

© 2018 Dansk Medicinhistorisk Årbog og forfatterne

*Redaktionens medlemmer for årbog 2018*

Ole Sonne, læge, universitetslektor emer., dr.med. (fysiologi), Aarhus (ansvarshavende)  
Gert Almind, professor emer., dr.med. (almen medicin), Holbæk  
Jesper Brandt Andersen, speciallæge (pædiatri), Vordingborg  
Gerda Bonderup, universitetslektor emer., dr.phil. (historie), Aarhus  
Claus Fenger, professor emer., dr.med. (patologisk anatomi), Odense  
Bernard Jeune, læge, universitetslektor (epidemiologi), Odense  
Anne Dorthe Suderbo, forskningskonsulent, cand.mag. (historie), København  
Per Vestergaard, professor emer., dr.med. (psykiatri), Aarhus

*Redaktionens adresse*

Ole Sonne  
Helga Pedersens Gade 9, st., lejl. 3  
8000 Aarhus C  
medicinhistorisk-aarvog@outlook.com

*Ekspedition*

Som redaktionen

*Prepress og Tryk*

Narayana Press, Gylling  
Sat med Minion og trykt på LuxoSatin 115 g korrekt?

ISSN 0084-9588

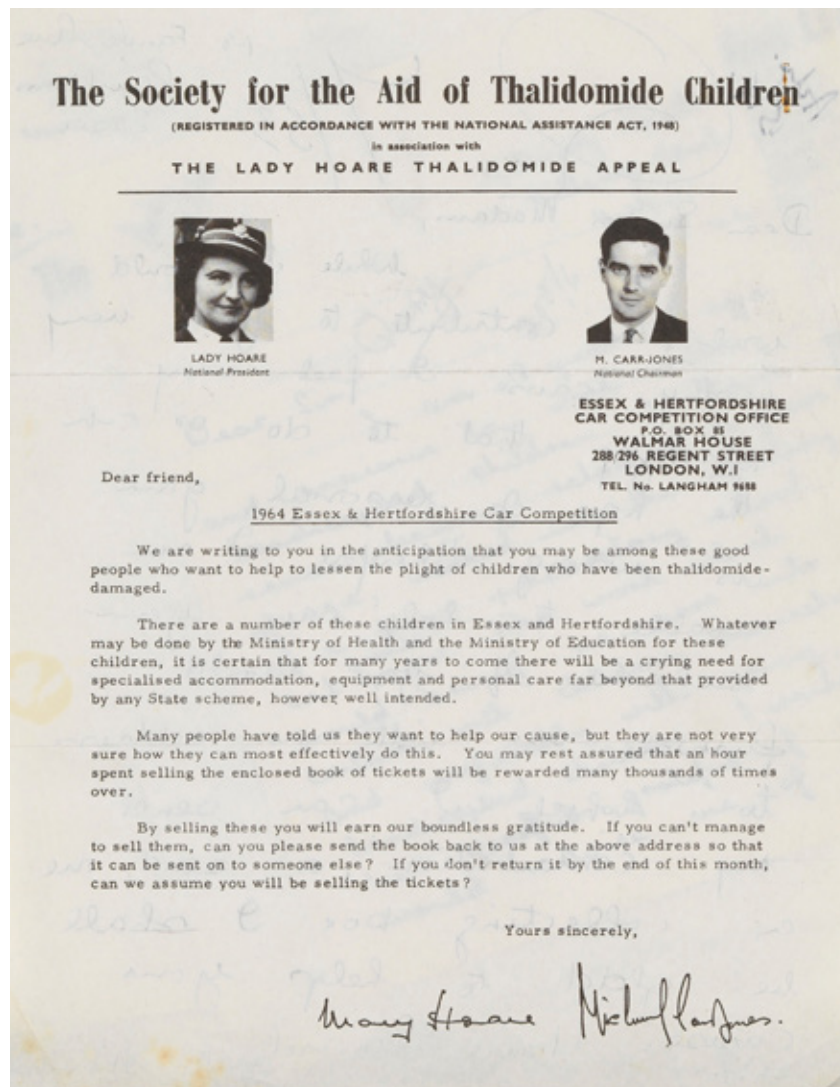
Cand. pharm. Povl M. Assens Fond takkes for en gavmild og helt afgørende bevilling til støtte for udgivelse af Dansk Medicinhistorisk Årbog 2018.

Der kan i årbogen være illustrationer, hvis rettighedshavere det ikke har været muligt at finde frem til. Såfremt vi på denne måde har krænket ophavsretten, er det sket utilsigtet. Retmæssige krav i denne forbindelse vil blive honoreret, som havde der foreligget en forhåndsftale.



# Indhold

Forord . . . . .	7
<i>Anders Frøland</i>	
Hippokratiske formaninger om takt og tone blandt læger . . . . .	9
<i>Jesper Brandt Andersen</i>	
Da Niels Stensen tog Paris med storm . . . . .	27
<i>Jesper Brandt Andersen og Niels W. Bruun</i>	
Steno-Fallots tetralogi og Bartholin-Pataus syndrom. . . . .	73
En hjertemisdannelse og et misdannelsessyndrom første gang beskrevet af danske anatomer i 1600-tallet	
<i>Gerda Bonderup</i>	
Kirurgerne i provinsen . . . . .	107
En situationsrapport fra 1776	
<i>Ulrik Bak Kirk</i>	
Sygdommen skrofulose i dansk medicinhistorisk kontekst . . . . .	135
<i>Henrik Permin, Mette Katrine Jensen, Poul R. Kruse og Svend Norn</i>	
Historien om thalidomidaffæren . . . . .	155
<i>Ole Sonne</i>	
Tre fysiologers indsats mod dykkersyge . . . . .	173
Om Paul Bert, J.S. Haldane og Leonard Hill og deres medarbejdere	
<i>Ulrik Bak Kirk</i>	
Den 26. Nordiske Medicinhistoriske Kongres. . . . .	209
Uppsala 31. maj til 3. juni 2017	



(Wellcome Collection, jkq8hf6a)

## Historien om thalidomidaffæren

Henrik Permin, Mette Katrine Jensen,  
Poul R. Kruse og Svend Norn

I 1961 blev der i Vesttyskland og Australien rapporteret om en uventet stigning i antallet af nyfødte børn med misdannelser. Dette blev starten på thalidomidaffæren, en tragisk begivenhed inden for medicinens historie. Den medførte talrige problemer af både menneskelig, etisk og sikkerhedsmæssig art. Affæren begyndte med syntesen af lægemidlet i 1954 i det tyske medicinalfirma Chemie Grünenthal GmbH i Stolberg nær Aachen.

