

# LA VICENDA DEL TALIDOMIDE

## 2

[Anteprima della sezione](#)

Al momento della sua introduzione, avvenuta nel 1957, il talidomide fu riconosciuto come farmaco utile alle donne in gravidenza per limitare la tipica nausea dei primi mesi di gestazione e facilitarne il riposo. A partire dal 1961, tuttavia, contemporaneamente in diverse parti del mondo si registrarono casi di neonati affetti dalla malformazione nota come focomelia; in seguito, numerosi esperimenti compiuti su animali confermarono le ipotesi.

## Focomelia

Articolo

[Trova nell'articolo](#) | [Anteprima di stampa](#) | [Invia](#)

Focomelia Malformazione congenita caratterizzata dall'assenza o dal ridotto sviluppo delle ossa lunghe di braccia e gambe; le mani e i piedi, pressoché normali, risultano di conseguenza inseriti alle spalle o al bacino direttamente o tramite corti monconi, la cui forma ricorda quella degli arti delle foche (da cui il nome di questa patologia). Di norma, la focomelia è una patologia rara; tra il 1957 e il 1960, si registrò in diversi paesi, e in particolare in Germania e in Inghilterra, un aumento della sua incidenza. La causa di tale fenomeno fu identificata in un farmaco, il talidomide, che in quel periodo veniva spesso assunto dalle donne durante la gravidanza, per la sua azione ipnotico-sedativa.

## Talidomide

### 1. INTRODUZIONE

Talidomide Psicofarmaco appartenente al gruppo degli ipnotico-sedativi, che, per la sua azione teratogena, fu responsabile, negli anni compresi tra il 1957 e il 1960, della nascita di bambini focomelici.

---

"Talidomide," Microsoft® Encarta® Enciclopedia Online 2008  
<http://it.encarta.msn.com> © 1997-2008 Microsoft Corporation. Tutti i diritti riservati.  
© 1993-2008 Microsoft Corporation. Tutti i diritti riservati.

La **talidomide** è un farmaco che fu venduto negli anni '50 e '60 come sedativo, anti-nausea e ipnotico, rivolto in particolar modo alle donne in gravidenza. Si trattava di un farmaco che aveva un profilo rischi/benefici estremamente favorevole rispetto agli altri medicinali disponibili all'epoca per lo stesso scopo (i barbiturici). Venne ritirato dal commercio alla fine del 1961, dopo essersi diffuso in 50 paesi sotto quaranta nomi commerciali diversi, fra cui il Contergan.

Prodotto in forma di racemo, fu ritirato dal commercio in seguito alla scoperta della teratogenicità dovuta ad uno dei suoi enantiomeri: le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti amelia (assenza degli arti) o vari gradi di focomelia (riduzione delle ossa lunghe degli arti), generalmente più a carico degli arti superiori che quelli inferiori, e quasi sempre bilaterale, ma di grado differente.

La talidomide fu inventata dalla ditta tedesca Chemie Grünenthal e fu messa in commercio dopo 3 anni di prove su animali. Anche altri paesi, come l'Inghilterra e la Svizzera, dopo aver acquistato la licenza provarono l'innocuità assoluta del farmaco sugli animali. La talidomide non era mai stata sperimentata su animali in stato di gravidanza prima che venisse approvato il suo impiego nelle donne incinte.

Nel 1956 Kunz e collaboratori alla Grünenthal effettuarono dei test sulla talidomide in animali non gravidi, con risultati negativi; ma lo studio era di bassissima qualità. Nel 1957 si ebbero i primi casi di tossicità della talidomide, non rilevati al momento ma riscoperti a posteriori dopo il 1961. Nel 1958 Blasius effettuò uno studio clinico (Medizinische Klinik) su 370 pazienti, 160 dei quali erano madri in allattamento, e concluse dicendo che “non sono stati osservati effetti collaterali né nelle madri né nei bambini”. Nello stesso anno la Grünenthal riprese i risultati dello studio di Blasius esagerandoli, e mandò una lettera a 40.000 medici dichiarando che Blasius “ha somministrato la talidomide a molte pazienti del suo dipartimento di ginecologia e nella sua pratica di ostetricia”. Questa dichiarazione suggeriva (irragionevolmente) che la talidomide doveva essere sicura in gravidanza. Nel 1960 Somers effettuò degli studi su animali gravidi che diedero risultati negativi. L'autore ipotizzò però che la forma galenica usata fosse probabilmente poco biodisponibile. Nel 1961 McBride e Lenz resero pubblici i primi casi di anomalie fetali collegabili alla talidomide, riprendendo tra l'altro i dati dimenticati del 1957; in tutto vennero riportati 1500 casi dal 1957 al 1961. McBride provò a ripetere gli effetti teratogeni su animali da laboratorio.

Il 2 dicembre del 1961 la talidomide venne ritirata.

Nel 1962 Somers ripeté l'esperimento del 1960 con una forma più biodisponibile, ed ottenne risultati positivi. La rivista Lancet pubblicò un lavoro che dimostrava come la somministrazione di talidomide a topine incinte provocava la nascita di nidiati con gravi malformazioni agli arti; nel corso degli anni successivi andarono ad accumularsi prove sperimentali dell'embriotossicità del farmaco nel coniglio, nel gatto, nella cavia, e in molte specie di scimmie.

Mentre era in corso il processo penale riguardante la nascita di neonati deformati, la Chemie Grünenthal e vari altri laboratori ripresero le prove su animali, ma tutte le specie impiegate (cani, gatti, topi, ratti e ben 150 specie e sottospecie diverse di conigli) diedero risultati negativi.

La teratogenicità è associata solamente ad uno degli enantiomeri. Agisce come inibitore dell'angiogenesi, ovvero del normale sviluppo dei vasi sanguigni, interferendo con lo sviluppo del feto, specie se assunto durante le prime sette settimane della gravidanza.

La specie umana è risultata essere sensibile alla dose di 1 mg/kg.

