

IMMUNOSUPPRESJON MED CYTOSTATIKA

Av PETER F. HJORT

(Fra: Rikshospitalet, Hematologisk seksjon, Medisinsk avdeling A.)

T. norske Lægeforen. 1969, 89, 1631-1635.

Cytostatika er en felles betegnelse for alle midler som undertrykker cellers vekst og deling. I dette kurset er imidlertid ioniserende stråling, steroider og antilymfocytserum omtalt av andre. Jeg begrenser meg derfor til de konvensjonelle cytostatika og legger hovedvekten på 3 grupper av medikamenter: alkyliserende stoffer, folinsyre-antagonister og purin-antagonister, medikamenter som alle er lånt fra cancer- og levkemi-terapien. Til slutt gis en kort omtale av en rekke medikamenter som foreløpig har liten praktisk betydning i denne forbindelse.

1. Historikk

De første undersøkelser over immunosuppresjon ble gjort med benzol omkring 1910, men H e k t o e n s undersøkelse fra 1916 var antagelig det første systematiske forsøk på å undertrykke den immunologiske respons (5). Senere kom sennepsgassen til etter første verdenskrig, men kortison representerte det virkelige gjennombrudd for den kliniske anvendelse av immunosuppresjon. Den neste milesten var S c h w a r t z og medarbeideres påvisning i 1958 av at 6-mercaptapurin (6-MP) undertrykker den immunologiske respons (11). Så kom de første forsøkene med antilymfocytserum omtrent samtidig, og i 1967 kunne S t a r z l rapportere at 90 % av hans nyretransplanterte pasienter levde etter ca. 1/2 år (13). Dette er fantastiske resultater, men i sannhetens navn må det presiseres at vi mangler det teoretiske grunnlag for disse resultater. Med rette har det vært sagt at lykken har vært bedre enn man kunne vente i transplantasjonskirurgien.

2. Modell av det immunologiske apparat

Det er nødvendig å presentere en modell av det immunologiske apparat, selv om den er ufullstendig (fig. 1).

Når et antigen kommer inn i organismen, blir det som regel tatt opp av makrofager og bearbeidet («processed»). Makrofagene utgjør derfor den afferente del av det immunologiske apparat. Informasjonen overføres til den efferente del av

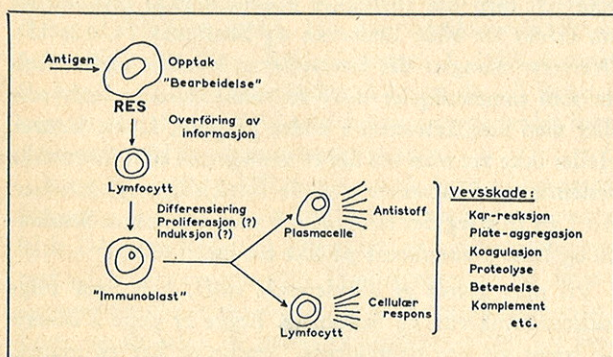


Fig. 1.

En modell av immunapparatet.

apparatet, dvs. til små lymfocytter. Disse reagerer ved å danne store, primitivt utseende, pyroninofile «immunoblaster», men man vet ikke om dette skjer ved proliferasjon og differensiasjon eller ved induksjon. Dette er et sårt punkt, fordi hele teorien bak immunosuppresjon med cytostatika bygger på at man undertrykker proliferasjonen av immunoblaster. Denne såkalte blastoide transformasjon kan etterrapes i in vitro cellekulturer av lymfocytter som stimuleres med antigen eller med fytohemagglutinin.

Det er to former for respons. Den ene fører til plasmaceller og produksjon av sirkulerende antistoff. Den andre fører til små lymfocytter som er spesialisert for et direkte cellulært angrep på det lokale mål, f. eks. et transplantat. Det er sannsynlig at disse to systemer er forskjellige og står under forskjellig kontroll. Den cellulære respons dirigeres av thymus og er forholdsvis lett påvirkelig ved immunosuppresjon. Den humorale respons dirigeres hos fugler av et spesielt lymfoid organ i tilslutning til endetarmen (Bursa Fabricii). Det er mulig at lymfoid vev i deler av gastrointestinal-kanalen hos mennesket spiller en lignende dirigerende rolle. Hos forsøksdyr har det stort sett vist seg vanskeligere å påvirke denne del av apparatet.

