið til þess að talíðómíð hamli æðamyndun af völdum bFGF (basic fibroblast growth factor), vaxtarvaka bandvefs. Talíðómíð hafði enga verkun staðlega í augunum heldur varð að gefa dýrunum það við inntöku til þess að það yrði virkt. Af þessu var ályktað að talíðómíð sjálft væri ekki virkt heldur væri það umbrotsefni sem myndaðist *in vivo*. Rannsóknin leiddi einnig í ljós að verkunarháttur hömlunar á æðamyndun og fósturskemmda af völd-

um talíðómíðs myndi vera hinn sami og óháður hamlandi verkun þess á myndun TNF $\alpha$  (sjá á eftir) (3). Í tilraunum með hænsnfóstur var og síðar sýnt fram á að talíðómíð hamlaði marktækt örvandi verkun FGF-2, vaxtarvaka bandvefs-2, og IGF-1 (insulinlike growth factor 1), insúlínslíks vaxtarvaka-1 á vöxt útlíma. Í þessum tilraunum höfðu afbrigði af talíðómíð, sem valdið geta fósturskemmdum, sömu verkun. Afbrigði af talíðómíð sem voru án fósturskemmandi verkunar heftu hins vegar ekki vöxt útlíma í hænsnfóstrum (4). Tengslin milli hamlandi verkunar á myndun æða og hömlunar á vexti útlíma og þar með fósturskemmda af völdum talíðómíðs virðast því vera nokkuð ljós.

IGF-1 er einn svokallaðra vaxtarvaka sem myndast í vefjum fyrir tilstilli vaxtarhormónsins og miðlar, ásamt fleirum sams konar vaxtarvökum, verkunum hormónsins á vöxt og þroska (5). IGF-1 líkist insúlíni að gerð og bæði IGF-1 og FGF-2 verka á viðtæki, sem eru týrósinínásar (sams konar og insúlínviðtæki) og eru misdreifð eftir vefjum (6). Áverkun á týrósinínásaviðtæki sem þessi getur leitt af sér áberandi miklar breytingar í starfsemi hlutaðeigandi frumna (5).

Ein meginafleiðing af áverkun IGF-1 og FGF-2 á hlutaðeigandi týrósinínásaviðtæki er að koma af stað umritun á genum alfa v og beta 3 integrína með eftirfarandi myndun á tvenndarsameind alfa v beta 3 integríns á yfirborði frumna. Á vaxtarstað útlíma hvetur þetta til æðamyndunar, brjósmyndunar og annarra vefja í útlímum. Stýriraðir (promoter regions) gena þessara integrína eru ríkar af gvanósíni, öfugt við langflestar stýriraðir annarra gena í líkamanum. Sérstakur umritunarþáttur, Sp1 (stimulatory protein 1), binst við stýriraðir þessara gena og auðveldar verkun hlutaðeigandi RNA pólímerasa. Áverkun á þessar tilföllum fáu gvanósínstýriraðir í líkamanum getur þannig verið forsenda mikillar sérvirkni. Talið er að fósturskemmandi verkun talíðómíðs (og hamlandi verkun á myndun æða) sé einmitt fyrst og fremst fólgin í því að hamla tengingu Sp 1 á gvanósínstýriraðir þeirra gena, sem stjórna myndun og vexti útlíma eða annarra líffæra og talíðómíð verkar á (6, 7) (sjá mynd 1).

Þess skal hér getið að integrín myndast á yfirborði fjölda frumna og stuðla að tilfærslu frumnanna, meðal annars við íferð úr blóðbraut í vefi við bólgusvörum (8). Integrín eru hluti af svokölluðum hefti- og viðloðunarpróteínum (cellular adhesive molecules) (sjá einnig á eftir).

Rannsóknir Bauers (9) og Parmans (10) benda til þess að talíðómíð sjálft sé ekki að baki hömlunar á myndun æða eða fósturskemmda, heldur eitthvert umbrotsefni þess sem myndast *in vivo* og verði ekki eingöngu til við vatnsrof (samanber (1) og á undan). Talíðómíð hefur að jafnaði einungis fósturskemmandi verkun í mönnum, mannöpum og sumum teg-

undum kanína. Því verður að teljast líklegt að í þessum tegundum myndist eitthvert umbrotsefni sem endanlega veldur fósturskemmdum. Á hinn bóginn er þó ekki útilokað að í öllum öðrum tegundum en þeim þremur fyrrnefndu umbrotni talídómíð til slíkrar fullnustu að það skaði alls ekki fóstur (6). Í ljósi aukinnar notkunar talídómíðs, og hugsanlega á afbrigðum þess, er nauðsynlegt að finna sem fyrst lausn á þessum vafaatriðum.

Enda þótt fósturskemmandi verkun af völdum talídómíðs eða umbrotsefnis (umbrotsefna) þess sé með þeim hætti sem að framan greinir hefur aldrei sannast að það hafi genskemmandi (mútagen) verkun í venjulegum prófum sem ætluð eru til þess að sýna fram á slíkar skemmdir (7). Þetta er verðmætur eiginleiki ef nota á talídómíð við meðferð á illkynja sjúkdómum ásamt eða í stað venjulegra krabbameinslyfja.