## Utilizzi attuali della talidomide [[modifica](#)]

La talidomide è ancora oggi un farmaco utilizzato, è efficace nel trattamento dei gravi dolori dei malati di lebbra. L'effetto di inibizione dell'angiogenesi e il potere selettivo inibitore della sintesi di Tumor Necrosis Factor (TNF) del farmaco, ha riaperto l'interesse clinico per l'uso della talidomide in molte patologie, variabili dall'AIDS al cancro. Attualmente è in atto la sperimentazione, con

risultati positivi, nella cura del mieloma multiplo, dove viene somministrato in associazione con un cortisonico, e presenta alcuni effetti collaterali.

La talidomide può anche venire utilizzata come trattamento di seconda linea nelle manifestazioni cutanee del Lupus eritematoso sistemico, oppure per curare l'eritema nodoso associato alla lebbra (vedi N. Maruotti, et al. "Thalidomide in treatment of connective diseases and vasculities")

## **IL TALIDOMIDE, UN FARMACO SOTTO ACCUSA**

**Dopo che, in fase di sperimentazione, non ha dimostrato alcun effetto collaterale, nel 1957 viene messo in commercio il “Contergan”, un farmaco che, quattro anni dopo, si rivela responsabile di gravissime malformazioni.**

Il primo ottobre del 1957, viene messo in commercio il Contergan, un farmaco prodotto dalla ditta Grünenthal di Stolberg, nei pressi di Aquisgrana.

La richiesta di brevetto per la sostanza attiva di questo medicinale, registrata sotto il nome di talidomide, era stata presentata all'Organizzazione mondiale per la sanità (Oms) già nel maggio del 1954. Nei due anni successivi, l'industria farmaceutica sperimenta questa sostanza su 300 pazienti senza rilevare importanti effetti collaterali.

Tra l'ottobre del 1957 e il novembre del 1962, circa 5 milioni di pazienti assumono oltre 300 milioni di dosi al giorno (100 mg ciascuna) di Contergan.

Nel gennaio del 1961, ne vengono vendute 30 milioni di dosi, e in Germania 70.000 cittadini lo assumono regolarmente. Fino a questo momento, la ditta produttrice riceve solo 500 segnalazioni di effetti collaterali non gravi.

All'inizio del 1961, vengono però segnalati casi in cui, dopo una lunga assunzione del farmaco, viene avvertito un formicolio nervoso alle estremità.

La ditta reagisce imponendo l'utilizzo del farmaco solo dietro ricetta medica. Tuttavia, fino all'autunno del 1961, il Contergan viene ancora considerato un buon tranquillante e sonnifero.

Il 18 novembre del 1961, durante un congresso medico a Düsseldorf, il pediatra Wildukind Lenz esprime per la prima volta il sospetto che il talidomide sia responsabile dell'improvviso aumento di malformazioni neonatali.

Poco dopo, diverse centinaia di madri partoriscono neonati senza braccia, gambe o orecchie. Quando vengono interrogate, risulta che tutte hanno assunto il Contergan durante la gravidanza.

Nel dicembre del 1961, la procura di Aquisgrana avvia i primi procedimenti giudiziari contro i produttori del farmaco. La catastrofica conseguenza dell'uso del Contergan sono 2625 bambini affetti da varie forme di malformazioni. Solo il 27 maggio del 1968, dopo lunghi anni di indagini, ad Aquisgrana inizia il processo contro la casa produttrice del farmaco. Sette dirigenti della ditta chimica di Grünenthal devono rispondere di omicidio colposo e di comportamento contrario all'etica medica. I giudici ritengono ormai dimostrato che il talidomide provoca malformazioni fisiche nel feto durante la gravidanza. Tuttavia, non viene emessa una sentenza, in quanto il tribunale conclude la causa, nel dicembre del 1970, valutando che gli imputati non sono personalmente responsabili. In un accordo privato concluso fra gli avvocati delle vittime e quelli della ditta produttrice, quest'ultima si impegna a risarcire cospicuamente tutte le vittime.

Lo scandalo del talidomide porta a una riforma della legislazione medica, approvata nel 1978: la procedura di brevetto sino ad allora consueta viene sostituita da un iter di autorizzazione.

La nuova legge è ideata in particolare per tutelare i consumatori contro farmaci dannosi e per garantire risarcimenti in caso di danni. Da questo momento in poi, viene prescritto un controllo di qualità, efficacia e assenza di effetti collaterali per tutti i farmaci, prima della loro messa in commercio.

## **DA TRAGEDIA A SPERANZA**

### **1954**

**La talidomide viene sintetizzata** dall'industria farmaceutica Chemie Grünenthal di Stolberg, in quella che allora era la Germania dell'Ovest.

### **1957**

**La talidomide è commercializzata** in Germania come sedativo e per contrastare nausea e vomito, e alla fine degli anni 50 viene introdotta in Europa, Canada e Australia.

### **1961**

**Dopo 4 anni e mezzo il farmaco** è ritirato dal commercio. Viene riconosciuto il ruolo teratogenico (anomalie presenti alla nascita) della talidomide.

### **1964**

**Jacob Sheskin, dermatologo**, dimostra in Israele l'efficacia della talidomide nella terapia di alcune forme dermatologiche della lebbra, come l'eritema nodoso.

### **Anni 80/90**

**Si rileva l'efficacia del farmaco in lesioni** e ulcerazioni legate all'Hiv. E studi verificano il ruolo dell'angiogenesi nel favorire lo sviluppo dei tumori, fra cui il mieloma multiplo.

### **1998**

**La Fda approva in Usa la talidomide** per l'eritema nodoso della lebbra e lo inserisce in un programma di controllo, ossia di risk management, chiamato Steps.

### **1999**

**L'americano Bart Barlogie** pubblica sul *New England Journal of Medicine* i dati di uno studio sul melanoma multiplo in pazienti refrattari, e ne dimostra i benefici.

### **2002**

**Il farmaco comincia a essere usato** anche nella terapia di prima linea nel mieloma multiplo, ossia in pazienti di nuova diagnosi, verificandone l'efficacia.

### **2004**

**La Celgene, che produce talidomide** in Usa (suo il brevetto per l'impiego come antiangiogenetico), ne chiede l'approvazione alla Fda nel mieloma multiplo.

