

Talidomid - perspektywy nowych wskazań terapeutycznych

Thalidomide - a new indication for an old drug

Summary

Thalidomide, which was developed as a nonbarbiturate sedative agent, was taken off the market in 1961 after it was linked to a spate of major birth defects. It is an immunomodulatory and antiangiogenic drug. Although the exact mechanism of action is not fully understood, thalidomide has been shown to be active in a variety of diseases. Gradually, it was reintroduced for the treatment of a few skin diseases including leprosum erythema nodosum, severe mucosal ulcers (e.g. associated with HIV infection or Behcet disease), cutaneous lupus erythematosus. Several open-label studies and case reports have described the effects of thalidomide in Crohn's disease, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, systemic sclerosis, multiple myeloma and a few other systemic diseases. Thalidomide analogues with better acceptability profiles are under evaluation.

Słowa kluczowe: talidomid, reumatoidalne zapalenie stawów, szpiczak mnogi, AIDS, trądzik guzowaty.

Keywords: thalidomide, rheumatoid arthritis, multiple myeloma, AIDS, erythema nodosum leprosum.

Dr med. Mariusz Puszczewicz, prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska
Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska

Talidomid jest pochodną kwasu glutaminowego, który jako lek o działaniu sedatywnym wprowadzono w roku 1956 na rynek farmaceutyczny pod nazwą Contergan (1). Z uwagi na jego niską toksyczość, wykazaną na modelu zwierzęcym i niewielkie objawy niepożądane, przyjmowany był chętnie przez kobiety w ciąży dla złagodzenia objawów nudności. Okazało się jednak, że wykazuje on działanie teratogenne, tj. powoduje niedorozwój kończyn u płodu. Z tego powodu został w 1961 roku wycofany z rynku farmaceutycznego.

Farmakokinetyka

Talidomid (C₁₃H₁₀N₂O₄) [2-(2,6-dioxy-piperidino-3-yl)-iso-indolo-1,3-dion] zbudowany jest z pierścienia ftalimidowego i glutarimidowego. Uważa się, że pierścień ftalimidowy jest odpowiedzialny za działanie teratogenne, zaś glutarimidowy za działanie sedatywne.

Lek jest powoli absorbowany z przewodu pokarmowego. Najwyższe jego stężenie w surowicy występuje po około 2,9-5,7 godzinach od podania. Pożywienie nie zaburza wchłaniania leku. Jednak pokarm bogaty w tłuszcze może opóźnić moment najwyższego stężenia leku o kilka godzin. Lek przenika dobrze do tkanek i płynów ustrojowych. Metabolizowany jest głównie na drodze nieenzymatycznej, w czasie której dochodzi do jego hydrolizy w obrębie tkanek i krwi. Średni czas eliminacji wynosi 5-7 godzin. Talidomid nie jest praktycznie wydalany przez nerki. Jedynie 0,7% podanej dawki stwierdza się w moczu.

Mechanizm działania

Mechanizm działania leku nie jest do końca poznany. Wiadomo jednak, że wykazuje on właściwości sedatywne, przeciwzapalne, immunomodulacyjne i wpływa hamująco na angiogenezę.

Działanie sedatywne

Działanie sedatywne zależy od obecnego w budowie chemicznej pierścienia glutarimidowego, znajdującego się w innych lekach nasennych. Talidomid działa przez aktywację ośrodków snu. Nie powoduje depresji układu oddechowego i zaburzeń koordynacji ruchowej.

Działanie przeciwzapalne

Lek powoduje zmniejszenie odpowiedzi monocytów i granulocytów obojętnochłonnych na czynniki chemotaktyczne, obniża zdolność fagocytarną oraz hamuje produkcję wolnych rodników tlenowych. Talidomid może wykazywać działanie antagonistyczne w stosunku do prostaglandyny E₂ i F₂, histaminy, serotoniny oraz acetylocholin. Ponadto, podobnie jak glikokortykosteroidy, wpływa stabilizująco na błonę lizosomów (2).

