

Talídómíð: lyf hörmunga og hjálpræðis

Yfirlitsgrein – Fyrri hluti: Tilurð talídómíðs, sameindargerð og fyrsti ferill

Ágrip

**Porkell
Jóhannesson**

Talídómíð var upphaflega svefnlyf, róandi lyf og kvíðastillandi lyf, sem byrjað var að nota árið 1955. Það þótti hafa lítil eiturrhif og blíða verkun. Talídómíð var í raun illa rannsakað lyf bæði í dýratilraunum og til lækninga, en var engu að síður auglýst af mikilli áfergju, meðal annars handa þunguðum konum. Talídómíð náði þess vegna ótrúlegri útbreiðslu. Árið 1961 varð ljóst að talídómíð gat í venjulegum skömmtum valdið alvarlegum skemmdum í úttauga-kerfi og einnig hörmulegum fósturskemmdum. Talídómíð var því víðast tekið af markaði og notkun þess bönnuð. Fáum árum síðar vaknaði engu að síður áhugi á að nota talídómíð á aðrar ábendingar en áður. Um það er fjallað í síðari hluta þessa yfirlits svo og um rannsóknir er lúta að verkunum og verkunarháttum talídómíðs.

Inngangur

Talídómíð var tekið að nota í Þýskalandi sem róandi lyf, kvíðastillandi lyf og svefnlyf snemma árs 1955 (1). Forrannsóknir á gildi lyfsins í dýrum voru að meira eða minna leyti í molum og sama átti undantekningarlítið við rannsóknir á verkun lyfsins í mönnum. Slíkt var þó engan veginn einsdæmi í þá tíð. Það var hins vegar með fádæmum hve mikilli útbreiðslu notkun talídómíðs náði á fáum árum víða um lönd. Var það ekki sist vegna þess hve hættulítið talídómíð þótti í samanburði við barbitúrsýrusambönd, sem þá og lengi áður höfðu verið nær alls ráðandi róandi lyf og kvíðastillandi lyf og svefnlyf (2). Því kom það mönnum í opna skjöldu að talídómíð, tekið í venju-

legum skömmtum, gæti valdið skemmdum í úttauga-kerfinu (3). Um líkt leyti eða litlu síðar olli það svo skelfingu víða um heimsbyggðina að talídómíð gat valdið alvarlegum fósturskemmdum, ef það var tekið snemma í meðgöngu (4). Lyfið var því víðast tekið af markaði á árunum 1961-1963 og öll venjuleg notkun þess stranglega bönnuð.

Saga talídómíðs var þó ekki öll. Það sérstaka hefur gerst að talídómíð er nú viðurkennt lyf og notað á ný, þótt með ströngum skilyrðum sé, og við aðrar og mikilvægari ábendingar en áður var (5). Talídómíð er því ekki lengur einungis lyf hörmunga, heldur getur einnig verið síðasta haldreipi eða hjálpræði sjúklunga með alvarlega eða banvæna sjúkdóma. Þar að auki eru vissar vonir bundnar við að talídómíðlík lyf með færri hjáverkanir og hreinni eða öflugri lyfhrif muni leysa talídómíð sjálft af hólmi.

Árið 1963 stakk höfundur niður penna og birti í Læknablaðinu grein með hugleiðingum um hvað læra mætti og hverjar ályktanir mætti draga af hörmulegri reynslu af talídómíði með tilliti til rannsókna á nýjum lyfjum (6). Mjög nýlega hefur höfundur enn fremur verið bent á heilsíðuviðtal við hann í Morgunblaðinu árið 1968 um talídómíð og þau tíma-mót sem urðu í kjölfar þess í rannsóknnum á nýjum lyfjum (7). Einmitt þá voru hafin skaðabótamál á hendur framleiðanda talídómíðs í Þýskalandi. Skrif þau sem hér birtast eru því nokkurs konar framhald af fyrri pistlum.

Efni þessa yfirlits skiptist í fjóra kafla. Er fyrsti kaflinn um tilurð talídómíðs, sameindargerð og fyrsta feril og er í meginatriðum saga talídómíðs til 1963 eða

Þetta er fyrri hluti greinar höfundar um talídómíð. Síðari hluti greinarinnar mun birtast í nóvembertölublaði Læknablaðsins.

