

Stora biverkningsproblem – men debatten kräver balans

Läkemedelsbiverkningar – illa för patienten och dyrt för samhället. En truism känd för alla. Men kan problemens allvarlighetsgrad preciseras? Hur stort är läkemedelsanvändningens minuskonto? Frågorna diskuterades vid ett symposium under Läkaresällskapets riksstämman.

Biverkningsmötet – arrangerat av Sektionen för läkemedelslära – hade som ambition att förtydliga debatten om läkemedelsbiverkningar.

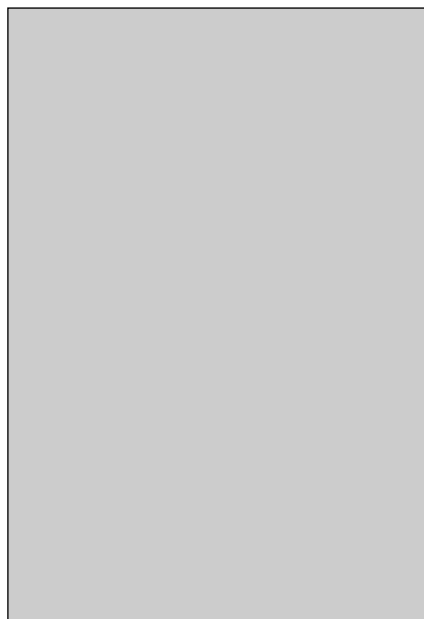
Expertpanelen var principiellt enig om att biverkningar utgör ett betydande hälsovårdsproblem men att debatten präglas av återkommande (massmedia) överdrifter.

Laborator Bengt-Erik Wiholm, Läkemedelsverket, inledde diskussionen med en resonerande översikt om det svenska biverkningspanoramats. Han betonade att de avgjort största riskerna är kopplade till »vanliga» s k typ A-biverkningar, dvs effekter som sammanhänger med läkemedlets farmakologiska egenskaper. Biverkningar av typ B – som är av icke farmakologisk art, t ex immunologiska eller allergiska reaktioner – är betydligt mer sällsynta även om de brukar stå mest i fokus för allehanda »larmrapporter».

Grepp om dimensioner

Hur stor andel av alla patienter som läggs in på sjukhus kommer dit på grund av en biverkning? Bengt-Erik Wiholm sade, med hänvisning till ett batteri av internationella studier, att frekvensen ligger inom intervallet 2–13 procent.

– Dessa tal är inga absoluta sanningar. Men det är en uppskattning av problemets storleksordning. Man har även försökt uppskatta hur stor andel av sjukhusliggande patienter som får biverkningar. En genomsnittssiffra – också den baserad på flera internationella studier



Kraftigt dramatiserade »larmrapporter» om läkemedelsbiverkningar utgör ett återkommande inslag på bl a kvällstidningarnas löpsedlar.

er – är att ca 3 procent av alla patienter som vårdas på sjukhus får biverkningar.

– Vi kan hypotetiskt anta att i genomsnitt 5 procent av alla intagningar på medicin- och infektionskliniker i Sverige beror på biverkningar. Det innebär totalt ca 40 000 patienter per år. Med en medelvårdtid på fyra dagar, och en snittkostnad på 4 000 kronor om dygnet, slutar notan i så fall på ca 600 miljoner kronor om året.

Tre fjärdedelar kan förebyggas

– Det är betydande belopp. Det hoppfulla i det här – och samtidigt det skrämmande, med tanke på dagens sjukvårdsutveckling – är att tre fjärdedelar av biverkningarna är knutna till preparatens inbyggda effekter. De är således förutsägbara, har ett hyfsat enkelt dos-effekt-förhållande och är därmed till stor del möjliga att förebygga, kommenterade Wiholm.

– Det som krävs för bättring är bl a en ökad utbildning i läkemedelsbehandling för läkare, sjuksköterskor och patienter. Här måste man investera och satsa offensivt i syfte att spara. Det är

dock tyvärr en strategi som dagens landstingspolitiker verkar ha svårt för att välja.

