

İMMÜNODÜLASYON İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR

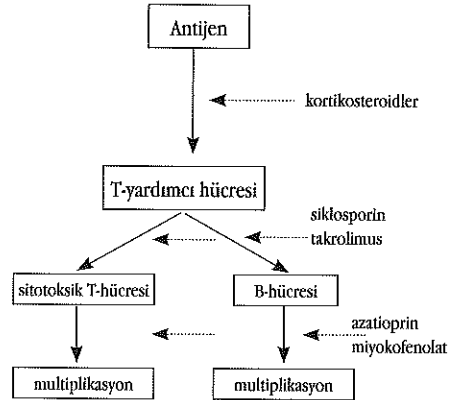
Chris J. van Boxtel

Giriş : İmmünsüpresif Ajanlar · İmmünstimulanlar

I. GİRİŞ

T-hücreli immün yanıtı başlatmak için, antijen sunumlu hücreler hücre yüzeylerinde ana doku uygunluğu kompleksi (MHC) ile kompleks oluşturan antijenik peptidler sergilemelidirler. CD8 hücrelerinin T-hücre reseptörü peptid-MHC sınıf I kompleksine özgüken, CD4 hücre reseptörü peptid-MHC sınıf II kompleksini bağlar. Peptid-MHC II kompleks reseptörün bağlanması CD4 hücre proliferasyonunu ve ardından lenfokin salınımını uyarır. Bu CD4 hücre yanıtı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu başlatabilir. Bununla beraber, CD4 aktivasyonu ve çeşitli lenfokinlerin üretimi sitotoksik T hücrelerinin jenerasyonu için ve plazma hücrelerinin B lenfositlerden ve antikor yanıtının bu plazma hücreleri tarafından ayrılması için de gereklidir. Hümmoral immün yanıtta oynadıkları rol gereği CD4 hücreleri T-yardımcı hücreler olarak adlandırılırlar. Primer immün yanıtındaki bu aşamalar Şekil 28.1'de bu kaskada çeşitli immünsüpresif ajanların etkinliklerini gösterdikleri alanlarla ile birlikte gösterilmektedir.

İlk yanıtın ortaya çıkması yaklaşık 10 gün alır ve buna ikincil immün yanıt için B 'bellek' ve T hücrelerinin jenerasyonu eşlik eder. Şunu unutmamak gerekir ki immünsüpresyon, ilk yanıtlar için ikincil yanıtlar için olduğundan daha etkilidir.



Şekil 11.1 İmmünsüpresiflerin hedefleri
Farmaco-therapeutisch Kompas (1999)

Siklofosamid, metotreksat ve vinsa alkaloidleri gibi sitotoksik ajanlar bağışıklık sistemini baskılamak için yaygın olarak kullanılan azatioprin de lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek aktif metaboliti (sitotoksik ajan 6-merkaptopurin) sayesinde etki gösterir. Bu ajanların etkinliklerinin karakterinin özel olmayışına bağlı olarak kemik iliği ve gastrointestinal hücreler gibi hızlı proliferasyon sağlayan diğer hücreleri de etkileme eğilimi gösterirler. İmmünsüpresif mikofenolat mofetil bir lenfosit proliferasyon inhibitörüdür.

Bağışıklık sisteminin baskılanması genel olarak istenmeyen diğer iki etkiyle ilişkilidir. Birincisi, yüksek oranda bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar oluşma riskinin yanında çeşitli fırsatçı enfeksiyonlar da oluşur. İkinci kusur ise –özellikle lenfomalar gibi- ikincil tümörlerin oluşma riskidir.

Günümüzde bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanların açık farkla en önemli endikasyonu organ naklidir. İkinci endikasyonu ise bağışıklık sisteminin baskılanmasının etkili olduğu kanıtlanan otoimmün hastalıkların tedavisidir.

