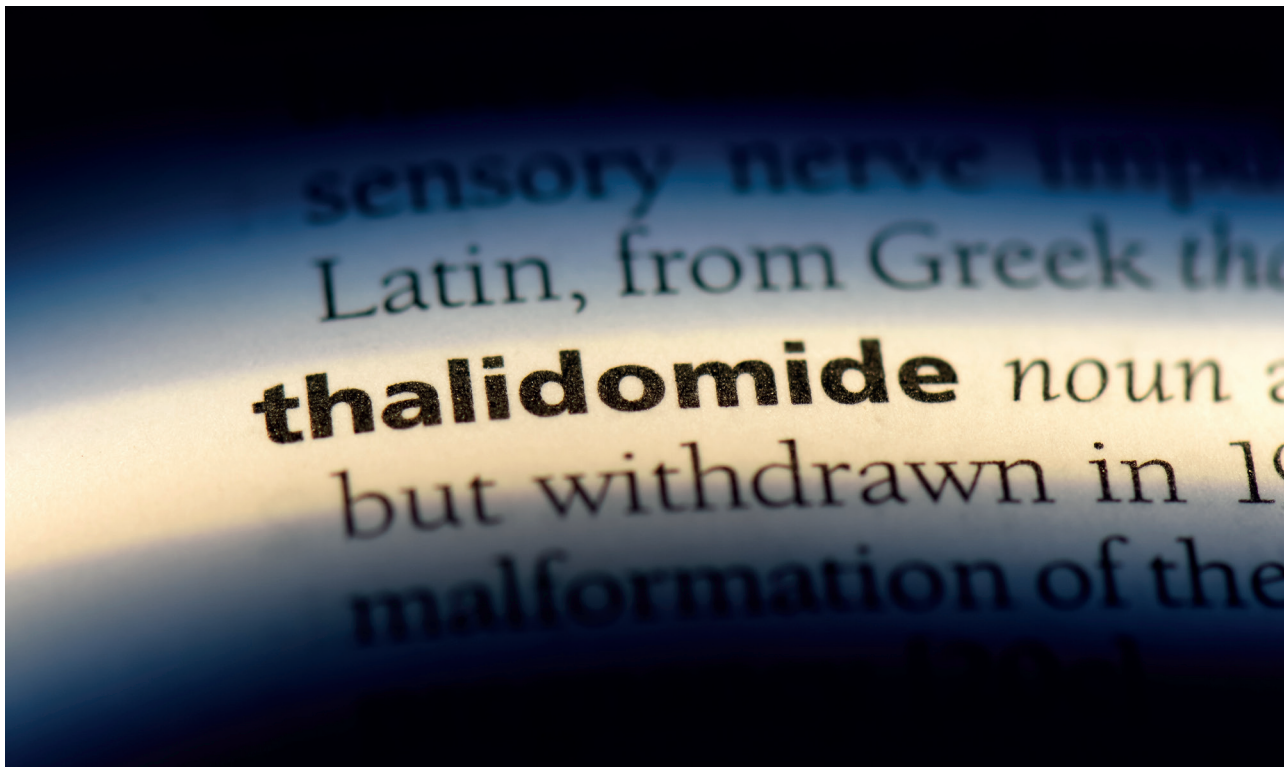

TALIDOMID

znana i nieznana strona historii

Tomasz Kosieradzki

Talidomid – po co o nim mówić?

Każdy kto jest aktywny zawodowo w badaniach klinicznych musiał słyszeć historię tragedii, jaką spowodował lek sedatywny talidomid. Ta historia najczęściej jest wspominana jednym lub dwoma zdaniami, jako wstęp do omówienia konieczności robienia badań klinicznych i dbania o bezpieczeństwo wprowadzanych na rynek leków.