ENGLISH SUMMARY

Jóhannesson P

**Thalidomide: Drug of horror and last resort
A review. Part 1: Origin, molecular structure
and first pattern of use**

Læknablaðið 2003; 89: 751-6

Thalidomide was originally a hypnotic, sedative and anxiolytic drug that was first used in 1955. It was considered to have little toxicity and have smooth activity. Thalidomide was in fact poorly studied both in animals and for therapeutic purposes. It was nevertheless aggressively advertised, and inter-

alia for use in pregnancy, and accordingly it was a much used drug. During the year 1961 it became evident that intake of thalidomide in therapeutic doses could result in severe peripheral neuritis and, when taken early in pregnancy, in horrendous damage to the fetus. Thalidomide was thus shortly afterwards generally removed from the market and its use prohibited. Nevertheless, interest rose a few years later to use thalidomide on other indications than before. This is the topic of Part 2 of this review as well as discussion of studies pertinent to the mechanisms of action of thalidomide.

Key words: molecular structure, hypnotic, sedative, polyneuritis, fetal damage.

Correspondence: Porkell Jóhannesson,
dr.thorkell@simnet.is

Rannsóknastofu í
lyfja- og eiturefnafræði,
Lyfjafræðistofnun Háskóla
Íslands,
Pósthólf 8216, 128 Reykjavík.
Fax: 568 0872,
dr.thorkell@simnet.is

Lykilorð: sameindargerð,
svefnlyf, róandi lyf, fóstur-
skemmdir, taugaskemmdir.

Barbitúrsýra; ímíð af þvagefni (atóm nr. 1, 2, 3) og malónsýru (atóm nr. 4, 5, 6).

Í öllum barbitúrsýrusamböndum eru tvö viðhengi við C5 (R1, R2).

Glútetímíð (α -etýl- α -fenýlglútarímíð).

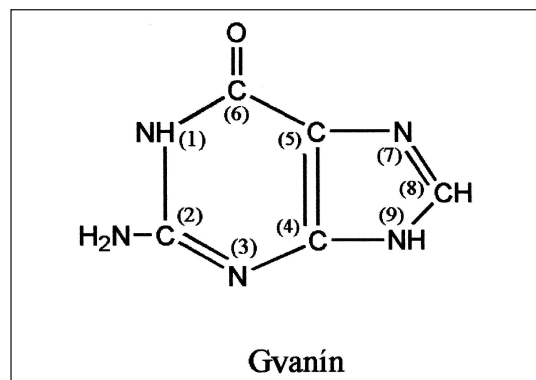
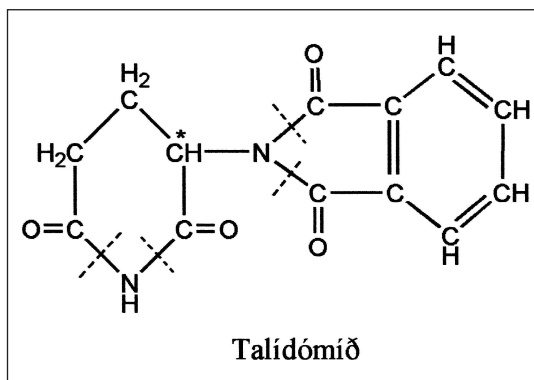
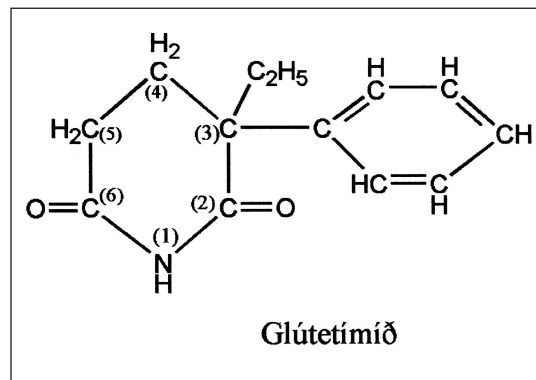
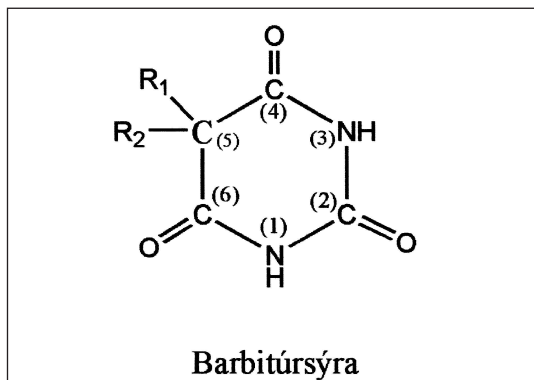
Glútarímíð er ímíð af glútararsýru; glútarímíð kemur einnig fyrir í sameind talídómíðs.

Talídómíð

(α -talímíðóglútarímíð; talímíð (hægri hluti sameindarinnar) er ímíð af tal-sýru (1,2-bensentvíkarboxilsýra)).