#### Hamlandi verkun á myndun TNF $\alpha$ og bólgusvörun

Upp úr 1990 var staðfest að talídómíð gæti dregið marktækt úr myndun TNF $\alpha$  í einkyrningum (mónócýtum) frá mönnum og sú verkun virtist öðru fremur liggja að baki verkunar talídómíðs á húðhnútabólgu í holdsveiki (*erythema nodosum leprosum*) (11). Enginn efi er á því að hömlun á myndun TNF $\alpha$  af völdum talídómíðs er miðsvæðis í verkun þess á bólgusvörun við bólgusjúkdóma svo og að einhverju eða jafnvel að verulegu leyti í verkun þess á illkynja sjúkdóma. Hamlandi verkun á myndun TNF $\alpha$  er óháð fósturskemmandi verkunum talídómíðs og hamlandi verkun þess á myndun æða eins og áður greinir.

TNF $\alpha$  (á ensku: tumor necrosis factor  $\alpha$ ; eldra heiti er kakektín) fékk nafn af því að þetta prótein getur sundrað sumum illkynja æxlisfrumum, en engan veginn öllum illkynja frumum, í tilraunum *in vitro* og *in vivo*. Ef til vill mætti kalla TNF $\alpha$  æxlisdræpi á íslensku. Æxlisdræpir eða „tumor necrosis factor“ er þó í raun rangnefni þar eð efnið hefur fjölda annarra verkana og áhrif þess á æxli eru sennilega minni háttar í því samhengi. Í þessum texta er því TNF $\alpha$  notað vegna skorts á öðru betra heiti. Eldra heitið, kakektín, er til þess að rekja að við langvarandi bólgusjúkdóma, til dæmis berkla, veldur TNF $\alpha$  „tæringu“ eða langvinnri megrun vegna alvarlegra truflana á fituefnaskiptum. Skyld prótein að gerð og verkunum eru LT $\alpha$  og LT $\beta$  (eitlatoxín  $\alpha$  og  $\beta$ ) sem myndast í eitlafrumunum og lymfufumunum. TNF $\alpha$  myndast hins vegar fyrst og fremst í gleypifrumum (makrófögum) og öðrum einkyrningum (mónócýtum) fyrir tilstilli örvarnar af völdum lípópólísakkaríða, glúkana, túberkúlíns, IL-1 eða annars. TNF $\alpha$  virðist þannig valda mestu um sýklalost af völdum gramneikvæðra baktaría (12-14).

Gen TNF $\alpha$  er á litningi 6 hjá mönnum. Samsetning TNF $\alpha$  varð kunn um miðjan 9. áratug síðustu aldar. TNF $\alpha$  er, eins og það myndast, gert úr 233 amínó-

sýrum. Við bólgusvörun klofnar þetta forstigsprótein (situr í frumuhimnunni) síðan fyrir tilstilli sérstaks ensíms (metallópróteinasa) og hið virka form TNF $\alpha$ , sem í eru 157 amínósýrur (17 kDa), myndast. Þetta fjölpeptíð dreifist eftir blóðbraut og verkar á tvenns konar viðtæki, TNF RI og TNF RII, sem er að finna víða í vefjum og miðla verkunum TNF $\alpha$  í hlutaðeigandi líffærum (12, 14, 15). Yfirlit yfir verkanir TNF $\alpha$  er í töflu I.

Venja er að telja TNF $\alpha$  hormón, enda þótt hann finnist ekki í mælanlegu magni í blóði nema við sjúklegt ástand (12). IL-1 (interlevkín-1) sem er náskylt TNF $\alpha$  að verkunum telst og fremur hormón en cýtókín. Önnur interlevkín myndu hins vegar flest fremur teljast cýtókín en hormónar. Með cýtókínunum, frumhreyfum (eintala frumhreyfir), er átt við efni er fremur verka á eða „hreyfa við“ nálægum frumum við myndunarstað („staðbundnir hormónar“) en berast að marki út í blóðbraut og dreifast þannig til þess að verka annars staðar í líkamanum (hormónar).

Umritunarþátturinn NF- $\kappa$ B binst við stýriraðir TNF $\alpha$  gensins og er nauðsynlegur til þess að hvata umritun þess og myndun á TNF $\alpha$ . TNF $\alpha$  getur sjálfur virkjað NF- $\kappa$ B til þess meðal annars að auka eigin myndun. NF- $\kappa$ B getur greinilega hvatað umritun annarra gena og kann það að skýra aukna myndun á IL-1, IL-6 og hefti- og viðloðunarpróteinum af völdum TNF $\alpha$  (16). TNF $\alpha$  og IL-1 geta enn fremur hvort um sig innleitt myndun hins.

Talídómíð getur hamlað myndun TNF $\alpha$  að minnsta kosti með tvennum hætti. Í fyrsta lagi hefur talídómíð *sérhæfða verkun* í þá veru að hraða sundrun á TNF $\alpha$  mRNA. Við það dregur úr myndun á TNF $\alpha$ , en hvorki úr myndun á IL-1 né IL-6. Svo virðist sem báðar handhverfur talídómíðs séu virkar í þessu tilliti (17). Í öðru lagi hamlar talídómíð verkun umritunarþáttarins NF- $\kappa$ B og þar með *ósérhæft* myndun á TNF $\alpha$  og fleiri líffefnum (IL-1 og fleirum) (16, 18).

