

Läkemedlens biverkningar får ökad betydelse – ett hot mot industrin

Den senaste tidens händelser med indragningar av läkemedel på grund av ej önskade effekter visar att det behövs en nytändning i fråga om rapporteringen av biverkningar. Ungefär 5 procent av alla sjukhusinläggningar anses bero på oönskade verkningar av läkemedel. Åtgärder har föreslagits för att minska frekvensen av kända negativa effekter, men problemet med okända biverkningar kvarstår. Hur många och svåra biverkningar som kan tolereras för att ett nytt läkemedel skall godkännas tycks det inte finnas några tumregler för.

LARS WERKÖ
professor emeritus, Stockholm

II Biverkningar av läkemedel har på senare år behandlats relativt styvmoderligt av både myndigheter och företag. Rädslan för upprepande av talidomid (Neurosedyn)-katastrofen tycks man ha kommit över, trots att liknande händelser upprepats med varierande mellanrum – Enterovioform, praktolol, zimeldin och nu senast Bayers statin och Mercks Vioxx.

De biverkningar som omnämns i Fass eller Patientfass för varje läkemedel är så många att de närmast borde avråda från användning av respektive läkemedel. Företagens uppgifter utgör mer skydd mot anspråk vid eventuella rättsliga processer efter någon svår biverkan än upplysning till läkare och patienter. Att det inte bara är den västliga världen som har detta problem visas av uppgifter om att i Kina 190 000 individer dött och två miljoner tagits in på sjukhus under år 2002 på grund av oväntade effekter av natur- och läkemedel.

Biverkningar kan avslöjas på två sätt

Biverkningar av läkemedel kan avslöjas vid två tillfällen under ett preparats livstid, dels under initiala kliniska studier för registrering av läkemedlet, dels genom biverkningsrapportering från de läkare som skriver ut medlet när det väl kommit på marknaden.

Företagen är förvisso angelägna om att studera biverkningsprofilen och att se till att patienterna varnas för oönskade men ofta helt oförutsebara biverkningar. De registrerande myndigheterna ställer också avsedda effekter mot oönskade negativa innan de tillåter försäljning av medlet. En stor insats görs således för att förhållandet mellan önskad och oönskad effekt maximeras innan ett nytt läkemedel placeras på marknaden och kan för-

skrivas av läkare. Även i omfattande studier för registrering av ett nytt läkemedel är dock antalet patienter för litet för att mera ovanliga oönskade effekter skall kunna upptäckas. Sådana kommer inte att ses förrän en större population av patienter använt medlet.

När ett nytt läkemedel väl nått marknaden är dock varken företag eller myndighet intresserade av någon omfattande diskussion om medlets negativa effekter. Framförallt i USA är flera patientorganisationer desto mer angelägna om att biverkningsfrågan tas på allvar. Deras ständiga kritik upplever företagen som orättvisa anfall. I Sverige driver Kilen inte utan visst motstånd en motsvarande verksamhet [1]. På senare år har upp till 10 procent av nya läkemedel dragits tillbaka i USA på grund av oönskade effekter som upptäckts först sedan de varit på marknaden, ibland i flera år. I andra fall har de försetts med ytterligare varningar som inte var aktuella när de först introducerades.

En våg av uttalat intresse för biverkningar förekom i spåren efter talidomid-katastrofen på 1960-talet. Flera senare liknande biverkningsepidemier har inte fått samma uppmärksamhet. WHO:s biverkningskontor i Uppsala registrerar fortsatt negativa effekter av läkemedel, men gör inte mycket propaganda för sin verksamhet. Läkemedelsverkets rapportering att biverkningar år 2003 orsakade 100 dödsfall väcker inte heller något större intresse. De forskare som med stor intensitet studerar nya läkemedel har i allmänhet varit mer intresserade av deras verkan än av biverkan.

Medför optimismen ökad risk?

Stor entusiasm över nya verksamma läkemedel som minskar besvär och dödlighet i allvarliga sjukdomar har fått skymma de oönskade effekter som alla läkemedel uppvisar. Det tycks oundvik-

ligt att några patienter – dock förhållandevis få – får svåra besvär eller till och med kan dö som följd av en behandling som var avsedd att minska besvär och förebygga död. Förskrivande läkare uppmanas att särskilt följa sina patienter när dessa får ett nyligen registrerat läkemedel och anmäla eventuella oönskade effekter till vederbörande tillsynsmyndighet. Denna rekommendation följs sporadiskt.

Att det behövs en nytändning i fråga om rapportering av biverkningar har den senaste tidens händelser visat. Rapportering av biverkningar från läkare, eller företag, har inte förbättrats sedan 1980-talet, då den nuvarande rapporteringen med »gula kort« i England rönt betydande uppmärksamhet. WHO:s registrering av biverkningar, med organisation baserad i Uppsala, har inte heller utvecklats i någon större utsträckning. Läkemedelsverket håller på att utreda eventuella förbättringar av rapporteringen av biverkningar [2].