### **2006**

**La Fda lo approva come farmaco** di prima linea nel mieloma multiplo. E registra il revlimid, analogo della talidomide, in fase di valutazione da parte dell'Emea.

**Data di pubblicazione:** 05/03/2008 11.09.37

Prima della introduzione della **talidomide** (1957) la focomelia era una malformazione estremamente rara. La talidomide o N-ftalimido-glutarimide, derivato dell'acido glutammico, è uno psicofarmaco appartenente al gruppo degli ipnotico-sedativi, che fu riconosciuto come farmaco utile alle donne in gravidanza per limitare la nausea dei primi mesi di gestazione e facilitarne il riposo. A partire dai primi anni Sessanta, contemporaneamente e in diverse parti del mondo si registrarono casi di neonati affetti dalla malformazione nota come focomelia, infatti i bambini focomelici avevano braccia e gambe poco sviluppate, mani e piedi deformi e quasi attaccati al tronco.

Da allora la talidomide è considerata il prototipo dei teratogeni (dal greco teratos = mostro) con un rischio di teratogenicità massimo tra il 34° e il 50° giorno di **gestazione**.

La vicenda del talidomide portò all'attenzione della comunità scientifica, così come del pubblico, la necessità di effettuare test di tossicità su tutti i prodotti di nuova introduzione. I principali effetti indesiderati del farmaco sono, oltre la focomelia, amelia, difetti cardiaci, malformazioni renali e gastrointestinali, sordità, ritardo mentale e **autismo**.

Nonostante ciò, attualmente, la talidomide sta vivendo un momento d'interesse da parte della comunità scientifica, in particolare fra i dermatologi e gli immunologi, per cui paradossalmente oggi la talidomide è sugli scaffali delle farmacie statunitensi, (ma non in quelle italiane). L'anno scorso l'FDA (Food and Drug Administration) la struttura deputata alla vigilanza e alla commercializzazione dei farmaci, ha autorizzato l'uso del farmaco per la terapia della **lebbra** e in particolare di una sua specifica manifestazione, il cosiddetto **eritema nodoso** leprosum (Enl) così come per altre forme di dermatiti infiammatorie.

Altri studi hanno dimostrato l'utilità del farmaco nella cura del **lupus** eritematoso, delle dolorosissime ulcere afose della mucosa della bocca e dell'esofago, della graft-versus host disease, della **prurigo** nodulare e di quella attinica. Da alcuni anni si studia un uso topico del farmaco nei soggetti psoriasici, come possibile immunosoppressore in pazienti con trapianto di midollo e nel trattamento della cachessia di pazienti positivi al virus dell'**AIDS**. In via sperimentale la talomide è stata anche usata nella terapia dell'artrite reumatoide, della **tubercolosi**, della sindrome di Behcet e del morbo di Crohn. Il farmaco ha proprietà anti-infiammatorie (inibisce il TNFa), anti-angiogenetiche (inibisce il basic fibroblast growth factor) e immunomodulanti (inibisce le cellule mononucleate e la loro capacità di **chemiotassi** e **fagocitosi**).

Dopo anni di buio il futuro apparirebbe sempre più roseo per la Talidomide, ma va detto che in Brasile sono stati riportati 33 nuovi casi di embriopatia probabilmente imputabili alla **talidomide** e per evitare questa tragedia del passato è stato anche istituito un programma noto come System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS) allo scopo di informare la gente sul farmaco. Un gruppo di oncologi americani ha presentato risultati davvero di grande interesse riguardo l'uso della talidomide nel mieloma multiplo resistente a ogni terapia. Questa malattia tumorale è una delle più difficili da trattare e i progressi sono scarsi nonostante la diffusione dei trapianti di midollo, perché le persone che hanno positivamente risposto al farmaco non mostrano segni di riduzione dell'angiogenesi nel midollo.

Non è escluso quindi che la talidomide svolga anche un'azione anticancro. Due sono le ipotesi più studiate: una possibile inibizione di alcune citochine che stimolano la crescita del tumore e come già detto una possibile azione sul sistema immunitario. Ma la vera partita si giocherà sulla scoperta futura dei meccanismi d'azione della talomide, ancora oscuri.

**Fonte: Salute inserto de "La Repubblica" anno V n. 208, p.17, 16 dicembre 1999.**

01/12/08

**Talidomide: quando i test su animali sono la causa di una catastrofe e rivelano l'assenza di logica che è alla base del loro impiego**

Fonte: The National, Robert Matthews

Uno studio ha finalmente identificato le cause del disastro medico che 50 anni fa ha spezzato la vita di migliaia di persone in tutto il mondo: le sue implicazioni, tuttavia, ci riguardano tutti.

Nel 1957 la società farmaceutica tedesca Chemie Grunenthal lanciò sul mercato un prodotto capace di alleviare i disturbi della nausea e dell'insonnia nelle donne incinte. Il farmaco fu venduto con nomi differenti in oltre 40 paesi del mondo ma è universalmente noto con il nome del marchio Talidomide. Già al principio degli anni 60, si contavano 10.000 bambini nati con gravi malformazioni da donne che avevano assunto il farmaco durante la gravidanza. La tragedia ebbe effetti devastanti anche sullo sviluppo dei nuovi farmaci in quanto le autorità regolatrici imposero l'obbligo di sperimentazione su almeno due specie animali prima di passare alla sperimentazione clinica sull'uomo.

Negli anni successivi diversi ricercatori si misero alla ricerca degli animali capaci di rilevare il rischio causato dal farmaco, ma i test sulle cavie comunemente utilizzate in laboratorio diedero risultati contraddittori. Alla fine solo due tipi scimmie e una determinata specie di coniglio della Nuova Zelanda risultarono capaci di indurre nella prole malformazioni simili a quelle evidenziate nell'uomo, ma anche in quel caso solo in dosi molto elevate.