### Thalidomid – Et sikkert lægemiddel

Chemie Grünenthal var startet som et kemisk firma, der producerede vaskemidler, sæbe og kosmetik. Efter Anden Verdenskrig modtog firmaet en penicillinstamme fra England, og lægen Heinrich Mückter (1914-1987) blev udpeget som forskningsleder af penicillinproduktionen og syntesen af nye lægemidler [1]. Under dette arbejde blev der syntetiseret et stof, der senere blev benævnt thalidomid. Thalidomid var kemisk beslægtet med glutetimid (Doriden), der i 1954 var blevet lanceret af Ciba som et sikkert alternativ til barbiturater, der var kendt for deres beroligende virkning, men også for at medføre problemer som misbrug og afhængighed [2]. Foruden ligheden med glutetimid viste Grünenthals dyreeksperimentelle undersøgelser, at thalidomid i modsætning til barbituraterne var vidtgående ugiftig, og der var ti år efter krigens traumer stadigvæk behov for et sikkert alternativ til disse beroligende midler. Firmaet nærrede derfor store forhåbninger til

markedsføringen af thalidomid som et effektivt og sikkert lægemiddel mod nervøsitet og søvnløshed.

## Dyreeksperimentelle undersøgelser

Chemie Grünenthals farmakologiske undersøgelser over thalidomid (K17) blev offentliggjort i *Arzneimittel-Forschung* i 1956 [3]. Dette arbejde er senere blevet kritiseret for at have en så ringe grad af videnskabelig værdi, at det slet ikke burde have været antaget til publikation [4]. Arbejdet bygger på sparsomme eksperimenter, hvor der på mus er registreret en ringe akut toksicitet ( $LD_{50}$  større end 1,5 gram/kg). Sovemiddeleffekt blev konstateret på mus og hund, og hund og kat viste ingen ændring i blodtryk og hjertefunktion. Der forelå ingen redegørelse for thalidomids optagelse og omsætning i kroppen og heller ikke for dets udskillelse hos forsøgsdyr. Kroniske toksicitetsundersøgelser var ikke foretaget, men en semikronisk giftighed blev undersøgt i en meget kort periode, på en måned, som omfattede få simple tests som vægtændring, blodtal og urinproduktion. Disse forsøg, der omfattede mus, rotter, marsvin og kaniner, gav ikke anledning til mistanke om toksiske virkninger, faktisk blev thalidomid anset for at være forbløffende atoksisk.

Undersøgelser af forsterskadelig virkning af thalidomid på gravide dyr forelå ikke i Chemie Grünenthals dokumentation. Dette er en gåde. Det kan betyde, at undersøgelserne ikke blev foretaget, eller at de mislykkedes, og at de derfor hverken blev publiceret eller arkiveret [5]. Hermed fastslog Chemie Grünenthal, at thalidomid ved sin sedative virkning i forbindelse med usædvanlig ringe bivirkninger og en ekstrem ugiftighed, var berettiget til afprøvning på mennesker [3]. Denne sløse holdning førte senere til den tragiske katastrofe med talrige misdannelser hos nyfødte børn. Men også lægemiddelmyndigheden i Vesttyskland må medinddrages i denne ulykke. Testning af forsterskadelig virkning på drægtige dyr blev først lovbefalet i Vesttyskland i 1978 og dette til trods for, at firmaer som Hoffmann-La Roche gen-

nemførte denne test rutinemæssigt på deres nye lægemidler som f.eks. Librium (chlordiazepoxid) i 1959 [5]. Det er muligt, at Grünenthal har forsøgt en sådan afprøvning senere efter tilbagetrækning af thalidomid fra markedet i 1961, men journaler fra sådanne forsøg findes tilsyneladende ikke [5,6].

## Klinisk gennemprøvning

Chemie Grünenthal ønskede hurtig markedsføring. Umiddelbart efter syntesen af thalidomid og dets patentering påbegyndtes den første kliniske afprøvning i begyndelsen af 1955 på den medicinske universitetsklinik i Köln. Her blev de kliniske muligheder undersøgt af Dr. Hermann von Jung og publiceret i *Arzneimittel-Forschung* i 1956 [7]. Der foreligger ingen data om thalidomids absorption, metabolisme og eliminering hos mennesker. Til trods herfor blev undersøgelserne en succes, da det nye lægemiddel, der blev testet på omkring 300 patienter, blev karakteriseret som et effektivt sove- og beroligende middel. Nogle patienter, der led af bronkial astma, reagerede også favorabelt med nedsat angst og åndenød. En gunstig virkning blev ligeledes observeret ved nervøse mavelidelser og labil hypertension. Jungs arbejde blev omgående til benefice for Grünenthal, og sammen med firmaets dyreeksperimentelle undersøgelser blev thalidomid anset for at være et harmløst lægemiddel, der var velegnet som sove- og beroligende middel. Thalidomid blev markedsført i 1957, og Jungs arbejde blev anvendt i firmaets salgsprogram [6].

Ligesom Chemie Grünenthals egne dyreeksperimentelle arbejder blev kritiseret, blev også Jungs kliniske arbejder senere udsat for en usædvanlig hård kritik [4]. Arbejdet blev karakteriseret som overfladisk, selv når man tog tidens standarder i betragtning, og der manglede sammenligning med placebogrupper, som måske kunne have skærpet den kritiske sans hos læger, der som Jung var økonomisk støttet af Grünenthal [6]. Yderligere to arbejder, uden placebogrupper, udkom i 1956 fra Düsseldorf og Basel [8,9]. I førstnævnte arbejde fandt man,

at thalidomid havde en god sedativ virkning på urolige patienter, og bivirkningerne begrænsede sig til forstoppelse hos sengeliggende patienter. I sidstnævnte arbejde anvendte tuberkulosesanatoriet thalidomid som et beroligende middel til patienter med astmatisk åndenød i dagtimerne og som sovemiddel om natten. En placebo-kontrolleret undersøgelse forelå først i 1960 [10]. Den viste, at thalidomid var et sikkert sovemiddel i en dosering på 200 mg, men ikke på 100 mg, og bivirkninger som svimmelhed og døsighed kunne forekomme ved begge doseringer. Det skal bemærkes, at ingen af de omtalte kliniske arbejder nævner eller angiver referencer, der mistænker thalidomid for at have forsterskadelige virkninger hos mennesker eller dyr.

