

HELI MALM

LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
HYKS, Teratologinen tietopalvelu

ANNUKKA RITVANEN

LL, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Terveystieteiden tutkimuskeskus, epämuodostumarekisteri

TALIDOMIDI eilen ja tänään

Talidomidin arvioidaan aiheuttaneen 1950–60-lukujen vaihteessa lukuisia sikiövaurioon liittyviä keskenmenoja sekä 8 000 lapselle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia. Talidomidin käyttöön liittyvistä riskinhallintatoimenpiteistä huolimatta talidomidin aiheuttamia sikiövaurioita esiintyy joissain maissa edelleen.

Talidomidi kehitettiin alun perin kouristuksia estäväksi lääkkeeksi, mutta se osoittautui tähän tarkoitukseen soveltumattomaksi. Lääkkeellä todettiin kuitenkin olevan sedatiivista vaikutusta ja barbituraatteihin verrattuna huomattavasti parempi turvallisuusprofiili: yliannostus ei aiheuttanut vaaraa vaan pelkästään pidensi unta.

Talidomidi patentoitiin vuonna 1954. Se hyväksyttiin käyttöön Saksassa vuonna 1957 (Contergan) ja seuraavien kahden vuoden aikana lähes 50 maassa (**taulukko 1**). Lääkettä markkinoitiin rauhoittavaksi ja unilääkkeeksi sekä avuksi alkuraskauden aikaiseen pahoinvointiin. Talidomidia käytettiin myös yhdistelmävalmisteissa esimerkiksi astmalääkkeiden (Asmaval) ja verenpainelääkkeiden kanssa (Tensival).

Taulukko 1. Talidomidin historiaa.

- Syntetisoitiin Länsi-Saksassa v. 1954 (Chemie Grünenthal).
- Ensimmäisenä myyntiin Länsi-Saksassa v. 1957, käsikauppalääke (Contegran).
- Vuosina 1958–59 talidomidivalmisteita myyntiin lähes 50 maassa.
- Suomessa talidomidivalmisteita oli myynnissä v. 1959–61.
- Vuosina 1959–60 yksittäisiä raajapuutostapauksia oli esillä pediatrikokouksessa Länsi-Saksassa – syytä arveltiin geneettiseksi, eikä yhteyttä talidomidiin vielä epäilty.
- Syyskuussa 1961 kuvattiin saksalaisessa lääketieteellisessä lehdessä 13 lasta, joista yhdeksällä oli osittainen tai täydellinen raajapuutos ja lisäksi erityyppisiä muita epämuodostumia (Wiedemann).
- Marraskuussa 1961 saksalainen pediatri Widukind Lenz otti yhteyttä valmistajaan.
- Joulukuussa 1961 Lancetissa julkaistiin australialaisen obstetrikon William Griffith McBriden kirje, jossa epäiltiin useiden, hyvin poikkeavien raajapuutostapausten yhteyttä talidomidiin.
- Samanaikaisesti saksalaisessa lääketieteellisessä lehdessä raportoitiin useita kymmeniä tapauksia (Lenz). Muista maista varmistettiin samanlaisia tapauksia.
- Lääke vedettiin pois markkinoilta joulukuussa 1961, useassa maassa vasta v. 1962 (Argentiina, Brasilia, Irlanti, Italia, Itävalta, Espanja, Taiwan, Kanada, Japani)



Vaatimukset lääkkeen turvallisuuden osoittamisesta ennen myyntiluvan myöntämistä kasvoivat talidomidikatastrofin myötä.

1950-luvulla lääkkeitä edellytettiin ennen myyntiluvan myöntämistä vain eläinkokeita, jotka kuvasivat pääosin yleistä toksisuutta. Sikiön kehitystä koskevia kokeita ei vaadittu. Vallalla oli edelleen käsitys, että istukka suojaisi sikiötä, vaikka jo 1940-luvulla oli havaittu vihurirokkoviruksen ja folaattiagonisti aminopteriinin sikiövaikutukset. 1960-luvun alun talidomidikatastrofi tulikin täydellisenä yllätyksenä. Ennen kuin tilanteeseen osattiin reagoida, talidomidi ehti aiheuttaa sikiövaurioita tuhansille lapsille eri puolella maailmaa. USA:ssa lääke ei ehtinyt saada myyntilupaa, koska sen käyttöön liittyvä perifeerisen neuropatian vaara oli siellä pitkään selvityksen alla.