Bağışıklığı değiştiren ajanlar çeşitli bağışıklık fonksiyonlarını hem basılayabilir hem de uyarabilirler. Bu ilaçların heterojen bir grubudur. İmmünomodülasyon şekli için giderek daha çok immün uyaran ilaçlar kullanılmaktadır. İmmün uyarıcı tedavinin endikasyonları, immün yetersizlik bozukluklarını, kronik enfeksiyon hastalıklarını ve çeşitli kötü huylu hastalıklardan içerir.

II. İMMÜNSÜPRESİF AJANLAR

II.a. Özel İmmünsüpresifler

Özel immünsüpresifler siklosporini ve takrolimus içerir. Kimyasal olarak ilişkili olmamalarına rağmen her ikisi de sitotoksik-T-hücrelerini ve T-yardımcısı hücreye bağlı B-lenfosit proliferasyonunu özellikle inhibe ederler.

Şu anda siklosporin en önemli immünsüpresif ajandır. *Tohyopcladium inflatum* mantarından türetilen sıklık bir peptiddir. Etki mekanizması interlekin-2 (IL-2) salgısının ve üretiminin inhibisyonuna ve böylece hem hücrel hem de humoral immün

yanıtlara müdahale etmeye dayanır. Bunu sitoplazmik reseptör proteini siklofiline bağlanarak yapılar ve bunun sonucunda özel sitokinlerin –özellikle IL-2- genlerinin kodlanmasının transkripsiyonu için kritik öneme sahip bir enzim olan serinetreonin fosfatazi inhibe ederler. Organ naklinin ardından nakil reddini önlemek için kullanılır ve grefte karşı konak hastalığının korunmasında da etkilidir. Organ naklinin programlarında dozları ve böylece toksisite riskini azaltmak için genellikle steroidler, azaltioprin ya da siklofosamid gibi diğer immünsüpresifler ile birlikte verilir. Ayrıca immünregülasyon fonksiyon bozukluklarının rol oynayabileceği çeşitli başka hastalıklarda da kullanılmaktadır ve akut oküler Behçet sendromu, endojen üveit, atopik dermatit, romatoid artirit, aktif Crohn hastalığı ve şiddetli kronik plak tipli sedef hastalığında da etkili olduğu görülmüştür.

Oral uygulama sonrasında emilimi değişikendir ve tam değildir. Biyoyaralanımı %20 ile %50 arasında değişir. Siklosporin ayrıca damar içine de verilebilir. Plazmadaki protein bağlanımı yaklaşık %90'dır ve siklosporin ayrıca kırmızı kan hücrelerinde akümülyasyona uğrar. Geniş ölçüde gastrointestinal mukozada ve sitokrom P450 enzim sistemi tarafından karaciğerde metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yetişkinlerde 10-27 saat arasında değişebilmekle birlikte yaklaşık 19 saat, çocuklarda 7-19 saat arasında değişebilmekle birlikte yaklaşık 7 saattir. 30'un üzerinde farkli metaboliti tanımlanmıştır ve bunların bazıları bağışıklık sistemini baskılayıcı etkinlik gösterebilirler. Eritromisin ve ketokonazol gibi inhibitörler tarafından inhibe edilebilecek CYP3A4 enzimi metabolizmasında önemli rol oynar. Ketokonazol ve eritromisin siklosporin düzeylerini yükseltir. Bağırsak duvarında CYP3A4 enziminin özel inhibisyonu sayesinde 'ilk geçiş etkisini' azaltarak, siklosporin de dahil pek çok ilacın biyoya-

rarlanımının greyfırt suyuyla arttığı kanıtlanmıştır. Rifampisin ve antikonvülanlar gibi indükleyiciler siklosporinin metabolizmasını arttırlar. Siklosporin metabolitleri özellikle safra ve gaita yoluyla elimine edilirler. Siklosporinin miyelotoksitesi yoktur ama ilaç nefrotoksiktir. Bu nefrotoksiste nedeniyle siklosporinin terapötik indeksi dardır ve bu durum kan düzeylerinin sürekli izlenmesini gerekli kılar. Diğer toksisteleri arasında hipertansiyon, hepatoksisite, nörotoksiste, hirsutizm, diş eti hiperplazisi ve gastrointestinal rahatsızlıklar sayılabilir.