Działanie immunomodulacyjne

Talidomid wykazuje wpływ na odpowiedź komórkową i humoralną. Jedną z głównych jego właściwości jest zmniejszenie syntezy TNF- α przez monocyty w wyniku degradacji mRNA (3). Nie powoduje on całkowitej eliminacji mRNA dla TNF- α , ale skraca czas jego połowicznego trwania z 30 do 17 min. Hamowanie produkcji TNF- α wydaje się być związane z oddziaływaniem na czynnik jądrowy κB co jest wynikiem zmniejszenia aktywności kinazy NF- κB (4,5). Talidomid może również zmniejszać produkcję IL-6, IL-1, a także IL-8 (6). Ponadto hamuje replikację wirusa HIV w zakażonych monocytach (7). Moduluje także produkcję cytokin syntetyzowanych przez limfocyty T oraz hamuje produkcję IF- γ . Badania wykazały również wpływ na stymulację odpowiedzi limfocytów CD8+ zależnej od komórek CD4+ oraz stosunek CD4+/CD8+ (który ulega obniżeniu podczas leczenia). Ponadto powoduje przewagę odpowiedzi limfocytów Th2, co tłumaczy widoczny wzrost stężenia IL-4 pod wpływem leku.

Hamowanie angiogenezy

Wykazano, że lek w sposób istotny hamuje angiogenezę. Jest to wynikiem obniżenia ekspresji VB3 integryny na komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych i modulującego wpływu na ekspresję cząsteczek adhezyjnych (8). Efekt hamowania angiogenezy i obniżania produkcji TNF- α widoczny jest u chorych na niektóre łagodne nowotwory.

Wskazania

Obecnie jedynym wskazaniem do zastosowania talidomidu jest trądzikowy rumień guzowaty (*erythema nodosum leprosum*) (ENL). Ponad 90% chorych reaguje na zastosowane leczenie w okresie do 2 tygodni. W tym czasie zmiany chorobowe całkowicie ustępują. Zalecane dawkowanie leku to: 100-400 mg dziennie aż do częściowego ustąpienia zmian chorobowych. Następnie stopniowo zmniejsza się dawki leku o 50 mg co 2-4 tygodnie (9).

Uważa się, że chorzy profilaktycznie mogą stosować 25- 200 mg leku (10).

Objawy niepożądane

Objawy niepożądane wywołane przez talidomid przedstawiono w tabeli 1. Głównym objawem jest działanie **teratogenne**. Przejawia się ono pod postacią niedorozwoju kończyn, a także niedorozwoju narządów płciowych, braku płuc, częściowej lub całkowitej utraty wzroku lub słuchu, niedorozwoju układu pokarmowego, serca oraz nerek. Działanie teratogenne wiąże się z przechodzeniem leku przez łożysko, co jest spowodowane jego łatwym rozpuszczaniem się w lipidach. Nawet dawka 50 mg leku może powodować zaburzenia rozwoju płodu. Największe działanie teratogenne obserwuje się u ciężarnych w okresie 35-50 dni po ostatniej miesiączce.

Tabela 1. Objawy niepożądane wywołane przez talidomid

Zajęty układ	Objawy kliniczne i laboratoryjne
Układ nerwowy	Neuropatia obwodowa, nadmierna senność, zawroty głowy, zmiany nastroju, bóle głowy, drżenia mięśni
Przewód pokarmowy	Zaparcia, zwiększenie łaknienia
Układ krążenia	Spadek ciśnienia krwi, nadciśnienie tętnicze, bradykardia, zakrzepy w żyłach głębokich
Skóra	Wysypka na skórze, świąd skóry
Układ krwiotwórczy	Obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych
Inne	Suchość w jamie ustnej, obrzęki, zaburzenia odczuwania temperatury

Nie zanotowano żadnych istotnych ostrych objawów ubocznych. Nie wykazano przypadków śmiertelnych po przedawkowaniu leku. Najczęściej stwierdzanym objawem niepożądanym leku jest **neuropatia obwodowa**. Liczne badania wykazały, że pojawienie się jej zależy od całkowitej zastosowanej dawki leku, która nie powinna przekraczać 40-50 gramów. Zaleca się, aby zaprzestać stosowania leku, gdy pojawią się objawy neuropatii. Ponowne jego zastosowanie jest dopuszczalne, gdy całkowicie cofną się objawy neuropatii obwodowej.

Innym z objawów niepożądanych występującym u 11% leczonych jest **bezsenna** pojawiająca się, gdy dawka leku przekracza 200 mg dziennie.

Kolejne objawy to zaparcia i reakcje alergiczne, najczęściej pod postacią zmian skórnych, obejmujących tułów i proksymalne części kończyn. Objawy te mogą wystąpić po 2-10 dniach od rozpoczęcia leczenia.

Jednym z objawów niepożądanych jest także neutropenia. Występuje ona u 1% chorych, najczęściej u osób z infekcją HIV. Po zaprzestaniu stosowania leku neutropenia ustępuje.