Vaatimukset lääkkeen turvallisuuden osoittamisesta ennen myyntiluvan myöntämistä kasvoivat talidomidikatastrofin myötä. Teratogeenisuutta koskevat ei-kliiniset tutkimukset tulivat edellytykseksi myyntiluvan saami-

selle, ja testaus vaadittiin tehtäväksi vähintään kahdella eläinlajilla, joista toinen on jyrssiä.

Talidomidi voi aiheuttaa monenlaisia sikiövaurioita

Väestötasolla merkittäviä epämuodostumia esiintyy noin 3–4 %:lla syntyneistä lapsista. Talidomidi aiheutti vaurioita ainakin puolelle niistä sikiöistä, jotka olivat altistuneet herkässä kehitysvaiheessa 3.–8. sikiöviikon aikana. Tällöin vaurion syntymiseen riittää kerta-altistus.

Tavallisin talidomidin aiheuttama synnynnäinen epämuodostuma on yläraajojen osittainen (fokomelia) tai täydellinen (amelia) puutos, joka on molemminpuolinen mutta vaikeusasteeltaan usein asymmetrinen. Muita tyypillisiä epämuodostumia ovat ulkokorvan osittainen tai täydellinen puutos sekä monentyyppiset sisäelinten epämuodostumat. Talidomidiin on liitetty myös aivohermo-

tumakevaurioita ja Möbiuksen oireyhtymä, johon liittyy muun muassa kasvohermojen halvaus. Lähes mikä tahansa elinvaurio on mahdollinen.

Talidomidille altistuneista vastasyntyneistä 40 % kuoli lähinnä vaikeiden sisäelineläimämuodostumien vuoksi. Myös sikiövaurioiden aiheuttamien keskenmenojen määrä arvioidaan suureksi.

Molemminpuolinen raajapuutos on hyvin harvinaista. Siksi loppuvuodesta 1961 Saksassa ja Australiassa ilmaantuneet muutamat kymmenet tapaukset aiheuttivat epäilyn syy-yhteydestä talidomidiin. Tämän seurauksena lääke vedettiin pois myynnistä.

Talidomidi ei aiheuta sikiövaurioita jrsijöille, mutta kanin ja kädellisten sikiöiden on osoitettu olevan sille herkkiä. On epäselvää, missä määrin itse kanta-aine tai sen mahdolliset metaboliitit ovat teratogeenisiä. Talidomidi on raseeminen glutamiinihappo-analogi. Se koostuu R- ja S-enantiomeereista, joiden välillä tapahtuu jatkuvaa edestakaista muuntumista fysiologisissa olosuhteissa. Lääkkeen sedatiivinen vaikutus liittyy R-enantiomeeriin, kun taas S-enantiomeeri vaikuttaa estävästi tulehduksellisiin sytokiineihin ja syklo-oksigenaasi-2-entsyymiin sekä angiogeneesiä ja ohjattua solu-kuolemaa säätelevien geenien toimintaan. Teratogeenisin taustalla on todennäköisesti angiogeneesin esto ja oksidatiivinen stressi.

Suomessa talidomidia sai myös ilman reseptiä

Talidomidi oli Suomessa myynnissä reseptilääkkeenä (kauppanimillä Softenon, Noctosediv, Noctimid) syksystä 1959 lähtien vuoden 1961 joulukuuhun saakka. Vuonna 1961 Suomessa myytiin talidomidia sisältävää yhdistelmävalmistetta (Poly-Gripan) käsikauppalääkkeenä. Talidomidia käytettiin myös sairaaloissa, ja lisäksi lääketehdas jakoi lääkenäytteitä lääkäreille.

Suomessa arvioidaan syntyneen 50 lasta, joilla oli talidomidin aiheuttamia sikiövaurioita. Talidomidivaurioon sopivia raajapuutoksia todettiin tuolloin yli 20 lapsella. Näistä kymmenkunta sai lääkevalmistajalta korvauksia; muilla ei pystytty osoittamaan yhteyttä talidomidialtistukseen. Vastaavia epämuodostumia esiintyy myös ilman

talidomidialtistusta joko yksittäisinä rakennepoikkeavuuksina tai osana harvinaisia, usein perinnöllisiä oireyhtymiä. Korvausten perusteeksi onkin yleensä edellytetty dokumentaatiota talidomidialtistuksesta.

