

THALIDOMİDE 'E 2.ŞANS

1956 yılında Almanya'da bir ilaç firması hamileliğin ilk aylarında görülen uykusuzluk ve bulantı sorunlarını gidermek amacıyla bir ilaç geliştirdi. İlacın satışı birden yükselme gösterdi. Çünkü ucuzdu, yüksek miktarlarda alındığında güvenli gibi görünüyordu ve deney hayvanlarına görünüş olarak hiçbir zarar vermiyordu. Firma, ilacı Birleşmiş Milletlerde satmak istiyordu. Bu sebeple 1960 yılında FDA (Food and Drug Administration)'ya başvurdu. İlacın Avrupa'daki popülaritesini gören FDA çalışanları ilacın kabul edilmesinin basit olacağını düşünüyorlardı. İlaçla ilgili dosya yeni medikal araştırmacı Dr. Kelsey'e verildi. Bunun rutin bir araştırma olacağı düşünülüyordu.

Dr. Kelsey, ilacın Avrupa'da kullanımının bu kadar yaygın olmasına rağmen ilacın yan etkileri konusunda çok az bilgi olduğunu farketti. Deney hayvanları üzerinde farklı uygulamalar yapmaya başladı. İlacın hayvanlar üzerinde zararlı bir etkisi olmadığını kanıtladı, fakat bu ilacın uykusuzluk üzerine yararlı bir etkisi olmadığını da keşfetti.

1961 Şubat ayında Dr. Kelsey, British Medical Journal dergisinde Thalidomide'in zararlı etkilerinin olabileceğine dair bir yazı okudu. İngiliz bir doktor Thalidomide'in uzun süreli kullanımında el ve ayak parmaklarında karıncalama, uyuşukluk ve yanma hissi oluştuğunu, vücudun bu bölgelerinde sinir hasarı meydana geldiğini bulmuştu. Dr. Kelsey buna dayanarak ilacın gelişmekte olan fetus üzerine de zararlı olabileceğinden şüphelendi.

Kasım 1961'de bir Alman doktor marketlerden alınan thalidomide'in sakat doğumla-

ra sebep olduğunu belirledi. Bu olaydan sonra ilaç firması ilacın onaylanması için FDA'ya gönderdikleri başvurularını geri çektiler.

15 Temmuz 1962'de Dr. Kelsey, bu olayın yüzlerce hatta binlerce kolsuz, bacaksız be-



beklerin doğumuna sebep olan dehşet verici bir Amerikan trajedisi olduğunu bildir-di.

Bu süre içinde sadece bir kaç Amerikalı kadın "Thalidomide Bebekleri" denilen bebekler doğurdu. Bunlar araştırma çalışmalarına katılanlar ya da ilacı başka ülkelerden alan hastalardı. Oysa Avrupa'da 10.000'in üzerinde bebek anormal kol ve bacakla doğdu. Bazıları tamamen uyuşuksuzdu. Bazıları ise kollarının yerinde kaplumbağa ayağı gibi çıkıntılar, ayaklarının yerine izmarit görüntüsünde çıkıntılarla doğdu. Tüm doktorlar epidemik deformasyonları gördüklerinde dehşete kapıldılar. Yeni doğanların fotoğrafları haberlerde yayınlandığında halk paniğe kapıldı. FDA acil olarak thalidomide'i ABD'de yasakladı.

4 yıl sonra İsraili bir doktor olan Jacob Sheskin thalidomide'in zararına rağmen, bu ilacın acıyı azaltma potansiyelinin çok yüksek olduğunu bildirdi. 1965 yılında sürekli ağrıları sebebiyle uyuyamayan 6 lepra hastası üzerinde yaptığı çalışmada, thalidomide'in lepranın aşırı ağrılı semptomları-

nı giderdiğini gördü. Lepranın semptomlarının (Deri ülserleri, parmaklarda küçülme ve diğer yapısal bozukluklarla gelişen yüksek ateş, döküntüler.) yani vücudun mycobacteriuma bir tepkisi olarak ortaya çıkan akut antiinflatuar yanıtın thalidomide tarafından iyileşmesi bu ilaca yeni bir yol açtı. O zamandan itibaren thalidomide, uzun süreli tedavi edilemeyen immun sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başladı.