Perspektywy nowych wskazań

Choroby skóry

- *Pioderma gangrenosum*
Nie ma obecnie badań klinicznych, wykazujących skuteczność talidomidu w tej jednostce chorobowej. Jednak liczne obserwacje kliniczne sugerują, że może on być skuteczny, gdy inne sposoby leczenia zawiodły (11,12).
- Toczeń skórny
Ordi-Ros i wsp. (13) wykazali skuteczność leku w przypadkach opornych na klasyczne postępowanie terapeutyczne. Próby odstawienia talidomidu prowadziły do nawrotu choroby. Z tego powodu uważa się, że lek należy stosować przez dłuższy okres w małych, skutecznych dawkach (14).
- Liszaj płaski
W licznych opisach przypadków klinicznych opornych na tradycyjne leczenie, wykazano dużą skuteczność talidomidu. W większości przypadków stosowano lek w dawce 150-300 mg, uzyskując całkowite wyleczenie zmian po 4 miesiącach od rozpoczęcia terapii (15,16).
- *Prurigo nodularis*
Skuteczność leku w tym przypadku potwierdzono jednym badaniem klinicznym i licznymi opisami przypadków klinicznych (17,18,19). Wydaje się, że lek jest skuteczny z uwagi na jego toksyczny wpływ na proliferującą tkankę nerwową.
- Penfigoid bliznowaciejący
Wykazano skuteczność leku w dawce 100 mg dziennie. Objawy choroby nie pojawiały się w trakcie zmniejszania dawki leku (20).
- Sarkoidoza skóry (*lupus pernio*)
Zanotowano skuteczność talidomidu w przypadkach opornych na tradycyjne leczenie (21,22). Lek powoduje zmniejszenie nacieków ziarniniakowych poprzez hamowanie produkcji TNF- α i interferonu γ .

Choroby błon śluzowych

- Nawracające, aftowe zapalenie jamy ustnej. Liczne doniesienia potwierdzają skuteczność talidomidu w tej jednostce chorobowej (1,23,24). Zastosowanie leku doprowadzało u 55% pacjentów do całkowitej remisji choroby. Uważa się, że jego skuteczność wynika z hamowania nadmiernej zdolności chemotaktycznej granulocytów obojętnochłonnych (2).

Choroby nowotworowe

Obecnie prowadzone jest ponad 40 obserwacji klinicznych fazy I-III skuteczności talidomidu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym u chorych z chorobą nowotworową. Obejmują one różnego typu nowotwory.

- Glejaki
Z powodu działania hamującego angiogenezę talidomid wykorzystano do leczenia nowotworów o bogatym unaczynieniu. Należą do nich: glejak wielopostaciowy i gwiaździak anaplastyczny. W badaniach II fazy wykazano dużą skuteczność talidomidu w monoterapii glejaków. Stosując dawki od 200 do 1200 mg, uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie u 5-15% leczonych (25,26).
- Nowotwory nerki
Opublikowano 4 prace z badań II fazy z zastosowaniem leku w przypadkach nowotworów nerki. Eisen i wsp. zastosowali lek w dawce 100 mg dziennie, uzyskując częściową odpowiedź na leczenie u 3 chorych (17%), kolejne 3 osoby miały stabilizację choroby przez 3 miesiące (27). W pozostałych 3 badaniach II fazy stosowano lek w dawce 200-1200 mg dziennie. Uzyskano stabilizację choroby u 26-32% leczonych (28). Jednak wiązało się to z pojawieniem się objawów niepożądanych, pod postacią neuropatii obwodowej u 70% chorych, gdy lek stosowano przez 6 miesięcy i 100%, gdy terapia trwała 12 miesięcy. Zatem nie zaleca się stosowania wysokich dawek talidomidu w leczeniu nowotworów nerek. Potrzebne są dalsze badania nad skutecznością leku, zwłaszcza w jego połączeniu z innymi związkami.
- Nowotwory gruczołu krokowego
Prowadzone są badania nad stosowaniem talidomidu. Jednak w monoterapii nie wykazano skuteczności w leczeniu tego typu rozrostu nowotworowego.
- Czerniak złośliwy
Stosowano talidomid w dawce 100 mg dziennie u 17 chorych, jednak nie uzyskano remisji choroby, jedynie u 4 pacjentów stwierdzono stabilizację przez okres 5 miesięcy (27). Lepsze wyniki uzyskano stosując talidomid w połączeniu z temozolomidem (29). Prowadzone są dalsze obserwacje kliniczne.