Seurantarekisterit ja teratologiset tietopalvelut

Talidomidikatastrofin jälkeen lääkehaittojen seuranta tehostui, kun perustettiin haittavaikutus- ja epämuodostumarekistereitä. Suomessa lääkkeiden haittavaikutusrekisteri perustettiin vuonna 1966. Nykyisin Fimean ylläpitämään rekisteriin ilmoitetaan yksittäisten lääkkeiden käyttöön liittyneet todetut tai epäillyt haittavaikutukset, joihin sisältyvät myös todetut sikiöhaitat. Kansallisten viranomaisten rekisterien lisäksi lääkkeiden haittavaikutustietoja kerätään Euroopan lääkevirasto EMAn (European Medicines Agency) ja WHO:n ylläpitämiin haittavaikutusrekistereihin.

Suomen epämuodostumarekisteri perustettiin vuonna 1962. Nykyisin Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen ylläpitämä rekisteri kerää valtakunnallisesti tiedot elävinä ja kuolleina syntyneiden lasten merkittävistä epämuodostumista sekä raskaudenkeskeytykseen johtaneista sikiöepämuodostumista. Epämuodostumarekisteri toimittaa tilastotietoja epämuodostumien seurantaan varten kansainvälisille epämuodostumajärjestöille EUROCATille (European Surveillance of Congenital Anomalies) ja ICBDSR:ille (International Clearinghouse for Birth Defects). Kaikista näistä rekistereistä voi nousta esiin signaaleja, joita tarvittaessa voidaan arvioida epidemiologisten tutkimusten avulla.

Sikiöhaittojen seuraamista, tiedon keräämistä ja tutkimusta varten on 1990-luvulta alkaen perustettu teratologisia tietopalveluita eri puolelle Eurooppaa (European Network of Teratology Information Services, ENTIS) ja Pohjois-Amerikkaa (Organization of Teratology Information Specialists, OTIS). Myyntiluvan haltijat ovat myös velvollisia keräämään tietoa raskaudenaikaisesta altistumisesta lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Fimean, THL:n ja Kelan yhteinen Lääkehoito ja raskaus -hanke aloitettiin vuonna 2001. Hankkeessa on yhdistetty rekisteritietoja THL:n syntymä-, raskauden-

Talidomidikatastrofin jälkeen lääkehaittojen seuranta tehostui, kun perustettiin haittavaikutus- ja epämuodostumarekistereitä.

keskeytys- ja epämuodostumarekistereistä sekä Kelan lääkekorvausrekisteristä ja erityiskorvaus oikeusrekisteristä. Hankkeen avulla kerätään tärkeää tietoa lääkkeiden raskaudenaikaisesta käytöstä ja sen vaikutuksista vastasyntyneiden terveyteen ja epämuodostumien esiintyvyyteen. Tietokantaa on koottu vuodesta 1996 alkaen, ja se on erinomainen tietolähde tutkijoille.

Talidomidin uusi tuleminen

Talidomidi tehoaa moniin vakaviin sairauksiin, ja lääketurvallisuusvalvonnan kiristyminen mahdollisti sen uuden tulemisen markkinoille. Lääkkeen anti-inflammatoriset ja immuunivastetta muokkaavat vaikutukset sekä angiogeneesin esto pyritään hyödyntämään sairauksien hoidossa. Paradoksaalisesti lääkkeen alkuperäinen käyttötarkoitus sedaatio on kääntynyt haitaksi.

Talidomidi sai myyntiluvan USA:ssa vuonna 1998 ja Suomessa uudestaan vuonna 2008. Suomessa käyttö-

aiheena on multippeli myelooma, jonka ilmaantuvuus painottuu yli 50-vuotiaisiin. Jo 2000-luvun alussa talidomidia käytettiin Suomessa laitospotilailla erityisluvulla multippelin myelooman ja diskoidin lupuksen hoitoon ilman erityistä seuranta.

Vuonna 2013 talidomidin ostosta myönnettiin sairausvakuutuskorvausta 115 henkilölle. Vuonna 2014 korvauksen saajia oli 75. Talidomidia on lisäksi käytetty muun muassa lepran ja lupuksen iho-oireiden, hyljintäreaktioiden, muulle hoidolle resistentin Crohnin taudin sekä Kaposin sarkooman ja AIDSin loppuvaiheen hoitoon.