Takrolimus (önceden FK506 olarak bilinirdi) *Streptomyces tsukubaensis* mantarından elde edilen bir makrolid antibiyotiktir. Takrolimus hücre içinde, siklosporini bağlayan proteinden farklı olarak, FKBP proteinine (FK bağlayıcı protein) bağlanır. Ne var ki, takrolimusun immünsüpresif gücü siklosporinden yaklaşık 100 kat daha fazla olmasına rağmen her iki ilaç-protein kompleksi de benzer bir yolla kalsinörin ile birleşir ve onun erin-treonin fosfataz aktivitesini inhibe eder.

Oral uygulama sonrasında biyoyaralanım en fazla %60 olmak üzere büyük ölçüde değişiklik gösterir. Takrolimus ayrıca damar içine de uygulanabilir. Konsantrasyon-zaman eğrisi bifaziktir. Karaciğerde metabolize edilir ve hastalarda 12 saat ve sağlıklı deneklerde 20 saat arasında değişen bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir.

Takrolimus, siklosporinin etki göstermediği ya da toksiste veya başka bir nedenden ötürü kullanılmadığı durumlarda kullanılır. Sık rastlanan advers etkileri bulantı ve kusmadır. Daha ciddi reaksiyonlar ise başağrısıyla gelen nefrotoksiste ve nörotoksiste, tremor ve insomnidir. Kan basıncının artması ve hiperkalemi, hipomagnezemi ve hiperglisemi meydana gelebilir.

II.b. Glukokortikosteroidler [bkz. Bölüm 7, II.b]

Kortikosteroidler hem hümmoral hem de hücre sel bağışıklığı baskılar. Tek dozlar CD4 ve CD8 pozitif hücrelerinin konsantrasyona bağlı azalmasıyla lenfositlerin yeniden dağılımını sağlar. Canlı içindeki (*in vivo*) lenfopenik etki, uyarılmış T hücrelerinin proliferasyonun canlı dışında (*in vitro*) inhibisyonu ile karşılıklı ilişki kurar. Dahası kortikosteroidler IL-1, IL-2, IL-6, interferon- α ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) kodlayan genlerin dışavurumunu inhibe edebilirler. Kronik olarak uygulanması, lenf nodu, dalak ve timus gibi lenfoid dokuların boyutunu ve ayrıca sellüleritesini azaltır. Kortikosteroidler primer immün yanıt üzerinde daha çok etkilidir ama önceden uyarımlı immün yanıtlara karşı daha az etkilidirler. Baskılayıcı etkileri T-hücre immün yanıtlara olan etkileri hümmoral immün yanıtla olan etkilerinden daha belirgindir. Kortikosteroidlerin immünsüpresif etkileri diğer immünsüpresif modalitelerle birlikte organ nakli programlarında, çeşitli otoimmün hastalıkların idaresinde ve alerjik reaksiyonları baskılamak için kullanılırlar.

Kortikosteroidlerin advers reaksiyonları genelde ihtiyaç duyulan uzun dönem immünsüpresif rejimlerde sık görülür ve bunlar arasında yüksek enfeksiyon riski, Cushing benzeri semptomlar, hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, çocuklarda gelişme geriliği ve disfori, psikoz ve depresyon gibi zihinsel reaksiyonlar sayılabilir.

II.c. Sitotoksik İlaçlar

İmmünsüpresif etkinlikleri nedeniyle kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlar siklofosfamid, metotreksat, klorambusil, vinkristin, vinblastin ve daktinomisinden oluşur. Bu ajanlar Bölüm 27'de

daha detaylı bir şekilde anlatılır. Genel olarak bağışıklık sistemini baskılamak için uzun süre daha düşük günlük dozlar şeklinde uygulanırlar, oysa kanser kemoterapisinde genelde yüksek ve aralıklı olarak uygulanan dozlar hızla proliferen olan tümör hücrelerini öldürmek için kullanılır.

