

TALIDOMIDSKA TRAGEDIJA – LEKCIJA IZ PROŠLOSTI**THALIDOMIDE TRAGEDY – LESSON LEARNED IN THE PAST***Irena Mandić, Dušanka Krajinović*

FARMACEUTSKI FAKULTET, BEOGRAD

Sažetak: Talidomidska tragedija, sa preko 10 000 novorođenčadi sa oštećenim ekstremitetima širom sveta, predstavlja jednu od najvećih katastrofa u istoriji industrije lekova. Iako je od početaka ove priče prošlo gotovo pola veka i dalje stoji pitanje da li je i kako, bilo moguće sprečiti katastrofu? Uporednom analizom okolnosti pod kojima se tragedija dešavala u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Zapadnoj Nemačkoj u ovom radu je pokušano da se utvrdi da li su poštovani etički principi tokom uvođenja ovog leka u terapiju i koliko su zakonski propisi u oblasti registracije lekova doprineli da se u SAD rodi 17 dece sa anomalijama, naspram 4.000 dece u Zapadnoj Nemačkoj.

Prema zakonu o lekovima u Zapadnoj Nemačkoj, procesi licenciranja, registracije i pojavljivanja leka na tržištu, bili su u nadležnosti Državnog zdravstvenog zavoda. Ipak, eventualno povlačenje leka sa tržišta niko nije mogao narediti. Pedijatar dr. Widukind Lenz je prvi ukazao na povezanost upotrebe talidomida kod trudnica i pojave malformacije na fetusima. Zbog manjkavosti u zakonskoj regulativi, Contergan® (talidomid) je tek posle dugo vremena povučen iz terapije, a dr. Lenz je degradiran i kao stručnjak i kao čovek. Ishod sudskog procesa protiv farmaceutske kompanije bio je osnivanje fondacije za decu oštećenu talidomidom.

U SAD-u su i zakon i Agencija za hranu i lekove (FDA) stajali uz dr. Frances Kelsey, koja je sprečila registraciju talidomida bez izvršenih kliničkih ispitivanja.

Uporednom analizom talidomidskih priča u ove dve zemlje može se zaključiti da su pri uvođenju novog leka u terapiju, pored poštovanja strogih zakonskih propisa, neophodni savest i odgovornost pojedinaca u institucijama koje u tom procesu učestvuju ali i samih farmaceutskih kompanija koje lekove registruju.

Ključne reči: talidomid, etika, dr. Widukind Lenz, dr. Frances Kelsey

Summary: Thalidomide disaster was one of the biggest disasters in pharmaceutical industry. Since mid fifties of the twentieth century, more than 10.000 children have been born with stunted arms and legs, and damaged internal organs. Today, many questions still stand: Was the tragedy preventable? What were the main reasons for birthing more than 4.000 thalidomide children in West Germany, and 17 in United States? We tried to answer these questions, by comparing thalidomide stories in West Germany and United States.

In West Germany, law regulations were very flexible. Federal Health Office registered new drugs, but had no authority to withdraw a drug that was approved dangerous on the market. Analyzing the stories he heard from his patients and colleagues, pediatrician dr. Widukind Lenz realized that Contergan® (brand name for thalidomide) was responsible for birth defects. Pharmaceutical company, Chemie Grünenthal developed thalidomide, but refused to withdraw drug from the market. It took years, until the trial started. Dr. Lenz was dismissed from trial, as biased. As a result of two years long trial, company and federal government established the fund for children injured by Contergan®.

In United States, pharmacologist dr. Frances Kelsey had been employed in Food and Drug Administration (FDA). She was the one who received a new drug application for thalidomide. Realized that application was incomplete, she refused to approve application. Unlike dr. Lenz, law regulations and FDA stood behind her. Thalidomide has never been approved in United States, and Dr. Kelsey was promoted. She was also awarded for preventing thalidomide to reach the market.

By comparing these stories, we realize how are important ethics and regulations in approving new drugs and their withdrawing.

Key words: thalidomide, ethics, dr. Widukind Lenz, dr. Frances Kelsey

UVOD

Krajem pedesetih godina prošlog veka, svet je potresla jedna od najvećih tragedija vezanih za proizvodnju farmaceutske industrije. Isprva, uzročnik je bio nepoznat, ali danas se zna da je za rođenje gotovo 10.000 dece sa zakržljanim ekstremitetima, oštećenim stopalima i šakama i oštećenim unutrašnjim organima, bila odgovorna supstanca α -N-ftalimidoglutarimid, poznatija kao talidomid.

Danas, pola veka kasnije, još uvek se nameće pitanje, da li je tragedija mogla biti sprečena i kako? Cilj ovog rada je da se utvrdi da li su poštovani etički principi tokom puštanja leka na tržište, sudskog procesa vođenog protiv kompanije koja je lek prva proizvela i da li su materijalni interesi moćnih pojedinaca stavljeni ispred vrednosti života nedužnih novorođenčadi? I možda najvažnije od svih pitanja- da li je ova tragedija poslužila za nauku "etičnosti" farmaceutskim kompanijama, ili je pak bila samo još jedna u nizu afera koje su, uprkos velikom publicitetu i istorijskom značaju koji su dobile, ipak zataškane ogromnim novčanim sredstvima i tobožnjom brigom za unakaženu decu? Zašto je u Sjedinjenim Američkim Državama rođeno samo 17 dece sa anomalijama, naspram 4.000 dece u Zapadnoj Nemačkoj? Kolika je odgovornost u ovom slučaju ležala na državnim institucijama Zapadne Nemačke?

Priča o talidomidu počinje 1953. god, kada je švajcarska firma Ciba sintetisala ovo jedinjenje ali ga je ubrzo odbacila, pošto tokom pretkliničkih ispitivanja nije pokazivalo farmakološko dejstvo na životinje. Naredne godine, farmaceutska kompanija iz Zapadne Nemačke Hemi Grunental (Chemie Grünenthal), započinje rad na talidomidu, a za sintezu je posebno zadužen farmaceut William Kunz [1,2].