## Thalidomid på markedet – lægerne slår alarm

Thalidomid kom i 1957 på markedet i Vesttyskland under navnet Contergan. I Storbritannien og Australien blev det markedsført under navnet Distaval, i Canada som Talimol og i Sverige som Neurosedyn [11]. I Danmark blev thalidomid markedsført i 1959 som et psykosedativum, der blev forhandlet af Astra A/S i København under navnet Neosedyn, og det blev et receptpligtigt lægemiddel, hvilket måske kan ses som et udtryk for vor forsigtighed med udlevering af beroligende midler [12]. Thalidomid fik en enorm udbredelse, da det blev markedsført i 46 lande [13]. Det blev lanceret som et helt ufarligt og sikkert lægemiddel mod nervøsitet og søvnløshed, og det kunne, bortset fra i Danmark, fås i håndkøb. Det viste sig ret hurtigt, at thalidomid også kunne lette morgenkvalmen hos gravide, og derfor begyndte nogle læger at anbefale thalidomid til gravide med morgenkvalme, selv om lægemidlet ikke havde morgenkvalme som indikation – altså en off-label anvendelse af thalidomid, det vil sige en anvendelse af lægemidlet uden for de godkendte indikationer [6]. Chemie Grünenthal rundsendte et resumé af et lægeligt arbejde om thalidomids anvendelse til omkring 40.000 praktiserende læger, vedlagt en følgeskrivelse, der omtalte thalidomid som det mest velegnede lægemiddel til både gra-

vide og ammende mødre – et lægemiddel, der hverken beskadiger moder eller barn. Denne påstand var ikke støttet af nævnte arbejde og heller ikke af andre undersøgelser [14 s. 45]. Skønt formålet var at lancere thalidomid som et sedativt middel, fandt Grünenthal, at de mange influenzaepidemier bød på en fristende mulighed for øget salg af thalidomid. Her var acetylsalicylsyre (Aspirin) og phenacetin populære og meget salgbare lægemidler. Grünenthal markedsførte derfor kombinationspræparatet Grippex i Vesttyskland. Foruden thalidomid indeholdt det acetylsalicylsyre, phenacetin, kinin og vitamin C [6].

I 1959 modtog Chemie Grünenthal meldinger fra flere læger. Der forelå mistanke om, at thalidomid forårsagede nerveskader. Disse meldinger inkluderede kolde hænder og fødder, paræstesier og svimmelhed samt natlige kramper i benene [15]. Neurologen Ralf Voss (f. 1911) fra Düsseldorf observerede nedsat nervefunktion (polyneuropati/polyneuritis) hos tre patienter, som havde taget thalidomid (Contergan) i et år, og han mente, at der var en sammenhæng mellem langtidsbrugen af thalidomid og nervepåvirkningen [6]. Chemie Grünenthals lakoniske svar var, at de ikke havde modtaget underretning om sådanne bivirkninger, men at de under deres kliniske undersøgelser ville kaste behørig opmærksomhed på sagen. Voss tog nu sagen op ved neurolog-konferencen i Düsseldorf i 1960, og den udløste omgående flere detaljerede klager fra andre læger, som blev forelagt Grünenthal. Samme år forelå det første publicerede arbejde om thalidomid som *Letter to the British Medical Journal* [16]. Her beskrev Alexander Leslie Florence (1927-2018) fra Aberdeenshire, UK, fire patienter, der havde været i behandling med thalidomid (Distaval) i omkring to år. Symptomerne er nævnt ovenfor, og her fremgår det, at seponering medførte en markant lettelse i symptomerne, men de var stadig til stede. På dette responderede Grünenthal blot med en ændring i salgsmaterialet med følgende sentens: “Ligesom ved de fleste lægemidler kan en mere eller mindre langvarig anvendelse af Contergan fremkalde allergi-lignende reaktioner i visse patienter, som er disponerede for sådanne reaktioner. Umiddelbart efter ophør af behandlingen vil nævnte reaktioner forsvinde”. Men dette var ikke sandheden, hvilket senere granskning



har vist, at firmaet var klar over [6]. Nu ønskede lægerne receptpligt for thalidomid. Dette blev stærkt modarbejdet af Chemie Grünenthal, der udsatte de kritiske læger for ubehagelige provokationer for at forsinke udgivelsen af de thalidomid-artikler, som indeholdt ugunstige resultater [6]. I 1961 forelå der omkring 1300 tilfælde af perifer polyneuropati associeret med langvarig behandling med thalidomid, og receptpligten blev nu gennemført. Hvis Grünenthal havde reageret mere ansvarligt på lægernes alarmklokker, kunne den følgende tragedie have været minimeret.

## Tragedien – thalidomidembryopati

Den barske realitet om thalidomids teratogene virkning blev først afsløret omkring 1961. Her kom thalidomid under stærk mistanke for at være årsag til medfødte misdannelser, når det blev indtaget af moderen tidligt i svangerskabet, det vil sige i det første trimester. Det var den australske gynækolog William McBride (1927-2018) samt børnelægen og arvelighedsspecialisten i Hamborg Widukind Lenz (1919-1995), der opdagede denne sammenhæng mellem medfødte misdannelser (embryopatier) og indtagelse af thalidomid [17,18].