Sonuçta etki mekanizmaları antitümör ilaçlarıyla aynı (antijene maruz bırakıldıktan sonra lenfosit proliferasyonunun inhibe edilmesi) olmasına rağmen immünsüpresif etkiyi sağlamak için yalnız kullanılan sitotoksik ajanlar azatioprin ve mikofenolat mofetildir.

Azatioprin, özellikle kırmızı kan hücrelerinde glutatyon gibi nükleofiller tarafından aktif formu olan 6-merkaptopurine dönüştürüldüğü için bir önilaçtır; bunun ardından 6-merkaptopurin nükleotidleri jenerasyona uğrar ve purin sentezini inhibe ederek interkalasyon aracılığıyla DNA hasarına yol açabilir. 6-merkaptopurinin etkinliği iyi anlaşılmuş olmasına rağmen, azatioprinin geniş ölçüde immünsüpresif etkinliğe katkıda bulunduğunu endikasyonlar bulunmaktadır. Azatioprin hem oral hem de intravenöz olarak verilebilir. Oral yoldan iyi emilir ve hızla 6-merkaptopurine dönüştürüldükten sonra 6-merkaptopurini 6-tioürik aside dönüştüren ksantin oksidaz tarafından inaktive edilir. Bu son metabolit de idrarda boşaltılır. Ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol ile birlikte azatioprine doz ayarlaması yapmak gerekir. Renal hastalıklar 6-merkaptopurin konsantrasyonlarını yükseltir ve bu da doz ayarlamasını gerekli kılabilir. Azatioprin halen organ nakli programlarında ve birkaç otoimmün hastalığın idaresinde kullanılmaktadır. Advers etkileri arasında bulantı, kusma, diyare ve daha ciddi kemik iliği süpresyonu ve hepatotoksiste sayılabilir.

Mikofenolat mofetil hızla aktif metaboliti mikofenolik aside hidrolize edilir. Mikofenolik asit purin-

lerin yeniden oluşum (*de novo*) sentezi için önemli bir enzim olan inosin monofosfat dehidrojenazın geri döndürülebilir kompetitif olmayan inhibitörüdür. Lenfositler, purin sentezi için çok az ya da hiç salvage yoluna sahip olmadıkları için mikofenolik aside diğer hücrelerden daha duyarlıdır. Mikofenolat mofetil oral uygulamadan sonra iyi emilir ve biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir. Mikofenolik asit yüksek oranda proteine bağlıdır. Karaciğerde glukuronidasyona uğrar ve sonra idrarda atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 18 saattir. Renal yetmezlik söz konusu ise mikofenolik asit glukuronid, myfenolik asidi plazma proteinine bağlanma alanından çıkarabilir ve bunun sonucunda mikofenolik asidin temizlenme oranı artar. Mikofenolik asit bugüne dek renal organ nakli programlarında kullanılmıştır. Gastrointestinal şikayetlere sık rastlanır ve kan diskrazisi oluşabilir. Diğer advers etkileri arasında merkezi sinir sistemiyle ilgili anksiyete ve depresyon gibi şikayetler sayılabilir. Kardiyak aritmi ve kalp yetmezliği de bildirilmiştir.

II.d. İmmünglobulinler

Rh(D) immün globulin, eritrositlerdeki D antijene karşı insan immünglobulin G (IgG) formülasyonudur. Hepatit B ve insan immün yetersizlik virüsü (HIV)-negatif donörlerin antijen Rh(D) karşıtı antikor titresi yüksek olan plazmalarından hazırlanır. Rh(D) immün globulin eritroblastozis fetalis, yenidoğan hemolitik anemisinde kullanılır. Anrede anti-Rh antikorlarının oluşmasını önlemek için, RH-pozitif bebek doğduktan sonra 72 saat içinde Rh-negatif annelere intramasküler enjeksiyon şeklinde verilmelidir.

