



TALIDOMIDI JA EPÄMUODOSTUMAT

Ranskalainen kirurgi Ambroise Paré laati 1500-luvulla luettelon epämuodostumien syistä. Se alkoi Jumalasta ja päättyi pahalaiseen, eikä näiden välissäkään olevaa luettelon osaa olisi nykyisen ajattelutavan mukaisesti pidettävä tiukan tieteellisesti perusteltuna. Vallalla olevan käsityksen mukaan voidaan synnyneiden epämuodostumien etiologia karkeasti jakaa kahteen pääryhmään: geneettisiin ja ulkoisiin, ympäristön aiheuttamiin, teratogeenisiin tekijöihin.

Parina viime vuosikymmenenä ovat ulkoiset teratogeeniset tekijät olleet vilkkaan mielenkiinnon kohteena etenkin kokeellisen embryologian ja teratologian tutkijoiden keskuudessa. Nykyään tunnetaan suuri ja kirjava joukko erilaisia epämuodostumia aiheuttavia tekijöitä.

Kun kokeellisesti aikaansaatuja epämuodostumien aiheuttajiksi on todettu aineita, joiden käytetään lääkteinä humaanimedisiinassa, on aiheellista kysyä, olisiko näillä ja joillakin muilla vielä tuntemattomilla aineilla terato-

geeninen vaikutus myös ihmiselikköön. Yhtä runsaasti kuin on tietoja kokeellisissa tutkimuksissa todetuista lääkeaineiden teratogeenisista vaikutuksista, yhtä vähän niitä on saatu kliinisessä lääketieteessä. On väitetty, että raskauden alussa äidille annettu kortisoni olisi aiheuttanut epämuodostumia sikiöön. Samaa väitetty eräistä foolihapon antagonisteista on väitetty antimetaboliiteista ja raskauden aikaisesta insuliinioskoterapiasta. Tiedot koostuvat kuitenkin yksittäisistä tapauksista, eikä niiden perusteella voitane toistaiseksi tehdä yleispäteviä johtopäätöksiä.

Edellisen perusteella ei olekaan ihmeteltävää se mielenkiinto ja osittain asiatonkin kohu, joka on syntynyt, kun useilta eri tahoilta lähes samanaikaisesti ilmestyi tietoja siihen asti vaarattomana pidetyn lääkeaineen, talidomidin, epämuodostumia aiheuttavista ominaisuuksista.

Talidomidi, kemialliselta nimeltään α -N-falimidoglutarimidi, on kemiallisesti hydron-

...kastella niiden ilmoitusten mukaan, joita kirjallisuudesta on saatavissa.

Tiedetään, että vaikea-asteiset raajojen osien puuttumiset, erityisesti amelia ja fokomelia, ovat erittäin harvinaisia epämuodostumia. Suhteellisen lyhyen ajan kuluessa on nyt ilmestynyt joukko tutkimuksia, joissa todetaan tällaisten epämuodostumien äkillinen lisääntyminen jopa niin että on käytetty nimitystä epidemia. Ilmoituksia raajaepämuodostumien lisääntymisestä on tullut Englannista, Euroopan mantereelta, Australiasta ja Japanista. Saksassa Lenz (Lancet 1962: I: 45) ilmoittaa henkilökohtaisesti tutkineensa 52 rajoistaan pahasti epämuodostunutta lasta, joiden äitien anamneesin yhteisenä tekijänä on ollut raskauden alkupuoliskolla nautittu talidomidi. Hän päätyy arvioon, että n. 20 prosentista niistä tapauksista, joissa tätä lääkettä on käytetty raskauden alussa, on seurauksena ollut epämuodostunut sikiö. Edelleen hän päättel-

...kastella niiden ilmoitusten mukaan, joita kirjallisuudesta on saatavissa.

...kastella niiden ilmoitusten mukaan, joita kirjallisuudesta on saatavissa.

LYHENNELMÄ

Juhani Rapola:

Talidomidi ja epämuodostumat.

Duodecim 1962;78:819–21.

Ranskalainen kirurgi Ambroise Paré laati 1500-luvulla luettelon epämuodostumien syistä. Se alkoi Jumalasta ja päättyi paholaiseen, eikä näiden välissäkään olevaa luettelon osaa olisi nykyisen ajattelutavan mukaisesti pidettävä tiukan tieteellisesti perusteltuna.

Vallalla olevan käsityksen mukaan voidaan synnynnäisten epämuodostumien etiologia karkeasti jakaa kahteen pääryhmään: geneettiin ja ulkoisiin, ympäristön aiheuttamiin, teratogeenisiin tekijöihin.

Ensimmäiset julkaistut tiedot talidomidin epämuodostumia aiheuttavista vaikutuksista ilmestyivät lähes samanaikaisesti Länsi-Saksassa ja Englannissa vuoden 1961 lopulla, ja pian näiden ilmestyttyä lääketehaat näissä maissa poistivat markkinoilta talidomidia sisältävät lääkkeineet.