«SALTATA» L' ANTEPRIMA MONDIALE DELLA SERIE: I PRODUTTORI ASPETTANO UN VERDETTO IN TRIBUNALE

# Bloccato anche al Fiction Fest di Roma il film tedesco sulle vittime da talidomide

ROMA - Al Roma Fiction Fest, dopo le critiche della sorella di Rino Gaetano contro il tv-movie dedicato a suo fratello, ora nasce il «caso talidomide». Il film tedesco «Contergan», che doveva essere proiettato oggi in anteprima mondiale, è stato bloccato. Prodotto da Jan Mojito per la Betafilm, con la regia di Adolf Winkelmann, e destinato alla Ard (la prima rete pubblica tedesca), affronta per la prima volta la terribile vicenda dei bambini nati deformati, in seguito all'assunzione, da parte delle madri incinte, del famigerato tranquillante. Il farmaco, chiamato Contergan, messo sul mercato dalla casa produttrice Gruenenthal tra il 1957 e il 1961, causò non solo la nascita di bimbi malformati (più di 10 mila), ma in certi casi anche la loro morte. Spiega Mojito: «Il film è pronto da un anno, ma la Gruenenthal ci ha fatto causa. In prima istanza, il tribunale di Amburgo aveva dato ragione alla casa farmaceutica, sostenendo che la visione del film ne avrebbe danneggiato l'immagine. Ma lo stesso tribunale, in seconda istanza, dopo aver visto il film, ne ha sbloccato la proiezione, chiedendoci solo di modificare due dei trenta punti che ci erano stati contestati». Dunque, legalmente, il tv-movie in due puntate potrebbe essere proiettato, se non fosse che la Gruenenthal ha recentemente fatto ricorso alla Corte di Cassazione, che si pronuncerà il 20 luglio. Riprende Mojito: «Due mesi fa avevo proposto a Felice Laudadio (direttore del festival, ndr) l'anteprima, però abbiamo dovuto rinunciare: ci è stato chiesto di non mostrare il film fino al 20 luglio, per non influenzare la decisione della Corte». Protagonisti della storia sono due giovani sposi: lui avvocato in uno studio che assiste anche la casa farmaceutica del Contergan; lei è incinta del primo figlio. Il marito le raccomanda di non prendere quel farmaco, perché non se ne conoscono ancora gli effetti sulle donne in gravidanza. Ma, durante una notte insonne, alla moglie basta prendere «una sola compressa» (questo era originariamente il titolo del film), per partorire una figlia focomelica. Continua il produttore: «Raccontiamo un fatto drammatico, che ha cambiato la vita a migliaia di persone e alle loro famiglie in tutto il mondo». Concorda Nadia Malavasi, presidente dell'Associazione Talidomidici Italiani. «In Italia, la situazione è peggio che altrove: in quasi tutta Europa sono stati riconosciuti risarcimenti alle vittime. Qui no. Approfitto quindi per lanciare un appello al ministro Livia Turco, affinché anche noi possiamo essere trattati come gli altri». Ma il Roma Fiction Fest non è solo proiezioni. Numerosi anche i convegni. Ieri mattina, al dibattito sul «Format che non c'è», voluto dall'associazione Articolo 21 e dalla Provincia di Roma, l'ex direttore di Raidue, Carlo Freccero, in predica di diventare nuovo presidente di Rai Sat, ha lanciato una provocazione: «Perché gli autori siano liberi di esprimersi, ci vuole un progetto editoriale: la Rai non ce l'ha». E, tra i programmi tv, assegnerebbe l'Oscar a «Boris», la serie con Pietro Sermonti e Caterina Guzzanti, in onda su Fox: una satira proprio del mondo della fiction. «Ha molti difetti, ma è il prodotto meglio riuscito: è più facile essere libri e creativi sul satellite».

**Costantini Emilia**

## **Il talidomide "è stato creato dai nazisti"**

Posted by admin in [Il talidomide](#) on 03 5th, 2009 | [2 responses](#)

**Da: The Sunday Times - 8 febbraio 2009**

[http://www.timesonline.co.uk/tol/life\\_and\\_style/health/article5683577.ece](http://www.timesonline.co.uk/tol/life_and_style/health/article5683577.ece)

**Il farmaco dannoso potrebbe essere stato sviluppato come antidoto ai gas nervini.**

Daniel Foggo

Stando a una nuova ricerca, il talidomide, farmaco contro la nausea mattutina che causò la nascita di bambini senza braccia né gambe, fu messo a punto dai nazisti, probabilmente nell'ambito delle loro ricerche di armi chimiche. Due studiosi,

indipendentemente l'uno dall'altro, hanno rivelato la scoperta di documenti che testimoniavano che il farmaco non fu elaborato dalla Chemie Grünenthal, l'azienda chimica postbellica tedesca, come si era sempre detto.

Se, come suggerisce la loro ricerca, il thalidomide fu elaborato da scienziati attivi in Germania in tempo di guerra, la scoperta potrebbe implicare una responsabilità del governo tedesco. Finora hanno ricevuto un risarcimento soltanto le vittime tedesche, ma il farmaco è stato distribuito almeno in 46 nazioni.

Migliaia di vittime del farmaco si battono tuttora per ottenere un maggiore sostegno finanziario che le aiuti a far fronte ai danni subiti. Nel Regno Unito ci sono ancora 457 vittime del thalidomide; in Germania sono 2700; nel mondo sono 6000.

Le madri a cui fu prescritto dalla sua introduzione sul mercato nel 1957 al 1961, quando venne ritirato, partorirono bambini con braccia, gambe e piedi menomati. Alcuni bambini riportarono danni cerebrali e altre disfunzioni.

Il Dottor Martin Johnson, direttore del Thalidomide Trust che sostiene le vittime del thalidomide nel Regno Unito, ha scritto un documento in cui riporta le prove del fatto che il farmaco fu messo a punto prima che la Grünenthal lo brevettasse nel 1954.

L'azienda ha sempre sostenuto che il thalidomide fu creato per caso nel 1953 da alcuni scienziati che avevano cercato di elaborare un antistaminico, ma avevano ottenuto un tranquillante.