Antilenfosit globulin, atlan insan lenfositleri ile bağışık yapma yoluyla antilenfosit etkinliğe sahip yüksek oranda arıtılmış γ -globulin solüsyonları şek-

inde hazırlanmaktadır. Lenfositlerin komplemana aracılığıyla yıkımını aktive eder ve hümmoral bağışıklık üzerinde sadece sınırlı etki yaratarak hümmesel bağışıklığı azaltır. Antilenfosit globulin gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarını baskılar. Nakledilmiş organın reddedildiği durumların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca idiyomatik aplastik aneminin idaresinde de endikedir. Advers etkileri enjeksiyon alanında ağrı, eritema, serum hastalığı ve nadiren anafilaktik şok ve trombositopeniden oluşur.

Antitimosit globulin atılan, tavşandan, koyundan ya da keçiden insan timositleriyle bağışıklık kazandırıldıktan sonra elde edilen serumdan arındırılmış immünglobulindir. Antimosit globulinin verilmesi makrofaj-monosit sistem tarafından komplemana bağlı lizis ve opsonizasyonun sonucu olarak T hücrelerinin tükenmesine neden olur. CD4 pozitif hücrelerin tükenmesi uzun sürede gerçekleşir ve CD4/CD8 oranlarının değişmesine yol açar. B lenfositleri ve monositler üzerinde çok çok az etkisi vardır. Antitimosit globulin özellikle allogreft reddinin tedavisinde kullanılır. Bu antiklonal serumların yararlıkları arasında farklılıklar vardır ve ciddi alerjik reaksiyon riski taşırlar. Giderek daha fazla monoklonal antikörlerle değiştirileceklerdir.

Muromonab, T lenfositlerin CD3 reseptörlerine karşı bir fare monoklonal antikördür. Etkinliği T hücreleri ile antijen üreten hücreler arasındaki etkileşimleri inhibe etmeye dayanır. Antijen üretimini önleyerek T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonu baskılar. Muromonab böbrek, karaciğer ve kalp naklinden sonra akut greft reddi tedavisinde endikedir. Advers etkileri, muromonabin CD3 pozitif T lenfositleri ile reaksiyona geçmesi sonucunda sitokin ve lenfokin salgılanmasıyla başlayan semptomları kapsar. Bu semptomlar hafif grip benzeri

semptomlar ve ciddi kardiyak, pulmoner ve nörolojik reaksiyonlar arasında değişkenlik gösterir.

Basiliksımab ve daklizumab insan T lenfositlerinin IL-2 reseptörlerine karşı monoklonal antikörlerdir. IL-2'nin aktif haldeki T lenfositleri üzerinde CD25 antijenlerine bağlanmasını önler ve böylece T-lenfosit proliferasyonunu inhibe eder.

İnfiliksımab, Crohn hastalığında ve romatoid artiritte başarıyla kullanılan TNF- α karşıtı bir monoklonal antikördür.

III. İMMÜNSTİMULANLAR

İmmün uyarıcılar potansiyel olarak kazanılmış immün yetersizlik sendromu (AIDS), kronik enfeksiyon hastalıkları ve özellikle lenfatik sistemi içeren bazı kötü huylu hastalıklar gibi immün yetersizlik bozukluklarında yarar sağlar.

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ve onun altıf bileşeni muramil dipeptidin aspesifik immün uyarıcı etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Özellikle mesane kanserinin lokal tedavisinde kullanılır. Hipersensitivite reaksiyonları ve immün kompleks hastalıklar başlıca advers reaksiyonlarıdır.

Hepatit ve HIV-negatif donörlerden alınan kanlardan elde edilen immünglobulin, immün yetersizlik hastalıklarında, idiyomatik trombositopeni, otoimmün hemolitik anemilerde ve lösemi ya da çoklu myeloma hastalarında enfeksiyonları önlemek için bir aspesifik immün uyarıcı olarak kullanılır. Advers etkileri potansiyel olarak şiddetli hipersensitivite reaksiyonlarını içerir.