Denne inndeling i 2 former avviker fra G e l l & C o o m b s' inndeling i 4 typer (6). Det skyldes at disse forfattere har 3 forskjellige typer av antistoff-reaksjonen plus en cellulær reaksjon, tilsammen 4 typer. For enkelthets skyld holder jeg derfor fast ved at det finnes 2 former for immunologisk respons:

a) Antistoff-respons, slik man ser det ved allergiske reaksjoner, hemolytiske anemier og serumyktom.

b) Cellulær reaksjon, slik man ser det ved alle forsinkede reaksjoner, f. eks. tuberkulin-reaksjonen eller forkastning av et transplantat.

Det er viktig å understreke at den immunologiske respons følges av en rekke sekundære reaksjoner, og det er ofte disse – f. eks. frigjøring av vasoaktive stoffer ved anafylaktisk sjokk – som betinger vevsskade og symptomer. Det efferente ledd i det immunologiske apparat glir derfor over i mange andre mekanismer.

3. Eksperimentelle variable

Det er viktig å peke på en hel serie variable som gjør det umulig å generalisere ut fra én begrenset forsøksmodell:

Valg av forsøksdyr spiller stor rolle (species, kjønn, alder og individuell tilstand). Reaksjonen på den immunologiske stimulus og på det immunosuppressive medikament varierer, spesielt mellom forskjellige species.

De immunologiske forsøksbetingelser kan varieres i det uendelige og spiller avgjørende rolle for resultatet. Et viktig punkt gjelder selvfølgelig om man arbeider med primær eller sekundær respons, men like viktig er ofte antigenets styrke, dose, «timing» og partikkelstørrelse.

Resultatet vil også påvirkes av om man gir adjuvans samtidig med antigenet.

Medikamentet er selvfølgelig minst like avgjørende som antigenet: dose, metabolisme, «timing» i forhold til antigenet (primær eller sekundær respons) osv.

Indikatorsystemet kan variere: titrering av forskjellige antistoff, tuberkulin-reaksjonen, forkastelse av transplantat, morfologiske forandringer i lymfeknutene etc.

Jeg nevner disse variable for å understreke hvor viktig det er å basere sine slutninger på brede undersøkelser. Spesielt må det understrekes hvor vanskelig det er å forutsi virkningen på mennesket.

4. Doseringsproblemer

Det er nødvendig å diskutere enda et problem før jeg går over til de enkelte medikamenter, og det gjelder doseringen.

Dyreforsøkene er i alminnelighet gjennomført med meget høy dosering, og denne dosering har vært nødvendig for å undertrykke den immunologiske respons, iallfall hvis den antigene stimulus har vært noenlunde sterk. Basert på de eksperimentelle erfaringer må man derfor konkludere at immunosuppressiv behandling må drives med hardest mulig dosering. Man får f. eks. ikke virkning på eksperimentell allergisk encefalitt hos kaniner med sennepsgass, hvis ikke dosene er store nok til å gi betydelig granulocytopeni (5).

I virkeligheten ser det ut til at små doser ikke bare er ineffektive, men kan øke den immunologiske respons. På samme måte kan man se økt immunologisk respons etter at behandlingen er seponert. *Chamougan* & *Schwartz* (3) behandlet f. eks. kaniner med 6-MP, seponerte behandlingen og stimulerte 5 dager senere med et svakt antigen. De behandlede dyrene viste lymfoid hyperplasi og en 10-doblet antistoff-respons i forhold til kontrolldyrene. Forklaringen på dette fenomenet er ukjent. *Schwartz* (10) antar at de skadede celler muligens frigjør faktorer som stimulerer de uskadete celler, og under uheldige forhold kan netto-effekten bli en stimulering. Det er derfor forbausende at kliniske rapporter om bruk av immunosuppressiv behandling sjelden eller aldri omhandler forverrelser.