Istovremeno lek je dospelo na klinike, radi kliničkih ispitivanja. Pod zaštićenim imenom Contergan[®], preparat je 1.oktobra 1957. god. pušten na tržište, a registrovan je kao "potpuno netoksičan" i "potpuno bezbedan lek", koji se koristi u terapiji insomnije, uznemirenosti i jutarnje mučnine u ranom stadijumu trudnoće. Pristupačna cena i mogućnost kupovine bez recepta, u samom startu su ovaj lek učinile dostupnim velikom broju ljudi [1]. Dodatna prednost, bila je terapijska širina talidomida. Naime, ni pojedinačna terapijska doza od 4 g nije pokazivala toksično dejstvo, nasuprot tada korišćenim sedativima čija je pojedinačna doza iznosila 50 – 100 mg [3]. Kada se uzme u obzir da su sedativi najčešće korišćeno sredstvo pri izvršavanju suicida, te da je za njihovu redovnu upotrebu neophodna velika

opreznost, jasno je zašto se baš Contergan[®] nametnuo kao odlično rešenje.

Izlazak na tržište Contergan[®]-a praćen je i odličnom marketinškom kampanjom, čiji je fokus bio na izjavama ljudi koji su, koristeći lek, uočili da zapadaju u ugodan san. Tako su reklame za lek pokazivale idilične slike prirode, kao nagoveštaj da bi Contergan[®] mogao ponuditi bezbolan i ugodan odmor od stresnog poslovnog života [3]. Osim toga, kompanija je tvrdila da su gravidne žene i žene u periodu laktacije, umorne i neispavane, te im je zbog toga potreban dobar lek, koji će ih smiriti, bez da naškodi njima ili deci. Ove tvrdnje nisu bile bazirane na dokazima pošto ispitivanja na trudnicama i porodiljama nisu ni izvršena [1].

Kolika je bila uspešnost reklamnih kampanja za ovaj proizvod može se ilustrovati kroz nekoliko podataka. Od dospeća na tržište do kraja prve godine, Grunental je mesečno prodavao 90.000 pakovanja leka [1], a do 1960. godine, Contergan[®] je postao najbolje prodavan sedativ u Zapadnoj Nemačkoj, sa ostvarenih 12.4 miliona maraka profita. Procenjuje se da ga je u ovoj zemlji redovno koristilo čak 700.000 ljudi, a roditelji su ga davali i svojoj hiperaktivnoj deci. Talidomidu je tako pripisan epitet "bejbisiter Zapadne Nemačke". [3] Munjevitom uspehu doprinela je činjenica da je lek registrovan u čak 46 zemalja.

Međutim, već 1959. god. lekari u Zapadnoj Nemačkoj su se suočili sa naglim porastom broja dece rođene sa anomalijama udova, duge kosti između ramena i šake ili između kuka i stopala ili nisu postojale ili su bile nedovoljno razvijene [3]. Osim vidljivih fizičkih anomalija (patrljci umesto razvijenih ruku i nogu) u novorođenčadi se uočavalo i oštećenje pojedinih unutrašnjih organa.

1. Razvoj teratologije

Istorijski podaci govore da su još drevni narodi, poput Kartaginjana, zabranjivali upotrebu alkohola tokom prve bračne noći, da ne bi štetno delovao na začecje. Međutim, sve do dvadesetog veka školska medicina je bila na stanovištu da je placenta nepropusna, a tvrdnje da je placenta propusna za lekove, alkohol i druge štetne materije odbacivane su kao magijske i nerealne. Osim toga, bilo je to viktorijsko doba koje je ženu, pa samim tim i moć njenih reproduktivnih organa stavljalno na pijedestal, a materica je postala "savršene opna" koja potpuno štiti fetus. Zbog ovakvog stanovišta, testovi koje je bilo neophodno izvesti pre puštanja leka na tržište, nisu se sprovodili na gravidnim životinjama, niti se smatralo potrebnim da se proveru eventualni teratogeni potencijal, odnosno, potencijalna sposobnost

leka da štetno deluje na fetus. Dodatno obrazloženje je bilo da se testovi na gravidnim životinjama, ne mogu uvek uzimati kao referentni, zbog velike razlike u građi životinjske i humane placentе, kao i zbog velikog variranja među samim životinjskim vrstama. Zato je bilo vrlo teško, čak gotovo nemoguće, napraviti sigurne univerzalne testove, kojima bi se rezultati dobijeni za životinje mogli uspešno primeniti na ljude [4].

Pojedini stručnjaci pokušavali su, bezuspešno, da ukažu na propusnost placentе. Nažalost, svetu je očigledno morao da se "dogodi" jedan talidomid da bi se konačno shvatilo da materica nije savršena barijera.

Generalno, malformacije na fetusima, kroz istoriju, nisu izazivale neku veću pažnju. Tako je recimo, u 19. veku, zbog velike stope smrtnosti porodilja, bilo najvažnije pri porođajima spasiti majku. Izveštaji viktorijanskih lekara retko su, ili gotovo nikada, naglašavali da li je dete preživelo. O deformisanim fetusima pričalo se samo u slučajevima kada su anomalije bile vrlo izražene i do tada nevidene. Ova frapantna situacija popravila se vremenom, do 1930. godine, do kada je broj smrtnih slučajeva na porođajima znatno opao. Ujedno, kontrola rađanja se širila, a porodice smanjivale, pa se više pažnje moglo posvetiti fetusima. Ipak, u slučajevima kada su se radala deformisana deca, nije se dublje zalazilo u stvarne razloge deformiteta, već su se kao glavni uzroci opisivali: nasleđe, virus rubele i dijabetes, a u mongoliodne novorođenčadi, starosno doba majke. Često se kao primedba lekara, jednostavno stavljalo da je "uzrok deformiteta nepoznat". Čak se i sama teratologija, kao nauka, iako je svoje korene dobila početkom 19. veka, nije do 1930-ih godina ozbiljnije bavila ispitivanjima abnormalnosti na sisarima [4].