Timosin, timus bezi ve diğer hücreler tarafından üretilen immünmodülatör bir peptittir. 28-ami-

no asit peptit, timosinler ailesinin bir üyesidir ve bunlar kolektif olarak T-hücre olgunlaşması ve antijen tanıma, interferonların ve IL-2 gibi sitokinlerin uyarımı ve doğal öldürücü hücre aracılı sitotoksitenin aktivasyonu ile ilgili çeşitli düzenleyici ve karşı-düzenleyici fonksiyonu etkilerler. Bazı ülkelerde grip aşısında yardımcı olarak ya da kronik hepatit B ve interferonla kombine olarak Hepatit C tedavisinde başvurulur. Şiddetli DiGeorge sendromu olan çocuklarda bazen başarıyla kullanılmaktadır.

İnterferon- α türlerine özel doğal olarak bir bileşiktir. Proliferasyonu viral enfeksiyonlar sırasında uyarılır. İnsan rekombine interferon- α , makrofajın, T lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu gibi immün uyarıcı etkilere sahiptir. Endikasyonları arasında hairy-cell lösemisi, kronik myeloid lösemi ve Hodgkin olmayan lenfoma, kondiloma aküminatum, AIDS ile ilgili Kaposi sarkomu, kronik hepatit B ve C bulunur. En sık meydana gelen advers etkileri, kırıklıkla birlikte ciddi olabilecek grip benzeri sendrom, ateş, sinirlilik ve konvülsiyon ile koma arasında değişiklik gösteren nörolojik semptomlar, kan diskrazisi, kardiyotoksiste ve nefrotoksistedir.

Beta interferonlar, interferon- β 1a ve interfe-
ron- β 1b, immün modüle edici etkilere sahiptirler. İnterferon- β 1b rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Canlı ortam dışında (*in vitro*) interferon- β 1b CD8 pozitif baskılayıcı hücreleri uyarabilir ve böylece T-hücre etkinliğini baskılar. Ayrıca canlı ortam içindeki (uyarabilir ve böylece T-hücre etkinliğini baskılar. Ayrıca canlı ortam içindeki (*in vivo*) t-hücre etkinliği MHC ve antijen üretiminin dışavurumu olarak baskılanır. İnterferon- β 1a genetik olarak manipüle edilmiş rodent hücre dizilerinden elde edilir. Antiviral ve immün modüle edici etkiye sahiptir. İnterferon- γ dışavurumunu baskılar ve pe-

riferal mononükleer hücrelerin baskılayıcı etkisini uyarır. Her iki beta interferon da çoklu sklerozun nüksedici-düzelme dönemi formunda kullanılır. Fakat bu hastalık üzerindeki klinik etkisine dair kanıt tartışmalıdır.

İnterferon- γ makrofajları aktive eder. Antiviral etkinliği interferon- α ile kıyaslandığında sınırlıdır. İnsan rekombinant interferon- γ , kısmen de olsa makrofaj sitotoksitesini onarır ve kronik granülamatous hastalığı olan hastalarda enfeksiyon riskini azaltır. Advers etkileri özellikle grip benzeri sendromu içerir. Cilt kaşıntıları ortaya çıkabilir.

Aldeslökün, rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanmış IL-2'dir. IL-2 IL-2 reseptörüne bağlanır ve T yardımcı hücrelerin ve sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Ayrıca makrofajları aktive eder ve B-hücre etkinliğini uyarır. Metastaz renal karsinomada kullanılır. Hayatı tehdit eden kardiyotoksiste ortaya çıkabilir. Diğer advers etkileri ise kemik iliği depresyonu ve somnolans ve deliryum arasında değişen göstergelerle ortaya çıkan nörotoksistedir.

İmmünsiyenin eklem bacaklılarda ve yumuşakçalarda bulunan heme olmayan oksijen taşıyıcı bakır proteini KLM'nin (keyhole limpet hemocyanin) sabit modifikasyonudur. Hem hücre sel hem de hümmoral reaksiyonların aspesifik bir uyarıcısıdır. İmmünsiyenin mesane kanserinin lokal tedavisinde kullanılır. Sistemik advers etkileri genelde hafif ateş ile sınırlıdır.