Jeg har villet nevne dette punktet, selv om jeg ikke er i stand til å konkludere på annen måte enn at det øker klinikerens bekymringer. Situasjonen er kanskje analog med antikoagulasjonsbehandlingen, hvor det kan tenkes at insuffisient behandling øker tromboserisikoen (9).

5. Alkylerende stoffer

Det er syntetisert over 700 stoffer i denne gruppen, men fremdeles er kvelstoff-sennepsgassen prototypen (5, 7). Poenget med disse stoffene er at molekylet har minst to reaktive grupper.

Alkylering betyr at et hydrogen-atom skiftes ut med en alkylrest. *Børresen* (2) sier med et sukk at denne definisjonen er særlig velegnet til å hindre folk i å forstå hva som egentlig foregår. Han forklarer virkningen ved at de alkylerende stoffer har ledig plass for elektroner og derfor tenderer til å reagere med — suge til seg — nukleofile eller elektro-negative grupper på andre molekyler. Denne egenskap fører til at de alkylerende stoffer danner broer mellom de to trådene i DNA's dobbeltspiral, fortrinnsvis mellom guanin-grupper. Om det-

te er den eneste effekt, vet vi ikke. Det er også mulig at de alkylerende stoffer virker på RNA, på proteinsyntesen og på SH-grupper. Totaleffekten av alt dette er det imidlertid ingen uenighet om: cellenes generasjons-cyclus blokeres i premitotisk fase.

Effekten er ikke selektiv, men den er sterkest på celledsystemer med kort generasjons-cyclus, og derved blir effekten på en måte begrenset til slike celledsystemer, dvs. til immunapparatet, benmargen og gastrointestinal-kanalens epitel. Det anatomiske bilde viser derfor atrofi eller endog nekrose av disse celledsystemer med granulocytopeni og lymfopeni.

Det er en rekke alkylerende stoffer i bruk: Leukeran, Myleran, Sendoxan og Alkeran er de viktigste. De har fått ord for å være spesifikke og brukes på bestemte og forskjellige indikasjoner. Så vidt jeg vet, foreligger det imidlertid ikke systematiske, kliniske forsøk som viser at det er slik, og den prinsipielle virkemåte er den samme. Når det gjelder den immunosuppressive effekt, er de fleste dyreeksperimenter gjort med Sendoxan som er en inaktiv transportform for det aktive stoff. Spaltingen og dermed aktiveringen skjer vesentlig i leveren.

De alkylerende stoffer hindrer den immunologiske respons ved å hindre den «burst of pyroninophilic cells», som er forutsetningen for responsen. Som nevnt, diskuterer man om denne respons skyldes proliferasjon eller induksjon, men de fleste mener at det dreier seg om proliferasjon og forklarer effekten av de alkylerende stoffer gjennom en undertrykkelse av proliferasjonen. Resultatet er at både den humorale og den cellulære respons undertrykkes. Graden av suppresjon avhenger av den immunologiske stimulus. Det er forholdsvis lett å undertrykke en primær respons, selv noen dager ut i forløpet, men det er vanskelig å undertrykke en sekundær respons. Likeledes er det forholdsvis lett å forhindre forkastning av et transplantat hvor den antigene forskjell er liten, men langt vanskeligere å undertrykke forkastning hvis forskjellen er stor.

De alkylerende stoffer har liten effekt på den afferente del av det immunologiske apparat, dvs. på fagocytosen. Derimot har de stor effekt på den efferente del, fordi granulocytene — og dermed betennelsesreaksjonen — blir undertrykket.

Det er publisert få systematiske undersøkelser over den kliniske virkning av disse stoffer på de autoimmune sykdommer, men det foreligger oppmuntrende meddelelser om effekt av både Leukeran og Sendoxan (4, 12, 15). Dessverre mangler det kontrollerte, kliniske undersøkelser som sammenligner disse to medikamenter innbyrdes eller med medikamenter i andre grupper, f. eks. Imurel. Heller ikke vet man om det er noen grunn til å foretrekke bestemte medikamenter ved de forskjellige sykdommer. Alt i alt tror jeg det er rimelig å sette Leukeran, Sendoxan og Imurel noenlunde på like fot inntil videre.