Kada sve ove činjenice uzmemo u razmatranje i sagledamo razvoj teratologije, postaje jasno koliko je bilo teško, naučno objasniti uzrok zbog koga je krajem pedesetih godina prošlog veka naglo porastao broj novorođenčadi sa abnormalnostima.

Za otkrivanje talidomida, kao agensa odgovornog za pojavu deformiteta u novorođenčadi, najviše zasluga pripada dvema osobama: doktoru Widukind Lenz-u u Zapadnoj Nemačkoj, koji je prvi i povezo ovaj sedativ sa fokomelijom, i farmakologu Frances Kelsey iz Agencije za hranu i lekove (FDA- Food And Drug Administration) u Sjedinjenim Američkim Državama. Oba ova stručnjaka prošla su trnovit put i podneli ogromne žrtve, kako lične tako i profesionalne da bi dokazali ispravnost svojih stavova u vezi sa talidomidom.

2. Uvođenje Contergana® u farmakoterapiju u Zapadnoj Nemačkoj

Uprkos popularnosti koju je Contergan® uživao u Zapadnoj Nemačkoj i tvrdnjama Grunentala da se uzimanjem leka tone u ugodan san, krajem pedesetih i početkom šezdesetih godina prošlog veka pojavile su se prve sumnje u njegovu bezbednost. Tada su dvojica lekara – specijalista dr. Ralph Voss i dr. Horst Frenkel od svojih pacijenata čuli uznemiravajuće primedbe, koje su prijavili kompaniji. Ovi su naime tvrdili da, kad uzimaju Contergan® imaju osećaj da su im ruke i noge "otišle na spavanje" i da osećaj ne prestaje, čak i kada prekinu sa upotrebom leka. Kompanija na primedbe o pojavi perifernog neuritisa nije odreagovala [4].

2.1. Aktivnosti dr. Williama Mc Bride-a u Australiji

Doktor William McBride, ginekolog-akušer je u Australiji juna meseca 1961. god. porodio tri žene koje su koristile Distaval®, kako se za australijsko i britansko tržište zvao preparat talidomida. Novorođenčad su na svet došla sa deformitetima, a dr. McBride bio je sasvim siguran da je uzrok upotreba talidomida pa je svoja zapažanja dostavio britanskom proizvođaču leka i uglednom britanskom časopisu "The Lancet". Iako je započeo eksperimente na miševima i zamorcima, kod ovih životinja se nisu javili isti efekti kao kod ljudi, a osim toga, 23 žene koje su koristile talidomid, rodile su zdravu decu. Britanski proizvođač DCBAL (Distillers Company Biochemicals Ltd.) doktorove tvrdnje je proglasio neosnovanim, a "Lancet" je odbio da publikuje zapažanja ovog stručnjaka. Ipak, dr. Mc Bride je nastavio svoja istraživanja i posle susreta sa još nekim slučajevima novorođenčadi sa anomalijama, u novembru mesecu 1961. godine, uspeo da ubedi čelne ljude kompanije DCBAL da ga saslušaju [1]. Sa britanskog tržišta kompanija je povukla lek početkom decembra, što je časopis "The Lancet" propratio tekstem, u broju od 2. decembra, a dve nedelje kasnije, isti časopis objavljuje i pismo u kome dr. McBride tvrdi da nasuprot uobičajenih 1-5% verovatnoće da žena rodi dete sa deformitetima, ove šanse rastu na čak 20%, ako se upotrebljava talidomid, kao antiemetik ili sedativ [5,6].

Sa druge strane okeana, u Zapadnoj Nemačkoj, dr. Widukind Lenz, pedijatar, se u svojstvu zaposlenog u Odseku za pedijatriju, pri Univerzitetu u Hamburgu (University of Hamburg's Department of Paediatrics), još 1959. godine susreo sa naglim porastom broja poremećaja na rođenju [3]. Neka od

ovih novorođenčadi bila su deca njegovih kolega i saradnika [6].

Kada je 1961. godine došao na čelno mesto u novoformiranom Odseku za humanu genetiku na Univerzitetu u Hamburgu (University of Hamburg's Department of Human Genetics), mogao je više da se posveti istraživanju ovih deformiteta. Upoređivao je iscrpne izveštaje vezane za svoje pacijente i izveštaje sa okolnih klinika, kontaktirao je prijatelje i doktore i direktore medicinskih instituta u okolini Hamburga i Kiel-a, pitajući ih da li su se i oni sreli sa sličnim slučajevima. Na kraju je, razgovarajući sa svojim pacijentima, čak i otvoreno pitao majke da li su uzimale Contergan® tokom trudnoće. Jasne potvrde svojih sumnji vezanih za lek dobio je upravo iz ovih izvora. Sakupio je čak 39 izveštaja i svoje zapažanje izneo na sastanku u Društvu za pedijatrijsku medicinu (Society of Pediatric Medicine) 1961. godine. Ipak, nije naveo ime leka, uprkos ubeđenosti da je u pitanju Contergan®. Izveštaj je dobio priličan publicitet, budući da je praćen od strane uticajnog i tiražnog nedeljnika, *Welt am Sonntag* [3] 1961, 26. novembra. Ni u ovom članku nije deciderano navedeno ime leka. Rečeno je da je u pitanju preparat, sa globalnom distribucijom, koji bi trebalo povući sa tržišta jer su zapažanja lekara vezana za njegovu sigurnost, alarmantna [1]. Dr. Lenz je pre toga kontaktirao Grunental i 16. novembra počeo ozbiljne razgovore sa čelnim ljudima kompanije [7], da bi se na kraju, zajedno sa predstavnicima kompanije našao na sastanku u Državnom zdravstvenom zavodu (Federal Health Office). Cilj je bio da se redefiniše status leka na tržištu. Iako su predstavnici kompanije oštro demantovali tvrdnje doktora Lenza, a čak ga i udaljili sa dela sastanka, lek je povučen sa tržišta istog dana kada je časopis *Welt am Sonntag* objavio bombastičan članak. Borba kompanije protiv doktora, ipak se nastavila [3].