Johnson sospetta che in origine il thalidomide fu prodotto come un possibile antidoto a un gas nervino come il sarin, messo a punto da Otto Ambros, uno scienziato nazista che, dopo la guerra, andò a lavorare per la Grünenthal.

"Appare sempre più probabile che il thalidomide fu l'ultimo crimine nazista," ha affermato Johnson.

Un documento portato alla luce dal Thalidomide Trust dimostra che la Grünenthal, a quanto pare, acquistò il nome commerciale del farmaco - Contergan - e quindi, probabilmente, la sostanza stessa, da un'azienda francese, la Rhône-Poulenc, che durante gli anni della guerra era sotto il controllo nazista.

Su una lettera riservata spedita nel 1958 dall'Astra, proprietaria della licenza per la distribuzione del thalidomide in Svezia, all'affiliata norvegese si legge: "Purtroppo non possiamo usare il nome Contergan nei paesi scandinavi, perché la Grünenthal ha ottenuto il nome esclusivamente per il mercato tedesco attraverso un accordo con la Rhône-Poulenc".

Dopo il 1942, la Rhône-Poulenc ha registrato 14 farmaci simili, i cui nomi terminano tutti con il suffisso "ergan", caratteristica esclusiva dell'azienda. Molti di questi farmaci avevano proprietà in comune con il thalidomide, come il fatto di colpire il sistema nervoso.

"Il nome è simile a quelli dei farmaci elaborati dalla Rhône-Poulenc negli anni Quaranta; inoltre l'azione del thalidomide è tipica di quella gamma di prodotti," afferma Johnson nel suo documento.

L'autore di un libro di prossima pubblicazione sugli scienziati nazisti sostiene di possedere la copia di un documento scritto nel novembre del 1944 da un direttore dell'azienda farmaceutica tedesca IG Farben, che fa riferimento allo sviluppo di una sostanza la cui formula chimica corrisponde a quella del thalidomide.

L'argentino Carlos De Napoli, autore di alcuni volumi sulle attività dei nazisti fuggiti in Sudamerica dopo la guerra, sostiene che il suo libro intitolato "I laboratori di Hitler" dimostrerà che il farmaco ebbe origine nei campi di sterminio nazisti.

La IG Farben, i cui dirigenti - fra cui Ambros - furono dichiarati colpevoli di crimini di guerra come riduzione in schiavitù e sterminio di massa, erano stati ai vertici dell'impianto per la produzione di gomma sintetica di Auschwitz-Monowitz, che sfruttava i deportati nei campi di sterminio.

De Napoli sostiene che il documento fu spedito il 13 novembre 1944 da Fritz ter Meer, un dirigente della IG Farben, a Karl Brandt, generale delle SS nonché medico personale di Adolf Hitler e capo del programma di eutanasia.

Il documento, in cui si fa riferimento al farmaco semplicemente con un numero di quattro cifre - 4589 - dichiara che il prodotto è stato testato ed è pronto per essere usato. De Napoli afferma di aver trovato questo testo nell'archivio della IG Farben nel 1978 e di essersi reso conto solo in tempi recenti del significato della formula che conteneva. "Non sussiste alcun dubbio sul fatto che i nazisti svilupparono e sperimentarono il thalidomide nei campi di concentramento durante la seconda guerra mondiale," ha dichiarato.

Secondo Johnson, il brevetto del thalidomide del 1954 comportava il fatto che il farmaco fosse già stato sperimentato sugli esseri umani, anche se ufficialmente i test furono condotti più tardi. La Grünenthal, successivamente, disse di aver "perso" gran parte dei documenti relativi ai test.

Johnson conclude così il suo documento: "I brevetti fanno pensare che il thalidomide appartiene a una serie di prodotti sviluppati presso Dyhernfuth [sede di un laboratorio chimico] o Auschwitz-Monowitz sotto la leadership di Otto Ambros nel corso di una ricerca sui gas nervini."

La Grünenthal ha dichiarato: "Per quanto possiamo saperne, non ci fu alcuna collaborazione fra la Grünenthal e la Rhône-Poulenc per lo sviluppo del Contergan/thalidomide. Il thalidomide è stato elaborato da tre dipendenti della Grünenthal, e la Grünenthal è indicata come la sola inventrice sul brevetto."

La Sanofi-Aventis, che ha acquisito la Rhône-Poulenc, ha detto di aver cominciato a cercare negli archivi dell'azienda.

Ulteriori ricerche: Declan McGarvey

Esperimenti sui prigionieri

La Grünenthal fu fondata nel 1946 dai gemelli Alfred e Herman Wirtz, produttori di sapone ed ex membri del partito nazista.

Il loro scienziato in capo era il dottor Heinrich Mückter, farmacologo che durante la guerra aveva condotto esperimenti su prigionieri polacchi per cercare una cura per il tifo e così facendo provocò la morte di centinaia di persone.

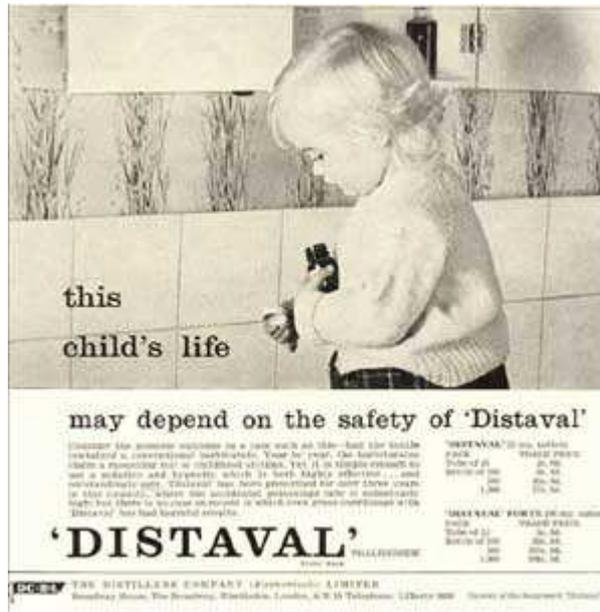
Secondo la Grünenthal, Mückter fu uno dei responsabili dell'invenzione del thalidomide.