* Ósamhverft (handhverft) kolefnisatóm.
- - - - ímíðbindingar.

Gvanín (2-amínóhýpóksantín) er annar tveggja svokallaðra púrínbasa, sem í kjarnasýrum (DNA/RNA) er tengdur ribósa (RNA) eða deoxíribósa (DNA) og nefnist þá gvanósín ósundurgreint. Talídómíð er talið sækja í gvanósínraðir í vissum genum (sjá síðari hluta greinarinnar).



þar um bil. Síðari kaflar um rannsóknir á verkunum og verkunarháttum talídómíðs og notkun þess til lækninga munu birtast í annarri grein í næsta blaði.

Mikið hefur verið ritað um talídómíð í árána rás (ekki síst á allra síðustu árum) og þar á meðal verið ritaðar bækur. Ber þar hátt nýlega bók Trent Stephens og Rock Brynner, Dark Remedy (8). Verður oft til hennar vitnað hér á eftir.

Tilurð talídómíðs, sameindargerð og fyrsti ferill

Heimildir eru fyrir því að talídómíð hafi fyrst verið samtengt í Sviss árið 1954 (6, 9) og þá líklega af lyfjaverksmiðjunni Ciba. Ciba hafði þá í undirbúningi að markaðssetja lyfið glútetímíð á árinu 1955. Glútetímíð (Doriden®) var talið virkara lyf en talídómíð. Glútetímíð líkist allnokkuð talídómíði og raunar einnig barbitúrsýrusamböndum (samanber formúlur). Aðrar heimildir herma að snemma árs 1954 hafi talídómíð verið samtengt í lyfjaverksmiðjunni Chemie Grünenthal í þorpinu Stolberg nærri Aachen í Vestur-Þýskalandi. Þar var unnið að framleiðslu penicillíns. Er svo að skilja að talídómíð hafi orðið til við samtengingu á efnunum sem væru peptíð og gætu haft áhrif á sýkla líkt og penicillínsambönd (8). Þessi skoðun stýðst við ummæli í ritgerð Kunz, Keller og Mückter frá 1956 (10), en þeir unnu hjá Chemie Grünenthal. Sennilega verður seint skorið úr því hvort réttara er í þessu máli. Er það ekki síst vegna þess að mikið af gögnum varðandi talídómíð glataðist eða týndist, viljandi eða óviljandi, jafnvel áður en

bóta var krafist af fyrirtækinu árið 1968 (8).

Talídómíð er α -talímíðóglútarímíð og líkist nokkuð glútetímíði eins og áður er nefnt (sbr. formúlur). Í sameind talídómíðs eru fjórar ímíðbindingar, tvær í glútarímíðhluta sameindarinnar (vinstra megin) og tvær í talímíðhlutanum (hægra megin). Þá er ósamhverft (handhverft) kolefnisatóm í sameindinni (merkt með stjörnu). Talídómíð sem er á markaði er að jöfnu blanda (racemísk blanda) tveggja handhverfa (enantíómera): (+)-(R)-talídómíðs og (-)-S-talídómíðs. Bæði *in vivo* og *in vitro* á sér greiðlega stað viðsnúningur annarri handhverfunni í hina (chiral inversion), einkum í bæsnu (basísku) umhverfi og sér í lagi fyrir tilstilli albúmíns í sermi. Vísbindingar eru í þá veru að fósturskemmandi verkun talídómíðs sé bundin við S-talídómíð eða tiltekin umbrotsefni þess (11). Báðar handhverfurnar, R- og S-talídómíð, virðast hins vegar hafa svefnframkallandi verkun (12).

Ímíðbindingarnar í sameind talídómíðs eru óstöðugar og opnast með vatnsrofi (hydrolysis) við pH>6. Myndast þannig samtals ein tólf umbrotsefni. Einungis þau vatnsrofsumbrotsefni sem hafa talímíðhluta sameindarinnar heilan hafa sannast að valda fósturskemmdum (11). Kemur þetta vel heim við þá staðreynd að glútetímíð hefur aldrei verið sett í samband við talídómíðlíkar fósturskemmdir (8). Sterkar vísbindingar eru til þess að verkun talídómíðs á æðar og fóstur sé að rekja til umbrotsefnis (umbrotsefna) sem verið gæti síðara umbrotsefni slíks vatnsrofsumbrotsefnis (13).

**Mynd 1**

Myndin sýnir töflubríf (í eigu Rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði) með fjórum töflum af Softenon - forte, en í hverri töflu eru 100 mg af talídómíði. Softenon - forte var eitt af mörgum tugum sérlyfja sem innihéldu talídómíð og sett voru á markað í nær fimmtíu löndum. Á myndinni sést einnig ógreinilega firmaheitið Grünenthal.