McBride fik allerede i maj 1961 mistanke til thalidomid, hvor han under en fødsel på the Women's Hospital i Sydney observerede fokomeli, det vil sige deforme lemmer hos den nyfødte [6,17]. McBride opfattede først begivenheden som en yderst sjælden og tilfældigt forekommende hændelse, men da der på afdelingen i løbet af en måned fødtes yderligere to børn med deforme lemmer, overtalte han hospitalsdirektøren til at fjerne thalidomid fra hospitalet. I sit læserbrev til *The Lancet* i december 1961 meddelte han, at medfødte misdannelser ses hos omkring 1,5 % af de nyfødte, men her er hyppigheden steget til næsten 20 % hos kvinder, der har indtaget thalidomid som kvalmestillende eller sedativt middel under graviditeten [17]. McBride beskriver her forskellige misdannelser som vanskabte korte arme og ben samt overtallige eller sammenvoksede fingre eller tæer. I 1977 følger hans

Figur 1. Foto af en nyfødt dreng med svære deformiteter af arme og ben. (Med tak for tilladelse til anvendelse af fotografiet fra *De thalidomidskadede i Danmark/Foreningen for de Neurosedynskadede ved Bernhard W. Sørensen og Anette Jørgensen*).



beskrivelse af spektret af de mange humane teratogene manifestationer, som omfatter både manglende og misdannede lemmer, hvor hænderne kan sidde direkte på skuldrene, endvidere øjen- og øredefekter, samt defekter i indre organer som hjerte, nyrer og mave-tarmkanalen [19].

I Hamborg diskuterede Lenz thalidomid, som en mulig årsag til de humane misdannelser, ved en konference i november 1961, hvilket resulterede i, at han modtog breve fra både Vesttyskland, Belgien, England og Sverige med i alt 115 tilfælde, hvor thalidomid var under mistanke. Dette fremgår af hans breve til *The Lancet* i januar og februar 1962, hvor han også fremlægger sine egne observationer af deformede babyer [18,20]. Allerede i november 1961 kontakter Lenz Chemie Grünenthal, og forskningsleder Mückter lover at sende firmaets



Figur 2. Röntgenbillede af en arm fra en person med thalidomidskader, hvor der ses defekt knogleudvikling med manglende underarmsknogle og visse fingre. (Fotografi fra *De thalidomidskadede i Danmark/Foreningen for de Neurosedynskadede* ved Bernhard W. Sørensen og Anette Jørgensen).

repræsentanter i løbet af få dage. Det henholdende svar er ikke acceptabelt for Lenz, der anser sagen for yderst presserende. Han informerer omgående firmaet per brev, og herefter udkommer, som omtalt, hans to breve i *The Lancet*, der kort og klart redegør for sagen. Her meddeles det, at Lenz har set 52 deformede babyer, hvis mødre har anvendt thalidomid tidligt i svangerskabet. Der rapporteres om mangelfuld udvikling af ekstremiteter med fravær af tommelfingre og undertiden også af andre fingre samt tillukning (atresia) af øsofagus, duodenum eller anus. Angående tidspunktet for den føtale beskadigelse bemærker Lenz, at mindst 20 % af de nyfødte vil få medfødte misdannelser, når thalidomid anvendes af moderen i perioden mellem den fjerde og den ottende uge efter befrugtningen. Flere billeder af de misdannede børn ses i Lenz artikel om thalidomidets embryopati [4]. Her har Lenz medtaget en meget væsentlig tabel, som viser antallet af thalidomidtilfælde per måned i Vesttyskland i perioden 1956-1967.

Som omtalt kom thalidomid på det vesttyske marked i 1957. Før markedsføringen blev der ikke registreret embryopatiske tilfælde i Vesttyskland, bortset fra et ulykkeligt tilfælde, hvor en medarbejder fra Grünenthal fik thalidomid fra firmaet til sin gravide hustru, der den 25. december 1956 fødte en pige med legemsdeformiteter [21]. Ifølge Lenz [4] kunne der i Vesttyskland i 1958 registreres mellem 1 og 5 thalidomidtilfælde per måned, i 1959 blev antallet fordoblet, og det blev atter øget i 1960 til mellem 20 og 60 tilfælde per måned. Kulminationen, med omkring 150 tilfælde per måned, indtraf i efteråret 1961, hvorefter den brat klingede af til under 10 i efteråret 1962 og 1-2 i 1963. Det var tydeligt, at den bratte eliminering af embryopatiske tilfælde indtraf omkring 9 måneder efter, at thalidomid blev fjernet fra det vesttyske marked. Der var derfor blandt læger enighed om, at dette forhold var det bedste bevis for thalidomids embryopatiske effekt.

## For sent – men fremover

Først på dette tidspunkt, hvor de embryopatiske tilfælde blandt spædbørn havde kulmineret, forelå de første dyreeksperimentelle undersøgelser, der påviste thalidomids teratogene virkninger hos kaniner [22]. Det var netop sådanne undersøgelser, der burde være udført meget tidligt sammen med toksiciteten. De ville have advaret mod brugen af thalidomid hos gravide kvinder. Fra firmaet Grünenthals side var der stilhed. Meddelelsen om thalidomids teratogene virkninger på kaniner kom fra England og USA, hvor der kunne påvises føtale misdannelser af lignende art som hos mennesker. Således viste nyfødte hvide newzealandske kaniner en mangelfuld udvikling og funktion af for- og bagben, når moderdyret indtog en daglig indgift af thalidomid fra dag 8 til dag 16 efter svangerskabet, mens en indtagelse af thalidomid uden for denne periode ikke medførte embryopatiske tilfælde. I modsætning til kaniner har det ikke været muligt at inducere lignende tilfælde af embryopati hos mus, rotter og hamstere, der måske af metaboliske årsager er resistente over for thalidomid [5,23,24]. Årsagen

til thalidomid-embryopatien er ikke endelig afklaret, men her kan en nedsat dannelse af blodkar, forårsaget af thalidomid i fosterstadiet måske være af betydning [25].