To nie jest jedyny aspekt tej historii. **Ta sprawa ma dodatkowo dno etyczne i społeczne.** Dotkniętych zostało tysiące ludzi. To największa udowodniona katastrofa farmakologiczna spowodowana przez człowieka. Ta tragedia była katalizatorem wprowadzenia nowoczesnych zasad badania i monitorowania bezpieczeństwa leków. Mimo bardzo wąskiego i profesjonalnego charakteru pisma, niezbędnym jest oddanie hołdu ofiarom tej tragedii, w dużej mierze zawinionej przez ludzi, i opisanie jej z uwzględnieniem tych różnych aspektów.

Świat w czasach talidomidu

Koniec lat pięćdziesiątych to czas dynamicznych zmian w globalnej polityce, nauce i gospodarce. Fidel Castro zamienia Kubę w pierwszy na półkuli zachodniej kraj komunistyczny. John F. Kennedy zostaje prezydentem USA, a Leonid Breżniew pierwszym sekretarzem partii w ZSRR. Zimna wojna jest w toku. Rozpada się kolonializm. W Wielkiej Brytanii kobiety mogą – w końcu – zasiadać w Izbie Lordów. Rośnie popularność Elvisa Presley'a.

W Europie i Ameryce Północnej dynamicznie rozwija się przemysł chemiczny, a z nim farmacja. Powszechna jest wiara w zdobycze współczesności i moc nauki. Nowoczesna medycyna rozkwita. Z roku na rok pojawiają się kolejne leki na różne choroby, w tym zakaźne, nawet takie jak gruźlica, które do niedawana były społeczną plagą. Rośnie skuteczność stosowanych terapii, szczególnie chirurgicznych, które są możliwe dzięki anestezjologii pozwalającej na coraz bardziej inwazyjną ingerencję w organizm ludzki. FDA dopuszcza na rynek pierwszą doustną tabletkę antykoncepcyjną. Ferdinand „Butzi" Porsche pracuje nad pierwszym modelem Porsche 911. Dzięki planowi Marshalla powojenne Niemcy są w fazie dynamicznego rozwoju. Nowoczesność nabiera innego wymiaru.

Piach w trybach powszechnego sukcesu

W takim otoczeniu, od 1958 roku zaczyna gwałtownie rosnąć liczba dzieci rodzących się ze znacznym stopniem niedorozwoju lub deformacją kończyn. Najwięcej jest ich w Niemczech, ale obserwuje się je również w innych krajach: w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Australii. Rozproszenie przypadków powoduje, że nikt nie wszczyna natychmiastowego alarmu. Nieznana jest prawdziwa skala tego zjawiska. Nie ma instytu-

cjonalnych narzędzi do zbierania danych o wszystkich dzieciach z upośledzeniami. Instytucje państwowe są bezradne.

Deformacje i ich zakres jest zróżnicowany. Niektóre dzieci nie mają kończyn górnych lub/i dolnych. Są też takie, które mają je nie w pełni wykształcone. Oznacza to, że kończyny mają bardzo skrócone, bez dłoni lub wykształconych stóp, z niektórymi tylko palcami, często bez przeciwstawnego kciuka. Przeważnie brak jest wszystkich palców, niekiedy zdeformowane dłonie wyrastają prawie bezpośrednio z korpusu ciała. Nie wykształcają się kości udowe i piszczelowe.

Zdarzają się dzieci, które dodatkowo mają wady serca, jelit, pęcherza, uszkodzenie słuchu. Niektóre są także niewidome, z niewykształconymi mięśniami oka.

Do 1961 roku, poza pojedynczymi doniesieniami w czasopismach medycznych potencjalnie łączącymi wystąpienie tych zaburzeń z lekiem, nie ma danych umożliwiających jednoznaczne zidentyfikowanie przyczyn. Żadna instytucja nie gromadzi danych. Nie ma analizy sytuacji.

Beznamiętny opis tych zaburzeń nie oddaje ogromnych emocji, trudności i wysiłku, z jakimi będą musiały się zmagać w dalszym życiu osoby tak upośledzone. Powstaje pytanie: jak one i ich rodziny mają funkcjonować na co dzień?

Bezradność

Nikt, w tym również personel medyczny, nie jest przygotowany do radzenia sobie z takim problemem.