Tokom naredne godine, dr. Lenz je sa saradnicima nastavio da proučava slučajeve deformiteta, sakupljajući i podatke iz Belgije, Velike Britanije i Švedske. Sakupio je 115 izveštaja u kojima se jasno vidi razlika u deformitetima u novorođenčadi čije majke tokom trudnoće nisu uzimale Contergan® i onih čije jesu. Osim toga, naučnici i farmakolozi su se osvrnuli na proces testiranja leka pre puštanja na tržište. Bili su zapanjeni površnošću kojom su rađena pretklinička ispitivanja, kao i potpuno netemeljenom samouverenošću, koju je kompanija Grunental pokazala, tvrdeći da je lek potpuno netoksičan [3].

2.2. Sudski proces u Zapadnoj Nemačkoj

Do 1967. godine, radilo se na daljim ispitivanjima toksičnosti leka, da bi tek te godine bila podignuta optužnica protiv kompanije Grunental. Proces koji je započeo 1968. godine u januaru mesec trajao je 283 dana u sudnici, a uključio je 60 eksperata i 120 svedoka. Za razliku od suđenja u Americi, u Nemačkoj nisu uobičajeni ovako dugački sudski procesi. Osim toga, predsedavajući sudija u ovoj zemlji uglavnom bira svedoke eksperte, konsultujući profesionalna udruženja, a zatim, tokom samog procesa sudije, a ne advokati, postavljaju većinu pitanja. Na ovaj način se teže potkopavaju izjave svedoka eksperata, jer se retko dešava da dva kompetentna svedoka daju oprečne izjave. Od eksperata se očekuje da budu nepristrasni i objektivni [3].

Ipak, sam proces protiv kompanije, bio je u neku ruku pionirski poduhvat državnih tužioca, budući da su u Nemačkoj vladale specifične zakonske regulative kada je u pitanju registracija novih lekova. Naime, tokom istorije farmaceutsko tržište Nemačke je bilo kontrolisano od strane lekara i farmaceuta, što vuče korene iz nadležnosti srednjovekovnih udruženja (esnafa) [3]. Godine 1872. novoformirani Nemački Rajh doneo je Zakon kojim je prodaja farmaceutskih preparata ograničena na poznate apoteke i apotekare. Sve do 1943. godine, proizvođači nisu uopšte morali da navode sastojke svojih preparata, niti da ograničavaju svoje reklamne tvrdnje, da bi te 1943. godine, u stanju totalnog rata, nacistička vlada donela odluku da se zabrani proizvodnja svih novih lekova. Eventualne izuzetke bilo je moguće odobriti samo preko molbe Ministarstvu unutrašnjih poslova. Ovom zakonskom odredbom trebalo je da se farmaceutsko tržište racionalizuje, a broj obolelih članova društva svede na najmanju moguću meru [3].

Po završetku rata, nadležnost nad tržištem vraćena je u ruke lekara, farmaceuta i zdravstvenih osiguravajućih društava, da bi tek 1961. godine bio izglasan konkretan zakon. Njime se nadležnost prebacuje na Državni zdravstveni zavod (Bundesgesundheitsamt), koji ujedno daje i licence za proizvod i registruje nove lekove. Ipak, veliki propust ili namerna "greška" učinjena je kada, po istom zakonu ovom telu nije bilo dozvoljeno da uspori ili spreči izlazak leka na tržište. Čak i kada bi se lek pokazao kao opasan, Državni zdravstveni zavod je mogao samo da apeluje i predloži povlačenje istog sa tržišta. Sada je potpuno jasno koliko je upravo odsustvo lokalnih zakonskih regulativa krajem pedesetih godina, na svoj način doprinelo talidomidskoj katastrofi. Ipak, suprotno profesionalnoj i

zdravstvenoj etici, kompanija je puštanjem leka na tržište samo obilatno iskoristila zakonom nejasno definisanu ovlašćenja nadležnih organa [3].

U svetlu ovih činjenica, treba sagledati i razvoj sudskog procesa. Tužiocima su želeli da dokažu da je kompanija kriva zbog: nepravilnog i nepotpunog testiranja leka pre puštanja na tržište, ignorisanja ranih upozorenja na slučajevne perifernog neuritisa, zataškivanja primećenih neželjenih dejstava leka i na kraju, zbog pojave mnogobrojnih slučajeva deformiteta u novorođenčadi. Proces je počeo 18. januara 1968. godine, na sudu u Aachen-u [7] a tek pet meseci kasnije je prvi ekspert pozvan da svedoči. Dr. Lenz se u svojstvu stručnog svedoka pred sudom pojavio u avgustu mesecu, čime je težište procesa pomereno na decu sa deformitetima [3].

Pokazujući slajdove na kojima su se mogli videti oštećeni gornji i donji ekstremiteti, uši i unutrašnji organi u dece dr. Lenz je započeo svoje svedočenje. Objasnjavajući anatomiju i razvoj fetusa i farmakološke osobine Contergana[®], jasno je uspostavio vezu između leka i užasnih deformiteta. Naveo je i podatak da je, zahvaljujući mreži svojih profesionalnih kontakata i informacijama od samih roditelja lično znao za čak 1963 slučajeva deformiteta u novorođenčadi! Iscrpno izlaganje, okončano je pokazivanjem statističkih podataka dobijenih iz Velike Britanije, Japana, Švedske i Holandije. Ovi podaci trebalo je da dokažu i vezu između broja slučajeva fukomelije i prodaje i upotrebe talidomida [3].