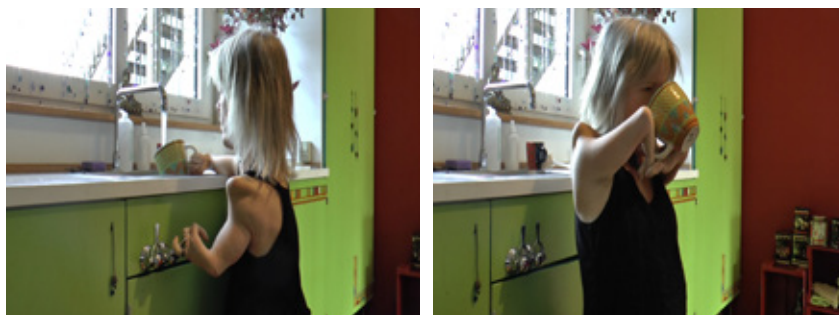
Thalidomidaffæren rettede fokus mod problemerne i den prækliniske vurdering af nye lægemidler. WHO nedsatte i 1966 og 1967 grupper af forskningskyndige, som skulle overveje forslag til forbedring af denne testning [26,27]. Her anbefalede man dyberegående undersøgelser af lægemiddelsikkerhed ved biokemiske, farmakologiske og toksikologiske studier og ved relationen mellem dyreeksperimentelle og humane data om lægemidlets absorption, metabolisme og udskillelse. Her er dyrearter, der viser en lignende omsætning af lægemidlet som mennesket, særligt relevante for testning af terapeutiske og toksiske effekter. I forbindelse med testning af teratogen effekt efterlyste man undersøgelser på aber. De to rapporter konkluderer meget realistisk, at man trods relevante tests ikke er i stand til fuldt ud at gardere sig mod alvorlige bivirkninger. Derfor bør de nationale myndigheder registrere lægemidlets bivirkninger efter markedsføringen og her i særlig grad i de første år efter lanceringen af lægemidlet, som det sker i dag. De to WHO-rapporter fik afgørende betydning for afprøvning og godkendelsesprocedure af lægemidler fremover.

## Tilbagetrækning og opgørelse

Thalidomid blev trukket tilbage fra det vesttyske marked i slutningen af november 1961, og i Storbritannien skete det i december 1961, men i flere lande som Belgien, Italien, Canada, Brasilien og Japan fortsatte salget yderligere i flere måneder [4,12]. I Japan var mangelfuld information fra Chemie Grünenthal side medvirkende til, at det japanske Dai-Nihon-Company fortsatte med deres avisreklamer om det fortræffelige lægemiddel uden bivirkninger indtil sommeren 1962 [4]. I USA var man blevet forskånet for thalidomidskader, fordi de tidlige meddelelser om perifer polyneuropati resulterede i, at FDA (the Food and Drug Administration) ikke ville godkende salget af thalidomid [5,28].

De danske apoteker fik, gennem *Farmaceutisk Tidende* 30. december 1961, at vide, at thalidomid var taget ud af handelen i Danmark. Læger og offentligheden modtog ingen information, men to måneder senere udkom der i Ugeskrift for Læger en korrespondance fra Farmakologisk Institut ved Københavns Universitet. Her udsendte Jens S. Schou (1929-2017) en advarsel, hvis ordlyd var kontant: "Advarsel – teratogen virkning af thalidomid" [12]. Det bemærkes i korrespondancen, at "Omtale i dagspressen frabedes". Schou skriver, at "Thalidomid, et sedativum, er under stærk mistanke for at være årsagen til medfødte misdannelser, når det indtages af moderen tidligt i svangerskabet". Han tilføjer, at det ikke er muligt at angive tidspunkter for, hvornår indtagelsen af thalidomid virker teratogen. Slutteligt fremhæves det, at "Man må tilråde enhver læge at advare kvinder i den fertile alder mod at indtage thalidomid-præparater, de måtte have stående hjemme". Det omtales også, at thalidomid var trukket tilbage fra handelen i Vesttyskland og Storbritannien. Schous advarsel var vigtig, og det havde været ønskeligt, om den var blevet omtalt i pressen, så de thalidomidtabletter, der måtte stå i medicinskabet hos gravide kvinder omgående blev fjernet.

Efter tilbagetrækningen af thalidomid lød spørgsmålet: Hvor mange børn har medfødte misdannelser. Her stod man over for en næsten umulig opgave, men Lenz har i 1988 fremlagt et skøn over det totale antal af børn med thalidomid-embryopati [4]. I europæiske lande samt i Asien, Sydamerika og Mellemerika har han opsamlet data og skønner, at antallet af børn med medfødte misdannelser, som overlevede, ligger omkring 4.000. Andre taler om et globalt tal på mere end 10.000 børn [29]. Hertil kommer fosterdød, hvor antallet er ukendt. Lenz angiver, at han fandt en minoritet af thalidomidembryopati i Danmark og Norge. I Danmark har der formentlig været ca. 20 tilfælde af misdannede fødte, og der er kun seks kendte levende ofre i dag. Fig. 1-3 viser billeder af thalidomidskadede danskere.



Figur 3 a og b. En thalidomid-skadet kvinde med deformateter af arme og ben, der medfører problemer selv med de små daglige aktiviteter som at få et glas vand og drikke det. Kvinden har fået hjælpemidler, som her specielle håndtag til tapning af vand. (Fotografi fra *De thalidomidskadede i Danmark/Foreningen for de Neurosedynskadede* ved Bernhard W. Sørensen og Anette Jørgensen).

## Thalidomids renæssance

Skønt thalidomid var markedsført som et sedativt middel og herefter fjernet fra markedet på grund af teratogen effekt har det fået en renæssance ved visse cancersygdomme som knoglemarvskræft (multiple myeloma) og spedalskhedssygdommen erythema nodosum leprosum samt ved autoimmune sygdomme som amyloidosis og ved sår i mundhulen hos AIDS-patienter [30-32]. Undersøgelser af en mulig cancercelle hæmmende effekt (anti-neoplastisk effekt) af thalidomid begyndte i Storbritannien og Danmark allerede i 1962 og 1963, men i disse undersøgelser fandt man dog ikke nogen effekt [33,34]. I dag antager man, at den gunstige virkning af thalidomid ved knoglemarvskræft (myelomatose) kan bero på forskellige faktorer som hæmning af ondartet cellevækst og virkningen af immunmodulerende- og anti-inflammatoriske faktorer [30,31].

Lenalidomid (Revlimid) og pomalidomid (Imnovid) er nært beslægtede analoger til thalidomid. Farmakologiske undersøgelser viser, at disse stoffer også virker teratogent på dyr. Kvinder i den fertile alder

må derfor kun behandles med thalidomid og dets analoger, hvis et særligt svangerskabsforebyggende program overholdes [30]. Alligevel ses der stadigvæk thalidomid-skader ved behandling af f.eks. lepra i Brasilien og ulande [35].