Behov av balanserad debatt

Bengt-Erik Wiholm fortsatte med att varna för den obalans som förekommer i debatten. Han sade att man – i illustrativt syfte – t ex kan jämföra biverkningarna magblödning, agranulocytos och aplastisk anemi med varandra. Utfallet blir, yttligt betraktat, till de senare (svåra) biverkningarnas omedelbara nackdel.

Akut magblödning innebär i genomsnitt ca fem dagars sjukhusvård och ca 2 procents mortalitet. Agranulocytos leder i genomsnitt till åtta dagars sjukhusvård och 9 procents mortalitet. Aplastisk anemi innebär i genomsnitt 70 dagars sjukhusvård per år, och 30 procent av patienterna dör under det första året med sjukdomen.

– Men sanningen är också att en sjukdom som aplastisk anemi är oerhört sällsynt och dessutom, till endast ca 35 procent, orsakad av läkemedel. I Sverige dör omkring två patienter om året av en sådan biverkning. Den totala, hälsoekonomiska kostnaden för aplastisk anemi i Sverige kan beräknas till totalt ca 400 vård dagar och en nettosumma på ca 1,3 miljoner kronor per år.

– När det gäller akuta magblödningar – 1 000 fall per miljon invånare och år – är ca en tredjedel av samtliga fall orsakade av smärtstillande läkemedel. Totalkostnaden hamnar i det fallet på ca 42 miljoner kronor och totalt ca 1 300 vård dagar per år.

Allvarliga biverkningar är ovanliga

Bengt-Erik Wiholm betonade att allvarliga biverkningar verkligen är ovanliga.

– De flesta läkemedel som vi har är säkra och effektiva. Det är i genomsnitt bara 3 procent av alla nya läkemedel som godkänts som senare visar sig ha så svåra biverkningar att man måste avregistrera dem igen. Ytterligare 10 procent av de nya substanserna har biverkningar som gör att man får begränsa deras användning.

– Risken att få en allvarlig biverkning är, statistiskt inte större än risken

REFERAT

BO LENNHOLM

för att bli mördad om man promenerar omkring i Stockholm. Så vi måste på något sätt få balans i diskussionen, avrundade Wiholm.

Industrins syn på biverkningar

Även docent Bengt Nilsson, Astra Läkemedel AB, som talade över läkemedelsindustrins syn på och handläggning av biverkningsproblem, betonade att de viktigaste konkreta problemen gäller farmakologiskt medierade biverkningar av äldre läkemedel: antikoagulantia, digoxin, diuretika, NSAID-preparat, antibiotika osv.

– Det handlar om biverkningar med hög frekvens och ofta med hög allvarlighetsgrad, men ändå med litet uppmärksamhetsvärde, både i den medicinska världen och i massmedierna.

– Trots att de gamla och kända risk sambanden är så pass stora är det som att de publikt uppfattas som mer acceptabla än nya lågfrekventa risker. Det här är en konstig mänsklig paradox, som gör att vi agerar alldeles irrationellt på det här området och lägger vår energi på delvis fel saker när det gäller biverkningsövervakning.

P-piller – risker och vinster

Docent Ingemar Persson, institutionen för cancer epidemiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, diskuterade p-piller och biverkningar och presenterade en kvalitativ och kvantitativ bedömning av nytto- respektive riskeffekter. Den mångåriga diskussionen om p-pillrens nytta och risker har intresse också för mer övergripande resone-mang om biverkningar.

– Man kan med fog säga att p-piller och biverkningar är en viktig folkhälsofråga: många personer är exponerade över tid, varav en hel del unga och friska – eftersom graviditetsskydd handlar om en förebyggande behandling. Idag har ca 75 procent av alla kvinnor i Sverige varit exponerade för p-piller någon gång i sitt liv.

Ingemar Persson sade att en av de saker som p-pillrens biverkningshistorik lär är att de kliniska, relativt kortsiktiga studier som görs före och strax efter registrering måste följas upp också på lång sikt. En viktig fråga för utredning gäller: Vad har läkemedlet för effekt på sjukdomar? Kunskaperna om p-pillrens biverkningspanorama har successivt kunnat byggas ut, bl a genom olika typer av epidemiologiska – icke experimentella observationella – studier.