Otto Ambros fu lo scienziato più qualificato con legami nazisti che lavorò per la Grünenthal. Le sue conoscenze furono sfruttate dai nazisti per sviluppare gas nervini mortali come il sarin. Il tribunale per i crimini di guerra di Norimberga l'ha condannato a otto anni di reclusione.

████████████████████ fondata nel 1946 ad inizio degli anni Cinquanta inventò il thalidomide, una sostanza che doveva avere applicazioni nel campo dei sedativi e sonniferi. Nel 1954 la ██████████████████████ thalidomide. Fino al 1956 fu condotta la sperimentazione sugli animali (cani, gatti, topi, ratti, conigli). Gli esiti furono sempre negativi, anzi erano assai rassicuranti: infatti le cavie non morivano se gli veniva iniettata una qualsiasi quantità di farmaco con una sola dose. Il 1° Ottobre 1957 fu messo in commercio il Contergan®, inoltre la ██████████████████████ thalidomide con con altri prodotti come l'aspirina, la fenacetina, il chinino la bacitracina. Così i tedeschi occidentali assunsero farmaci al thalidomide per per curare disturbi come raffreddore, tosse, influenza, nervosismo, nevralgie, emicrania e asma. Fu creato un preparato liquido specifico per i bambini, gli ospedali lo usarono come sedazione prima degli studi encefalografici. Naturalmente il *target* privilegiato erano le donne incinte: il Contergan® contrastava il vomito dei primi mesi di gravidanza e in più regolarizzava il sonno. Nel 1958 la campagna pubblicitaria del farmaco assunse dimensioni massicce: 50 inserzioni sulle riviste mediche, 200.000 lettere inviate ai medici, 50.000 "circolari terapeutiche" a medici e farmacisti. Il Contergan® venne raccomandato anche per il diabete e disturbi al fegato. Praticamente l'azione di promozione operata dalla ██████████████████████ portò al consumo del thalidomide in ogni categoria e gruppo di età immaginabile. Dopotutto era provato

che non si poteva morire per overdose di un farmaco contenente talidomide. Nel numero del 2 Maggio 1955 di *Medizinische Klini* c'era uno studio del dottor Augustin P. Blasiu su 370 soggetti, di cui 160 madri in allattamento. Il risultato fu che il farmaco non aveva effetti collaterali e poteva essere somministrato anche ai neonati. Il 1° Agosto 1958 la [redacted] inviò lo studio di Blasiu a 40.245 medici generici tedeschi; secondo la casa farmaceutica il Contergan® era il miglior farmaco che si potesse dare a gestanti e donne che allattano. Nel Settembre 1958, all'ospedale regionale di Hellersen l'uso del Contergan® venne sospeso in considerazione delle gravi reazioni allergiche riscontrate: porpora cioè emorragie cutanee locali. Intanto la [redacted] lanciò il suo farmaco nel mercato internazionale; per la produzione su licenza venne venduto a: undici paesi europei, sette africani, diciassette asiatici e a undici dell'emisfero australe. Grazie alla caparbia di una ricercatrice, Frances K.O. Kelsey, questi convinse l'FDA a rigettare per due volte la domanda di ammissione; così il talidomide non fu ammesso negli Stati Uniti. In Turchia un eminente ricercatore fu in grado di scoprirne gli effetti teratogeni semplicemente cambiando la razza di animale sul quale testarlo. Nel 1959 iniziarono le segnalazioni da parte dei farmacisti di effetti collaterali: grave costipazione, vertigini, malessere, perdita della memoria, diminuzione della pressione arteriosa. Ad Agosto la Pharmakolor AG, l'associata svizzera della [redacted] [redacted] gravi affetti collaterali correlati al talidomide. Il 3 Ottobre un neurologo di Düsseldorf, Ralf Voss, inviò un rapporto alla casa tedesca per segnalargli un caso di neurite multipla tossica, probabilmente causata dall'assunzione di Contergan®. Dice che studi clinici effettuati nel 1956 aveva già evidenziato un altro caso. Intanto in Italia furono commercializzati due farmaci a base di talidomide: il Sedimide® e l'Imidene®. Entro il 1962 verranno messi in commercio altri sette farmaci di questo genere, quindi l'Italia su 34 specialità europee contenenti talidomide ne produsse ben 10 (più della stessa Germania Ovest)! Nel 1960 le vendite del talidomide continuarono a salire, a Maggio costituivano il 46% del fatturato della [redacted]. La rivista *Deutsche Medizinische Wochenschrift* a Settembre ricevette un articolo di due dottori che segnalavano casi di neurite multipla. Il 21 Novembre un rappresentante della [redacted] [redacted] su vari effetti collaterali collegati al talidomide erano 1600, di cui 100 casi di neurite multipla. A Gennaio 1961 erano state vendute ben 30 milioni di dosi, solo in Germania gli abituali consumatori erano circa 70 mila. A Luglio il primario del reparto ginecologico dell'ospedale di Heilbronn sollevò la questione di sicurezza del talidomide durante la gravidanza. Durante un congresso dei pediatri tenuto a Düsseldorf (Germania Ovest) il 18 Novembre si parlò di una misteriosa esplosione di focomelia. Il pediatra e genetista tedesco Widukind Lenz provò con uno studio che queste malformazioni erano collegate alla somministrazione del talidomide. Dal 1956 erano stati computati ben 1500 casi di focomelia, che normalmente è una malformazione che colpisce un feto ogni 4.000.000. In quegli anni c'era una media spaventosa di circa 50-100 neonati malformati il mese! Il 20 Novembre avvenne un incontro tra Lenz, membri della casa farmaceutica e autorità sanitarie di Amburgo. In quella occasione [redacted] dichiarò che non intendeva ritirare il farmaco. Domenica 26 Novembre 1961 sul settimanale *Welt am Sonntag* uscì un articolo dal titolo: "Malformazioni causate da pillole - allarmante sospetto di un medico nei confronti di un farmaco distribuito in tutto il mondo". **Il giorno dopo** — su richiesta del ministero degli Interni del Nordrhein-Westfalen — il **Contergan® venne ritirato**. In Italia i farmaci con talidomide furono ritirati solo nel Settembre 1962 ed il nostro fu l'ultimo paese in Europa a farlo. Stime successive valutarono che nel frattempo erano nati: 6.000 focomelici nella Germania Occidentale, 400 in Gran Bretagna, circa 150 in Svezia, probabilmente altrettanti in Italia; il totale nel mondo fu stimato tra gli 8.000 e i 10.000 casi. Una relazione pubblicata il 3 Novembre 1962 di due medici torinesi accennava a vari casi di focomelia; «quattro avevano sicuramente introdotto un medicamento a base di imide dell'acido n-ftalil-glutammico (versione clinica in esteso del talidomide)». I due dottori precisarono che «[queste] sono le cifre che noi abbiamo raccolto direttamente non essendoci pervenuta alcuna risposta dal Ministero della Sanità da noi interpellato». Da studi successivi si è visto che il talidomide agisce come inibitore