Ancak thalidomid'in kullanımını FDA tarafından resmi olarak onaylanmadı. Bu ilacın kullanımına sadece hastanede doktor kontrolünde izin veriliyordu. 1991'de New York Rockefeller Üniv.'den bir doktor thalidomide'in kullanım alanlarının ve hastalıklardaki etkisi üzerine bir çalışma yapmaya başladı. 1992 yılında Calgene laboratuvarlarının iki kimyageri ile birlikte FDA'nın bu ilaç üzerindeki önyargısını gidermek için FDA'ya başvurdu. FDA ilacın serbest olarak kullanımını asla onaylamadı. Böyle tehlikeli bir ilacın ancak sınırlı ve kontrollü şartlarda kullanımını kabul etti. Şu anda sadece Brezilya ve Meksika'da kullanımı devlet tarafından onaylanmıştır.

Calgene Lab; FDA ve Kanada Thalidomide Kurbanları Birliği gibi resmi kurumlar ve müdafı gruplarıyla koordine halde STEPS programını uygulamaya koyuldu. (STEPS system for thalidomide Educating ve Prescribing Safety-Thalidomide Eğitimi ve Güvenli tarif sistemi)

Bu program doktorların, eczacıların ve hastaların eğitimini kapsıyor. STEPS programına katılmaya hastanın thalidomide kullanmasına izin verilmiyor.

Program hastalar için; hamilelik testini, kontrasepsiyonu içeriyor. Katılımcının rızasıyla,

bir epidemiyolojik araştırma grubu tarafından gizli ve güvenilir sonuçların kayıtları tutuluyor.

Doktorlar öncelikle STEPS programına katılmalı ve programa uyumluluk göstermelidir. Reçete yazmadan önce eğitimci, danışman olmalı, her türlü bilgilendirmeye razı olmalı, hamilelik testi şartlarını bilmelidir.

Eczacılar da STEPS programına kaydolmalıdır. Bu programa dahil olduğundan emin oldukları doktorun reçetesini karşılamalıdır. Hastanın kayıtlı olduğundan emin olmalıdır. Hiç bir eczacı 4 haftalık dozun üzerinde hastaya tarif yapamaz. Kendi kendine reçete de oynama yapamaz. Her bir tarif reçeteye uyum sağlayacak şekilde kaydedilmelidir.

STEPS programına katılmak isteyen doktor ve eczacılar Calgene Lab'den katılım forumunu talep edebilirler.

Thalidomide kullanacak olan hasta önce thalidomide konusunda bilgilendirildiğini onaylayan aşağıdaki formu imzalamak zorundadır.

- Thalidomide Önemli Hasta Bilgilendirme Formu-

Hamile olma veya kalma olasılığı varsa bu ilacı kullanmayınız. Sadece bir doz sakat doğumlara sebep olabilir.

Bayan hastalar için uyarı:

- Thalidomide kullanmak için hamile olmamanız şart.

- Tedaviye başlamadan önce kan ve idrar testleri yaptırmanız şart. Bu testler sizin hamile olmadığınızı göstermeli. Bu testler thalidomide'e devam edildiği sürece ve alınan son dozdan dört hafta sonra tekrarlanmalı. Eğer düzensiz menstural periyod, vajinal kanama varsa veya bir periyod kaçırıldıysa daha hassas testler yapılmalı.

- Cinsel beraberlikten uzak durulmalı veya thalidomide kullanımından en az 1 ay önce 2 kuvvetli doğum kontrol yönteminin bir arada kullanıl-

maya başlanması gerekmektedir.

- Eğer hamilelikten korunma şansınız yoksa thalidomide kullanmayınız.

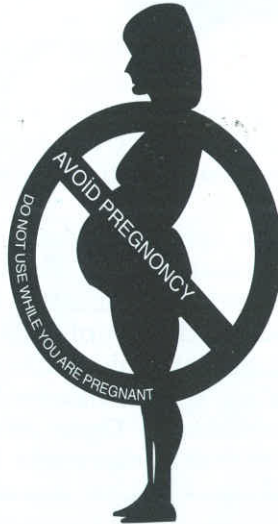
- Hiçbir doğum kontrol yöntemi, cinsel beraberliğe girmeye kadar güvenilir kabul edilemez.