P-pillers effekt och säkerhet

Ingemar Persson konstaterade att p-pillrens effektivitet, när det gäller gravi-

ditetsskydd, är utmärkt och att preparatens kortsiktiga säkerhet är väl undersökt och mycket god.

En uppdatering av den samlade litteraturen om p-piller visar vidare på ett antal otvetydiga nyttoeffekter med medlen: skydd mot ovarial- och endometriecancer, skydd mot funktionella ovarialcystor, äggledarinflammation, benign bröstsjukdom, blodbrist, menstruationsproblem samt, eventuellt, positiva effekter på skelettet.

Den mest betydelsefulla cancer-skyddande effekten av p-piller gäller ovarialcancer. P-piller, intaget under någon period i en kvinnas liv, har i det fallet en skyddseffekt på 30 procent.

– Intag över fem år halverar risken för ovarialcancer, och skyddseffekten anses kvarstå under många år. Vid endometriecancer är förhållandet ungefärligen det samma – med ett stigande antal år av intag har p-pillerätande kvinnor en allt kraftigare skyddseffekt, med upp till 70 procents sänkning av cancerrisken.

När det sedan gäller riskeffekter finns en dokumenterat ökad risk för hjärtinfarkt, risk för tromboembolisk sjukdom, för slaganfall och för leveradenom och kanske också levercancer – vilka alla är sällsynta tillstånd. Möjligen finns – vilket har diskuterats mycket – en ökad risk för bröst- och cervixcancer.

Frågetecknen i debatten kring nyare p-piller

Ingemar Persson förklarade att det anförda är okontroversiella och dokumenterade effekter. Frågetecknet i den aktuella debatten gäller framför allt om moderna lågdoserade p-piller har lika bra medicinska nyttoeffekter som äldre, mer hormonstarka preparat?

– När det gäller äggstockscancer och endometriecancer är svaret troligen ja, eftersom verkningsmekanismerna går via hämning av ägglossning respektive verkan av gulkroppshormonet.

En ökad risk för bröstcancer är däremot en mer kontroversiell, och dessutom psykologiskt mycket laddad fråga. En välrenommerad och stor forskargrupp i Oxford har nyligen gjort en re-analys av originaldata från sammanlagt 54 olika studier om sambandet p-piller-bröstcancer.

– Gruppens huvudfynd är att risk-samband för bröstcancer bara finns hos unga kvinnor, yngre är 35 år. Riskökningen är dock mycket blygsam – 1,2 i relativ risk vid pågående och näraliggande behandling inom en tioårsperiod.

Det fanns en något större riskökning för kvinnor som hade startat behandlingen tidigt, under 20 års ålder.

Innebörden av de nya fynden är viktig, nämligen att den möjliga absoluta riskökningen för bröstcancer – är myc-

ket liten hos de unga kvinnor som tar p-piller.

P-piller och hjärt-kärlsjukdom

Hjärtinfarkt har i många studier rapporterats vara en risk knuten till hormoninnehållet i p-piller. Riskökningen är störst vid pågående intag av p-piller – och ökar särskilt efter 35 års ålder i samband med rökning och andra riskfaktorer.

Ingemar Persson berättade att de relativa risktal som har presenterats ligger mellan 1,7 och 3,9 (gäller studier på den äldre generationen av högdoserade p-piller). Liknande risksamband gäller också för slaganfall.

Hur är det med effekter kopplade till moderna p-piller, och den selektiva förskrivning som numera tillämpas?

– Sannolikt är riskerna betydligt mindre, menade Persson. Det är värt att notera att de absoluta riskökningarna vad gäller hjärtinfarkt och slaganfall är oerhört små. Dessa sjukdomar är generellt ovanliga bland kvinnor i fertil ålder.