W swoich wspomnieniach matki dzieci „talidomidowych" często mówiły o „niesamowitym" milczeniu, jakie towarzyszyło im w połogu. Nikt nie chciał im nic powiedzieć. Wielokrotnie nie pozwalano im zobaczyć dzieci po porodzie. Wiadomość o takim dziecku była zawsze całkowitym szokiem. Należy pamiętać, że jest to czas, gdy badanie prenatalne USG nie jest jeszcze dostępne. Nikt nie umie wyjaśnić co się stało i dlaczego.

Rodzice nie otrzymują żadnego wsparcia ani technicznego, ani psychicznego. Spotykają się z radami, żeby oddać „takie" dzieci do specjalnych ośrodków, nie zabierać tych dzieci do domów. Czasem jest nawet jeszcze gorzej. Trudnym z dzisiejszej perspektywy do zrozumienia jest fakt przywołany przez Martina Johnsona, byłego prezesa UK Thalidomide Trust, w nagrodzonym Oskarem filmie John'a Zaritsky, „No Limits: The Thalidomide Saga (2016)", że personel medyczny, lekarze i położne, zabijali lub pozostawiali bez opieki „talidomidowe" dzieci, aby te jak najszybciej zmarły. Według Johnsona to nie były pojedyncze przypadki, ale jak to określił, zdarzenia na masową skalę – dotyczące szpitali w Wielkiej Brytanii, Niemczech i prawdopodobnie w innych krajach, gdzie takie dzieci przychodziły na świat.

Większość takich przypadków nie była ujawniona. Zdarzały się jednak też takie, jak proces sądowy Suzanne Vendeput w Belgii – matki, która zdecydowała się wraz z pomagającym jej lekarzem zabić z miłosierdzia swoją córkę – ofiarę talidomidu. Postępowanie kończy się jej uniewinnieniem [https://www.youtube.com/watch?v=NkxsLLdHCcA]. Sprawa dzieli opinię publiczną i staje się na długi czas sensacją i tematem debaty społecznej w Europie.

Sygnały

Do 1961 roku, poza pojedynczymi doniesieniami w czasopismach medycznych potencjalnie łączącymi wystąpienie tych zaburzeń z lekiem, nie ma danych umożliwiających jednoznaczne zidentyfikowanie przyczyn. Żadna instytucja nie gromadzi danych. Nie ma analizy sytuacji.

Brak prawnych wymagań badania takich przypadków, czy niezależnego ich śledzenia powoduje, że nikt nie podejmuje skutecznego monitowania, czy rozszerzonych badań. Większość pojedynczych informacji o możliwym związku epidemii z talidomidem trafia bezpośrednio do producenta Conterganu – firmy Grünenthal.

Perła w koronie

Talidomid o handlowej nazwie Contergan wspina się na szczyty popularności. Jest w pewnym momencie drugim w Niemczech po Aspirynie najczęściej kupowanym lekiem bez recepty. **Codziennie zażywa go 700.000 lub według innych źródeł nawet milion osób.** Postrzegany jest jako bezpieczny, nieuzależniający lek. Sprzedaje się do ponad pięćdziesięciu krajów świata. Firma Grünenthal reklamuje go jako „cudowny lek" dostępny bez recepty, szczególnie dobrze działający w przypadkach porannych nudności ciężarnych. Firma stosuje bardzo agresywny marketing wśród lekarzy. Można to nazwać wyjątkowo perfidnym działaniem, zważywszy, że mimo dostępnych już metod badawczych, wpływ talidomidu na płód nie był nigdy wcześniej badany.

Samotni wojownicy

Uznaje się, że po raz pierwszy oficjalnie talidomid, wprowadzony na rynek w październiku 1957 roku, został powiązany z występowaniem urodzeń dzieci z deformacjami w 1961, kiedy to czasopismo „Lancet" opublikowało list australijskiego lekarza Dr. McBride [McBride WG. *Thalidomide and congenital abnormalities*. Lancet.1961; ii:1358.] wskazujący na wzrost z 1,5% do 20% liczby urodzeń dzieci z wadami podobnego typu. McBride zauważa związek tych wad z przyjmowaniem w okresie wczesnej ciąży talidomidu.