Na žalost, koliko god bili iscrpni statistički podaci su postali kamen spoticanja za samog doktora, jer su ih advokati odbrane okrenuli u svoju korist. Pokazali su da se doktorove tabele ne poklapaju i da se cifre razlikuju. Sproveli su istraživanja, da bi pokazali kako je stopa registrovanih deformiteta u Berlinu, od 1959. do 1967. godine samo 1%, što se navodno nije menjalo ni sa povlačenjem Contergana[®] sa tržišta. Svoje tvrdnje su potkrepili činjenicama da se cifre dobijene od Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organisation) i one koje je izneo dr. Lenz ne poklapaju [3].

Osim toga, zahtevali su da lično vide decu sa fukomijelijom. Poštovanje lekarske etike doktoru Lenzu nije dozvolilo da se tako poigra sa svojim pacijentima. Sve ovo išlo je u prilog nameri da se doktor pokaže kao nekompetentan i pristrasan, što je advokatima odbrane na kraju i pošlo za rukom. Sačinivši dokument na čitave 74 strane o razlozima zbog kojih njegovo svedočenje ne treba uzeti u razmatranje kao validno, dr. Lenz je potpuno potkopan i kao svedok i kao ekspert, te je udaljen sa daljeg toka suđenja [3].

Svoju odluku sudije su obrazložile isključivo pristrasnošću dr. Lenza, ne dovodeći u pitanje doktorovu stručnost, oslanjajući se na, po njihovom mišljenju, tri vrlo indikativna slučaja [3].

U prvom je Lenz na istoj konferenciji na kojoj je sam izneo prve utiske vezane za Contergan[®], kao predsedavajući prekinuo izlaganje Grunentalovog stručnjaka Sieversa, koje je nastavljeno tek na izražen zahtev prisutne publike [3].

Drugi slučaj, vezan je za događaj kada je Lenz u leto 1962. godine, odbio da kompaniji odgovori na zahtev da se pregledaju kopije njegovih medicinskih izveštaja, obrazlažući da predstavnici nisu dovoljno stručni da bi iste mogli pravilno da shvate i protumače [3].

Konačno, poslednja indicija za Lenzovu "pristrasnost" bio je članak u Medical Tribune-u u kom je on naglasio da su neetični doktori oni koji uzimaju novac od farmaceutskih kuća [3]. Lenz je nakon ovoga prozivan od strane dojučerašnjih kolega, budući da je markiran kao pristrasna i ispolitizovana figura celog procesa [3]. Nakon udaljavanja sa procesa, nastavio je da brine o "talidomidskoj deci" i do svoje smrti, 1995. godine, sprovodio je ispitivanja vezana za genetski uzrokovane poremećaje [3]. Zanimljivo je spomenuti da je na jednoj konferenciji 1992. godine, Lenz izneo jedan poražavajući podatak, da čak 40% "talidomidske novorođenčadi" nije dočekalo svoj prvi rođendan [8].

Epilog suđenja teško je prokomentarisati budući da niko nije proglašen krivim. Optužnica je teretila 18 naučnika, istraživača i čelnih ljudi Grunental, ali ih je do decembra meseca 1970. godine, ostalo samo sedam. Ostali su u međuvremenu, ili preminuli ili su zbog medicinskih razloga oslobođeni daljeg krivičnog gonjenja [3]. Kompanija je sama ponudila da se, u zamenu za povlačenje optužnice osnuje fondacija za decu oštećenu Conterganom[®]. Fondacija je formirana sa početnom sumom od 100 miliona maraka, od kojih je polovinu dala kompanija, a drugu polovinu vlada. Optužbe su povučene, pa su direktni krivci za ovu katastrofu iz sudnice izašli kao slobodni ljudi [3].

3. Registracija talidomida u Sjedinjenim Američkim Državama

Licencu za Contergan[®] za američko tržište, 1958. godine trebalo je da dobije kompanija William S. Merrell, Inc. Ipak, registraciji leka su po američkom zakonu morali prethoditi brojni testovi, kao i provera od strane FDA [3]. Tako je 11. februara 1959. godine, počelo ispitivanje talidomida, pri čemu su lekari širom zemlje, njih 1267, dobili uzorke tali-

domida, kao tablete Kevadon[®]-a sa preporukom da ih kao "potpuno bezbedne" daju svakom pacijentu koji se požali na nesanicu ili stres [1,3]. Postoje podaci da je preko 2.5 miliona tableta Kevadon[®]-a prosleđeno lekarima, dok je prema zvaničnim vladinim izveštajima iz 1962. godine, 16000 ljudi primalo lek, od čega 624 trudnice [1,3,9]. Pukom srećom, većina njih nije uzimala lek tokom prvog trimestra trudnoće, pa se uz činjenicu da lek na kraju nije ni registrovan, može smatrati da je i to razlog što je u Sjedinjenim Američkim Državama rođeno samo 17 beba sa deformitetima.

Tokom perioda "testiranja", bilo je vrlo malo primedbi na sporedne efekte i neželjene reakcije leka. Kompanija je, ubeđena da je pitanje dana kad će lek zvanično izaći na tržište zadovoljno trljala ruke. Ujedno, kliničko ispitivanje je bilo odlična prilika da se pacijenti "vežu" za Kevadon[®] i proizvođača, a da se preparatu obezbedi popularnost, još pre puštanja na tržište [3]. Profiti kompanije trebalo je da budu enormni.

3.1. Doprinos i uloga dr. Frances Kelsey u sprečavanju talidomidske tragedije na prostoru Sjedinjenih Američkih Država

Na sreću, aplikacija William S. Merrell, Inc. je u septembru 1960. godine dodeljena farmakologu dr. Frances Kelsey, koja je pri FDA počela da radi samo mesec dana ranije. Ona je pre dolaska u FDA dugo radila kao pomoćnik urednika u časopisu *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. Tu je imala prilike da se sretne sa mnogim, lošim člancima, potpisanim od strane lekara čija su se imena vrlo često ponavljala. Tokom Drugog svetskog rata istakla se radovima na skriningu antimalarijskih komponenti na Univerzitetu u Čikagu (University of Chicago), Došavši u FDA, uočila je da je dobar deo propratnih studija uz aplikacije za registraciju lekova, potpisan upravo od strane istih onih lekara čiji radovi nisu prošli stručnu selekciju u časopisu *JAMA* [3].