Negli anni '50 fu realizzato e immesso sul mercato quello che sembrava il farmaco ideale, il Contergan© (o Distaval©, tra i molti nomi commerciali che assumeva).

Era un sedativo meraviglioso ma privo dei pericolosi effetti collaterali dei barbiturici. Ne potevi prendere un'intera confezione e non rischiavi la morte per overdose. Era talmente blando che veniva consigliato alle donne in gravidanza alle quali per giunta era in grado di togliere la nausea mattutina. Il nome molecolare della mirabolante sostanza era imide dell'acido n-ftalil-glutammico, ovvero [talidomide](#).

La ditta tedesca produttrice del farmaco, la Chemie Grunenthal, investì in una campagna di marketing senza precedenti che, attraverso inserzioni su riviste mediche e informazione diretta e martellante ai medici fece entrare il talidomide praticamente in ogni casa, tra l'altro in alcuni land tedeschi senza l'obbligo di prescrizione medica. Una specie di innocua aspirina da somministrare a tutti, e da consumarsi come le caramelle. Una panacea di tutti i mali da dare anche ai bambini, come recita questa pubblicità dell'epoca: "La vita del tuo bambino può dipendere dalla sicurezza del Distaval".

Dopo qualche anno tuttavia cominciarono a comparire casi di neurite multipla che sembravano collegarsi all'uso del Contergan©. Alcuni pazienti che lo assumevano regolarmente lamentavano formicolii agli arti e vere e proprie sindromi neurologiche.

Il cammino trionfale del talidomide però proseguì, tanto da regalare alla CG utili di milioni e milioni di marchi.

Il talidomide dalle uova d'oro fu mescolato ad altri principi attivi e rientrò in decine e decine di prodotti farmaceutici destinati anche a curare il banale raffreddore.

I farmaci contenenti talidomide a quell'epoca venivano venduti in undici paesi europei e in molte altre parti del mondo. In Italia era presente sul mercato con ben una decina di nomi diversi.

Negli Stati Uniti però non passò le forche caudine della FDA a causa, o per meglio dire grazie alla caparbietà di una ricercatrice, [Frances K.O. Kelsey](#) che rigettò per ben due volte la domanda di ammissione del talidomide negli Stati Uniti, non persuasa della bontà della sperimentazione effettuata sul farmaco e preoccupata per gli effetti collaterali neurologici e i possibili effetti teratogeni, ossia la possibilità di causare malformazioni congenite nel feto.

Anche in Turchia un eminente ricercatore fu in grado di scoprire gli effetti teratogeni del talidomide semplicemente cambiando la razza di animale sul quale testarlo.

Nel 1956 un ginecologo australiano osservò un aumento dei casi, normalmente rarissimi, 1 su 4 milioni, di focomelia (malformazione congenita agli arti) nei neonati, e per primo collegò i danni fetali all'uso del Contergan© in gravidanza.

Nel 1961 il dottor Widukind Lenz denunciò ad un congresso di pediatria i gravissimi effetti collaterali del talidomide e ne chiese il ritiro dal mercato. Poco tempo dopo fu definitivamente dimostrata la responsabilità del farmaco per le gravissime malformazioni su almeno 10.000 bambini nati nel periodo del suo massimo utilizzo.

La casa farmaceutica inizialmente reagì con la negazione degli effetti collaterali e tentò anche di intimidire con pesanti minacce di morte i medici che avevano denunciato pubblicamente la nocività del talidomide.

Il talidomide fu infine ritirato dal mercato e quel nome rimase legato per sempre alle immagini impressionanti che comparivano sulla stampa di allora di bambini con le braccine attaccate direttamente alle spalle o con pinne al posto delle gambe.

Il processo tenutosi in Germania nel 1967 condannò la Chemie Grunenthal a risarcire le vittime del talidomide con milioni di marchi. I paesi colpiti crearono strutture adeguate al sostegno alle famiglie con figli focomelici.

E in Italia? Ufficialmente i nati deformati a causa del talidomide riconosciuti allora furono appena una ventina, ma a distanza di quasi cinquant'anni, una recente proposta di legge per l'assegnazione di un vitalizio alle vittime parla di circa 120-150 persone ancora in vita. Ricordate il fenomeno dei "pittori con la bocca e con il piede", dalla cui associazione ogni anno ricevevamo i biglietti d'auguri natalizi da acquistare a fronte di un'offerta? Fra loro molti erano figli del talidomide.

Si deve aggiungere che il talidomide fu ritirato dal mercato italiano nel 1962, con un anno di ritardo rispetto agli altri paesi e che sul caso, nonostante le relazioni mediche congressuali che riferivano l'aumento preoccupante di casi di focomelia, vi furono molte reticenze dei governi di allora a fornire dati precisi sul numero effettivo di vittime.

Private di ogni sostegno morale, medico ed economico, le famiglie spesso finivano per nascondere i loro figli sfortunati e vergognarsene. L'unica assistenza che lo Stato italiano ha finora concesso alle vittime del talidomide è stata l'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria, riconosciuta tardivamente grazie all'articolo 3 del decreto-legge 5 dicembre 2005, n. 250, convertito dalla legge 3 febbraio 2006, n. 27.