## Chemie Grünenthal og thalidomid

Thalidomidtragedien har ført til granskning af, hvordan det kunne gå så galt. Flere af hovedmændene bag Chemie Grünenthal var nazister under Anden Verdenskrig. Firmaet havde ikke betænkeligheder ved deres ansættelse, og dette har antageligt præget firmaets etik [1,36]. Kemikeren Otto Ambros (1901-1990), der under krigen var ansvarlig for arbejdet med nervegassen Sarin,<sup>1</sup> blev senere dømt skyldig for de mange dødsfald blandt tvangsarbejderne, men han fik efter krigen en høj placering i Grünenthal. Grünenthals forskningschef Heinrich Mückter var under krigen leder af instituttet for tyfus- og virusforskning under den tyske hær, og instituttet blev senere anklaget for at have eksperimenteret med fanger i forskellige koncentrationslejre, hvilket havde medført dødsfald. Mückter blev højt gageret i Grünenthal, og hans løn var direkte baseret på salget af thalidomid. Dette leder tanken hen mod hans henholdende reaktion på lægernes oplysninger om thalidomids farlige bivirkninger, hans modstand mod receptpligt og hans langsommelighed med tilbagetrækning af thalidomid fra markedet. Mückter blev ikke dømt for sine handlinger under krigen og heller ikke for sin rolle i thalidomidsagen. Grünenthals ledende direktør Hermann Wirtz (1896-1973) havde nogen tid før thalidomids tilbagetrækning i Vesttyskland modtaget interne advarsler om medfødte misdannelser og mulige erstatningssager, men han udeblev fra det afgørende møde med sine medarbejdere og kunne ikke tilkaldes, da han var på jagt. Den efterfølgende retssag blev rettet mod firmaets ledelse. Den lød på, at thalidomid blev markedsført uden at være testet tilstrækkeligt, og at ledelsen ikke havde reageret på information om bivirkninger, men tværtimod havde forsøgt at undertrykke informationen. Det er



bemærkelsesværdigt, at sagen trak ud og først sluttede to et halvt år senere i 1970 uden dom efter firmaets accept af en erstatning på 100 millioner D-mark til de overlevende thalidomidofre [36].

## Thalidomidaffæren og lys i mørket

Historien om thalidomidaffæren viser, at svigt på lægemiddelområdet kan få katastrofale følger. Her blev firmaet Chemie Grünenthal ageren eksemplet på kynisk handling præget af svigt og slet moral, som førte til en tragedie, der ramte flere tusinde nyfødte børn. Et lys i mørket blev WHO's to omtalte rapporter som lagde grunden til myndighedernes opstramning af reglerne for godkendelse af nye lægemidler og patientsikkerhed med skærpede krav til lægemidlernes gennemprøvning og indberetning af bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, der indberetter til det europæiske lægemiddelagentur (EMA) [37]. Også sikkerheden af off-label-brug af lægemidler er blevet skærpet ved øget overvågning. Disse tiltag sikres ved lægemiddelindustriens kontrol med – og indberetning af bivirkninger om egne produkter til lægemiddelstyrelsen via regelmæssige sikkerhedsopdateringer fra deres Registreringsafdeling (Regulatory Affairs). Håbet er derfor, at vi fremover må blive forskånet for alvorlige lægemiddel tragedier.

## Litteratur

1. Klee E. Das Personenlexikon zum Dritten Reich. Wer war was vor und nach 1945. Fischer Taschenbuch Verlag. 2. Auflage, Juni 2007. Frankfurt am Main. ISBN 987-3-596-16048-8, s. 418.
2. Møller KO. Farmakologi, det teoretiske grundlag for rationel farmakologi. 6. udgave. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1965.
3. Kunz W, Keller H, Mückter H. N-Phthaloyl-glutaminsäure-imid. *Arzneimittel-Forschung* 1956;6:426-30.
4. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988;38:203-15.
5. Greek R, Shanks N, Rice MJ. The history and implications of testing thalidomide on animals. *J Philosophy Sci Law* 2011;11:1-32.
6. Sunday Times. The insight team. Suffer the Children: The story of thalidomide. Andre Deutsch, London, 1979.
7. Jung H. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Sedativum. *Arzneimittel-Forschung* 1956;6:430-2.
8. Esser H, Heinzler F. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Sedativum und Hypnotikum. *Therapie der Gegenwart. Monatsschrift für praktische Medizin* 1956;95:374-6.
9. Stärk G. Klinische Erfahrungen mit dem Sedativum K17 in der Lungenheilstätte und der allgemeinen Praxis. *Praxis* 1956;45:966-68.
10. Lasagna L. Thalidomide – a new nonbarbiturate sleep-inducing drug. *J Chron Dis* 1960;11:627-31.
11. Rice E. Dr. Frances Kelsey: Turning the Thalidomide Tragedy into Food and Drug Administration Reform. 2007. <http://www.section216.com/history/Kelsey.pdf> (09-12-2018).
12. Schou J. Advarsel – teratogen virkning af thalidomid. *Ugeskr Læg* 1962;124:219-20.
13. Vargesson N. Thalidomide embryopathy: An enigmatic challenge. *ISRN Developmental Biology*, vol. 2013, Article ID 241016, 18 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/241016> (09-12-2018).
14. Sjöström H, Nilsson R. Thalidomide and the power of the drug companies. In: Sjöström H, Nilsson R. *Thalidomide and the power of the drug companies*. Middlesex England: Penguin Books Ltd., 1972.
15. Botting, J. The history of thalidomide. *Drug News Perspect* 2002;15:604-11.
16. Florence AL. Is thalidomide to blame? *Brit Med J* 1960;2:1954.
17. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;278:1358.
18. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;279:45.
19. McBride WG. Thalidomide embryopathy. *Teratology* 1977;16:79-82.
20. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;279:271-2.
21. Stephens T, Brynner R. Dark remedy. The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. Cambridge, Massachusetts: Perseus Publishing, 2001.
22. Somers GF. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;279:912-3.
23. Staples RE, Holtkamp DE. Effects of parental thalidomide treatment on gestation and fetal development. *Exp Mol Pathol* 1963, Suppl.2:81-106.
24. Fratta ID, Sigg EB, Maiorana K. Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1965;7:268-86.
25. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res (Part C)* 2015;105:140-56.
26. World Health Organization Technical Report Series No. 341. Principles for pre-clinical testing of drug safety. WHO: Geneva, 1966.
27. World Health Organization Technical Report Series No. 364. Principles for the testing of drugs for teratogenicity. WHO: Geneva, 1967.
28. Kelsey FO. Thalidomide update: Regulatory aspects. *Teratology* 1988;38:221-6.
29. Avorn J. Learning about the safety of drugs – a half-century of evolution. *N Engl J Med* 2011;365:2151-3.
30. Aktories K, Unger C. Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid (Immunmodulierende Substanzen, IMiDs) I: Aktories K, Förstermann K, Hofmann F et al. (Ed.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*:12. Udg. München: Elsevier, 2017; 868-9.