Vil man prøve et alkylerende stoff, kan man velge mellom Leukeran og Sendoxan. Begge er greie å dosere, og begge gir lite trombopeni. Sendoxan har en mangel ved at det gir håravfall. Begge bør doseres høyt. Leukeran (Burroughs Wellcome) gis i tableter à 2 eller 5 mg,

og vi gir hele dosen fastende om morgenen. Det er vanlig å starte med en dagsdose til en voksen på 10–12 mg, og etter 10–20 dager trappes den ned til en vedlikeholdsdose på 3–6 mg. Sendoxan (Pharmacia) gis enten intravenøst eller i drasjéer à 50 mg. Behandlingen innledes vanligvis med en kur på f. eks. 300 mg intravenøst daglig i 10 dager (til en pasient på ca. 70 kg) og fortsettes deretter med 100–200 mg daglig per os. Leukocytene bør telles 1–2 ganger i uken i begynnelsen, deretter 1–2 ganger i måneden. Platene kan telles noe sjeldnere.

6. Folsyre-antagonister

Folsyre-antagonistene virker ved å blokere enzymet dihydrofolat reduktase som er nødvendig for å overføre folsyre til tetrahydrofolsyre. Dermed blokeres syntesen av DNA, RNA og mange purinholdige enzymer. Resultatet blir en hemmet proliferativ aktivitet. Det er for tiden bare ett medikament i denne gruppen, Amethopterin eller Methotrexate. Det er et av de viktigste midler i behandlingen av akutt leukemi hos barn. Som alle antiproliferative medikamenter har det uttalte toksiske bivirkninger, spesielt på benmargen og på epitelet i gastrointestinalkanalen.

Hos forsøksdyr undertrykker det både antistoffproduksjonen og den cellulære respons. Ved histologisk undersøkelse er det mest påfallende at det er den intense proliferasjon av små lymfocytter som hemmes (6, 10). I større doser er det for toksisk, men hele dette problemet er tatt opp på nytt etter at *Berenbaum* har vist at man kan gi forsøksdyr meget store doser Methotrexate, redde benmargen med folinic acid, og likevel få full immunosuppressiv effekt (1). Det er for tidlig å si noe om dette prinsipp kan brukes i klinikken.

Methotrexate har vist seg å være et pålitelig middel mot svær psoriasis (16), og det virker også på artritt ved psoriasis. Bortsett fra denne indikasjon, brukes det ikke som immunosuppressivt medikament. Jeg omtaler derfor ikke dosering og kontroll.

7. Purin-antagonister

Det var naturlig å lete etter nye anti-cancer medikamenter ved hjelp av strukturanalogi-prinsippet, og spesielt var det naturlig å forsøke dette prinsippet på forstadier til nukleinsyrene. Dette arbeid førte til at 6-MP ble laget i 1952 som en analog til hypoxanthine, et av forstadiene til DNA og RNA. Det nye medikamentet hadde god effekt på flere leukemiformer. I 1958 forsøkte *Schwartz* og medarbeidere å bruke det til immunosuppresjon (11), og dette arbeidet representerte det første gjennombrudd for immunosuppresjonen.

Kjemisk sett er 6-MP meget enkelt, men virkningsmekanismen er fremdeles omstridt. Det hemmer syntesen av både DNA og RNA, og sannsynligvis også enzym-systemer og protein-syntesen (5). Totaleffekten av alt dette er antiproliferativ effekt som utnyttes i behandlingen av leukemi, og dessuten en immunosuppressiv effekt av doser som ofte er for små til å være tydelig antiproliferative. Det kan derfor tenkes at den immunosuppressive effekt beror på helt ukjente mekanismer og ikke bare på en

grov og udifferensiert antiproliferativ effekt. Er dette riktig, gir det selvfølgelig håp om at det kan finnes mer spesifikke medikamenter i fremtiden.

Det bør imidlertid nevnes at den morfologiske effekt av 6-MP er en klar undertrykkelse av «immunoblastreaksjonen»: de store pyroninofile celler som er det normale svar på en immunologisk stimulus (5, 10). Dette bildet ligner det man ser etter bruk av alkylende stoffer, f. eks. Sendoxan.