Choroby układu krwiotwórczego

- Reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi

Stwierdzono na modelu zwierzęcym skuteczność talidomidu zarówno w ostrej, jak i przewlekłej postaci choroby. Z obserwacji klinicznych wynika, że lek można stosować w przypadkach opornych na leczenie prednizonem i cyklosporyną A (30), chociaż obserwacje Chao i wsp. (31) wykazały, że profilaktyczne stosowanie leku u chorych po przeszczepie szpiku kostnego powodowało częściej występowanie tej reakcji niż w grupie chorych nie otrzymujących talidomidu. Ponadto częściej obserwuje się masywne zmiany skórne, ostre owrzodzenia jamy ustnej i neutropenię u osób leczonych z powodu przewlekłej reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (32,33).

- Szpiczak mnogi
Singhal i wsp. wykazali dużą skuteczność leku u chorych na postać oporną na dotychczasowe leczenie (34). Zastosowali talidomid w dawce 200mg/d ze stopniowym zwiększeniem dawki zależnie od tolerancji do 800 mg/d u 84 chorych. Stosując lek średnio przez 80 dni uzyskano poprawę parametrów laboratoryjnych u 32% chorych. Wyniki te potwierdzają inne badania (35,36,37,38). Działanie jest wynikiem efektu hamowania angiogenezy oraz działania immunomodulacyjnego. Obecnie lek jest w trakcie rejestracji przez FDA jako środek przeznaczony do leczenia opornych przypadków.
- Makroglobulinemia Waldenströma
Stwierdzono, że leczenie talidomidem doprowadziło do uzyskania poprawy u około 25% chorych (39).
- Zespoły mielodysplastyczne
Obecnie ukazały się pierwsze prace kliniczne wykazujące skuteczność talidomidu (40). Wymaga to jeszcze przeprowadzenia dalszych obserwacji.

Choroby przewodu pokarmowego

- Choroba Leśniowskiego-Crohna
W licznych doniesieniach klinicznych wykazano znaczącą, bo 41% poprawę stanu klinicznego u osób z ostrym przebiegiem choroby (41,42,43). Ehrenpreis i wsp. zastosowali talidomid u 22 chorych, u 14 uzyskano remisję choroby po 3 miesiącach stosowania leku (44). Natomiast u 5 z 6 chorych, u których stwierdzono przetoki uzyskano całkowite ich wyleczenie. Stwierdzono także dużą skuteczność leku w przypadku chorych zakażonych wirusem HIV z towarzyszącymi owrzodzeniami w obrębie przewodu pokarmowego. Skuteczność leku należy jednak wykazać na dużej grupie chorych w wielośrodkowych badaniach klinicznych.

Choroby reumatyczne

- Reumatoidalne zapalenie stawów
Pierwsza praca wykazująca skuteczność talidomidu ukazała się w 1989 roku. Gutierrez-Rodriguez i wsp. zastosowali lek w dawce 300 mg/d u 17 chorych opornych na tradycyjne leczenie. Uzyskali całkowitą lub częściową remisję u 12 chorych (45). Następne doniesienia (46,47,48) również sugerowały skuteczność leku u chorych opornych na dotychczasowe leczenie. Scoville i wsp. (47) w swoich badaniach klinicznych wskazują na przydatność talidomidu w połączeniu z metotreksatem w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.
- Toczeń rumieniowaty układowy
Wykazano skuteczność leku u chorych opornych na tradycyjne leczenie. Lek w badaniach klinicznych zmniejszał objawy stawowe, a także doprowadzał do odrostu włosów w przypadkach łysienia plackowatego w przebiegu choroby (49). Sugeruje się, aby lek stosować ostrożnie u chorych z zajęciem układu nerwowego, gdyż ma on toksyczny wpływ na tkankę nerwową.
- Zespół Behceta
Istnieją liczne opisy przypadków wykazujące skuteczność talidomidu, szczególnie w leczeniu owrzodzeń w jamie ustnej i w obrębie narządów płciowych. Jednak objawy te powracają, gdy dawkę leku zredukowano lub zaprzestano leczenia. Przeprowadzono także randomizowane badania kliniczne wskazujące na wysoką skuteczność talidomidu u chorych z zespołem Behceta (50).
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Breiben M. i wsp. (51) wykazali skuteczność talidomidu u 2 chorych. Lek stosowano w dawce początkowej 100 mg na dobę, stopniowo zwiększając ją do 300 mg na dobę. Dawkę podtrzymującą 200 mg na dobę stosowano następnie przez 6 miesięcy, uzyskując poprawę stanu klinicznego oraz parametrów laboratoryjnych. Jednak u jednego z chorych, po zaprzestaniu stosowania leku, doszło do nawrotu.
- Twardzina układowa
Oliver S. i wsp. (52) stwierdzili, że po zastosowaniu talidomidu doszło do poprawy klinicznej oraz parametrów laboratoryjnych.
- Przeprowadzane są próby kliniczne z zastosowaniem talidomidu w chorobie Still'a oraz w zespole suchości.