31. Ribatti D, Vacca A. Therapeutic renaissance of thalidomide in the treatment of haematological malignancies. *Leukemia* 2005;19:1525-31.
32. Waage A, Seidel C. Thalidomid – fryktet medikament med nye bruksområder. *Tidsskr Nor Legeforen* 2001;121:2954-7.
33. Bach A, Bichel J, Hejgaard JJ. Studies on the possible anti-neoplastic effect of thalidomide. *Acta Pathol Microbiol scand* 1963;59:491-9.
34. Woodyatt PB. Thalidomide. *Lancet* 1962;279:750.
35. Sales Luiz Vianna F, Kowalski TW, Fraga LR *et al.* The impact of thalidomide use in birth defects in Brazil. *Eur J Med Genet* 2017;60:12-5.
36. Johnson M. Heinrich Mückter – No Limits, 2016. <http://thalidomidestory.com/story/other-notables/historical-figures/heinrich-muckter> (03-12- 2018).
37. Grevsen JV. Thalidomidkatastrofen og dens følger. Staten og lægemidlerne: regulering af lægemiddelområdet gennem tiden. Red. J. Lyngvig. København: Lægemiddelstyrelsen, 2007:92-100.

## Noter

1. Sarin blev navngivet til ære for dets opdagere: Schrader, Ambros, Ritter, og von der Linde. <https://en.wikipedia.org/wiki/Sarin> (03-12-2018).

## Summary

### The history of the thalidomide affair

Henrik Permin, Mette Katrine Jensen, Poul R. Kruse and Svend Norn

Thalidomide was synthesized in 1954 and the drug created one of the most dramatic disasters in the history of medicine: The thalidomide embryopathy. The drug was produced and released as a nonaddictive, nonbarbiturate sedative by the German pharmaceutical company Chemie-Grünenthal in 1957. It was marketed as very safe and effective with no untoward side-effects. It was quickly used to treat morning sickness in pregnant women. However, criticism was raised against the poor quality of Grünenthal's pre-clinical examination of thalidomide, including no account of absorption, metabolism and excretion. Similarly, the early clinical studies were criticized, and it was pointed out that the enthusiastic doctors were often economically connected with the company. Although teratogenic testing existed in the 1950's, no data were given by Grünenthal, and the lack of information caused the disaster which appeared when thalidomide was marketed and distributed in 46 countries. Congenital abnormalities were described in babies delivered of women who had taken thalidomide in early pregnancy and the embryopathy revealed phocomelia and other defects. Grünenthal did what it could to suppress or delay these unfavourable observations. However, thalidomide was removed from the German market in November 1961. The tragedy was caused by Grünenthal's amorality and desertion. Thalidomide is now used to treat some other diseases as lepra and myelomatosis with its anti-angiogenic, anti-neoplastic and immunomodulatory effects.

## Udflugt

16. september 2017

Udflugt til Sygeplejehistorisk Museum i Kolding og til det tidligere tuberkulosesanatorium, nu Hotel Koldingfjord.

Efter formiddagskaffe med morgenbrød, bød programmet på:

Introduktion til tuberkulosebekæmpelsen, julemærket, sanatorierne og museet

Specialkonsulent i sygeplejehistorie Gunilla Svensmark

Livet som tuberkuloselæge i Juelsminde Kysthospital

Fhv. overlæge, dr.med. Ole Helmig

Min tid på Spangsbjerg Tuberkulosehospital

Sygeplejerske og fhv. forstander på Spangsbjerg Tuberkulosehospital Aja Høj-Nielsen

Og naturligvis gennemgang af museet.

Ole Sonne

## Curricula Vitarum

Andersen, Jesper Brandt. Født 1965. Cand.med. 1992, speciallæge i pædiatri 2001. Praktiserende speciallæge i pædiatri i Vordingborg og speciallægekonsulent i astma og allergologi ved lungemedicinsk ambulatorium på Næstved Sygehus. Forfatter til artikler i danske og udenlandske tidsskrifter og årbøger om pædiatriske, allergologiske, kulturhistoriske og medicinhistoriske emner. Redaktør af og medforfatter til bogen *Martin Hammerich. Kunst og dannelse i Guldalderen*, Forlaget Vandkunsten, København 2011 og forfatter til bøgerne *Børnelægens store bog om barnets sygdomme*, Fadl's Forlag, København 2016 og *Thomas Bartholin. Lægen og anatomen. Fra enhjørninger til lymfekar*, Fadl's Forlag, København 2017.

E-post: jesperbrandt@dadlnet.dk

Bonderup, Gerda. Født 1940. Cand.mag. i historie og tysk 1969 fra Aarhus Universitet, dr.phil. 1995, lektor i historie 1969-2006 ved Aarhus Universitet, gæsteophold på State Archives i Albany New York 1979-1980, gæsteforsker ved Max Planck Institut für Geschichte i Göttingen 1997. Arbejder med socialhistoriske og medicinhistoriske emner. Har skrevet monografier og artikler, udgivet antologier og holder foredrag. Monografier: *Cholera-Morbrot og Danmark* (1994) [disputats]. *En kovending* (2001). *Det Medicinske Politi* (2006).