En undersökning i Umeå visade att av 107 fall av svåra biverkningar vid en viss behandling hade endast 15 rapporterats [1]. En ny stor, väl genomförd, engelsk undersökning har bekräftat tidigare fynd att cirka 5 procent av alla inläggningar på sjukhus beror på biverkningar av läkemedel, flera ledande till dödsfall.

Den oförändrade frekvensen borde leda till åtgärder för att minska förekomsten. Man har föreslagit att vissa indikatorer bör definieras för att avslöja oönskade verkningar av läkemedel. Med hjälp av sådana och av elektronisk bearbetning tror man att det skulle vara möjligt att nedbringa frekvensen biverkningar [3, 4]. Detta torde vara möjligt när det gäller kända biverkningar. Pro-

Trots att mer verksamma läkemedel introduceras förblir intresset för ej önskade effekter – ett bättre uttryck än »biverkningar« – fortfarande begränsat.

blemet att avslöja okända negativa effekter av en ny medicin, som nu med Vioxx, löses inte med en sådan åtgärd.

Ökat intresse för kontrollen

Snabbt stigande läkemedelskostnader och insikten om att biverkningar belastar sjukvårdsbudgeten bidrar till öka uppmärksamheten mot hur företag och myndigheter kontrollerar användningen av läkemedel. Specialintresserade forskare eller representanter för allmänheten visar större uppmärksamhet än företag eller myndigheter på ett läkemedels biverkningsprofil. De senaste årens intensiva marknadsföring av läkemedel för långtidsbehandling av kroniska sjukdomar ökar betydelsen av biverkningar. Trots att mer verksamma läkemedel introduceras förblir intresset för ej önskade effekter – ett bättre uttryck än »biverkningar« – fortfarande begränsat. Många av de allvarigaste biverkningarna är också knutna till gamla beprövade medel, som warfarin.

Diskussion om förbättrad rapportering

Det har föreslagits att patienter skall rapportera biverkningar, något som de flesta myndigheter ställer sig kallsinniga till. I Australien kan patienter rapportera biverkningar, och i Storbritannien diskuteras en ny lag med denna innebörd. I Sverige håller Läkemedelsverket på att undersöka hur rapporteringen av biverkningar skall kunna förbättras. Huruvida utnyttjande av patienter för detta ändamål kommer att medföra någon förbättring beror på hur man lyckas engagera allmänheten och hur en sådan ny information kommer att bearbetas.

Företagen kommer även i fortsättningen att försöka bagatellisera vad »okunniga« patienter rapporterar i relation till den vetenskapliga kunskap som man själv anser sig behärska. Huruvida läkarkåren – fränsett några engagerade individer – kommer att ställa sig på allmänhetens eller företagens sida förefaller oklart. Ansvaret för att en sådan ny källa till information tas om hand på bästa möjliga sätt ligger därför helt på samhället (myndigheter).

Om ett läkemedel efter lång tids användning tycks orsaka nya oväntade effekter kan detta leda till en utredning som visar att det inte är läkemedlet utan hur det används som är boven. Detta var fallet när erythropoetin plötsligt gav upphov till flera fall av en sällsynt blodsjukdom [7]. För att avslöja detta fordras kritiska kliniker med god iakttagelseförmåga [8].

Biverkningsrapportering räcker inte

Den indragning av Mercks Vioxx som tog alla inblandade på sängen visar att den vanliga biverkningsrapporteringen



Vilka verkningar och biverkningar hade läkemedel förr i tiden? Apoteksinteriör omkring år 1795. På hyllorna örter och kemikalier (Deutscher ApothekerVerlag).

inte varit tillfyllest för att bedöma riskerna med preparatet. Först en kontrollerad klinisk prövning visade att läkemedlet ökar risken för kärlekskomplikationer och dödsfall. I Sverige hade under år 2003 endast två dödsfall på grund av Vioxx rapporterats (av totalt 102 i samband med läkemedel) till Läkemedelsverket utan att detta gav anledning till någon särskild kommentar [2]. Detta konfirmerar vad som en gång beskrevs som ett mardrömsscenario i »Liv och Hälsa«: Om ett läkemedel ger en ökning av en vanlig sjukdom kommer detta inte att synas i biverkningsrapporteringen, eftersom vanliga sjukdomar inte uppfattas som resultat av biverkningar.

Endast några veckor efter Mercks meddelande publicerade Lancet på omslaget ett behandling med kortikosteroider vid hjärnskador orsakat mer än 10 000 dödsfall under 1980-talet. Detta visades i en flerårig internationell kontrollerad studie med 10 008 patienter med skallskador [4, 5].