Á töflubrífíð er enn fremur prentað (sést ekki á myndinni): „Ein neuartiges barbitursäurefreies Schlafmittel“ (og þýðing á textanum á ensku, frönsku og spænsku), en einmitt þessu var mjög haldið á loft við kynningu á talídómíði. (Ljós.: Þorkell Þorkelsson.)

Fyrstu rannsóknir með talídómíð í dýrum birtust í fyrrnefndri ritgerð starfsmanna Grünenthal (10). Þeir notuðu mýs, rottur, marsvín, kanínur og hunda við tilraunir sínar. Talídómíð hafði afar lítil bráð eiturrhrif - og reyndar einnig enga eða vafasama svefnverkun í dýrunum. Jafnvel gefið í stórum skömmtum hafði talídómíð engin áhrif á samhæfingu hreyfinga eða getu dýranna til þess að rétta sig við úr liggjandi stöðu (hvorttveggja er próf um svefn eða svæfingu) eða getu músa til þess að halda sér föstum á stöng sem snerist (svokallað „Haltereflexe“). Þeir fundu hins vegar að hreyfingar dýranna voru mun minni eftir gjöf talídómíðs en án. Þetta mátti svo ógagnrýnið túlka á þann veg að talídómíð hefði sérstaka róandi verkun án umtalsverðrar svefnverknunar (. . . „dass die Versuchstiere schon kurze Zeit nach der Applikation hinsichtlich ihrer Motilität erheblich reduziert waren, ohne dass bei höheren Dosen narotische Effekte beobachtet werden könnten“). Í ritgerðinni leggja höfundarnir áherslu á þessa sérstöðu talídómíðs og það réttlæti klínískra rannsókna á lyfinu. Það var þó einmitt hér sem þremmenningunum í Chemie Grünenthal urðu á alvarleg og örlagarík mistök. Í stað þess að standa að skipulagðri klínískri rannsókn á talídómíði dreifðu þremmenningarnir hreinlega lyfinu til lækna án þess að skipuleggja með nokkrum hætti notkun þeirra á því eða hirða um skil frá þeirra hendi (8). Einn þessara lækna var Jung (1). Lýsti hann í ritgerð róandi verkun talídómíðs á alls 300 sjúklinga. Ritgerðin er mjög gróf í sniðum og framsætning niðurstaðna einfaldlega í molum. Greinin birtist í þýsku tímariti næst á eftir grein þremmenninganna (10) og myndi nú í dag væntanlega vera kölluð „keypt grein“. Það vekur sömuleiðis athygli að Jung hafði fengið talídómíð til klínískrar notkunar í ársbyrjun 1955 og ekki aðeins í formi taflna, heldur

einnig hylkja, stautta og mixtúru. Lyfið var sem sagt komið í klínískra notkun í heilum fjórum lyfjaformum fullu ári áður en fyrsta ritgerðin um lyfhrif lyfsins birtist!

Talídómíð kom allra fyrst á markað í lyfjablöndu (meðal annars með aspiríni) síðla árs 1956. Tæpu ári síðar var það svo sett á markað í Þýskalandi sem róandi lyf með heitinu Contergan® og var þá selt án lyfseðils. Chemie Grünenthal hafði í frammi mikla áróðursherferð vegna talídómíðs. Á því var hamrað hve lítt eittrað það væri og lyfið væri ekki barbitúr-sýrusamband og verkun þess væri blíð. Talídómíð var svo markaðssett í öllum heimshlutum, eða alls í 46 löndum, með fjölda mismunandi sérlyfjaheita (sbr. mynd 1). Þegar hæst stóð gengi talídómíðs á árinu 1961 mátti segja að það „ætti“ markaðinn fyrir róandi lyf og svefnlyf í flestum löndum. Á fáum árum hafði starfsmannafjöldi hjá Chemie Grünenthal í Stolberg einnig þrefaldast (8).

Meðal furðulegustu tilburða Chemie Grünenthal var samt þegar fyrirtækið tók að senda bréf til þýskra lækna og segja að talídómíð væri besta róandi lyfið handa þunguðum konum og mæðrum með börn á brjósti. Áróðurinn var svo stíft rekinn að þungaðar konur hirtu jafnvel ekki um að nefna að þær hefðu fengið talídómíð í meðgöngu (8). Síðar kom svo sú ábending, óvíst á hverjum forsendum, að talídómíð gagnaðist vel gegn klígju í meðgöngu (6).