Talidomidin aiheuttamiksi väitetyissä sikiöiden epämuodostumissa on eräitä yhteisiä piirteitä. Näkyvimvät vauriot ovat kohdistuneet lasten raajoihin eriasteisina kehityspuutoksina täydellisestä raajojen puuttumisesta, ameliasta, vähäisempiin raajojen osien kehittymättömyyksiin. Epämuodostumat usein ovat olleet varsin pahoja, ja nämä lapset ovat yleensä kuolleet pian syntymän jälkeen.

Raajaepämuodostumiin on usein liittynyt ruoansulatuskanavan defektejä kuten atresioita. Huomionarvoista on se, että kaikki kuvatut epämuodostumat ovat syntyneet mesodermaalista alkuperää oleviin elimiin (raajojen luusto, ruoansulatuskanavan tukikudokset).

Mikäli on niin, että talidomidilla on aiheutettu sikiöön epämuodostumia, on aiheellista kysyä, eikö jollakin muullakin lääkeaineella ole samanlaisia vaikutuksia. Kysymykseen ei ole mahdollista tällä hetkellä varmasti vastata.

Talidomidi on joka tapauksessa melko karmealla tavalla antanut muistutuksen tämän hetkisen biologisen tietämyksemme rajallisuudesta ja kehotuksen noudattaa entistä huolellisempaa tarkkailua, kun otetaan käyttöön lääkeaineiksi tarkoitettuja yhdisteitä, joiden vaikutuksesta elimistön aineenvaihduntaan ei tiedetä paljoakaan, kuten asia on talidomidinkin kohdalla.

Nykyään tunnetaan lähinnä kokeellisen tutkimuksen perusteella useita epämuodostumia aiheuttavia tekijöitä, mutta se miten nämä estävät tai muuttavat normaalia kehitystä, on tällä hetkellä melkein jokaisen teratogeenin osalta tuntematonta. Asiaa ei voidakaan selvittää, ennen kuin normaalin kehityksen ja solujen erilaistumisen mekanismien ongelmat on selvitetty täydellisemmin kuin nykyään. ■



Lue koko artikkeli Duodecim-lehden verkkosivuilta.

Kimmo Porkka

Talidomidi: tragediasta tieteen avulla toivoon

”Sitten sulla on aika pitkiä arpia tässä ranteen takana molemmin puolin. Mitä ne ovat?” ”Tässä, mä olin niin pieni, kun näitä leikattiin, mutta muistaakseni niinku näitä lihaksia paranneltiin, että ne pystyy pitää jäykkänä sitä kättä ja sitten oliko tässä jotain luunpäitä muovailtu, että se ei niinkö käy kipiää jos kääntelee tästä.” (talidomidilapsen haastattelu, toimittaja Seija Aunila, Yle ”Olen erilainen nuori” -sarja, 28.11.1978; <https://yle.fi/a/20-86406>).

Talidomidin tarina on tunnetuimpia lääkekehityksen historiassa. Kollega Juhani Rapolan hienossa artikkelissa käsitellään kertomuksen ensimmäistä osaa eli sitä, miten aiemmin turvallisenä pidetty sedatiivi, pahoinvointi- ja unilääke paljastui viiveellä vakavaksi teratogeeniksi. Talidomidi oli markkinoilla useilla kauppanimillä ja sitä määrättiin erityisesti raskauden alkuvaiheen pahoinvointiin ja unettomuuteen. Lääkkeen turvallisuutta korostettiin, sillä eläinkokeissa ei havaittu toksisuutta suuriakaan annoksia käytettäessä.

Vuoden 1961 lopussa Saksassa ja Englannissa raportoitii nopeasti lisääntyneistä tapauksista, joissa vastasyntyneillä ilmeni vakavia epämuodostumia: lyhytraajaisuutta (fokomelia) tai raajojen kokonaan puuttumista (amelia) sekä ruuansulatuskanavan synnynnäisiä poikkeavuuksia. Pian huomattiin yhteys äitien talidomidinkäyttöön raskauden alkuvaiheessa, 5.–8. raskausviikolla. Arviot riskistä vaihtelivat, mutta jopa 20 % talidomidia käyttäneiden äitien lapsista saattoi kärsiä epämuodostumista, ja kohtukuolemien määrää on vaikeaa arvioida. Maailmalla talidomidilapsia on syntynyt 10 000–12 000, Suomessa 50–100.

Vaikka lääke kiellettiin lähes kaikkialla, talidomidin tarina ei päättynyt tähän. Tutkijat löysivät 1990-luvulla talidomidin voimakkaat im-

muunivastetta muokkaavat ja verisuonten uudismuodostusta (angiogeneesiä) estävät ominaisuudet. Se otettiin ensin uudelleenkäyttöön lepraan liittyvän ihotulehdusreaktion hoidossa.