- Hamileliğe yol açacak diğer metotlardan uzak durun (Fertilizasyon metotları vb.)

- Eğer bebek emziriyorsanız thalidomide kullanmayınız.

- Aşağıdaki şartlarda thalidomide kullanımını bırakıp doktora başvurunuz.

1- Düzensiz menstrel periyodunuz varsa



2- Cinsel beraberliğe girmeye son verdiyseniz

3- Doğum kontrol yöntemlerini bıraktıysanız

4- Hamile olduğunuzu düşünüyorsanız

5- Hamileyseniz.

Erkek hastalar için uyarı:

Cinsel beraberlikten uzak durulmalı, birliktelik sırasında ve thalidomide alımından bir ay sonrasına kadar kondom kullanılmalıdır. Thalidomide'in semen üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

Tüm hastalar için genel kılavuz:

- İlacınızı asla bir başkasına vermeyiniz ve paylaşmayınız. Diğer insanlara zarar verebi-

lir.

- İlacı doktorun tavsiye ettiği şekilde kullanınız. Anlamadığınız bir konu olduğunda doktorunuzdan bilgi isteyiniz.

- Thalidomide uyku yapabilir. Alkol ve başka ilaçlar kullanmayınız, ilaç araba kullanma ve makinelerle uğraşma yetinizi azaltabilir. Dikkatli olmanızı ve net düşünmenizi engelleyebilir.

- Sinirler üzerine zararlı etkisi olabilir. Sinir hasarının ilaç bırakıldıktan sonra geri dönüşümlü olup olmadığı bilinmemektedir. Belirtileri yanma, uyuşukluk, kollarında, ellerde, bacaklarda, ayaklarda karıncalanmadır. Doktor sinir hasarı için bazı laboratuvar testleri yapabilir. Eğer sinir hasarı varsa hasta ve doktor karşılıklı oturup yarar ve zararlarını tartışıp öyle karar vermeli-dirler.

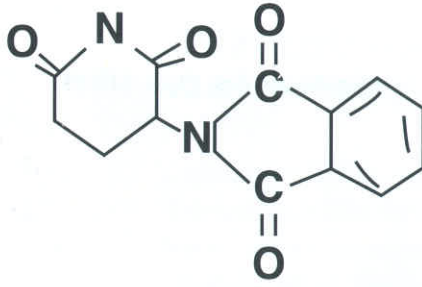
- Eğer ciltte ateşli veya ateşsiz isilik, kalp atımının hızlanması ve düşük kan basıncı görülürse thalidomide kullanımına son verilmelidir.

- Thalidomide kullanımında aşağıdaki yan etkileri ortaya çıkabilir.

- Hareketlerde değişiklik
- Ağız kuruması
- Baş ağrısı
- Bulantı
- Konstipasyon
- İştah azalması
- Yüzde ve uzuvlarda şişkinlik (ödem)
- Kuru cilt
- Kaşıntı
- Düzensiz menstrel periyod
- Akyuvar sayısında düşme
- Tiroid problemleri

FARMAKOLOJİSİ:

Alfa-(N-ftalamido) glutarimid olarak bilinen thalidomide, glutarimid zincirinde asimetrik karbon atomuyla 2 zincirli bir yapı oluşturur. Yapısında eşit miktarda S-(-) ve R-(+) enantiyomerleri bulundurur. Böylece fizyolojik yapılara hızla karışırlar. Su ve etanolde



Thalidomide'in Kimyasal Yapısı

çözünür. Bu da intravenöz formülasyonlarda kullanımı için uygundur. En sık rastlanan etkisinin TNF-alfa inhibisyonu olmasına rağmen thalidomide'in etki mekanizması karışıktır ve tam olarak anlaşılmamaktadır.

Thalidomide'in iki rasemik formun karışımı olması yeni bir umudu doğurdu. Bu iki formdan birinin sedatif etkiden, diğerinin de sakat doğumlardan sorumlu olduğu umuluyordu. 1967 yılında tavşanlar üzerinde yapılan çalışma enantiomerler arasında bir fark olmadığını gösteriyordu. 1979 yılında fareler ve koyunlar üzerindeki çalışma teori hakkında şüphe uyandırsa da yine bir sonuç elde edilemedi. 1995'te ilaç kullanan hastalarda thalidomide yapısı incelendi. Her iki izomer kendi içinde spontan olarak değişime uğruyordu. Bu sonuca göre herhangi bir izomerin çözeltisi çok kısa bir süre sonra her iki formun rasemik karışımına dönüşüyordu. Bütün umutlar da böylece söndü.