Í þessu sambandi er rétt að nefna að frá gamalli tíð hafði sú skoðun verið ríkjandi að lyf og fjarræn efni kæmust yfirleitt ekki yfir fylgju til fósturs. Á árunum milli 1950 og 1960 höfðu samt birst allmargar rannsóknir, og raunar einnig fyrr, sem greinilega sýndu að efni með sameindapunga minni en 1000 (sameindapungi talídómíðs er 258) gætu hæglega borist yfir fylgju frá móður til fósturs (6).

TAFLA I. Helstu fósturskemmdir eftir töku talídomíðs og birtingartími þeirra í meðgöngu (post conceptionem).

Fósturskemmdir	Birtingartími	Athugasemdir
Eyru vantar eða eru vanmótuð	20.-22. dagur	Talídomíðbörn án eyrna eða með vanmótuð eyru, en án skemmda í útlimum, eru oft með einhverfu
Truflun á starfi 6. og 7. heilatauga	20.-22. dagur (áverkunartími talídomíðs byrjar)	
Vöntun eða vanmótun á þumli	22.-27. dagur	
Selshreyfar eða vanmótun á handleggjum	24.-31. dagur	Selshreyfar eða vanmótun á hand- eða fótleggjum er mesta sérkenni talídomíðbarna
Selshreyfar eða vanmótun á fótleggjum	27.-34. dagur	
Vanmótun á eyrum og ýmsum innri líffærum með eða án útlímiskemmda	24.-34. dagur	Vanmótun eða vansköpun á hjarta, gallblöðru, skeifugörm og fleira – æðahnyklar á nefi/efri vör
Vanmótun á þumli og þörmum (anorectal stenosis)	32.-36. dagur (áverkunartíma talídomíðs lýkur)	Í þumli eru oft þriðju liðamót

Tekið eftir (19, 24).

Ef birtingartími fósturskemmda af völdum talídomíðs er miðaður við síðustu tíðir fyrir þungun er venja að bæta 14 dögum við þann fjölda daga er í töflunni greinir.

Somers (14), sem starfaði hjá því lyfjafyrirtæki í Bretlandi er hafði leyfi til þess að framleiða talídomíð þar í landi (Distaval®), rannsakaði lyfhrif talídomíðs í músum. Hann notaði lyfið í 1% karboxí-metýlsellulósa, en talídomíð er mjög torleyst í vatni og flestum öðrum leysiefnum eins og Kunz og félagar höfðu réttilega bent á (10). Somers fann eins og þeir að talídomíð hefði enga svefn-/eða svæfandi verkun („thalidomide was devoid of a narcotic action“). Í þessum tilraunum hafði talídomíð að vísu áaukandi verkun (potentiation) á verkun barbitúr-sýrusambanda og etanóls. Örvandi lyf (metamfetamín, metýlfenídat) drógu sömuleiðis úr róandi verkun talídomíðs í dýrum. Í mönnum hafði talídomíð hins vegar greinilega svefnframkallandi verkun.

Burley og samstarfsmenn hans (15) gerðu í megin-dráttum opna tilraun með 83 sjúklinga á tveimur spítölum. Sjúklingarnir fengu talídomíð (oftast 100-200 mg) á víxl við eitthvert barbitúr-sýrusamband (200 mg). Áttatíu og tveir af hundraði sjúklinganna töldu að talídomíð gæfi betri eða sambærilegan svefn við það barbitúr-sýrusamband sem hlutaðeigandi sjúklingar voru vanir að nota. Í tvíloka (double-blind) tilraun með sjúklinga valda af handahófi á lyflækninga- og skurðlækningadeildum (41 fékk lyfleysu; 25 fengu talídomíð 100 mg; 25 fengu talídomíð 200 mg) kom í ljós að minni skammtur talídomíðs stytta hvorki tíma að svefni né lengdi tíma í svefni. Stærri skammtur talídomíðs hafði hins vegar marktækt meiri verkun en minni skammturinn (16). Höfundurinn endar grein sína með þessum orðum: „The evidence available to date is therefore encouraging and arouses

hope that thalidomide may represent a significant advance in hypnotic therapy, but wider experience is needed to define precisely the addiction liability and safety margin of the drug in man” (16). En við þetta hefur í stórum dráttum settið þar eð ekki löngu síðar byrjaði að draga úr notkun talídomíðs á spítölum vegna hættu á alvarlegum taugaskemmdum (8). Segja má því að enn sé óvíst hvernig róandi verkun og svefnverkun talídomíðs sé til komin. Hitt er þó jafnvíst að við notkun á talídomíði (oftast 100-400 mg á dag) nú á dögum á allt aðrar og veigameiri ábendingar en áður var, er syfja eða höfgi algeng hjáverkun.

