

Status ved årtusindeskiftet

Talidomid - fiasko eller succes?

Et kontroversielt lægemiddel gennem snart et halvt århundrede - pendulet svinger - har talidomid fået ny renæssance?

Kim P. Dalhoff & Henrik Enghusen Poulsen

Talidomid blev syntetiseret for første gang af Kunz og medarbejdere i Tyskland i 1956 (1) og markedsført som sovemiddel 3-4 år senere. Ud over effekten på søvnløshed viste stoffet sig også at være særdeles virksomt som kvalmestillende middel og blev derfor anvendt med stigende hyppighed af gravide kvinder i første trimester. Tidlige toksikologiske undersøgelser viste, at gnavere tålte enorme doser (op til 10.000 mg/kg), og stoffet blev derfor anset som sikkert til brug for mennesker. I 1960 blev stoffets neurotoksiske potentiale erkendt, og i 1961 blev associationen mellem talidomidforbrug og teratogenicitet hos mennesker påvist (2). Dette medførte tilbagetrækning af talidomid fra de fleste markeder efter udvikling af fødselsanomalier hos mere end 10.000 børn i perioden 1959 til 1961. Talidomid kunne dog stadig gives på individuel basis. National Library of Health i USA har udgivet en omfattende talidomid-bibliografi med internetadressen <http://www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/thalidomide.html>

Talidomid - mod nye indikationer

Sheskin og medarbejdere opdagede tilfældigt i starten af 1960'erne - mens det endnu var muligt at bruge talidomid som sovemiddel - at patienter med lepra kompliceret med erythema nodosum leprosum (ENL) responderede på talidomidbehandling. De efterfølgende placebokontrollerede studier dokumenterede, at talidomid var ansvarlig for den prompte og dramatiske effekt (3). Den underliggende mekanisme bag effekten var dog fortsat uafklaret, idet talidomid hverken virkede baktericidt eller var i stand til at kurere lepra. Imidlertid blev talidomid siden *the drug of choice* i behandlingen af ENL.

I starten af 1980'erne blev det klart, at lepra var en manifestation af et cellulært immunrespons på det infektiøse agens (*Mycobacterium leprae*), og man mente at talidomids effekt var medieret via påvirkning af immunkompetente celler eller substanser secerneret fra disse. In vitro-forsøg med lipopolysakkarid (LPS)-stimulerede monocytter i kultur viste, at talidomid kunne hæmme produktionen af monocytocytokinet *tumor necrosis factor* α (TNF α) specifikt og dosisafhængigt. Hverken proteinsyntesen eller syntesen af andre cytokiner (IL-1 β , IL-6 eller GM-CSF) blev påvirket under samme eksperimentelle omstændigheder.

Disse undersøgelser blev siden fulgt op af andre studier af talidomids virkningsmekanisme, idet man påviste en nedsat akkumulering af TNF α -specifikt mRNA med nedsættelse af halverings-

tiden fra 30 til 17 min. Man fandt igen, at denne effekt på mRNA var specifik uden påvirkning af IL-1 β - eller IL-6 mRNA-produktionen.

I 1991-1993 viste man i en række kliniske studier med ENL-patienter en association mellem høj S-TNF α og symptomsværhedsgrad. Ved talidomidbehandling svandt symptomerne, og denne bedring var ledsaget af et fald i S-TNF α uden dog helt at blokere produktionen.

Påvisningen af *Mycobacterium leprae*-stimuleret TNF α -produktion og behandling med talidomid ledte naturligt til spørgsmålet om talidomid til behandling af tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*). Her havde man imidlertid fundet, at produktion af TNF α er nødvendig for dannelse og vedligeholdelse af granulomer, som forseglar infektionsfoci og hindrer bakteriespredning. I modsætning hertil kunne andre studier dog vise, at TNF α også inducerer kakeksi og væggtab hos patienter med kronisk infektion og cancer - symptomer der også kendetegner tuberkulosepatienter. Dette paradoks førte i 1995 til et placebokontrolleret studie, hvor tuberkulosepatienter blev behandlet med talidomid. Behandlingen medførte et fald i TNF α -produktion og bedring i patienternes kliniske tilstand med en signifikant øget vægt på 6% over hele behandlingsperioden på to uger. Nye og større undersøgelser til at konfirmere behandlingseffekten er undervejs. TNF α er i stand til at aktivere hiv-1-virus ved induktion af nuklear transskriptionsfaktor NF κ B, som hiv benytter til replikation. Dette forhold samt det faktum at hiv-inficerede patienter har høj S-TNF α og højt TNF α -receptorniveau medførte, at man i 1996 udførte et randomiseret og placebokontrolleret pilotstudie, hvor patienter med hiv-associeret *wasting* - nogle ledsaget af infektion med *Mycobacterium tuberculosis* - blev behandlet med talidomid. Hos patienter med dobbeltinfektion førte behandlingen til et fald i både

P-TNF α og hiv-1-viræmi. Under studiet kunne patienterne rapportere øget appetit og *strength*, og herudover steg patienternes vægt i forhold til placebogruppen.