Hefti- og viðloðunarprótein (aðlímingarprótein) skipta meginmáli fyrir bólgusvörun. TNF $\alpha$  (og IL-1) auka mjög myndun margra þessara próteina. Hamlandi verkun talídómíðs á myndun þeirra gæti endanlega verið kjarninn í bólgueyðandi verkun talídómíðs. Verður nú nokkru nánar að þessu vikið.

Við áreitingu í vefjum af hverjum sökum sem vera kann og sem er nægjanleg til þess að valda bólgusvörun losna svokallaðir bólguvakar (histamín, TNF $\alpha$  og fleiri). Bólguvakar stuðla að æðavíkkun og gisnun æða og búa þannig í haginn fyrir ferð bólgufrumna (kornafrumur, eitlafrumur, einkyrningar/gleypifrumur) úr blóðbraut og í hlutaðeigandi vefi til þess að vinna á áreitinu. Til þess að bólgufrumur komist út í vefina þurfa að koma til svokölluð hefti- og viðloðunarprótein sem „binda“ frumurnar við æðapelið og „þrýsta“ þeim út í vefinn (8).

Í tilraunum með æðapelsfrumur úr bláæðum í

**Tafla I.** Yfirlit yfir helstu verkunarstaði, verkanir og birtingarform verkana  $TNF\alpha$ , auk athugasemda.

VERKUNARSTAÐUR	VERKUN	BIRTINGARFORM	ATHUGASEMDIR
Fitufrumur	hömlun á lípópróteinlípasa	aukin blóðfita	veldur megrun
Heili	verkun á hitastöðvar og víðar	hækkaður líkamshiti, syfja, sljóleiki og fleira	veldur ýmsum sjúkkendum (að telja sig veikan)
T eitlafrumur/lymfufrumur	eykur IL-2, IFN- $\gamma$ og fleira cýtókín	aukin starfsemi T eitlafrumna	veldur „ímmúnóstímúlerandi“ verkun
Innþel æða	eykur hefti- og viðloðunarprótein og fleira	stuðlar að flutningi bólgufrumna úr blóðbraut í vefi	veldur/viðheldur bólgusvörun
Einkyrningar/gleypifrumur	eykur $TNF\alpha$ , IL-1, IL-6	aukning á eigin verkunum og fleira	um verkun IL-6, sjá texta
Beinbrjótandi frumur (osteóklastar)	eykur sundrun beins	beinruni/beinþynning	getur verið áberandi við langvinna bólgusjúkdóma
Bandvefsfrumur (fibróblastar)	eykur virkni kollagenasa	eyðing á brjóski og liðböndum	getur verið áberandi við langvinna bólgusjúkdóma í liðum

Tekið eftir (14). IL-1: interlevkín-1; IL-2: interlevkín-2; IL-6: interlevkín-6; IFN- $\gamma$ : interferón gamma.

naflastreng frá mönnum óx magn E-selektína (hefti- og viðloðunarprótein í innþeli æða) fyrir tilstilli  $TNF\alpha$ . Talídomíð dró mjög úr þeirri svörun. Hliðstæð selektín eru á bólgufrumunum, L-selektín.  $TNF\alpha$  jók einnig magn þessara selektína (þau snurðast af) og talídomíð dró úr myndun þeirra. Við bólgusvörun „rúlla“ bólgufrumur í fyrstu tiltölulega laust yfir innþel æða í hlutaðeigandi vefjum, áður en frumurnar festast og komast út um æðaveggina og í vefina í kring. Þessi lausu tengsl verða fyrir tilstilli selektína á yfirborði bólgufrumna og innþelsæða og talídomíð hemur þau augljóslega í tilraunum sem þessum (19). Önnur hefti- og viðloðunarprótein eru nauðsynleg til þess að festa bólgufrumur við æðaveggina og þrýsta þeim út fyrir. Þessi prótein eru annars vegar skyld ónæmisglóbúlínum: ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) og VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), og hins vegar ákveðinn flokkur integrína (samanber á undan). ICAM-1 og VCAM-1 eru talin sértæk hefti- og viðloðunarprótein, það er að segja „hefta“ saman vissar frumur, en ekki aðrar.  $TNF\alpha$  jók á myndun VCAM-1 í tilraunum með naflastrengsæðar sem áður ræðir og talídomíð dró úr myndun þeirra. Talídomíð jók hins vegar fremur á verkun  $TNF\alpha$  á ICAM-1 en dró úr. Í þessum tilraunum höfðu hvorki talídomíð né  $TNF\alpha$  nokkur áhrif á integrín (integrín beta 2) (19). Af þessum tilraunum er því í heild ljóst að talídomíð hefur greinilega verkun á heftingu bólgufrumna við innþel æða af völdum  $TNF\alpha$  og verkunin gæti að einhverju leyti verið sértæk.

Verkun talídomíðs á myndun hefti- og viðloðunarpróteina kann og að skipta máli fyrir verkun þess á mergæxli sem vaxið geta úr blóðmergi inn í bein og valdið erfiðum beinbrotum (sjá síðar).

Talídomíð og sykurvirkir sterar (prednisólón, dexametasón og fleiri) hafa samverkandi verkun. Verkun stera á  $TNF\alpha$  er ekki síst til þess að rekja að þeir hamla tjáningu gens  $TNF\alpha$  og draga þannig úr myndun hans. Verkun steranna er ósérhæfð og tekur einnig til myndunar IL-1, IL-6 og fleiri cýtókína (17).