Svipaða sögu er að segja um uppsöluhemjandi verkun talídomíðs. Ýmislegt bendir til þess að talídomíð geti haft slíka verkun, en allt er á huldu hvernig og með hverjum hætti sú verkun er.

Taugaskemmdum eftir töku talídomíðs var fyrst lýst með vissu í Þýskalandi haustið 1959. Taugasjúkdómalæknir að nafni Ralf Voss sendi Chemie Grünenthal bréf og spurðist fyrir hvort talídomíð hefði verið sett í samband við fjöltaugabólgu með dofa og stingjum í höndum og fótum. Hann hafði séð þessi einkenni hjá sjúklingi sem tekið hafði talídomíð reglulega í hálf tveimur árum. Svárið frá Chemie Grünenthal var neitandi. Þetta var þó vafasamt þar eð margir læknar höfðu þá þegar kvartað til fyrirtækisins undan ýmsum hjáverkunum eftir talídomíð frá úttaugakerfi eða miðtaugakerfi. Vorið 1960 kynnti Voss enn þrjú tilfelli af fjöltaugabólgu í útlimum af völdum talídomíðs á fundi þýskra taugasjúkdómafræðinga. Chemie Grünenthal gerði hér eftir allt til þess að gera Voss ótrúverðugan. Þessi umræða leiddi samt til þess

að talíðómíð var bannfært á fleiri og fleiri spítölum (8).

Í Bretlandi gerðu menn svipaðar athuganir litlu síðar eins og fram kemur í bréfi til Lancet snemma árs 1961 (3). Fullerton og Kremer (17) birtu yfirlit yfir fjöltaugabólgu af völdum talíðómíðs í útlimum hjá 13 sjúklingum. Þeir fundu að truflun í skyntaugum var mun meira áberandi en í hreyfitaugum. Enn fremur var ljóst að truflun í skyntaugum gat haldist lengi þótt töku talíðómíðs væri hætt. Þessi höfundar bentu einnig á að svipaðar taugaskemmdir þekktust ekki eftir töku glútetímíðs. Því má ætla að taugaskemmdirnar tengist talíðómíðhluta sameindarinnar eins og fósturskemmandi verkun. Löngu síðar þegar farið var að nota talíðómíð í stærri skömmtum við erfiða sjúkdóma voru athuganir Fullertons og Kremers staðfestar í öllum aðalatriðum (18). Einnig var þá staðfest að einkennin byrja fyrst í fótleggjum, en síðar í handleggjum og eru tengd samanlagðri stærð gefinna skammta.

Fósturskemmdir af völdum talíðómíðs komu sennilega fyrst fyrir í stúlkubarni sem fæddist án eyrna á jóladag 1956. Foreldrarnir bjuggu í Stolberg og faðirinn vann hjá Chemie Grünenthal. Hann hafði fengið talíðómíð á vinnustað og fært barnshafandi konu sinni! Premur árum síðar lýsti þýskur læknir óheyrilega sjaldgæfri vansköpun í eins árs stúlku. Var það svokölluð tetra-phocomelia eða „selshreyfar á öllum útlimum”. Handleggir og fótleggir á stúlkunni voru svo samanskroppnir og vantaði í þeim mæli að nánast var sem hendur og fætur tengdust beint við búkinn. Enda þótt fósturskemmdir af völdum talíðómíðs reyndust vera margs konar (sjá töflu I) voru það samt skapnaðargallar af þessari gerð á einum eða fleiri útlimum (selshreyfar) eða vanmótun þeirra sem í upphafi tengdi töku talíðómíðs í meðgöngu við fósturskemmdir. Samhengið við töku talíðómíðs varð einmitt tiltölulega fljótt ljóst vegna þess hve mjög sjaldgæfar þessar fósturskemmdir að öllu jöfnu eru (8).

Þýskur barnalæknir, Widukind Lenz að nafni, sýndi fram á mjög aukna tíðni fyrrnefndra fósturskemmda á útlimum í norðanverðu Þýskalandi eftir 1955 og í þeim mæli að minnti á faraldur. Á fundi í félagi barnalækna í nóvember 1961 lagði hann fram sterk rök þess efnis að talíðómíð í meðgöngu væri orsök. Þess skal hér getið að um svipað leyti komst ástralskur læknir, McBride, að sömu niðurstöðu. Talíðómíð var svo tekið af markaði í Þýskalandi (og smám saman í nær öllum öðrum löndum), en Widukind Lenz var lagður í einelti að kalla má af Chemie Grünenthal, en það er önnur saga (8).