Flere studier af talidomids effekt på hiv-relaterede sygdomme er undervejs - senest blev der i 1997 publiceret et arbejde, hvor patienter med orale, aftøse ulcerationer blev behandlet med talidomid i et dobbeltblindt, randomiseret og placebokontrolleret design. Hos 55% af patienterne ophelede de aftøse ulcerationer helt efter fire ugers behandling (vs. 7% i placebogruppen), og der var et signifikant klinisk respons med

nedsættelse af smerte og aftagende spiseforstyrrelser.

Talidomid - de skadelige virkninger

Talidomids teratogene effekt udviser stor artsvariation. Selv store doser til rotter og mus medfører ikke udviklingsanomalier. Kaniner er mere følsomme, og alle undersøgte primater udvikler abnorme forandringer efter talidomidbehandling (focomeli, omfalocel og adaktyli). Mekanismen bag den teratogene effekt har hidtil været ukendt, men mange hypoteser har gennem årene været fremlagt, fra påvirkning af embryonets vitamin- og aminosyremetabolisme til suppression af den spontane abortmekanisme. Imidlertid er der nu fremkommet solid evidens for, at fri radikalmedieret oxidativt stress er helt eller delvist ansvarlig for talidomids teratogene egenskaber. På kaniner er det nu vist (4), at talidomid initierer embryonal DNA-oxidation (målt ved udskillelse af 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin [8-OH-2'-dG]) og teratogenicitet. Ved forbehandling med α -phenyl-N-t-butylnitron (PBN) - et såkaldt *free radical spin trapping agent* - forsvinder den øgede DNA-oxidation og der ses ikke teratogene effekter. Herudover finder man en reduceret in utero-mortalitet, et reduceret talidomidinitieret født væggtab samt nedsat postpartum letalitet. I overensstemmelse med de makroskopiske observationer kunne man ikke - trods talidomid-doser 300% over kanindoser - øge DNA-oxidationen på mus. Embryonalt prostaglandin-H-syntase (PHS) og lipooxygenaser bioaktiverer formentlig talidomid til en reaktiv metabolit, som oxiderer DNA. Mekanismen bag artsvariationen er ikke kendt. Der er ikke forskel i talidomids absorption eller fordeling og biotilgængeligheden er identisk hos kaniner og gnavere. Herudover er det påvist, at også mus er i stand til at bioaktivere talidomid intraembryonalt, idet de har bevaret PHS-aktivitet. Det er vist, at andre ROS (reaktive iltradikaler)-genererende teratogener som benzo[a]pyren og phenytoin oxiderer andre vigtige intraembryonale proteiner og lipider, således er fx den talidomidassocierede glutathion (GSH)-oxidation højere i kaniner end i rotter, og det er derfor muligt, at den teratogene variation er en konsekvens af en selektiv oxidation af makromolekyler.

Inden for de seneste år er det blevet klart, at der er en regulering af intracellulær signalering og en regulering af genekspression ved ROS og ændringer i redoxstatus. De kvantitative og fysiologisk-patofysiologiske implikationer er ikke sikkert afklarede, men det må være klart, at både intracellulær signalering og genekspression

er vigtige i den embryonale organdannelse og i reaktionen på infektioner og sygdomme.

Visioner for fremtiden

Talidomid har ført en omskiftelig tilværelse siden syntesen i 1956. Efter at være afregistreret i starten af 1960'erne pga. teratogenicitet, viser flere og flere kontrollerede undersøgelser over de sidste ti år, at talidomid alligevel har en plads i terapien af visse inflammatoriske sygdomme karakteriseret af et højt og uhensigtsmæssigt TNF α -niveau. Den amerikanske sundhedsstyrelse FDA har endog planer om igen at godkende en ansøgning om registrering af præparatet. Man kan påvise flere og flere sygdomme (graft-versus-host-sygdom, reumatoid artrit, inflammatoriske tarmsygdomme, alkoholisk hepatitis), hvor TNF α -aktivitet er involveret i symptomudviklingen, og hvor behandling med et terapeutisk agens (som talidomid), der er i stand til at regulere TNF α -produktionen, vil have afgørende betydning for sygdommens udvikling. Mange forfattere af de kliniske studier understreger, at det har afgørende betydning, at talidomid ikke blokerer TNF α -produktionen totalt, men blot hæmmer syntesen, således at koncentrationen nedreguleres til et mere hensigtsmæssigt niveau. En vis TNF α -produktion er tilsyneladende vigtig for at bevare det immunologiske beredskab. Uhæmmet dannelse af nye blodkar (angiogenese) er kendetegnet for maligne forandringer og diabetisk retinopati, og helt nye studier - dog ukontrollerede - viser, at talidomid er i stand til at hæmme angiogenesen, fx ved refraktær myelomatose (5), muligvis via modulering af TNF α . Reprints: *Kim Dalhoff*, Klinisk farmakologisk afdeling Q 7642, H:S Rigshospitalet, DK-2200 København N. *Litteratur*

1. Kunz W, Keller H, Muckter H. N-Phthalylglutaminsäure-imid: Experimentelle Untersuchungen an einem neuen synthetischen Produkt mit sedativen Eigenschaften. *Arzneimitt Forsch* 1956; 6: 426-30.
 2. McBride WG. Thalidomide and congenital anomalies. *Lancet* 1961; 2: 1358.
 3. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-6.
 4. Parman T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med* 1999; 5: 582-5.
 5. 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.
- H:S Rigshospitalet, klinisk farmakologisk afdeling Q 7642.