U to vreme, u FDA je radilo jedanaest kvalifikovanih stručnjaka, čija je dužnost bila da pregledaju dokumentaciju za odobrenje registracije leka na teritoriji SADA. Pri sumnjama na bezbednost preparata, bili su vrlo nemoćni, jer je prema tadašnjem zakonu bilo dovoljno da se samo u određenim indikacijama lek pokaže kao bezbedan. Zato je sama FDA zauzela kritički i skeptičan stav prema metodama koje su proizvođači koristili i njihovim marketinški dobro osmišljenim i preteranim tvrdnjama o bezbednosti preparata koje su želeli da registruju. FDA nije mogla da utiče na proizvođače da se pridržavaju predloženih testova, pa su tako

ispitivanja vršena uz što je moguće manja ulaganja i na vrlo površan način tek da bi se zadovoljila forma [3]. FDA je imala 60 dana za odgovor kompaniji koja aplicira za lek. Ukoliko u tom roku ne kontaktiraju kompaniju, lek automatski izlazi na tržište [10].

Aplikacija koja je došla u ruke dr. Kelsey, sadržala je dosta informacija, ali su nedostajali podaci vezani za eksperimente na životinjama i metode kojima su se utvrđivale farmakološka aktivnost i jačina aktivne supstance, bili su nekompletni, kao i podaci o hroničnoj toksičnosti koja bi se eventualno pojavila kod dugotrajnog uzimanja leka [3]. Nedostajali su i podaci vezani za metabolizam leka. Svesna da postoje propusti na koje ne može da utiče, a sumnjajući u samouverene tvrdnje kompanije o bezbednosti leka, jedino što je mogla da učini shodno svojim ovlašćenjima bilo je da maksimalno usporava davanje odobrenja za stavljanje leka u promet i da traži određene dopunske podatke. Tražeći dodatne analize, kliničke i laboratorijske, ona je aplikaciju vratila Merrell-u par dana pre isteka šezdesetodnevnog roka, 10. novembra 1960. godine. Ujedno je svoja opažanja iznela u izveštaju upućenom svojim pretpostavljenima u FDA [3]. Oslonila se na svoja prethodna iskustva i bliske pouzdane prijatelje: svoju prethodnicu u FDA Barbaru Moulton, svog savetnika Geilinga, ali i supruga, dr. Ellis Kelsey, cenjenog farmakologa [3]. Dva meseca kasnije, 17. januara 1961. godine, kompanija je ponovo dostavila molbu za registraciju leka, sa izvedenim traženim testovima. U tom periodu dr. Kelsey je otkrila članak u časopisu "*British Medical Journal*", koji se odnosio na četiri slučaja perifernog neuritisa kod pacijentata koji su duže uzimali talidomid. Tekst je objavljen 30. decembra 1960. godine, a potpisala ga je dr. A. Leslie Florence [1,3,10]. Upitani da prokomentarišu ovaj članak, nadležni u kompaniji Merrell su izjavili da je broj slučajeva vrlo mali, a da je period potpunog izlečenja kratak. Ipak, za dr. Kelsey i njene saradnike, među kojima je bio i konsultant sa strane, Raymond Bieter sa Univerziteta u Minesoti (University of Minnesota), slučajevi perifernog neuritisa u ljudi izazivali su veliki oprez i predostrožnost. Tada je započeo pravi rat između dr. Frances Kelsey i kompanije Merrell, koja ju je optužila da je angažovanjem stručnjaka sa strane ona zapravo prekoracišla svoja ovlašćenja. Pokušavali su da je proglase pristrasnom, direktno orjentisanom protiv kompanije Merrell.

U ovom slučaju, za razliku od doktora Lenza u Nemačkoj, službenik FDA nije mogao da bude pristrasan, budući da nije imao direktan kontakt sa

pacijentima. Mogli su ipak da je optuže za pristrasnost prilikom pregledanja aplikacije.

Čelnici kompanije su tek tada započeli intenzivne pritiske na FDA da se odobri izlazak leka na tržište, pa su tokom narednih godinu dana, do 30. septembra 1961., redovno kontaktirali zvaničnike FDA, pa i samu dr. Kelsey direktno postavljajući isto pitanje: "Kada će se lek naći na tržištu?"[3].

Sama dr. Kelsey istakla je da je u tom periodu bila uznemiravana, što od strane Williama S. Merrella, lično, koji je čak pedesetak puta kontaktirao nju i Agenciju, što od strane Josepha Murraya, koji je bio glavna veza kompanije i FDA .

Ne samo da se dr. Kelsey nije povukla pred direktnim napadima od strane kompanije, već je čelnike optužila da su svesno zataškivali slučaj i ova otkrića neželjenih dejstava. Iako je kompanija pripretila da će tužiti i dr. Kelsey i FDA zbog "klevetanja", dr. Frances Kelsey nije odustajala od svojih tvrdnji. Nastavila je da prolongira donošenje odluke o puštanju leka na tržište, dokle god je mogla. Neizvesna situacija trajala je do kraja septembra 1961. godine, kada je kompanija Merrell ipak izvestila FDA o slučajevima deformiteta u dece rođene u Evropi, čije su majke uzimale talidomid.

Konačno, u martu mesecu 1962. godine, Merrell je povukao aplikaciju, stavljajući time tačku na agresivne pokušaje da "progura" lek na američko farmaceutsko tržište. Tako je Kevadon[®], umesto da bude registrovan, završio samo kao uzorak korišćen u kliničkim ispitivanjima.