Niezależnie do podobnych wniosków dochodzi Dr. Widukind Lenz, pediatra, który wspomagany przez rodzinę jednej z ofiar prywatnym samochodem, jeżdżąc od miejscowości do miejscowości po północnych Niemczech, szuka dzieci o podobnych wadach. Znajduje kilkoro i w listopadzie 1961, tuż po publikacji McBride'a, omawia te przypadki na kongresie naukowym. For-

mułuje hipotezę o związku talidomidu z występowaniem epidemii wad wrodzonych. Informuje również administrację lokalną i firmę Grünenthal o swoich podejrzeniach.

Związek

Dokładny, zarówno terapeutyczny, jak i teratogenny mechanizm działania talidomidu nie został jednoznacznie sprecyzowany zanim rozpoczęto jego stosowanie. Z obserwacji zaczyna wynikać, że typ uszkodzeń płodu koreluje z fazą jego rozwoju w chwili ekspozycji na talidomid. Talidomid uszkadza płód, gdy jest stosowany między 21. a 50. dniem ciąży (liczony od okresu ostatniej miesiączki). Przyjmowanie przez ciężarne talidomidu w późniejszym okresie nie powodowało już wpływu na płód.

Nieznana, choć niewątpliwie niebagatelna pozostanie liczba powiązanych z przyjmowaniem talidomidu poronień, spotyka się szacunki w okolicach 100.000 przypadków.

Producent i jego ludzie

Nie sposób pominąć opisu postępowania producenta, firmy chemicznej o charakterze rodzinnym. W czasie później wytoczonych Chemie Grünenthal procesów zostaną ujawnione skandaliczne etyczne i naukowe zaniedbania odpowiedzialnych za ten lek pracowników. Niewykluczonym jest, że zadziałał tu między innymi ogromny konflikt interesów i brak odpowiednich, narzuconych regulacji prawnych. Stosowane standardy etyczne budziły niesmak nie tylko wtedy, ale nawet wiele lat później, w okresie procesów sądowych wytaczanych przez ofiary. Wątpliwy charakter miały też powiązania firmy Grünenthal z wysokiej rangi urzędnikiem wymiaru sprawiedliwości i jego roli w przebiegu procesu o odszkodowanie dla ofiar.

W USA lek ten nie został dopuszczony do sprzedaży, gdyż w trakcie procesu analizowania dokumentacji w FDA, jej pracownica, Dr. Frances Oldham Kelsey, odpowiedzialna za analizę wniosku, zażądała dodatkowych informacji od importera, a po lekturze doniesień McBrida i zebraniu dodatkowych informacji odmówiła rejestracji.

Jeden z odkrywców talidomidu, Heinrich Mückter, otrzymywał wcześniej informacje od zaniepokojonych lekarzy o możliwym związku stosowania leku w ciąży z występowaniem wad wrodzonych. Pierwszą taką informacją była wiadomość o urodzeniu się kilkorga dzieci z wadami wśród pracowników firmy, którzy zgodnie z wtedy panującym zwyczajem brali bezpłatne próbki leków, w tym Conterganu do domów dla swoich ciężarnych żon. Miało to miejsce nawet przed wprowadzeniem talidomidu do sprzedaży.

Doniesienia te nie były ani zebrane, ani rzetelnie zbadane. Każdy może ocenić sam czy motywem, przypisywanym Mückter'owi w piśmiennictwie, nie był fakt, że miał on udział w niebagatelnych zyskach ze sprzedaży talidomidu. Nie jest również tajemnicą, że jego integralność etyczna była poddawana w wątpliwość już wcześniej. Na Mückterze ciążyły podejrzenia o zaangażowanie w nieetyczne prowadzenie badań w okresie drugiej wojny światowej, gdy pracował w okupowanej Polsce nad szczepionkami przeciw tyfusowi. Szczepionki te były testowane na więźniach obozów koncentracyjnych. Poza nim w firmie Grünenthal było zatrudnionych na wysokich stanowiskach kilku innych naukowców z nazistowską przeszłością, wśród nich tacy, którzy byli prawomocnie skazani w procesach norymberskich.