Det er mange medikamenter i denne gruppen, men bare to er i bruk. Det ene er 6-MP eller Puri-Nethol, og det andre er azathioprine eller Imurel; begge lages av Burroughs Wellcome. Imurel er 6-MP koblet til imidazolyl. Det er inaktivt inntil 6-MP blir frikoblet i leveren (jfr. Sendoxan som aktiveres på samme måte i leveren). Hos mus har Imurel en større terapeutisk indeks enn 6-MP. Om dette også er tilfelle hos mennesket, vet vi ennå ikke. Det rare er at det nå er alment akseptert at 6-MP er best ved leukemi, mens Imurel synes best til immunosuppressiv terapi.

Disse medikamenter undertrykker antistoffdannelsen, ofte fullstendig. *Schwartz & Dameshek* (10) har vist at det er mulig å oppnå spesifikk toleranse ved å kombinere 6-MP med det spesielle antigen dyrene skulle gjøres tolerante overfor. Ved ideell dosering og «timing» fikk de dette til uten at det kom generell immunologisk insuffisiens. Målet for all immunosuppressiv terapi er selvfølgelig dette: toleranse for de «farlige antigenene» uten at pasienten gjøres til en immunologisk krøpling. Disse eksperimenter tyder på at dette målet kan oppnås.

Den cellulære respons er lett å undertrykke, lettere enn den humorale, f. eks. målt ved en tuberkulin-reaksjon eller ved en forkastning av transplantat. Det skal mindre doser til å oppnå slik virkning enn til å undertrykke produksjonen av antistoffer.

Purin-antagonister påvirker ikke det reticuloendoteliale system og dermed de afferente deler av det immunologiske apparat. Derimot gir de granulocytopeni og undertrykker betennelsesreaksjonen. Det kan tenkes at dette er et viktig ledd i deres samlede, kliniske effekt (fig. 1).

Klinisk har Imurel gitt gode resultater (8), og kombinasjonen Imurel-Prednison oppfattes av mange som hjørnesteinen i immunosuppressiv terapi. Det er vanlig å hevde at disse to medikamenter gjensidig forbedrer den terapeutiske indeks, og de fleste mener derfor at de bør kombineres. Imurel gis i tabletter à 100 mg. Det er vanlig å starte med ca. 2,5 mg/kg av Imurel og ca. 40 mg Prednison. Disse dosene reduseres etter hvert til 100–150 mg Imurel + 7,5–10 mg Prednison om dagen til en voksen. Til pasienter med leversykdom bør man antagelig gi lavere doser.

Dyspepsi er en forholdsvis vanlig, men ufarlig bivirkning. Alvorlige bivirkninger er benmargdepresjon og infeksjonstendens. I begynnelsen bør man kontrollere hvite blodlegemer og eventuelt trombocytter 1–2 ganger i uken, senere er det nok med en kontroll i måneden. Er det nødvendig med meget langvarig dosering, er det antagelig en fordel å bruke enda mindre Prednison og

heller litt mer Imurel. Imurel er blitt gitt i over 5 år uten andre bivirkninger enn eventuell benmargsskade ved overdosering (5, 10).

Allopurinol hemmer nedbrytningen av 6-MP og Imurel. Det øker både den terapeutiske og den toksiske effekt, og det er en god regel at det ikke bør kombineres med 6-MP eller Imurel.

8. Andre immunosuppressive medikamenter

I tillegg til disse medikamenter finnes det en lang rekke stoffer som på en eller annen måte affiserer det immunologiske apparat. Det er naturlig å gi en summarisk oversikt — nærmest en katalog med stikkord — over de viktigste av disse medikamenter.

a) *Pyrimidin-antagonister* er bygd over samme prinsipp som purin-antagonistene, og den mest kjente representant er vel 5-fluoro-uracil. Disse medikamenter brukes i cancer-behandlingen, men ikke i den immunosuppressive terapi.

b) *Aminosyre-antagonister* er syntetisert, men har stort sett vært en skuffelse.