Choroby zakaźne

- Zakażenie wirusem HIV
Talidomid wykorzystano w leczeniu zakażenia wirusem HIV, z powodu jego działania

antyretrowirusowego, wynikającego z hamowania produkcji TNF- α (53). Wiadomo, że TNF- α stymuluje produkcję czynnika komórkowej transkrypcji HIV. Talidomid skuteczny jest także w leczeniu związanych z AIDS objawów, takich jak owrzodzenia w jamie ustnej i wyniszczenie organizmu (54,55). Wykazano również jego skuteczność w leczeniu mięsaka Kaposiego (56). Jednak stosowanie talidomidu u chorych zakażonych wirusem HIV powinno być ograniczone.

Inne wskazania

Lek wykorzystuje się także jako preparat do leczenia paliatywnego z powodu jego działania uspokajającego, przeciwgorączkowego, a także przeciw kacheksji, głównie chorych z wyniszczeniem oraz owrzodzeniami w przebiegu AIDS.

Przeciwwskazanie do talidomidu

Stwierdzono, że talidomid działa toksycznie u osób chorych na toksyczną nekrolizę naskórka (zespół Lyella). Wolkenstein i wsp. wykazali, że lek zwiększał śmiertelność u chorych na toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) leczonych talidomidem w dawce 40 mg/d przez 5 dni (57).

Analogi talidomidu

Uzyskano analogi talidomidu, które nie wywoływały objawów niepożądanych. Prowadzone są obecnie badania kliniczne I fazy z ich zastosowaniem u chorych, u których stwierdzono korzystne działanie talidomidu.

Piśmiennictwo:

1. Tseng S. i wsp.: Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996, 35: 969-979.
2. Radomsky C.L., Levine N.: Thalidomide. *Dermatol. Clinics.* 2001, 19: 87-103.
3. Moreira A. i wsp.: Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J. Exp. Med.* 1993, 177: 1675-80.
4. Corral L.G., Kaplan G.: Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann. Rheum. Dis.* 1999, 58: 1107-1113.
5. Keifer J.A. i wsp.: Inhibition of NF- κ B activity by Thalidomide through supIKappaB kinase activity. *J. Biol. Chem.* 2001, 22: 382-387.
6. Lokensgard J.R. i wsp.: Effect of thalidomide on chemokine production by human microglial cells. *J. Infect. Dis.* 2000, 182: 983-987.
7. Laffitte E., Revuz J.: Thalidomide. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2000, 127: 603-613.
8. D'Amato R.J. i wsp.: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994, 91: 4082-085.
9. Calabrese L., Fleischer A.B.: Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am. J. Med.* 2000, 108: 487-495.
10. Latapi F. i wsp.: Talidomia en el tratamiento de la reaccion leprosa. *Gaceta Medica De Mexico*, 1969, 99: 917-931.
11. Federmann G.L., Federman D.G.: Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clin. Proc.* 2000, 75: 84-844.
12. Farrell A.M. i wsp.: Pyoderma gangrenosum of the penis. *Br. J. Dermatol.* 1998, 138: 337-340.
13. Ordi-Ros J. i wsp.: Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *J. Rheumatol.* 2000, 27: 87-103.
14. Kyriakis K.P. i wsp.: Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int. J. Dermatol.* 2000, 39: 218-222.
15. Dereure O. i wsp.: Erosive lichen planus: dramatic response to thalidomide. *Arch. Dermatol.* 1996, 118: 536.
16. Perez Alfonso R. i wsp.: Generalized lichen planus with erosive lesions of the penis, treated with thalidomide. Report of a case and review of the literature. *Med. Cutan Ibero Lat. Am.* 1987, 15: 321-326.
17. Herranz P. i wsp.: Treatment of AIDS-associated prurigo nodularis with Thalidomide. *Clin. Exp. Dermatol.* 1998, 23: 233-235.
18. Wikelmann R.K. i wsp.: Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm. Venerol.* 199, 6: 412-417.