Lek i jego działanie

Ówczesna farmakologia nie dysponowała narzędziami pozwalającymi na zdefiniowane mechanizmu działania talidomidu.

Talidomid był syntetyzowany kilka lat wcześniej jako lek antyalergiczny. Alergii nie leczył, ale szczury doskonale po nim zasypiały.

Dzisiaj wiemy więcej o mechanizmach działania talidomidu, jak i jego wpływie na procesy fizjologiczne. Na poziomie komórkowym jako główny mechanizm działania przyjmuje się modulowanie wydzielania cytokin, szczególnie TNF-alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor*). Dane z badań są niejednoznaczne, jeśli chodzi o molekularny mechanizm działania talidomidu. Talidomid doprowadza do zmian komórkowych modulowanych TNF i powoduje zaburzenia angiogenezy, choć nie jest jednoznacznie udowodnione, czy jest to działanie bezpośrednie na naczynia, czy pośrednie przez opisane powyżej działanie modulacyjne. Jeden z enancjomerów ma działanie sedatywne, które było jego pierwotnym wskazaniem.

Wycofanie

Pod wpływem rosnącej liczby zgłoszeń, po doniesieniach McBrida i Lenza – w listopadzie 1961 roku talidomid zostaje wycofany ze sprzedaży w Niemczech, potem w Wielkiej Brytanii. W niektórych krajach trwa to znacznie dłużej. W Hiszpanii jego sprzedaż zakończono dopiero w 1965 roku.

W USA lek ten nie został dopuszczony do sprzedaży, gdyż w trakcie procesu analizowania dokumentacji w FDA, jej pracownica, Dr. Frances Oldham Kelsey, odpowiedzialna za analizę wniosku, zażądała dodatkowych informacji od importera, a po lekturze doniesień McBrida i zebraniu dodatkowych informacji odmówiła rejestracji. Nie poddała się różnym naciskom firmy dystrybucyjnej Merrill.

Wielkość szkód

Nie ma jednoznacznie ustalonej liczby wszystkich poszkodowanych dzieci. Część z nich przez wady wrodzone umierało bardzo wcześnie. Niektóre statystyki mówią, że ok 40% dzieci nie przeżywało pierwszego roku po urodzeniu. Podaje się, że ok. 10.000 osób żyło z wadami spowodowanymi talidomidem, choć moż-

na też spotkać twierdzenia, że była to liczba nawet 20.000. Nikt nawet nie próbował oszacować wielkości tych dramatów ludzkich.

Skutki

Ogromna skala problemu dotarła zarówno do opinii publicznej, jak i do świadomości władz. W wielu krajach na świecie zaczęto zwracać baczną uwagę na jakich zasadach są dopuszczane leki do sprzedaży. Jak weryfikuje się ich skuteczność i bezpieczeństwo. W latach sześćdziesiątych rozpoczął się realny rozwój wymagań związanych z prowadzeniem badań klinicznych, jak i zasad mówiących jak te badania, czy nawet szerzej – eksperymenty medyczne, mogą być prowadzone. To właśnie w 1964 roku wydano po raz pierwszy Deklarację Helsińską.

W latach sześćdziesiątych rozpoczął się realny rozwój wymagań związanych z prowadzeniem badań klinicznych. To właśnie w 1964 roku wydano po raz pierwszy Deklarację Helsińską.

Monitorowanie

Przed ujawnieniem tragedii talidomidowej nie było wymagań udowodnienia ani skuteczności, ani bezpieczeństwa leku. Po tej tragedii zwrócono uwagę na konieczność wprowadzenia mechanizmów zabezpieczających pacjentów w przyszłości przed takim sytuacjami. Nie tylko badania kliniczne zaczęły być wymagane. Zaczęto wprowadzać programy monitorowania bezpieczeństwa leków – *Pharmacovigilance* (PV) – nawet po ich dopuszczeniu na rynek.