Suomessa myyntiluvan saaneet uudet talidomidianaalogit ovat osoittautuneet talidomidin lailla teratogeeniksi, lenalidomidi (Revlimid) kädellisillä ja pomalidomidi (Imnovid) kaneilla. Lenalidomidin käytöstä sairausvakuutuskorvauksia sai Suomessa vuonna 2014 yhteensä 488 henkilöä, pomalidomin käytöstä ei kukaan.

Taulukko 2. Valmistajan raskaudenehkäisyohjelman keskeiset periaatteet.

Elleivät kaikki valmistajan raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty, talidomidi on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi.

Lääkärin on varmistettava, että nainen ymmärtää talidomidin aiheuttaman sikiöriskin ja että nainen ymmärtää raskaudenehkäisyohjelman vaiheet ja noudattaa niitä.

Naisen, joka voi tulla raskaaksi, on

- käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen talidomidihoidon aloitusta, hoidon aikana ja 4 viikkoa hoidon jälkeen
- käytävä raskaustestissä 4 viikkoa ennen talidomidihoidon aloitusta, 4 viikon välein hoidon aikana ja 4 viikkoa hoidon jälkeen.

Talidomidia käyttävän miehen on käytettävä kondomia, ellei partnerilla ole luotettavaa ehkäisyä.

Käytön rajoitukset ja raskauden ehkäisyohjelma

Talidomidin käyttöön liittyy tarkka ja monivaiheinen raskauden ehkäisyohjelma, jossa fertiili-ikäisillä naisilla talidomidin käytön edellytyksenä ovat luotettavan ehkäisyn käyttö ja säännölliset raskaustestit (**taulukko 2**). Koska talidomidi erittyy siemennesteeseen, talidomidia käyttävältä mieheltä edellytetään kondomin käyttöä, jos partneri voi tulla raskaaksi.

Pohjois-Amerikassa otettiin käyttöön vuonna 1998 myyntiluvan myöntämisen yhteydessä riskinhallintaohjelma S.T.E.P.S. (nykyisin REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategy). Tämä ohjelma edellyttää, että talidomidilla lääkittävät fertiilit naiset käyttävät kahta luotettavaa ehkäisymenetelmää. Riskinhallinta-ohjelman aikana on toistaiseksi raportoitu yksittäisiä hoidon aikana todettuja raskauksia. Suomessa ei ole ilmoitettu talidomidin raskaudenaikaisista altistuksista 1960-luvun katastrofin eikä vuoden 2008 myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Talidomidi aiheuttaa edelleen sikiövaurioita

Riskinhallintatoimenpiteet eivät ole kattavassa käytössä kaikkialla maailmassa. Etelä-Amerikassa talidomidia on valmistettu myös laittomasti ja myyty ilman reseptiä.

Talidomidia käytetään lepran iho-oireiden hoitoon muun muassa Brasiliassa, jossa vuoden 1965 jälkeen on havaittu useita kymmeniä talidomidin vaurioittamia lapsia. Heistä kolme on syntynyt vuoden 2004 jälkeen. Osassa tapauksista äiti oli käyttänyt isälle määrättyä talidomidilääkitystä tietämättä raskaudestaan tai lääkkeen aiheuttamista sikiövaaroista. Lukutaidottomuus on Brasilian maaseudulla yleistä, eikä lääkärin tai apteekin tarjoama tieto välttämättä välity käyttäjälle.

Talidomidin uusi tuleminen ja sen johdosten lisääntyvä käyttö vaatii tarkkaa seuranta. Lääkärin, muun terveydenhuollon ja lääkkeen käyttäjän on tiedostettava kyseisiin lääkkeisiin liittyvät sikiöriskit. ■

Kirjallisuutta

Dally A. *Thalidomide: was the tragedy preventable?* *Lancet* 1998; 351: 1197–9.

Franks EM, ym. *Thalidomide.* *Lancet* 2004; 363: 1802–11.

Joki T, Väänänen I. *Talidomidi ja epämuodostumat. Selostus kahdesta tapauksesta.* *Duodecim* 1962; 78: 822–7.

Schuler-Faccini L, ym. *New cases of thalidomide embryopathy in Brazil.* *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 671–2.

Smithells RW, Newman CG. *Recognition of thalidomide defects.* *J Med Genet* 1992; 29: 716–23.