19. Van den Broek H.: Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. *Arch. Dermatol.* 1998,11: 571-572.
20. Duong D.J. i wsp.: Thalidomide therapy for cicatricial pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002, 47:193-195.
21. Boughman R.P. i wsp.: Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002,122: 22-232.
22. Carlesimo M. i wsp.: Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J. Am Acad. Dermatol.* 1995, 32: 866-869.
23. Grinspan D.: Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985,12: 85-90.
24. Stirling D.I.: Thalidomide and its impact in dermatology. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 1988, 17: 1-42.
25. Fine H.A. i wsp.: Phase II trial of antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas *J. Clin. Oncol.* 2000,18: 708-715.
26. Marx G.M. i wsp.: Phase II study of thalidomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurooncol.* 2001, 54: 31-38.
27. Eisen T. i wsp.: Continuous low dose thalidomide : a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer . *Br. J. Cancer.* 2000, 82: 812-817.
28. Stebbing J. i wsp.: The treatment of advanced renal cell cancer with high-dose oral thalidomide. *Br. J. Cancer* 2001, 85: 953-958.
29. Hwu W.J. i wsp.: Temozolomide plus thalidomide in patients with advanced melanoma :results of a dose-finding trial. *J. Clin Oncol.* 2002, 11: 2602-2609.
30. van de Poel M.H. i wsp.: The use of thalidomide in chronic refractory graft versus host disease. *Neth. J. Med.* 2001, 59: 45-49.
31. Chao N.J. i wsp.: Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 199, 2: 86-92.
32. Schloberg H. i wsp.: Severe cutaneous ulceration following treatment with thalidomide fo GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2001, 27: 229-230.
33. Parker P.M. i wsp.: Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1995, 86: 3604-3609.
34. Singhal S. i wsp.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multile myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341:1565-1571.
35. Rejkumar S.V. i wsp.: Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2000, 75: 897-901.
36. Tosi P. i wsp.: Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001, 86: 409-413.
37. Hus M. i wsp.: Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma . *Haematologica.* 2001, 86: 404-408.
38. Palumbo A. i wsp.: Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage for advance myeloma. *Haematologica* 2001, 86: 399-403.
39. Dimopoulos M.A. i wsp.: Treatment of Waldenstrom`s macroglobulinemia with thalidomide. *J. Clin Oncol.* 2001,19: 3596-3601.
40. Strupp C. i wsp.: Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002,16: 1-6.
41. Facchini S. i wsp.: Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and adults with Crohn disease: preliminary results. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001, 32: 178-181.
42. Grinsburg P.M. i wsp.: Treatment of severe esophageal Crohn's disease with thalidomide. *Am. J. Gastroenterol.* 2001, 96: 1305-1306.
43. Bouvaros A., Mueller B.: Thalidomide in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2001, 61: 777-787.
44. Ehrenpreis E.D. i wsp.: Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999, 117: 1271-1277.
45. Gutierrez-Rodriguez O. i wsp.: Treatment of refractory rheumatoid arthritis. The thalidomide experience. *J. Rheumatol.* 1989,16: 158-163.

46. Huizinga T.W.J. i wsp.: An open study of pentoxifylline and thalidomide as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1996, 55: 833-836.
 47. Scoville C.D.: Open trial of thalidomide in the treatment of rheumatoid arthritis, abstract. *Arthritis Rheum.* 1995, 38: 281.
 48. Keesal N. i wsp.: Thalidomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1999, 26: 2344-2347.
 49. Walchner M. i wsp.: Clinical and immunologic parameters durin thalidomide treatment of lupus erythematosus. *Int. J. Dermatol.* 2000, 3: 383-388.
 50. Hamuryudan V., Mat C., Saip S.: Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998, 128: 443-350.
 51. Breban M. i wsp.: Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis. Rheum.* 1999, 42: 580-581.
 52. Oliver S.J. i wsp.: Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. *Clin. Immunol.* 2000, 97: 109-120.
 53. Rowot E. i wsp.: New uses for old drugs in HIV infection: the role of hydroxyurea, cyclosporin and thalidomide. *Drug* 1999, 58: 953-963.
 54. Gagnon B., Bruera E.: A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drug* 1998, 55: 675-688.
 55. Kaplan G. i wsp.: Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2000, 16: 1345-1455.
 56. Krown S.E.: Management of Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Curr. Opin. Oncol.* 2001, 1: 374-381.
 57. Wolkenstein P. i wsp.: Randomized comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998, 352: 1586-1589.
-

Autor: Mariusz Puszczewicz, Irena Zimmermann-Górska