Snemma árs 1962 gerði Lenz (4) stutta grein fyrir fósturskemmdum á alls 215 börnum af völdum talíðómíðs. Hann benti á að talíðómíð gæti valdið fósturskemmdum ef konur tækju lyfið á 4.-8. viku meðgöngu (miðað við ystu mörk). Hann benti jafnframt á að talíðómíð ylli ekki alltaf fósturskemmdum þótt verðandi mæður tækju lyfið á þessu tímabili. Þá taldi

hann augljóst að talíðómíð ylli ekki arfgengum göllum og í engu tilfelli hefðu einungis feður, og ekki mæður, skaddaðra barna tekið lyfið. Nokkrum árum síðar gerði Lenz (19) mun fyllri grein fyrir rannsóknunum sínum sem nú tóku til samtals 869 barna með fósturskemmdir af völdum talíðómíðs. Hann lýsti allnákvæmlega helstu einkennum um fósturskaða af völdum talíðómíðs og birtingartíma þeirra í meðgöngu (tafla I). Svo virtist sem mjög litla skammta þyrfti af talíðómíði til þess að valda fósturskemmdum, ef það yfirleitt gerðist. Það studdi sterklega samhengi milli töku talíðómíðs í meðgöngu og fósturskemmda að tíðni slíkra fósturskemmda óx hratt með aukinni sölu talíðómíðs í Þýskalandi og snarminnkaði svo þegar kom fram yfir júlí árið 1962 (talíðómíð hafði verið tekið af markaði átta mánuðum áður). Tíðni fósturskemmda sem tengja mætti við töku talíðómíðs óx og ýmist ekki eða miklum mun minna í löndum þar sem talíðómíð var ekki formlega á markaði. Meðal landa sem svo háttáði um má nefna Bandaríkin og Austur-Þýskaland.

Í Bandaríkjunum kom umsókn um markaðssetningu á talíðómíði til skoðunar hjá Fæðu- og lyfjamálastofnun Bandaríkjanna (Food and Drug Administration). Þar starfaði ung kona, Frances Kelsey, læknir og sérfræðingur í lyfja- og eiturefnafræði, og var hún þá nýlega tekin til starfa. Hún vakti athygli á ýmsum gloppum í rannsóknunum á talíðómíði: Hvers vegna hafði talíðómíð svefnverkun í mönnum, en ekki dýrum? Hverjar ástæður væru til þess að mæla sérstaklega með lyfinu í meðgöngu, þar á meðal gegn klíggju? Ef talíðómíð ylli taugaskemmdum í fullorðnum, gæti það ekki einnig skaðað fóstur í móðurkviði? Meðan á þessu þófi stóð af hálfu Frances Kelsey kom Lenz fram með sínar athuganir á fósturskemmdum af völdum talíðómíðs eins og áður greinir. Umsóknin var því tekin aftur í mars 1962. Fyrirtækið sem að baki umsókninni stóð hafði engu að síður áður dreift talíðómíði meðal lækna í Bandaríkjunum. Vitað er að yfir 200 þungaðar konur fengu lyfið þannig. Fáein talíðómíðbörn, en svo nefnast börn sem talíðómíð hefur skaðað í móðurkviði, hafa því fæðst í Bandaríkjunum þrátt fyrir allt. Væntanlega eru flest talíðómíðbörn í Bandaríkjunum þó þannig til komin að mæðurnar höfðu fengið lyfið í Þýskalandi (8, 9).

Hvernig var svo ástandið hér á landi? Talíðómíð var selt í litlum mæli hér á landi (formleg skráning sérlyfja hófst fyrst árin 1964-1965) og aðallega í einu apóteki að því best verður vitað. Lyfið var einnig selt í öðru apóteki, en aðallega til eins lyflæknis (20). Lyfið var hins vegar aldrei selt í Lyfjaverslun ríkisins (21). Talíðómíðbörn hafa þó sem betur fer ekki fæðst hér á landi (22) þrátt fyrir fullyrðingar um hið gagnstæða.

Það er utan ramma þessa texta að fjalla um hörmuleg örlög talíðómíðbarna og margháttað vandamál sem þeirra biðu síðar á ævinni.

Alls er talið að milli 8000 og 12.000 talíðómíðbörn

hafi komist af barnsaldri. Þá er talið að allt að því 40.000 hefðu fengið taugaskemmdir af völdum talídomíðs áður en lyfið var tekið af markaði á árunum 1961-1963 (8). Rannsóknir á fósturskemmandi verkunum talídomíðs eru þeim annmörkum háðar að erfitt eða ógerlegt er að framkalla þær í venjulegum tilraunadýrum (23). Athyglisverðar rannsóknir hafa á síðari árum leitt í ljós að taka talídomíðs fyrst á áverkunartíma þess í meðgöngu tengist uppkomu einhverfu (tafla I) (24).