Światowa Organizacja Zdrowia powołała międzynarodową komórkę do monitorowania bezpieczeństwa leków – *Upsala Monitioring Centre* – w której programie bierze udział 136 centrów krajowych.

Talidomid dzisiaj

Mimo kiepskiej sławy, talidomid jest aktualnie dopuszczony w wielu krajach, w tym w USA przez *Food and Drug Administration* (FDA). Jest stosowany w przypadkach rumienia guzowatego w przebiegu trądu (ang. ENL – *erthema nodosum leprosum*), w szpiczaku mnogim. Aktualnie w Clinicaltrials.gov jest 335 zarejestrowanych badań z talidomidem, z czego w 24 trwa rekrutacja uczestników.

Talidomid jest aktualnie produkowany i może być stosowany u ludzi. Dlatego potencjalne jest groźny.

Z tego powodu, tak jak inne leki o wysokim ryzyku występowania poważnych powikłań, powinien być stosowany w ramach ściśle kontrolowanych programów lekowych (ang. REMS – *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) tak, jak to ma miejsce w USA. W Stanach Zjednoczonych firma (Celgene) odpowiedzialna za produkt jest zobowiązana przeszkolić i dopuścić do przepisywania leku jedynie grupę certyfikowanych lekarzy [https://www.fda.gov/media/79047/download].

Piłka w grze

Talidomid ma swój ogromny potencjał immunomodulujący, który jest aktualnie wykorzystywany i nadal badany. To jednak nie zmieni faktu, że już na zawsze pozostanie w powszechnej świadomości jako źródło ogromnej ludzkiej tragedii.

Pamiętajmy, że za rozmiar tej tragedii nie można winić przypadku i samego leku. Tragedia ta obarcza odpowiedzialnością ludzi, którzy z ramienia firmy Grünenthal, nie dochowali odpowiedniej staranności w swojej pracy i celowo utrzymywali lek na rynku lekceważąc napływające doniesienia. Naukowa staranność i zasady etyczne zostały dramatycznie naruszone.

Pamiętajmy w naszej codziennej pracy o tej bolesnej dla wielu osób lekcji i traktujmy obowiązujące zasady z szacunkiem, a naciski żądające ich unikania z asertywnością.

Ta gorzka nauka doprowadziła do rozwoju:

- Konieczności udowodnienia skuteczności leków,
- Programów badania leków przed ich rejestracją, w tym przeprowadzenia badań teratogenności na zwierzętach,
- Wprowadzenia międzynarodowych programów monitorowania bezpieczeństwa leków,
- Oceny stosunku ryzyka do korzyści jako integralnego elementu dopuszczenia leku do stosowania u ludzi.

Oczywistym jest, że nie istnieje lek w 100% bezpieczny, ale chodzi o to, żeby każdy środek leczniczy stosować wtedy, kiedy trzeba i z pełną świadomością potencjalnego ryzyka z tym związanego.

AUTOR
Tomasz Kosieradzki

Z wykształcenia lekarz anestezjolog, wieloletni wszechstronny audytor badań klinicznych z doświadczeniem wyniesionym z firm CRO (Kendle) i farmaceutycznych (Janssen, Polpharma Biologics). Jest specjalistą od wdrażania i efektywności systemów zapewniania jakości. Jako trener i inspektor pozorowanych inspekcji (ang. *mock inspector*) wielokrotnie przygotowywał sponsorów badań klinicznych i ośrodki prowadzące badania do inspekcji EMEA i FDA. Prowadzi szkolenia z zakresu badań klinicznych w ramach AkademiaGCP.pl. Bywa prelegentem międzynarodowych konferencji i szkoleń branżowych. Szkoli audytorów z metodologii audytu. Kierował pracami grupy ds. szkoleń w Stowarzyszeniu na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce (GCPpl) oraz był członkiem Research Quality Association (RQA). Jest współautorem podręcznika „Badania Kliniczne" CeDeWu 2015. Prowadzi bloga na temat badań klinicznych www.bloggcp.pl.