Ny inställning krävs till oväntade effekter

Dessa erfarenheter understryker behovet av långtidsuppföljning i kontrollerade studier av läkemedel som skall användas under mycket lång tid. Den rutinemässiga rapporteringen av biverkningar kan säkert förbättras exempelvis genom elektronisk bearbetning av indikatorer för läkemedels negativa effekter. Det föreligger ändå behov av kontrollerade prövningar under lång tid för att kunna avgöra om ett visst läkemedel ökar risken för att en vanlig händelse, som hjärtinfarkt, cancer eller förtidig död, skall inträffa.

Det är anmärkningsvärt att statinerna med sin uttalade effekt på en av de vanligaste dödsorsakerna, hjärtinfarkt, trots detta inte minskar dödligheten i samma utsträckning. Är detta ett uttryck för en statistisk villa eller orsakar medlet dödsfall i något annat tillstånd? Statinerna torde behöva studeras under kontrollerade former under lång tid med fokus på negativa effekter för att säkerställa att de inte orsakar cancer, njurskador eller andra skador. Mer än tio års observation kan behövas för att nå säkerhet.

Ett möjligt alternativ till sådana långtidsstudier vore ett heltäckande läkemedelsregister som registrerade användningen av ett medel över en livstid – vid behandling av hyperlipidemi eller blodtryck finns kontrollerade data för högst fem till sju års behandling, medan patienter tar dem under 20 år eller mer. Ett läkemedelsregister, bearbetat tillsammans med sjukhus- och dödsfallsregister, skulle avslöja översjuklighet eller överdödlighet.

Registrering för effekt och säkerhet

Registreringsprocessen för nya läkemedel är väl utarbetad och vilar på vetenskapligt oantastligt material. Den tar ändå inte tillräcklig hänsyn till många viktiga aspekter för dem som skall använda de nya läkemedlen. Det är inte heller enbart en teknisk fråga om hur vissa effekter skall registreras. Lika viktigt är hur de skall bedömas och vilken frekvens av negativa effekter som är godtagbar.

Lika litet som det finns någon överenskommelse om hur mycket bättre en ny behandling skall vara i förhållande till vad som redan finns [6], lika litet finns det någon bestämmelse, eller tumregel, för hur många och hur svåra biverkningar som kan tolereras för att ett nytt medel skall godkännas. Varken myndigheter eller företag tycks ha några fasta regler därvidlag.

Hur många dödsfall orsakade av behandlingen kan accepteras? Hur många potentiellt invalidiserande tillstånd kan tolereras som följd av en ny behandling för att andra patienter skall få lindring eller bot för en allvarlig sjukdom? Självklart borde ingen behöva dö eller bli invalid för att andra skall få åtnjuta en bättring, lindring eller bot. Så enkel är emellertid inte situationen. Registrerings- och tillsynsmyndigheter, allmänheten och professionen har lärt sig att acceptera att några måste offras för att den stora massan skall tillfredsställas.

Först när dessa några blir för många, eller representeras av högljudda kritiker, tvingas »samhället« att reagera. Detta sker ofta långsamt och ibland inadekvat. I denna situation är samverkan mellan

myndighet och företag viktig, men den är inte alltid transparent. Allmänheten eller representanter för potentiella patienter borde också få delta.

Marknaden bestämmer

Företagen är tillfreds om det finns någon aspekt på ett nytt medel som läkarbesökarna kan lyfta fram som gör det »uniktt«. Myndigheterna kontrollerar bara att det nya medlet verkar vara bättre än placebo. Frekvens och karaktär av biverkningar är något som företag och myndighet i samråd bedömer subjektivt. Först när det nya medlet varit på marknaden i något år och använts av bortåt en miljon patienter kan man göra en något så när säker bedömning av den verkliga biverkningsrisken. Detta görs sällan mer systematiskt. I flera fall tar det lång tid innan man uppfattar riskerna – för Vioxx fem år på marknaden och stor försäljning. Kortikosteroider användes allmänt vid skullskador i decennier i en förhoppning om att de skulle minska skadan.