U Americi je pored dr. Kelsey poznati dečiji kardiolog dr. Hellen Taussig, takođe odigrala značajnu ulogu u razotkrivanju talidomida. Razgovarajući sa svojim studentima, u januaru 1962. godine, čula je za bebe sa deformitetima, rođene u Zapadnoj Nemačkoj i Velikoj Britaniji. U februaru je otputovala u Evropu, istraživala i prikupljala saznanja, da bi na kraju svog boravka postala gotovo potpuno uverena da je talidomid glavni krivac. Vrativši se kući, u aprilu mesecu, najpre se susrela sa dr. Kelsey, opisavši joj deformitete u novorođenčadi, naglašavajući ujedno koliko je evropskih naučnika sumnjalo da je odgovoran talidomid. Polovinom aprila kontaktirala je i Američko lekarsko društvo (American College of Physicians) informišući ih o svojim otkrićima [1,11].

Kada je tragedija počela da uzima maha u Evropi i kada je sva medijska pažnja sveta bila fokusirana na kontergansku katastrofu, dr. Kelsey i FDA-u pripale su sve pohvale za savesno i dosledno sprovođenje adekvatnih procedura. Predsednik SAD John F. Kennedy je u avgustu 1962. godine odlikovao dr. Kelsey posebnom Nagradom za izuzetnu civilnu ulogu (Distinguished Federal Civilian Service

Award), najvišim odlikovanjem koje jedno civilno lice u Americi može dobiti [3].

Osim ovoga, promenjeni su i zakoni koji su se odnosili na lekove. Još pre nego što će dr. Kelsey dobiti odlikovanje, u aprilu 1961. godine, senator Estes Kefauver (kongresmen demokrata iz države Tenesi), vršio je detaljna istraživanja u oblasti farmaceutske industrije. Predložio je donošenje novog zakona kojim bi cena farmaceutskih proizvoda bila snižena, putem unakrsnih licenci između konkurentskih kompanija. Njegove težnje su osujećene i o ovome se nije pričalo do događaja sa odlikovanjem, kada je predsednik Kennedy izvršio pritisak na Kongres, da sa izmenama ovaj zakon bude prihvaćen. Krajem 1962. godine, ozakonjeni su Kefauver-Harrisovi Amandmani na Zakon o hrani i lekovima (Kefauver-Harris Amendments to the Food and Drug Act), a FDA se izborila za veću nadležnost u oblasti registracije lekova i nadzora u farmaceutskoj industriji. Tako je FDA sada imala uvid u sve faze ispitivanja novih lekova, kao i u izvođenje odgovarajućih i potrebnih testova. Istovremeno, ustanovljene su i pojačane metode za izvođenje slepih proba i placebo kontrolisanih studija sa novim lekovitim supstancama. Doktor Frances Kelsey je došla na čelno mesto u novoformiranom Odeljenju za ispitivanje novih lekova (Investigational New Drug Branch) u FDA.

Ipak, u godinama koje su usledile, sve češće se dešavalo da je "prozivana" kao vrlo spora i osoba koja uvek prolongira odobrenje za registraciju leka. Ekonomisti su to mogli nazvati "zaostatkom lekova" a u suštinskom smislu, najviše primedbi bilo je upućeno na činjenicu da je razlika u odobravanju istog leka u Evropi i Americi pune četiri godine! Oponomoćenik FDA, James Goddard izjavljivao je kako je u slučaju talidomida dr. Kelsey zaslužila epitet heroine zbog stalnih odlaganja i prolongiranja, ali da je od te katastrofe njen rad bio kontra-produktivan. Glavne primedbe imao je na preteranu sporost, pedantnost i "nesposobnost dr. Kelsey da donese odluku". U Agenciji je, tvrdio je on, ostalo puno nezavršenog posla javljalo se zagušenje, a dr. Kelsey je bila u zaštićenom položaju zbog svojih ranijih dostignuća. Tvrdio je i da je to izuzetno loše za lekove koji bi mogli da spasu nečiji život. U tim slučajevima, lek koji bi mogao biti vrlo efikasan u terapiji ozbiljnih poremećaja, možda počiva u nekoj fioci bez adekvatne dozvole i registracije za tržište Sjedinjenih Američkih Država, a sve zbog sporosti dr. Frances Kelsey. Često se moglo čuti, u kritika-ma upućenim njoj, da je zbog eventualne sumnje na nedokazane štetne efekte leka, usporavala odobravanje lekova koji bi mogli sigurno i dokazano spasiti mnogo života.

Oni kojima je dr. Kelsey očigledno smetala na kraju su uspeli u svojoj nameri da je već 1967. godine pomere na manje istureno mesto, u Odeljenje za naučna istraživanja (Division of Scientific Investigations) pri FDA-u. Njen i zadatak trojice njenih kolega bio je da se bave detaljnim ispitivanjem sumnjivih slučajeva koji dođu do Agencije. Nadgledali su lekare koji su davali lažne izveštaje, a bavili su se i studijama koje u pogledu etičnog odnosa prema pacijentima nisu zadovoljile kriterijume FDA. Grupa kojom je ona rukovala, do 1979. godine je prerasla u odeljenje sa čak četrdeset zaposlenih. Oni su mogli da kritikuju doktore zbog loših metoda u kliničkim ispitivanjima lekova, a imali su i nadležnost da uklanjaju pojedine kliničke istraživače sa određenih ispitivanja, ako bi procenili da je to neophodno.

Paradoksalno, ali sa pojačanim merama opreza pri registovanju leka, poraslo je i nezadovoljstvo, kako proizvođača, tako i potrošača, jer se sa usložnjavanjem testova i povećavanjem njihovog broja usporavao proces registracije leka i njegovo pojavljivanje na tržištu. Žalbe na FDA su se povećale, ali je ova Agencija konačno uspela da se izbori za svoju izraženiju ulogu u samom procesu ispitivanja lekova. [3].