c) *Antibiotika* utgjør en stor og blandet gruppe av stoffer som produseres av bakterier og som har immunosuppressiv og ofte anti-tumoreffekt. Virkningsmekanismen varierer fra stoff til stoff. *Puromycin* virker antagelig ved å hemme proteinsyntesen og dermed antistoffproduksjonen. Det brukes lite. *Mitomycin-C* virker ved å depolymerisere DNA og kan antagelig grupperes som et alkylerende stoff. Det brukes en del i cancer-behandlingen, men lite som immunosuppressivt medikament. *Actinomycin* er en gruppe stoffer, hvorav Actinomycin C og D er mest kjent. De bindes til guanin og hindrer syntesen av RNA. Antistoffproduksjonen blokeres, og disse medikamentene er fremdeles i bruk ved mange transplantasjonssentra som tillegg til Imurel og Prednison. *Kloramfenikol* i store doser hemmer også proteinsyntesen og dermed antistoffproduksjonen. *Azaserine* virker antagelig som et alkylerende stoff. Det er lite brukt.

d) Plantealkaloider omfatter mange stoffer, men de to viktigste er følgende: *Colchisin* har iallfall to viktige virkninger. For det første hemmer det sluttfasen av fagocytosen (den intracellulære fordøyelse), og for det annet hemmer det mitosene i metafase («spindel-gift»). Begge disse virkninger kan være immunosuppressive, men colchisin er ikke i klinisk bruk som immunosuppressivt medikament. *Vinca alkaloider* (spesielt Vinblastin = Velbe) er også spindel-gifter som hemmer mitosemekanismen. De er meget virksomme i tumor-terapien og har immunosuppressiv effekt, men denne siste virkningen er ikke utnyttet i klinikken.

e) *Salicyl* hemmer antistoff-produksjonen, og det minsker også in vitro precipitasjonen av antigen og antistoff. Som følge av disse virkninger kan det forhindre utløsningen av et anafylaktisk sjokk. Det hemmer også den cellulære respons og komplement. Endelig hemmer det aggregasjon av blodplater og har utpreget klinisk effekt ved giktfeber. Virkningsmekanismen er ikke kjent; muligens påvirker det celleoverflatene. Det angriper på mange ste-

der i det immunologiske apparat, og dette er muligens grunnen til at det har så god klinisk effekt.

f) *EACA* må også nevnes i denne forbindelse. Det hemmer tuberkulin-reaksjonen og motvirker forkastning av transplantat (spesielt hos brannsårpasienter), foruten at det hemmer komplement. Det hemmer ikke antistoffsyntesen, og i det hele tatt synes det å virke ved å hemme resultatet av den immunologiske reaksjon, ikke reaksjonen selv (effert effekt).

g) *Penicillamin* hemmer også syntesen av antistoff, antagelig ved å hemme den blastoide transformasjon tidlig i den immunologiske reaksjon.

h) *Acriflavin* er et fargestoff som bindes til cellekjerne og til DNA og til RNA. Det hemmer den immunologiske respons, antagelig ved å hemme den blastoide transformasjon.

i) *Ataraxika* har i noen tilfelle hatt effekt på den immunologiske respons, f. eks. ved å forsinke forkastelsesreaksjonen. Mekanismen er lite kjent.

j) *Metylhydrazin* er et forholdsvis nytt cytostatikum som synes å ha spesiell effekt på lymfopoiesen og dermed på immunapparatet. Det har en utvilsom immunosuppressiv effekt, men er fremdeles lite brukt.

k) *Hydroxyurea* er en forholdsvis spesifikk DNA-hemmer som har vært brukt både i cancer-behandlingen og som immunosuppressivt medikament.

9. Empiri kontra teori

Etter denne imponerende liste over immunosuppressive medikamenter er det rimelig å stille opp mot hverandre teori og praksis på dette området.

For det første vil jeg peke på at de kliniske erfaringer ved nyretransplantasjon har vært langt gunstigere enn dyreforsøkene og teoretiske betraktninger skulle tilsi.

For det annet vil jeg peke på at det — hittil iallfall — ikke har vært noen som helst korrelasjon mellom den kliniske effekt og en målbar undertrykkelse av forskjellige immunologiske parametre. Vi står med andre ord på bar bakke, og det kan f. eks. tenkes at det er den anti-inflammatoriske effekt som er den viktigste i klinikken (14).