Företagens ovilja att beröra de oönskade effekter deras viktiga läkemedel kan åstadkomma beror på rädslan att en sådan diskussion skall medföra försäljningsbortfall. När patientorganisationer anklagar företag vid inträffade biverkningar rycker ofta forskare och informationspersonal ut för att bagatellisera de negativa effekterna. Senast har detta demonstrerats i Lancets spalter i fråga om en ny statin, där en amerikansk patientorganisation anser sig ha noterat så allvarliga biverkningar att man föreslår att preparatet dras in, medan representanter för företaget närmast bagatelliserar dem.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Biverkningar i Sverige 2003. Information från Läke-medelsverket 2004;15(5):51-6.
2. Är en officiell konsumentrapportering på väg? Konsumentrapport om Läkemedel och Hälsa 2004;3:1-2.
3. Morris CJ, Rodgers S, Hammersley VS, Avery AJ, Cantrill JA. Indicators for preventable drug related morbidity: application to primary care. Qual Saf Health Care 2004;13:181-5.
4. Elwin G. Safety from numbers: identifying drug related morbidity using electronic record in primary care. Qual Saf Health Care 2004;13:170-1.
4. CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial); randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:1321-8.
5. Sauerland S, Maegele M. A CRASH landing in severe head injury. Lancet 2004;364:1291-2.
6. Warburton RN. What do we gain from the sixth coronary disease drug? Not much: guidelines must consider cost effectiveness. BMJ 2003;327:1237-8.
7. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004;351:1403-8.
8. Trontell A. Expecting the unexpected – drug safety, pharmacovigilance, and the prepared mind. N Engl J Med 2004;351:1385-6.

Svensk forskare borde ha fått dela årets Laskerpris

Årets upplaga av Laskerpriset gick delvis till fel forskare. Jag anser att det finns två forskare vars arbete haft en helt avgörande betydelse för utvecklingen av forskningen kring nukleära receptorers verkan och som därför, tillsammans med Jensen, borde ha tilldelats Laskerpriset. Dessa är Bert W O'Malley och Jan-Åke Gustafsson. För att återge Laskerpriset en del av dess tidigare prestige bör man snarast se över formerna för hur pristagare identifieras och bedöms.

HÅKAN ERIKSSON

professor, enhetschef, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
hakan.eriksson@kbh.ki.se

|| Laskerpriset har i år tilldelats tre framstående forskare, Elwood Jensen, Ron Evans och Pierre Chambon, för »the discovery of the superfamily of nuclear hormone receptors and elucidation of a unifying mechanism that regulates embryonic development and diverse metabolic pathways«.

Felbedömning

Jag har arbetat inom forskningsområdet för nukleära receptorer i snart 30 år och har härvid kunnat observera alla avgörande framsteg med undantag för Jensens originalupptäckt av den första steroidreceptorn. Jag anser mig ha en mycket god uppfattning om vad som hänt inom fältet och vem som har gjort vad. Det är min absoluta uppfattning att Laskerkommittén i år delvis givit priset till fel forskare. Jag vill med detta inlägg motivera min ståndpunkt och också lyfta fram de forskare som jag anser rättmätigt borde ha harangerats.

Jensens primärupptäckt

Kommittén har belönat Jensen för hans primärupptäckt (påvisandet av östrogenreceptorn med hjälp av radioaktivt märkt östradiol-17_β med tillräckligt hög specifik radioaktivitet för att möjliggöra detektion av den extremt lilla proteinfraktionen i cellen som utgörs av receptorprotein; en miljondel) och sedan gjort ett hopp i tiden på nästan 20 år, för att hitta de relativt nyligen gjorda upptäckter som utgör grunden för Evans och Chambons belöning. Enligt min uppfattning har detta »hopp« i vetenskapshistorien medfört att man »glömt« fundamentala upptäckter och härigenom delvis belönat fel forskare.



Jan-Åke Gustafsson och Bert W O'Malley borde, tillsammans med Elwood Jensen, ha fått dela årets Laskerpris, anser Håkan Eriksson.

Jag anser att det finns två forskare vars arbete haft en helt avgörande betydelse för utvecklingen av forskningen kring nukleära receptorers verkan och som därför, tillsammans med Jensen, borde ha tilldelats Laskerpriset. Dessa är Bert W O'Malley och Jan-Åke Gustafsson.

I början av 1970-talet var okunnigheten stor om hur steroidhormonerna utövade sin verkan. O'Malleys påvisande av att steroider kan inducera specifikt mRNA var den kanske enskilt viktigaste upptäckten för att öppna hela detta forskningsområde. En annan grundläggande upptäckt av mycket stor betydelse var fastställandet av strukturen på receptorproteinet. Av de forskare som bidragit till detta står Gustafsson i särklass genom att han och medarbetare först renade fram en steroidreceptor till homogenitet, upptäckte domänstrukturen hos NR och beskrev funktionen hos de olika domänerna, definierade »hormone responsive elements«, klonade receptorn och var först med att fastställa den tredimensionella strukturen hos en receptor-domän.

O'Malleys bidrag

De specifika upptäckter av genombrottskaraktär som O'Malleys forskargrupp bidragit med kan sammanfattas under beteckningen »Klarläggandet av den molekylära basen för nukleära recepto-