Pian arveltiin, että talidomidin vaikutusmekanismi voisi olla hyödyllinen syövän hoidossa. Tämä johti kokonaan uuden lääkeryhmän, niin sanottujen immunomodulatoristen lääkkeiden (immunomodulatory drug, IMiD), kehittämiseen. Talidomidi ja sen johdokset lenalidomidi ja pomalidomidi ovat nykyisin keskeisiä taudinkulkua muokkaavia lääkkeitä erityisesti multipelin myelooman ja myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa, mutta niitä käytetään myös vaikean käänteishyljinnän ja usean autoimmuunitaudin lääkehoidossa. Uusia tarkemmin vaikuttavia ja tehokkaampia talidomidijohdoksia kehitetään yhä aktiivisesti eri käyttöaiheisiin.

Talidomidin tarina on poikkeuksellisen hyvin dokumentoitu, ja siinä esiintyy lukuisia mielenkiintoisia henkilöitä ja toimijoita. Pienen saksalaisen Chemie Grünenthal -yrityksen lääkäri Heinrich Mückter ja kemisti Wilhelm Kunz syntetisoivat, kehittivät ja toivat talidomidin markkinoille vuonna 1957 toisen maailmansodan jälkimainingeissa. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n lääketurvallisuusasiantuntija Frances Oldham Kelsey esti talidomidin hyväksynnän Yhdysvalloissa vedoten riittämättömiin turvallisuustietoihin.

Lääkärit Widukind Lenz ja William G. McBride tunnistivat yhteyden talidomidin ja synnynnäisten epämuodostumien välillä. Kirurgi Matti Sulamaa kehitti kautta maailman levinneen leikkausmenetelmän yläraajojen käytön mahdollistamiseksi. Henning Sjöström ja Robert Nilsson olivat keskeisiä henkilöitä vuosikausien mittavissa oikeusprosesseissa ja lopulta korvauksien saamisessa.

Lääkärit Bart Barlogie, Sundar Jagannath ja S. Vincent Rajkumar toivat talidomidin uudelleen käyttöön multippelin myelooman ja muiden hematologisten tilojen hoidossa. Tutkija Ben Ebertin työryhmä selvitti talidomidin teratogeenisuuden mekanismin ja lajispesifisyyden. Euroopassa, Japanissa ja muissa maissa toimivat selviytyjien yhdistykset ovat olleet keskeisiä yhteiskunnallisen muistin ja lääketurvallisuuden ylläpitäjiä ja kehittäjiä.

Lukumattomia lääkkeitä on hylätty varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa, kun tavoiteltu vaikutus on puuttunut tai on ilmennyt haittavaikutuksia. Talidomidin tarina on osoitus siitä, että näille hylätyille lääkkeille voi löytyä käyttöä eri sairauksien tai myös itse testatun hoidossa, jos potilaat vain valitaan oikein. Tämä on yksilöllistetyn hoidon keskeinen periaate. Meidän tulisi-kin löytää järjestelmällisiä ja tehokkaita tapoja seuloa myös tätä epäonnistuneiden lääkkeiden valtaisa arkkua, josta hyvin todennäköisesti löytyisi tehokkaita ja turvallisia lääkkeitä, kunhan potilaat ja taustatekijät otettaisiin huomioon. Kuten kollega Rapola summeerasi jo vuonna 1962: ”Kenties talidomidi tässä mie-

lessä vakavan tutkimustyön tekijöiden käsissä tulee enemmän hyödyttämään ihmiskuntaa kuin se tähän mennessä on vahingoittanut.” ■



KIMMO PORKKA, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS Syöpäkeskus

KIRJALLISUUTTA

1. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;279:45–6.
2. Speirs AL. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;279:303–5.
3. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;278:1358.
4. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105:140–56.
5. Sjöström H, Nilsson R. Thalidomide and the power of the drug companies. Penguin Books Ltd, Harmondsworth 1972.
6. Singhal S, Mehta J, Desikan R, ym. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565–71.
7. Donovan KA, An J, Nowak RP, ym. Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome. *Elife* 2018;7:e38430.
8. Valajärvi R (toim.). Veitsellä ja sydämellä: kirurgin muistelmia – Matti Sulamaa. Weilin + Göös, Helsinki 1971.
9. Sariola HV. Talidomidikatastrofi levisi Suomeen 60 vuotta sitten. Helsingin yliopiston ”Viikon juttu” -blogisarja, julkaistu 10.2.2019. <https://blogs.helsinki.fi/med-viikonjuttu/2019/02/10/talidomidikatastrofi-levisi-suomeen-60-vuotta-sitten/>
10. Saano V. Talidomidin uusi tuleminen. *Duodecim* 1996;112:623.



**Sujuvaa suomea,
tutkittua tietoa
140 vuotta**

AIKAKAUSKIRJA DUODECIM