Enda þótt talídomíð væri í langflestum löndum tekið af markaði á árunum 1961-1963 eins og áður segir var það þó enn fáanlegt með ýmsum hætti (meðal annars frá Chemie Grünenthal) þegar áhugi hófst á því að nota talídomíð til lækninga á nýjan leik á árunum 1963-1964. Fyrstu fræðilegu ritgerðir um notkun talídomíðs við krabbamein og bólgusjúkdóma eru að því best verður séð frá árinu 1965 (25, 26).

Þakkarorð

Tryggvi Ásmundsson læknir og dr. Haraldur Halldórsson lífefnafræðingur lásu textann yfir og gáfu höfundu góðar ábendingar. Elín Magnúsdóttir lyfjafræðingur og Óttar Kjartansson kerfisfræðingur veittu hjálp við gerð formúla og tölvumynda. Þessum einstaklingum svo og þeim sem svöruðu persónulegum fyrirspurnum eru færðar kærar þakkir. Sérstakar þakkir færir höfundur ritara sínum, frú Jöhönnu Edwald, fyrir vinnslu handrits og vinnu við öflun heimilda.

Heimildir

1. Jung H. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Sedativum. *Arzneimittelforschung* 1956; 6: 430-2.
2. Jóhannesson P, Stefánsson H, Bjarnason Ó. Dauðsföll af völdum barbitúrýrusambanda. *Læknablaðið* 1973; 59: 133-43.
3. Burley D. Is thalidomide to blame? *BMJ* 1961; 1: 130.

4. Lenz W. Entstehung von Missbildungen durch Medikamente. *Ärztliche Mitteilungen* 1962; 47: 494.
5. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed MF. S.T.E.P.S: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther* 1999; 21: 319-30.
6. Jóhannesson P. Betragtninger omkring talidomid. *Læknablaðið* 1963; 47: 52-65.
7. Jóhannesson P (viðtal). Talídomíð olli tímamótum í rannsóknum á nýjum lyfjum. *Morgunblaðið* 1968 (30.07.).
8. Stephens T, Brynner R. *Dark Remedy. The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine.* Cambridge (Mass.): Perseus Publishing; 2001 (bls. 7-12; 14-7; 19-37; 39-59).
9. Taussig HB. The thalidomide syndrome. *Sci Am* 1962; 20: 29-35.
10. Kunz W, Keller H, Mückter H. N-Phthalyl-glutaminsäureimid. Experimentelle Untersuchungen an einem neuen synthetischen Produkt mit sedativen Eigenschaften. *Arzneimittelforschung* 1956; 6: 426-30.
11. Reist M, Carrupt P-A, Francotte E, Testa B. Chiral inversion and hydrolysis of thalidomide; Mechanisms and catalysis by bases and serum albumin, and chiral stability of teratogenic metabolites. *Chem Res Toxicol* 1998; 11: 1521-8.
12. Testa B, Trager WF. Racemates versus enantiomers in drug development: Dogmatism or pragmatism? *Chirality* 1990; 2: 129-33.
13. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1827-34.
14. Somers GF. Pharmacological properties of thalidomide (α -phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug. *Br J Pharmacol* 1960; 15: 113-6.
15. Burley DM, Dennison TC, Harrison W. Clinical experience with a new sedative drug. *Practitioner* 1959; 183: 57-61.
16. Lasagna L. Thalidomide - a new nonbarbiturate sleep-inducing drug. *J Chron Dis* 1960; 11: 627-31.
17. Fullerton PM, Kremer M. Neuropathy after intake of thalidomide (Distaval). *BMJ* 1961; II: 855-8.
18. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-5.
19. Lenz W. Epidemiology of congenital malformations. *Ann New York Acad Sci* 1965; 123: 228-36.
20. Guðmundsson ÓB (fyrirv. yfirlýfjafr.). *Munnl. upplýs.*, 2002.
21. Edwald E (fyrirv. lyfsölustjóri). *Munnl. upplýs.*, 2002.
22. Geirsson RT (prófessor dr. med., yfirlæknir Landspítala). *Bréfl. uppl.*, 2.1.2002.
23. Taussig HB. The evils of camouflage as illustrated by thalidomide. *N Engl J Med* 1963; 269: 92-4.
24. Rodier PM. The early origins of autism. *Sci Am* 2000; 282: 38-45.
25. Olson KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hosley HF. Thalidomide (N-phthaloylglutarimide) in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol* 1965; 6: 292-7.
26. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol* 1965; 6: 303-6.