#### Örvandi verkun á T eitlafrumur („kóímmúnóstímúlerandi verkun“)

Enda þótt talídomíð geti dregið úr myndun á IL-2 og INF- $\gamma$  með því að hamla verkunum  $TNF\alpha$  (sjá töflu I), getur það einnig aukið myndun á þessum cýtókínunum með því að örva T eitlafrumur. Verkunin er að nokkru sértæk og talídomíð getur þannig breytt innbyrðis hlutföllum milli undirflokka T eitlafrumna. Talídomíð getur þó ekki eitt sér virkjað T eitlafrumur til þess að skipta sér og auka framleiðslu cýtókína á borð við IL-2 og INF- $\gamma$ . Talídomíð getur hins vegar eftir örvun af völdum annarra efna sem virkja T eitlafrumur beint. Þetta nefnist „kóstímúlatión“ eða „kóímmúnóstímúlatión“ og er mikilvægt atriði til þess að virkja T-eitlafrumur til fullnustu (20).

IL-2 virkjar T drápsfrumur og náttúrlegar drápsfrumur (13) og kann það að skýra að einhverju leyti verkun talídomíðs á illkynja frumur. Talídomíð getur þannig valdið frumufelli (apoptosis) í mergæxlisfrumum sem eru ónæmar gegn öðrum lyfjum. Athygli vekur samt, að IL-6, sem talídomíð hemur (tafla I), örvar skiptingu á mergæxlisfrumum og getur komið í veg fyrir drepani verkun talídomíðs á mergæxlisfrumurnar (21). Hamlandi verkun á myndun IL-6 gæti því vegið þungt í verkunum talídomíðs á mergæxli (sjá síðar).

INF- $\gamma$  hefur margháttaða verkun í þá veru að efla allar verkanir svarkerfisins (ónæmiskerfisins) og er

greinilega mjög til hjástoðar við IL-2, sem líta má á sem aðalhvata svarkerfisins (13).

„Kóstímúlerandi verkun“ á T-eitlafrumur samhliða hömlunum á verkunum TNF $\alpha$  veldur því að talídómíð hefur, eða getur haft, margþætta verkun á T-eitlafrumur.

## Notagildi talídómíðs til lækninga

### Notkun við bólgusjúkdóma

1. *Hold sveiki*: húðhnútabólga í holdsveiki (*erythema nodosum leprosum*; ENL).

Við alvarlegustu stig holdsveiki (sérstaklega *lepra lepromatosa*) kemur í að minnsta kosti 30% tilfella fyrir alvarlegt bólguástand í húð sem er óháð þeim sjúklegu breytingum af völdum holdsveiki er fyrir kunna að vera. Þetta sjúkdómsfyrirbæri sem nefnist á latínu *erythema nodosum leprosum* mætti kalla *húðhnútabólgu í holdsveiki* á íslensku. Áberandi í sjúkdómsmyndinni eru aumir, rauðleitir og vessandi hnútar í húðinni, oft með sárum, svo og verkir í liðum og víðar. Líkamshiti er hækkaður og sjúklingar eru slappir, sljóir og á allan hátt vesalir. Þeir megrast og mjög. Þetta sjúkdómsástand sem getur verið lífs-hættulegt er ekki fátíðara en svo að það er talið hrjá um eina milljón manna (11, 22). Elsta lýsing á húðhnútabólgu í holdsveiki og þeirri vesöld er með fylgir er væntanlega hin fræga lýsing úr biblíunni á Lazarusi sem hlaðinn kaunum hafði verið komið fyrir við fordyri ríka mannsins: „... og girntist hann að seðja sig af því, er féll af borði ríka mannsins og jafnvel hundar komu og sleiktu kaun hans“ (Lúkas 16:20). Kaun eins og stundur í biblíutextanum hittir sérlega vel í mark í lýsingunni því að kaun getur merkt allt í senn: hrúður, skeina, kýli og sár.

Húðhnútabólga í holdsveiki er algengust samfara gjöf holdsveikilyfja (sýklalyfja gegn holdsveiki), en kemur einnig fyrir eftir að lyfjagjöf hefur verið hætt og stundum einnig áður en meðferð hefst (11). Sjúkdómsfyrirbærið hefur yfirbragð ofnæmissvörunar af 3. gerð að því best er vitað. Við það ástand myndast mótefnafléttur með IgM og fulltingspróteinum (complement) í æðum. Talídómíð dregur úr myndun á IgM, en verkar samt mun hraðar á húðhnútabólgu í holdsveiki en svo að hömlun á IgM geti eingöngu skýrt verkun þess (22).