For det tredje vil jeg trekke den konklusjon av dette at den riktige holdning til disse medikamenter må være forsiktig optimisme. Man bør kreve gode indikasjoner og arbeide med få medikamenter og grundig kontroll. Jeg tror også det er rasjonelt å sentralisere mange av disse pasienter.

10. I praksis

Indikasjonen må være enten transplantasjon eller in-traktabel autoimmun sykdom. Ved slike sykdommer bør man først prøve annen og mindre risikabel terapi, men man bør ikke vente så lenge at man griper til disse potensielt farlige midler «bare for å gjøre noe», etter at slaget i virkeligheten er tapt.

Terapien bør som regel bestå i en kombinasjon av Prednison med Imurel, Sendoxan eller Leukeran. Andre medikamenter er det, etter mitt skjønn, ikke grunn til å bruke i øyeblikket, bortsett fra salicyl. Jeg tror man bør starte med forholdsvis store doser, som omtalt foran.

Deretter bør man fortsette med en vedlikeholdsdose, bedømt etter den kliniske virkning.

Kontrollen bør omfatte klinisk kontroll av den auto-immune sykdom, foruten hematologisk kontroll av hvite blodlegemer og trombocytter med passende mellomrom. Det er viktig at det er en og samme lege som har ansvaret for hele kontrollen.

Litteratur

1. Berenbaum, M. S. & Brown, L. N.: The effect of delayed administration of folinic acid on immunological inhibition by methotrexate. *Immunology* 1965, 8, 251-259.
2. Børresen, H. C.: Struktur og virkemåte av alkylende stoffer som brukes i behandlingen av neoplastiske sykdommer. *Nord. Med.* 1969, 81, 65-72.
3. Chanmougan, D. & Schwartz, R. S.: Enhancement of antibody synthesis by 6-mercaptopurine. *J. exp. Med.* 1966, 124, 363-378.
4. Ebringer, A. & Mackay, I. R.: Pemphigus vulgaris successfully treated with cyclophosphamide. *Ann. intern. Med.* 1969, 71, 125-127.
5. Gabrielsen, A. E. & Good, R. A.: Chemical suppression of adaptive immunity. *Advanc. Immunol.* 1967, 6, 91-229.
6. Gell, P. G. H. & Coombs, R. R. A., eds.: *Clinical aspects of immunology*. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968, 1356 pp.
7. Hitchings, G. H. & Elion, G. B.: Chemical suppression of the immune response. *Pharmacol. Rev.* 1963, 15, 365-405.
8. Mason, M. et al.: Azathioprine in rheumatoid arthritis. *Brit. med. J.* 1969 (II), 420-422.
9. Murphy, E. A. et al.: Quantitative studies on the effect of dicumarol on experimental thrombosis. *J. Lab. clin. Med.* 1963, 61, 935-943.
10. Schwartz, R. A.: Immunosuppressive drug therapy. Pp. 440-471 i Rapaport, F. T. & Dausset, J., eds. *Human Transplantation*. Grune & Stratton, New York 1968, 728 pp.
11. Schwartz, R., Stack, J. & Dameshek, W.: Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 1958, 99, 164-167.
12. Seah, C. S. et al.: Cyclophosphamide in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Brit. med. J.* 1966 (I), 333-335.
13. Starzl, T. E. et al.: The use of heterologous antilymphocyte globulin in human renal transplantation. Pp. 4-34 i Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, M., eds. *Antilymphocytic serum*. J. & A. Churchill, London 1967.
14. Swanson, M. A. & Schwartz, R. S.: Immunosuppressive therapy. The relation between clinical response and immunologic competence. *New Engl. J. Med.* 1967, 277, 163-170.
15. Thumb, N. & Horak, W.: Chlorambuziltherapie der progredient chronischen Polyarthrititis. *Wiener Z. inn. Med.* 1968, 49, 464-471.
16. Wereide, K.: Cytostatica i behandlingen av psoriasis. *T. norske Lægeforen.* 1964, 84, 1323-1327.

Cytostatic drugs and immunosuppression

Peter F. Hjort, M.D.

Some theoretical and clinical aspects of the use of cytostatic drugs in suppressing the immune response are reviewed.