Questa la storia di cinquant'anni fa. Il farmaco che genera mostri viene accantonato e dimenticato. Poi, come sempre più spesso accade, si pensa di riutilizzare il prodotto ritirato, magari riciclandolo come "[farmaco orfano](#)", definizione che indica quei farmaci che sono utilizzati per patologie rarissime e quindi non hanno mercato, oppure sono stati ritirati per vari motivi, compresa la loro tossicità.

In molti paesi, se una molecola viene fatta rientrare nella categoria degli "orfani", la casa produttrice può ottenere ingenti finanziamenti statali, esenzioni fiscali e innumerevoli altri benefici.

La scoperta, qualche anno fa, che il talidomide dà sollievo ai malati di lebbra provvide a [sdoganare il killer di bambini](#) una prima volta.

La seconda quando si comincia a parlare di [Talidomide](#) come farmaco anticancro per le sue proprietà angiostatiche (paradossalmente responsabili anche delle stesse malformazioni focomeliche) e viene lanciato nuovamente sul mercato dalla multinazionale Celgene con il nome di [Thalomid©](#) per il trattamento del mieloma multiplo.

Altri studi lo definiscono un farmaco ideale per alcune patologie legate all'AIDS.

Insomma, nonostante sul sito della Celgene vi siano avvertimenti sulla teratogenicità del farmaco (e vorrei vedere!) e raccomandazioni a caratteri cubitali sulle modalità d'uso si ha l'impressione che la

gallina dalle uova d'oro abbia ricominciato a covare e che prima o poi ci vedremo riproporre il talidomide come panacea di tutti i mali. Come cinquant'anni fa.

La tragedia del Contergan© fu provocata dalla criminale leggerezza di coloro che non eseguirono test approfonditi sulla tossicità della sostanza e furono accecati dalla prospettiva di guadagni illimitati grazie al sedativo perfetto. Oggigiorno, quante garanzie abbiamo che quella lezione sia stata imparata? Che campagne ancora più massicce sui media non sarebbero capaci di far passare di nuovo come quasi innocuo qualunque farmaco, anche dal passato orrendo come il talidomide? Siamo certi che dietro al riciclaggio di farmaci "sporchi" vi siano serie ricerche oppure solo manovre speculative e di marketing, come ho scritto nel mio ultimo post del caso del bupropione, antidepressivo fallito e dannoso riciclato come pillola contro il fumo?

Quei piccoli senza braccia e gambe non sono brutti incubi del passato, stanno lì a ricordarci che la medicina può trasformarsi in generatrice di mostri se si lascia incantare solo dal profitto.

Talidomide Resistance È basato sulla capacità della difesa di Antioxidant Glutathione-dipendente

AbstractFull testo HTMLHi-res PDF [1360 KB] PDF con link [323 KB] Jrgen Knobloch \* †‡, Kerstin Reimann†§, Lars-Oliver Klotz§ e Rther Ulrico \* † Institut fr Entwicklungs-und Molekularbiologie der Tiere e Istituto fr umweltmedizinische Forschung, Heinrich-Heine-universität, D-40225 Dsseldorf, Germania

MOL. farmacia, 2008, 5 (6), pp 1138–1144

DOI: 10.1021/mp8001232

Data di pubblicazione (Web): ottobre 22, 2008

Copyright © 2008 American Chemical Society

Autori \* corrispondenti. J.K.: medicina clinica III, Università di Colonia, Kerpener Straße 62 D-50924 Colonia, Germania; telefono, +49 - 221 - 4784191; fax, +49 - 221 - 478 - 87031; messaggio di posta elettronica, juergen.knobloch@uk-koeln.de. U.R.: EMT, Università di Dsseldorf, Universitätsstrasse 1, D-40225 Dsseldorf, Germania; telefono, +49 - 211 - 8111391; fax, +49 - 211 - 8115113; messaggio di posta elettronica, ruether@uni-duesseldorf.de., † Institut fr Entwicklungs-und Molekularbiologie der Tiere., ‡ presente indirizzo: umweltmedizinische fr istituto di medicina clinica III, Università di Colonia, Kerpener Straße 62, D-50924 Colonia, Germania. § Forschung.

AbstractThalidomide come un efficacia trattamento per mieloma multiplo e lebbra ha anche provocato malformazioni congenite in migliaia di bambini cinque decenni fa soprattutto in Europa. Così il suo uso negli esseri umani rimane limitato. L'approvazione rapida e irreversibile del talidomide in quel momento era in definitiva una conseguenza dell'uso esclusivo delle specie talidomide-insensibile nei test di tossicità degli animali. Qui, ci rivolge elucidating la base molecolare per la resistenza dei topi al talidomide teratogenicity. Utilizzando hydroethidine macchie dimostriamo che talidomide spinge la formazione di Superossido embrionali fibroblasts delle specie sensibili talidomide ma non a quelle dei topi. Come stabilito dal trypan blue macchie, lo scavenging dei Superossido impedisce indotta talidomide apoptosis, un indicatore per talidomide teratogenicity. Mouse fibroblasts embrionali vengono trovati avere livelli di glutathione superiori a quelli di specie sensibili e può essere sensibilizzato per talidomide dall'esaurimento Glutathione con dell ergometrina o diamide. Di conseguenza, sperimentale aumento dei livelli di glutathione in fibroblasts embrionali umane aggiungendo N-acetil cisteina o Glutathione estere etilico a medio e

cultura neutralizza indotta talidomide apoptosis. Infine, ci dimostrano che talidomide-indotta molecolare patologia a valle di Superossido è sostanzialmente identica in fibroblasts embrionali umane e sensibilizzate del mouse. In conclusione, talidomide-resistenza è basato sulla capacità della difesa dipendono dalla Glutathione antiossidante. Dobbiamo fornire una base per farmacologicamente superare i limiti di utilizzo talidomide in esseri umani e descrivere le differenze sostanziali tra uomo e di cellule embrionali mouse per quanto riguarda la protezione contro lo stress ossidativo.