Jakob Sheskin hét maður og var læknir að mennt. Eftir heimsstyrjöldina síðari fór hann til Venezúela og sérhæfði sig í meðferð holdsveikra. Árið 1956 fluttist hann til Jerúsalem og starfaði þar áfram að lækningum á holdsveikum. Átta árum síðar fékk hann til meðferðar frá Frakklandi sjúkling sem var sérlega illa haldinn af húðhnútabólgu og meðfylgjandi sjúkdómseinkennum. Sjúklingurinn hafði verið rúmfastur í 19 mánuði. Hann var haldinn miklum verkjum og gat ekki sofíð. Svefnlyf reyndust haldlítil. Sjúklingurinn var að dauða kominn. Sheskin fann á

spítalanum glas með 20 talídómíðtöflum og: „With nothing to lose in this case, the patient was given two thalidomide tablets as a last resort“. Og árangurinn var þessi: „He slept soundly for twenty hours, and, upon waking, felt well enough to get out of bed without assistance. After two more pills, his pain disappeared entirely and his sores began to heal. When treatment was stopped, the symptoms returned, and when it was resumed, his condition again improved dramatically. Six other patients in the hospital were then treated, with similar dramatic results“ (15). Þetta var sannkallaður „dramatískur árangur“ enda kalla Stephens og Brynner þann kafla í sinni bók þar sem um þetta er fjallað mjög svo hnyttilega „Lazarus Rises“!

Sheskin gerði svo árið eftir grein fyrir árangri af meðferð fyrrnefndra sex sjúklinga með talídómíði (23). Allmörgum árum síðar gerði Sheskin (24) grein fyrir árangri af meðferð með talídómíði við húðhnútabólgu í holdsveiki. Hann benti á að meðferðin gerði gagn í yfir 90% tilfella, stytta legutíma, auðveldaði meðferð með holdsveikilyfjum og flýtti fyrir því að sjúklingarnir gætu komist til vinnu.

Síðari rannsóknir hafa svo staðfest að hamlandi verkun talídómíðs á þéttni TNF $\alpha$  í blóði skýrir best hina miklu og skjótu verkun þess á húðhnútabólgu í holdsveiki og önnur einkenni henni samfara. INF $\gamma$  kemur hér líka við sögu (11). Trúlega verkar INF $\gamma$  fyrir tilstilli TNF $\alpha$  og öfugt.

Í júlí 1998 hlaut talídómíð (Thalomid®) viðurkenningu Fæðu- og lyfjamálastofnunar Bandaríkjanna (Food and Drug Administration) til notkunar gegn *erythema nodosum leprosum*. Notkun lyfsins er ströngum skilyrðum háð (15, 25).<sup>\*</sup> Engu að síður hefur þetta auðveldað læknum að prófa lyfið við ýmsa aðra sjúkdóma, þar á meðal ýmsa bólgusjúkdóma á borð við Crohnsjúkdóm.

### 2. *Svæðisþarmabólga* (Morbus Crohn; Crohnsjúkdómur).

Svæðisþarmabólga getur verið hvar sem er í meltingarvegi, en kemur oftast fyrir neðarlega í mjóginri. Svæðisþarmabólga er einkum meðhöndluð með amínósalicýlsýru, sykurvirkum sterum, cýklósporíni eða öðrum svarbælandi lyfjum (auk sýklalyfja). Við alvarlega þarmabólgu er oftast byrjað með stóra skammta af sykurvirkum sterum. Öll þessi lyf eiga það sameiginlegt að hamla virkni umritunarþáttarins NF- $\kappa$ B (samanber á undan) og geta þannig hamlað myndun TNF $\alpha$  auk ýmissa annarra lífefna. Nýlegt lyf er infliximab sem er kímerískt (chimeric) mótefni gegn TNF $\alpha$ . Stungið var upp á því fyrir meira en 20

\* Því hefur nýlega verið haldið fram að ómögulegt sé að tryggja að talídómíð sé ekki misnotað og vægi þess við meðferð á húðhnútabólgu í holdsveiki sé nánast ekkert (Pannikar V. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2003; 2: 11-2).

árum að nota talíðómíð við erfið tilfelli af Crohnsjúkdómi (26).

Nýlegar rannsóknir bæði í mönnum og dýrum benda eindregið til þess að TNF $\alpha$  skipti meginmáli við uppkomu þarmabólgu. Það veur samt athygli að talíðómíð getur verið virkt í þeim tilvikum að sjúklingar svara ekki meðferð með infliximabi (sem er bæði erfið og dýr). Sama á einnig við um sjúklinga sem svara ekki meðferð með sykurvirkum sterum. Sá möguleiki er því fyrir hendi að talíðómíð verki á svæðisbundna þarmabólgu bæði með því að hamla virkni TNF $\alpha$  (tvíþætt hamlandi verkun: á TNF $\alpha$  mRNA og NF- $\kappa$ B) og með öðrum hætti. Kemur þá einkum tvennt til. Í fyrsta lagi er misvægi milli undirflokka T eitlafrumna ríkjandi við Crohnsjúkdóm sem talíðómíð gæti lagfært. Í öðru lagi er í Crohnsjúkdómi mjög aukin þéttni í blóði af vaxtarvaka bandvefs (bFGF) og af öðrum skyldum vaxtarvaka sem talíðómíð hamlar (samanber á undan), en samband er milli þéttni þeirra og sjúkdómseinkennanna. Þetta gæti gert að verkum að talíðómíð gagnast í raun sjúklingum með svæðisþarmabólgu, þótt hvorki infliximab né sykurvirkir sterar (sem hafa þó sannarlega breiða verkun á bólgusvörun!) verki á þá (26).

Talíðómíð gæti þannig átt mikinn rétt á sér við erfið tilfelli af Crohnsjúkdómi þegar fokið er í flest skjól, svo og þegar fistlar myndast.

Þrálat sáramyndun í húð sjaldgæfrar tegundar sem nefnist *pyoderma gangrenosum* tengist oft Crohnsjúkdómi (eða annars konar þarmabólgu) og svarar meðferð með talíðómíði mjög vel (15, 26).