KULLANIM ALANLARI:

1- Onkoloji dışındaki endikasyonları:

FDA, thalidomide'in şiddetli ENL (Erythema nodosum leprosum) de görülen kutenöz oluşumların akut tedavisini onaylamıştır. Sadece tedavi değil oluşumların baskılanması ve engellenmesinde, tekrarlanmasının sağlanmasında kullanılmaktadır.

Thalidomide'in etkilediği hastalıklar 2 kategoride sınıflandırılmıştır.

- İkili Seri: ENL, prurigo no-

dularis, aktinik prurigo, discoid lupus eritematoz, aftöz stomatit, Behçet sendromu

-Tekli Seri: Palmopantar pustulozis, sarcoidos, romatoid artrit, Langerhans hücre histiositozu, pyoderma gangrenozu, üremik pruritus, Jessner-Kanof hast., tekrarlayan eritema multiforma, soğuk hemaglusinasyon hast, Weber-Christian hast., ülseratif kolit, postherpetik nevralji, AIDS'le birleşik proktit, bulloz pemfigoid, sikatrisiyonal pemfigoid

2- Neoplazma: Thalidomide'in onkolojideki rolü ilk defa 1965 yılında kaydedilmiş 2 raporla ortaya çıktı. 2 doktor metastatik malignan tümörlü 71 hastaya 300 mg-2g aralığındaki günlük dozlarla thalidomide uygulamışlardır.

- 3- Meme kanseri
- 4- Santral sinir sistemi tümörleri
- 5- Kaposi sarkoma
- 6- Multiple myaloma
- 7- Prostat kanseri
- 8- Diğer tümörler
- 9- Kronik Graft-Host hastalığı

10- Kaşeksi
11- Gece terlemesi
Doz ve verilışı
ENL: 100-300 mg.(kutenöz ENL'nin her evresi için).50g'ın altındaki hastalar için en küçük dozdan başlanmalı. Kortikosteroidlerle kombine halde

kullanılır.

Antitümör aktivite: 100-1200 mg/ gün gibi geniş dozlar ve doz takvimleri kullanılıyor. Henüz doz-cevap ilişkisi bilinmiyor, fakat doz-toksisite arasında bir ilişki var.

Fiat değeri:

Her bir kapsülde 50 mg madde bulunan, herbiri 14 kapsülden oluşan 6 tarif paketinden oluşuyor. Her kutudaki 84 kapsülün satış fiyatı 600 dolar. Her kapsül 7.50 dolara geliyor.

Thalidomide artık ülkemizde de kullanılmaya başlandı. Özellikle kanser hastalığının tedavisinde diğer antineoplastik ajanlarla beraber kullanımı yaygınlaşıyor. Thalidomide Türkiye'ye yurt dışından getiriliyor. Resmi kurumlar tarafından da ödenmiyor. Bu ka-

Günlük Doz	Günlük Tedavi Gideri	28 Günlük Tedavi Gideri
200 mg	\$ 30	\$ 840
400 mg	\$ 60	\$ 1,680
600 mg	\$ 90	\$ 2,520
800 mg	\$ 90	\$ 3,360
1,000 mg	\$ 120	\$ 4,200
1,200 mg	\$ 180	\$ 5,040

dar yüksek miktarlarda tutan ilacın bedelinin hasta tarafından nasıl ödeneceği de henüz bilinmiyor.

Düzensiz ve gereksiz ilaç kullanımında diğer ülkelere göre üst sıralarda olan ülkemiz insanı böyle tehlikeli bir ilacın kullanımında umuyoruz ki ayını duyarsızlığı göstermez.

Thalidomide'e ikinci bir şans verilmeli. Ancak bu ilacın bir zamanlar nasıl dehşet yarattığı unutulmamalı. İlacın kullanımını tam anlamıyla kontrol altında tutulmalıdır.