Adresse: Toftevænget 5, 8250 Egå

E-post: hisgb@cas.au.dk

Bruun, Niels W. Født 1944. Cand.phil. 1970 (latin). Editionsfilolog ved Søren Kierkegaard Forskningscenteret 1998-2009. Domicileret ved Det Kongelige Bibliotek siden 2010. Forfatter til bøger og artikler især inden for områderne klassisk filologi og medicinens historie. Seneste større publikation: *Thomas Bartholin, The Anatomy House in Copenhagen*, edited by Niels W. Bruun, Museum Tusulanum Press, Copenhagen 2015.

E-post: nwb@webspeed.dk

Frøland, Anders. Født 1932. Cand.med. 1959, dr.med. 1969 (KU). Speciallæge i intern medicin og medicinsk endokrinologi. BA (oldgræsk) 2009 (AU). Ansat ved Københavns Universitet og københavnske hospitaler. Overlæge ved Hvidøre Hospital 1975-1977 (diabetes), overlæge, senere cheflæge ved Fredericia Sygehus 1977-1997, cheflæge Horsens-Brædstrup Sygehuse 1997-2002, konsulent i Lægemiddelstyrelsen og Vejle Amt 2003-2007. Lektor i genetik ved Københavns Tandlægehøjskole 1970-1975.

Bøger og artikler om genetik, endokrinologi, lægelig ledelse og Antikkens medicin, sidste med oversættelser af medicinske tekster fra græsk og latin. Supplementum til Årbogen 2015: *Hippokrates' Aforismer og Epidemibog III*. Sammen med Simon Laursen: *Blod, slim og galde* (2011).

E-post: afr@dadlnet.dk

*Jensen, Mette Katrine*. Født 1973. Cand.mag. 2011, farmakonom 1995. Fra 2015 museumsleder på Dansk Farmacihistorisk Samling. Ansat på Lyngby Svane Apotek 2013 – tidligere Glostrup Apotek 1996-2013.

Adresse: Jægersborg Alle 50 A 1-4, 2920 Charlottenlund

E-post: mettekatrine26@gmail.com

*Kirk, Ulrik Bak*. Født 1984. Cand.mag. 2015. Ansættelser: Kvalitet i Almen Praksis, Sjælland (KAP-S) 2014-2015, herefter fuldmægtig i Sektion for Uddannelseskvalitet og Ledelsesinformation på Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet 2015-2018. Manager for det europæiske almenmedicinske kvalitetsudviklings- og patientsikkerhedsnetværk EQUIP siden 2013. Flere end 50 publikationer inden for almen medicin, praksisnær kvalitetsudvikling, sociale medier og medicinhistoriske emner. Organisator og chairman af internationale kongresser inden for almen praksis. Fagfællebedømmer for BMC Family Practice og BMJ Open Quality. Bestyrelsesmedlem for Dansk Medicinsk-Historisk Selskab siden 2016.

Adresse: Egå Engvej 60, 8250 Egå

E-post: equip.we@gmail.com

*Kruse, Poul R.* Født 1943. Cand.pharm. 1967, lic.pharm. 1978 og dr.pharm. 1991 på afhandlinger om farmaciens historie. Ansat ved Danmarks Farmaceutiske Universitet 1970-2002, fra 1978 som lektor. Leder af Dansk Farmacihistorisk Samling 2002-2014. Adjungeret professor i farmaciens historie ved Danmarks Farmaceutiske Universitet 2002-2006 og ved Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet, 2007-2012. Formand for Dansk Farmacihistorisk Selskab fra 1986 og Dansk Farmacihistorisk Fond fra 2003-2018 samt vicepræsident for The International Society for the History of Pharmacy 1999-2015. Konsulent- og redaktørhverv inden for det farmacihistoriske område.

Adresse: Ved Store Dyrehave 60, 1.tv., 3400 Hillerød

E-mail: epkruse@webspeed.dk

*Norn, Svend*. Født 1934. Cand.pharm. 1958, dr.pharm. 1971. Ansættelser: Farmakologisk Afdeling, H. Lundbeck & Co. A/S, herefter lektor ved Farmakologisk Institut, Københavns Universitet, 1968 og docent her 1989-2001. Publikationer inden for farmakologi, allergologi og immunologi, desuden farmacihistoriske og medicinhistoriske

emner. Organisator og chairman af internationale kongresser inden for farmakologi og allergologi. Editorial board: *Immunopharmacology*; *Eur J Pharmacol*; *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Konsulent ved Dansk Farmacihistorisk Samling.

Adresse: Skovvang 1, 3460 Birkerød

E-post: ksnorn@post.cybercity.dk

*Permin, Henrik*. Født 1948. Cand.med. 1974, dr.med. 1984 (*A Study of autoimmune allergic Type I reactions in rheumatoid arthritis*), speciallæge i intern medicin 1985 og i infektionsmedicin 1987. 1989-2004 overlæge på Epidemiklinik M, Rigshospitalet og fra 2004 overlæge på Medicinsk Klinik I og fra 2006 overlæge på Lungemedicinsk Klinik L, Bispebjerg Hospital. Lektor/klinisk lærer ved Københavns Universitet fra 1987. Bestyrelsesmedlem i Dansk Medicinsk-historisk Selskab 1991-2007 og igen fra 2014-2017, sekretær 1991-2001. Medredaktør af Dansk Medicinhistorisk Årbog 1998-2006 og 2013-2016. Har skrevet artikler om infektionssygdomme, immunologi og medicinhistoriske og medicinlitterære emner.

Adresse: Lungemedicinsk Klinik L, Bispebjerg Hospital, 2400 København NV

E-post: henrikpermin@hotmail.com

*Sonne, Ole*. Født 1948. Cand.med. 1975, Københavns Universitet, dr.med. 1989, Aarhus Universitet (*Receptor-mediated endocytosis and degradation of insulin*). Lektor i fysiologi ved Aarhus Universitet 1980-2014, institutleder 1995-2011. Medlem af bestyrelsen for Stenoselskabet – Medicinhistorisk Selskab for Fyn og Jylland siden 2009 og dets formand siden 2011. Redaktør af Dansk Medicinhistorisk Årbog siden 2009. Frivillig videnskabelig medarbejder ved Fregatten Jylland fra 2018. 68 internationale publikationer heraf 47 originalartikler samt 80 dansksprogede bidrag.

Adresse: Helga Pedersens Gade 9, st., lejl. 3, 8000 Aarhus C

E-post: olesonne@outlook.com