### 3. Aðrir bólgusjúkdómar

Niðurstöður úr tvíloka rannsókn hafa sýnt að talíðómíð er virkt við Behçetsjúkdómi (fjölkerfa sjúkdómur á grundvelli æðabólgu með einkennum frá húð og slímhúð (langvarandi sýkingar með sáramyndun), liðum, meltingarvegi og miðtaugakerfi). Allmargar opnar rannsóknir hafa sýnt mjög góðan árangur af meðferð á þessum sjúkdómi með talíðómíði (27, 28).

Talíðómíð hefur í tvíloka tilraun reynst vel virkt við *stomatitis aphosa* (hvítleit, verkjandi sár í munn) af óþekktum toga (28). Sömu höfundar benda einnig á notagildi talíðómíðs við ýmsa þráláta kláðasjúkdóma í húð (*prurigo*).

TNF $\alpha$  skiptir miklu máli við liðbólgu og liðskemmdir við iktsýki (27) (tafla I). Gildi mótefna gegn TNF $\alpha$  við meðferð á alvarlegri iktsýki er og ótvírætt (29). Raunar var stungið upp á því að nota talíðómíð gegn iktsýki þegar 1981. Staða talíðómíðs við meðferð á alvarlegri iktsýki er þó enn óljós. Sama á við hryggikt (*spondylitis ankylopoetica*) (30).

Við klíniska notkun talíðómíðs ber ætíð að hafa í huga hinar alvarlegu hjáverkanir sem vitað er frá fyrri tíð að geta verið samfara notkun þess. Á þetta sér í lagi við fósturskemmdir í meðgöngu og skemmdir

ir í úttaugakerfi. Af öðrum algengum hjáverkunum má nefna syfju og hægðatregðu, auk fjölda annarra fátíðari hjáverkana, ekki síst frá húð (21). Talíðómíð skal því í meginreglu aðeins nota þegar annarra lyfja er ekki vöð.

### Notkun við illkynja sjúkdóma

Olson og samstarfsmenn hans birtu árið 1965 (31) grein þar sem skýrt var frá notkun talíðómíðs gegn margs konar alvarlegum illkynja sjúkdómum í samtals 21 sjúklingi. Í sjö tilvikum var talið að talíðómíð gæti hafa haft einhverja verkun („subjective improvement“). Það var í tveimur tilfellum (af fimm) af adenocarcinoma í nýra og í tveimur tilfellum (af tveimur) af mergæxli (multiple myeloma) auk þriggja annarra tilfella. Þrátt fyrir þennan fremur lélega árangur lögðu höfundarnir til að talíðómíð yrði reynt frekar við illkynja sjúkdóma sem ónæmir væru fyrir annarri meðferð („It is suggested that further trial of this drug in tumors not sensitive to other agents, ... , is warranted“).

Tæplega 40 árum eftir að þessi orð voru rituð er ljóst að talíðómíð (eða talíðómíðlík lyf) hafa fengið fastan sess við meðferð á mergæxlum ásamt öðrum lyfjum (dexametasón og fleiri). Sérstaka athygli veur að talíðómíð og dexametasón hafa reynst hafa marktæka samverkandi verkun (21, 32-4). Mergæxli eru illkynja æxli sem eiga upphaf sitt í blóðmerg og langoftast á mörgum stöðum í senn (þar af enska heitið „multiple myeloma“). Sjúkdómurinn er illvígur, svarar illa meðferð, veldur sársaukafullum beinbrotum og er ævinlega banvænn (15). Í Bandaríkjunum er talið að mergæxli valdi um 2% af öllum dauðsföllum sem rakin eru til illkynja sjúkdóma. Ekki er endanlega vitað hver eða hverjar verkanir talíðómíðs skipta meginmáli í lyfhrifum þess á mergæxli, þótt að framan hafi sérstaklega verið bent á verkun á IL-6 og á hefti- og viðloðunarprótein. Raunar gætu flestar eða allar verkanir talíðómíðs átt hér hlut að máli eins og réttilega hefur verið bent á (35). Á árinu 2002 voru veittar 19 undanþágur til innflutnings og notkunar talíðómíðs hér á landi. Voru 8 vegna notkunar við mergæxli, en hinar vegna notkunar við aðra illkynja sjúkdóma (36).

Orðið hefur vart sérstakrar hjáverkunar eftir gjöf talíðómíðs ásamt öðrum lyfjum við meðferð á mergæxli. Er það aukin tíðni segamyndunar og blóðreks hjá þessum sjúklingum. Ástæða þessa er ekki ljós (21).

Talíðómíð kann að hafa sértæka verkun á mergæxli. Á hinn bóginn er alveg ljóst, svo sem áður er rakið, að talíðómíð virkjar svarkerfið (ónæmiskerfið), og þar með drápsfrumur þess, í þeim mæli að það gæti auk annarra lyfhrifa talíðómíðs skipt máli við meðferð á illkynja sjúkdómum yfirleitt (13). Þessi skoðun er sett á oddinn í nýlegri grein í vikuritinu Time (37) með vísan til orða bresks vísindamanns

(Keith Dredge): „Tumors seem to be able to hide from the immune system, preventing the body from fighting the invader itself“. Höfundur hinna tilvitnuðu orða stundar einmitt rannsóknir á virkni tiltekna talídómíðafbrigðis á mergæxli og brisartilskrabba-mein sem er sömuleiðis lítt næmt gegn allri þekktri lyfjameðferð. Rannsókn er einnig hafin á gildi talídómíðs við meðferð á smáfrumkrabbameini í lungum. Alls er ætlað að rannsóknin nái til um 400 sjúklinga (38).