İzoprinozin doğal öldürücü hücre sitotoksitesini ve T hücreleriyle monositlerin aktivitesini arttıran immün uyarıcı bir ilaçtır. Grip semptomlarına, yaygın soğuk algınlığı, viral ensefalit, herpes ve şiddetli immün yetersizlik belirtilerine karşı etkinliği

olduğu klinik olarak kanıtlanmıştır. İzoprinozin HIV virüsüyle enfekte olmuş hastalarda AIDS'in ortaya çıkmasını geciktirici etkisi olduğu sanılıyor.

Antelmintik ajan levamisol gecikmiş hipersensitiviteyi ve T-hücre aracılı bağışıklığı artırır. Kolo-rektal kanserde yardımcı tedavi olarak kullanılır. Diğer endikasyonları arasında Hodgkin hastalığı ve romatoid artrit vardır. Sık sık nörotoksik advers etkiler sergiler ve bunlar sinirliklik, depresyon, insomni ile konvülsiyon ve koma arasında çeşitlilik gösterir. Kemik iliği depresyonu da ortaya çıkabilir.

KAYNAKÇA

- Bach JF (1993) Immunosuppressive therapy of autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci* **14**, 213-16.
- Chirigos MA (1992) Immunomodulators: current and future development and application. *Thymus* **19**, S7-S20. Colby C, Stoukides CA, Spitzer TR (1996) Antithymocyte immunoglobulin in severe aplastic anemia and bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* **30**(10), 1164-74
- Dubinsky MC, Seidman EG (1999) Novel immunosuppressive therapies for intestinal and hepatic diseases. *Curr Opin Pediatr* **11**(5), 390-5.
- Ehninger G, Eger K, Stuhler A, Schuler U. (1993) Thalidomide: the need for a new clinical evaluation of an old drug. *Bone Marrow Transplant* **12**, S26-S28.
- Faulds D, Goa KL, Benfield P (1993) Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* **45**, 953-1040.
- Fulton B, Markham A (1996) Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* **51**(2), 278-98.
- Gummert JF, Ikonen T, Morris RE (1999) Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* **10**(6), 1366-80.
- Hadden JW (1994) Immunostimulants. *Immunol Today* **14**, 275-80.
- Hadley AG, Kumpel BM (1993) The role of Rh antibodies in haemolytic disease of the newborn. *Baillieres Clin. Haematol* **6**, 423-44.
- Hooks MA (1994) Tacrolimus, a new immunosuppressant: a review of the literature. *Ann Pharmacother* **28**, 501-11,
- Kurman MR (1993) Recent clinical trials with levamisole. *Ann NY Acad Sci* **685**, 269-77.
- Lucey MR (1999) Changing perspectives on the role of corticosteroids after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* **5** (4, Suppl. 1), S58-S63.
- de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM (1996) Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal diseases and transplantation. *Am J Kidney Dis* **28**(5), 631-67.
- Mestre M, Bas J, Alsina J, v.d. (1999) Depleting effect of antithymocyte globulin on T-lymphocyte subsets in kidney transplantation. *Transplant Proc* **31**(6), 2254-5.
- Parlevliet KJ, Schellekens PT (1992) Monoclonal antibodies in renal transplantation: a review. *Transplant Int* **5**, 234-246.
- Rodriguez JA, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, v.d. (1999) Induction of immunosuppression with OKT3 following heart transplantation: kidney function as a criterion for control of protocol duration. *Transplant Proc* **31**(6), 2517-18.

Sandbom WJ (1996) A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* **91**(3), 423-33.

Tompkins WA (1999) Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: Mechanism of action. *J Interferon Cytokine Res* **19**(8), 817-828.

Wiederrecht G, Lam E, Hung S, *v.d.* (1993) The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Ann NY Acad Sci* **696**, 9-19