Hrabrost, etičnost, poštovanje i preciznost, osobine su koje su krasile dr. Frances Kelsey dok se borila protiv kompanije Merrell. Fascinantne su njena volja, doslednost i rešenost da se izbori za pravedno rešenje. U poređenju sa zapadnom Nemačkom u SADu je situacija bila donekle povoljnije, te je dr. Kelsey prošla bolje od dr. Lenza, iz više razloga.

Prvo, za razliku od dr. Lenza, ona nije javno napadala farmaceutsku industriju, niti je pisala tekstove u novinama, nije se kompromitovala, da bi time postala laka meta za degradiranje. Drugo, dr. Lenza su usled stalnih kontakata sa žrtvama Contergana[®], mnogo lakše mogli da opišu kao pristrasnog i da mu ospore neutralnost i profesionalnoat.

Iz svega navedenog vidi se da je talidomidska tragedija možda mogla biti mnogo manjih razmera da su se čelni ljudi kompanija Grunental i Merrell ponašali etičnije. Kada su se pojavili prvi nagoveštaji da bi lek mogao imati ozbiljnija neželjena dejstva, trebalo ga je, shodno etičkim principima neškodljivosti, povući iz prodaje i uraditi dodatna ispitivanja.

ZAKLJUČAK

Prva "talidomidska beba" rođena je na katolički Božić. 25. decembra 1956. godine. Ironijom sudbi-

ne, reč je o detetu jednog od zaposlenih u kompaniji Grunental.

Očigledno je da je strašna tragedija, poput talidomidske, trebalo da se dogodi da bi se preispitali načini testiranja i registrovanja lekova. Da li je u ono vreme bilo moguće dokazati da, lekovi koje uzima trudnica, mogu štetno delovati na fetus? Vrlo teško, jer je tokom prve polovine dvadesetog veka, uveliko napušteno stanovište da se štetni uticaji preko placente mogu preneti sa majke na dete, odnosno tadašnja nauka je uglavnom tvrdila da je placenta nepropusna za štetne materije.

Da nije bio talidomid u pitanju, bilo bi nešto drugo. Poenta je u tome da, zahvaljujući nedovoljnoj moralnosti u biomedicinskim istraživanjima i farmaceutskoj industriji, tek tragedija mora da ukaže na ozbiljne propuste na koje savesni malobrojni pojedinci obično ranije ukazuju.

S druge strane, nešto je ipak učinjeno. Uočeni su brojni i nezanemarljivi nedostaci u radu regulatornih tela i njihovih ovlašćenja i ovaj je slučaj potegao pitanje registrovanja lekova u budućnosti. Gotovo pola veka od uočenih prvih slučajeva deformiteta na rođenju, studenti i dalje slušaju o Conterganu[®]. Afera je ušla u sve medicinske udžbenike, a fondacija i danas postoji. To i nije zanemarljiv doprinos. Krivci možda nisu kažnjeni, ali je promenjen stav države i regulatornih organa prema testiranjima lekova pre puštanja na tržište, kao i prema razvoju novih lekovitih supstanci. Ujedno, ovo je bio i odličan povod da se preispitaju granice samog marketinga farmaceutskih proizvoda i odredi gde treba povući crtu između dobre reklame i opasnosti po život.

Kasno je za izvinjenja onima koji su na svojoj koži osetili posledice uzimanja Contergana[®], kao što je uvek kasno da se prošlost promeni. Ipak, "dobra strana" velikih afera iz prošlosti je što su, odgovorni i oni koji nešto mogu suštinski da promene, izvukli neku pouku. Greške se dešavaju i često nisu namerne, jer se ne mogu svi aspekti delovanja leka sagledati sa nepogrešivom sigurnošću. Slučajne greške su jedno, a namerno ignorisanje dokazanih neželjenih efekata je ravno ubistvu sa predumišljajem. Zato ih treba kažnjavati. Koja je pravedna kazna i da li ijedan sud može adekvatno da kazni odgovorne za 10.000 života uništenih pre nego što su i počeli?

LITERATURA

1. Lutz KE. From Tragedy to Triumph: The Approval of Thalidomide
URL: www.law.harvard.edu/faculty/hutt/table_of_contents_2002. (17.04.2008.)
2. Luippold G. Renaissance des Contergan-Wirkstoffen
URL: www.pharmazeutische-zeitung.de (17.04.2008.)

3. Daemmrich A.A Tale of Two Experts: Thalidomide and Political Engagement in the United States and West Germany. *Social History of Medicine*, 2002. Vol. 15 No. 1 pp. 137- 158)
4. Dally A. Thalidomide: Was the tragedy preventable? *The Lancet* 1998, Vol.351: 1197- 1199.
5. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities [letter]. *Lancet* 1961; 16.1961; 2: 1358.
6. Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse effect, 2003.
URL: www.jameslindlibrary.com (12.07.2006)
7. URL: www.k-faktor.com/thalidomide/, (13.07.2006.)
8. Lenz W. History of Contergan® (Thalidomide) Extract from the lecture by Widukind Lenz on history of Contergan® (Thalidomide) given at the 1992 UNITH Congress
URL: www.tiersversuchsgegner.org (11.07.2006)
9. URL: www.thalidomide.ca "The many faces of Thalidomide" compiled by Randolph Warren, May 7, 1999, (13.07.2006)
10. Transcript: Thalidomide: Potential benefits and risk - An open public scientific workshop, September, 9 -10, 1997.
URL: www.fda.gov/oashi/ (12.07.2006)
11. Hellen Brooke Taussig – www.whonamedit.com (13.07.2006.)

Adresa autora:

Irena Mandić
Džona Kenedija 37
11070 Novi Beograd
tel: 011 2607 450
mob: 062 255 575
e-mail: irenam78@hotmail.com

Rad predat:	10. 12. 2008.
Rad prihvaćen:	08. 03. 2009.
Elektronska verzija objavljena:	04. 08. 2009.