Af framansögðu er ljóst að notkun talídómíðs og talídómíðlíkra lyfja við illkynja sjúkdóma er í mikilli verðandi. Vonandi leiðir það til ávinnings í meðferð þessara sjúkdóma. Nýleg yfirlitsgrein sem tekur á þessu efni í víðum skilningi er grein Richardsons og fleiri (39).

Yfirlit yfir ábendingar á notkun talídómíðs eða talídómíðlíkra lyfja til lækninga er í töflu II.

### Talídómíðlík lyf („talídómíðanalógar“)

Muller og samverkamenn (40) fundu að amínóafleiður af talídómíði (4-amínóafleiður) hefðu kröftuga hamlandi verkun á fosfódíesterasa 4 sem einkum kemur fyrir í einkyrningum og gleypifrumum. Þessar frumur mynda að undangenginni áreitingu meira af TNF $\alpha$  en aðrar frumur í líkamanum. Fosfódíesterasarnar kljúfa fosfattengi í hring-AMP (cAMP; cýklískt andenósínmonófosfat) og stýra þannig magni þessa frumubodæfnis, er aftur hefur áhrif á myndunarferli TNF $\alpha$  í frumunum. Eftir því sem virkni fosfódíesterasa er minni, því meira er af hring-AMP og minna af TNF $\alpha$ . Með því að blokka fosfódíesterasa má því minnka magn TNF $\alpha$ . Þessi talídómíðsambönd minnkuðu þannig magn TNF $\alpha$  marktækt í tilraunum, en með öðrum hætti en talídómíð sjálft (samanber á undan).

Fyrirtækið Celgene (Celgene Corporation, Warren, New Jersey, Bandaríkjunum), sem hefur á ný sett talídómíð á markað (Thalomid®), hefur jafnframt haft forgöngu um að samtengja afleiður (einkum amínó- og metýlafleiður) af talídómíði („talídómíðanalógar“). Corral og félagar (20) skipta afleiðum þessum í tvo flokka. Efnasambönd í flokki 1 líkjast talídómíði mikið að verkunum, en verka yfirleitt kröftugar. Þessar afleiður hamla þannig myndun á TNF $\alpha$ , IL-1 og IL-6 og örva jafnframt T eitlafrumur og auka þannig myndun á IL-2 og IFN $\gamma$ . Afleiður í flokki 2 draga mjög úr myndun á TNF $\alpha$  með því að blokka fosfódíesterasa 4, en hafa væntanlega fremur litlar aðrar verkanir í líkingu við talídómíð. Afleiður í þessum flokki ættu fræðilega séð að geta orðið æskileg bólgueyðandi lyf. Klínísk reynsla af þessum efnum er samt ekki góð þar eð klígja og uppsölur hafa reynst vera þjakandi hjáverkanir. Efni í flokki 1 gætu hins vegar fengið varanlegt gildi í krabbameinslækningum. Þessi efni verka á mergæxli líkt og talídómíð (41).

**Tafla II.** Ábendingar á notkun talídómíðs eða talídómíðlíkra lyfja til lækninga.

Skráð ábending	Viðurkenndar/líklegar ábendingar	Hugsanlegar ábendingar (í erfiðum tilfellum)
Húðhnútabólga í holdsveiki <sup>1)</sup>	Mergæxli <sup>2)</sup> Crohnsjúkdómur <sup>3)</sup> Behçetsjúkdómur <sup>4)</sup> Stomatitis aphosa Klárásjúkdómur (prurigo)	Iktsýki Hryggikt Ýmsir bólgusjúkdómar Ýmsir illkynja sjúkdómar

<sup>1)</sup> er kjörlyf í vissum tilfellum

<sup>2)</sup> er kjörlyf ásamt öðrum lyfjum

<sup>3)</sup> gæti verið kjörlyf við erfið tilfelli

<sup>4)</sup> gæti verið kjörlyf

Yfirlit yfir helstu hjáverkanir talídómíðs við klíniska notkun, sjá texta og (21).

Talídómíðafleiður í flokki 1 hafa verið kallaðar „immunomodulatory drugs (IMiDs)“ og í flokki 2 „selected cytokine inhibitory drugs (SelCiDs)“ (41). Vera má að þessi heiti festist í sessi þótt þau geti tæpast talist æskileg.

### Þakkir

Tryggvi Ásmundsson læknir og dr. Haraldur Halldórsson lífefnafræðingur lásu textann yfir og gáfu höfundu góðar ábendingar. Elín Magnúsdóttir lyfjafræðingur og Óttar Kjartansson kerfisfræðingur veittu hjálp við gerð formúla og tölvumynda í fyrri hluta greinarinnar. Þessum einstaklingum svo og þeim sem svöruðu persónulegum fyrirspurnum, eru færðar kærar þakkir. Sérstakar þakkir færir höfundur ritara sínum, frú Jóhönnu Edwald, fyrir vinnslu handrits og vinnu við öflun heimilda.

### Heimildir

- Jóhannesson P. Talídómíð: lyf hörmunga og hjálpraðis. Yfirlitsgrein. – Fyrri hluti: Tilurð talídómíðs, sameindargerð og fyrsti ferill. Læknablaðið 2003; 89: 751-6.
- Jónsson N. Chemical structure and teratogenic properties. IV. An outline of a chemical hypothesis for the teratogenic action of thalidomide. Acta Pharm Suec 1972; 9: 543-62.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Fockman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci 1994; 91: 4082-5.
- Stephens TD, Bunde CJW, Torres RD, Hackett DA, Stark MR, Smith DM, et al. Thalidomide inhibits limb development through its antagonism of IGF-1 + FGF-2 + heparin. Teratology 1998; 57: 112 (abstract).
- Jóhannesson P. Lyfjafræði innkirtla. Vítamín og járn. 2. útg. Reykjavík: Bóksala stúdenta 1992: 77, 163, 167.
- Stephens TD, Fillmore BJ. Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. Teratology 2000; 61: 189-95.
- Stephens TD, Bunde CJ, Fillmore BJ. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis. Biochem Pharmacol 2000; 59: 1489-99.
- Jóhannesson P. Aspirín. Acetýlsalícýlsýra og önnur salílyf. Læknablaðið 2000; 86: 755-68.
- Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. Biochem Pharmacol 1998; 55: 1827-34.
- Parman T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. Nature Medicine 1999; 5: 582-5.
- Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JAC, Miguel CP, Viana SM, et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. J Infect Dis 1993; 168: 408-14.
- Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. Nature 1986; 320: 584-8.

13. Jóhannesson P. Krabbameinslyf og svarbælandi lyf. Reykjavík: Háskólaútgáfan; 1994: 38-41.
14. Eigler A, Sinha B, Hartmann G, Endres S. Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine. *Immunol Today* 1997; 18: 487-92.
15. Stephens T, Brynner R. Dark Remedy. The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. Cambridge (Mass.): Perseus Publishing 2001: 121-3; 155-8; 161; 169; 186-9).
16. Raje N, Anderson KC. Thalidomide and immunomodulatory drugs as cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 635-40.
17. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis 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.
18. Jin SH, Kim TI, Han DS, Shin SK, Kim WH. Thalidomide suppresses the interleukin  $1\beta$ -induced NF $\kappa$ B signalling pathway in colon cancer cells. *Ann NY Acad Sci* 2002; 973: 414-8.
19. Geitz H, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacol* 1996; 31: 213-21.
20. Corral LG, Haslett PAJ, Muller GW, Chen R, Wong LM, Ocampo CJ, 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.
21. Cavenagh JD, Oakervee H. Guideline. Thalidomide in multiple myeloma: Current status and future prospects. *Brit J Haematol* 2003; 120: 18-26.
22. Shannon EJ, Miranda RO, Morales MJ, Hastings RC. Inhibition of *de novo* IgM antibody synthesis by thalidomide as a relevant mechanism of action in leprosy. *Scand J Immunol* 1981; 13: 553-62.
23. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol* 1965; 6: 303-6.
24. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. *Int J Dermatol* 1980; 19: 318-22.
25. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed MF. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther* 1999; 21: 319-30.
26. Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn's disease: a review of the history, pharmacological mechanisms and clinical literature. *Ann Med* 2001; 33: 516-25.
27. Ossandon A, Cassara EAM, Priori R, Valesini G. Thalidomide: focus on its employment in rheumatologic diseases. *Clin Exper Rheumatol* 2002; 20: 709-18.
28. Wines NY, Cooper AL, Wines MP. Thalidomide in dermatology. *Austral J Dermatol* 2002; 43: 229-40.
29. Elliott MS, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (cA $_2$ ) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.
30. Huang F, Wei JCC, Breban M. Thalidomide in ankylosing spondylitis. *Clin Exper Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): S158-S161.
31. Olson KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hoseley HF. Thalidomide (N-phthaloylglutarimide) in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol* 1965; 6: 292-7.
32. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddelmon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Eng J Med* 1999; 341: 1565-71.
33. Jaslow R, Kaplan G, Lyons L, Michaeli J, Coleman M. Thalidomide in multiple myeloma – from the clinic to the laboratory. *Cancer Invest* 2002; 20: 1051-8.
34. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-9.
35. Thalidomide – a revival story (ritstjórnargrein). *N Engl J Med* 1999; 341: 1606-9.
36. Kjartansdóttir Þ (lyfjafræðingur, Lyfjastofnun). Bréfl. uppl. 21.11.2002 og 24.2.2003.
37. Noble K. Bad drug makes good. Thalidomide, once the most feared of medications, is now showing promise as a cancer treatment. *Time* 2003 (2.3.); 53.
38. Thalidomide trials to fight cancer. *BBC News World Edition* (28.1.2003).
39. Richardson P, Hideshima T, Anderson K. Thalidomide: Emerging role in cancer medicine. *Ann Rev Med* 2002; 53: 629-57.
40. Muller GW, Chen R, Huang SY, Corral LG, Wong LM, Patterson RT, et al. Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF- $\alpha$  production. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9: 1625-30.
41. Hideshima T, Chauhan D, Shirma Y, Rate N, Davies FE, Tai YZ, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-50.