– Nya studier på moderna preparat är på gång. Bland publicerade resultat finns evidens för att moderna, lägre doserade p-piller medför lägre riskökning. De alla nyaste preparaten – inklusive tredje generationens gulkroppshormon, som har debatterats flitigt – kan ha en gynnsammare effekt vad gäller hjärtinfarkt och slaganfall.

Risk för trombos

Persson sade att den mest aktuella diskussionen gäller samband mellan p-piller och venös tromboembolism.

– Den tidigare bedömningen är att det finns en ökad risk för venös trombos, genom en trombogenes som är dosberoende särskilt vad gäller östrogenets dos och potens. Östrogenet kan samverka med individuella riskfaktorer, t ex hos patienter med resistens mot aktivt protein C.

– Diskussionen gäller nu mycket de moderna p-pillren, de som innehåller låg dos av östrogen och som har olika typer av gulkroppshormon, dvs preparat med desogestrel och levonogestrel. Där finns nya fakta som talar för en gynnsammare effekt på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

– Men det finns också frågetecknen om det biologiska underlaget, som är en fråga för sig. Den nya gestagentypen kan medföra en mindre motverkan av den östrogena effekten jämfört med gestagener av traditionell typ. Och därmed en starkare relativ östrogen effekt, som i sin tur kan ge upphov till trombos. Diskussion pekar mot att den potentiella effekten på den absoluta risken är oerhört liten – en på 10 000 användande

ANNONS

ANNONS

kvinnor per år, konkluderade Ingemar Persson.

Läkemedelsförsäkringen

Docent Einar Perman avslutade symposiet med en översikt av hur den svenska Läkemedelsförsäkringen arbetar. Han berättade att det varje år kommer in ca 380 nya fall varav ca 30 procent beviljas ersättning. Läkemedelsförsäkringen kan – i ett nötskal sagt – ersätta patienter som drabbats av ovanliga, allvarliga (somatiska) biverkningar som är allvarligare än indikationen för läkemedlet (vilket t ex innebär att biverkningar av cytostatika sällan ersätts).

Den ersättning som försäkringen kan betala ut skall täcka t ex uteblivna arbetsinkomster på grund av sjukskrivning som är föranledd av en läkemedelsbiverkning. Det kan även utgå ersättning för sveda och värk, men i enlighet med svensk rättstradition är beloppet i det avseendet relativt små.

En okänd resurs

Einar Perman sade att Läkemedelsförsäkringen ännu tycks vara en förvånansvärt okänd resurs och han manade bl a läkarkåren att bättre beakta dess existens, även för att höja den medicinska kvaliteten på de anmälningar som kommer – idag till endast ca hälften från doktorer och till andra hälften direkt från patienter.

De läkemedel som orsakar skador – ersatta av försäkringen – domineras av bl a antibiotika (27 procent) och neuroleptika (10 procent), men med en i övrigt en ganska stor spridning över olika läkemedelsgrupper. •

Konsensusuttalande om östrogenbehandling efter menopaus

Östrogenbehandling under och efter menopaus var temat för en konsensuskonferens i Stockholm den 20–22 november. Konsensusuttalandet, som Läkartidningen här redovisar med smärre redaktionella förändringar, harmonierar i stora drag med de slutsatser som nyligen publicerats i SBU-rapporten »Behandling med östrogen», summerad i Läkartidningen 49/96.

I båda dokumenten understryks att det finns stora kunskapsluckor i vårt vetande om effekterna av östrogenbehandling samt att man inte kan ge några allmänna rekommendationer om förebyggande hormonbehandling till symptomfria kvinnor efter menopaus.

Under flera decennier har svenska kvinnoläkare forskrivit östrogen eller östrogen/gulkroppshormon till kvinnor som sökt för s k klimakteriella besvär, framför allt svettningar och blodvallningar. Denna behandling har uppfattats som okontroversiell, påpekas det i konsensusuttalandet.

Under senare år har betydelsen av minskade östrogennivåer som riskfaktor för uppkomst av andra sjukdomstillstånd, framför allt benskörhet och hjärt-kärlsjukdom, diskuterats eftersom förekomsten av dessa tillstånd successivt ökar efter menopausen. Förebyggande behandling av dessa tillstånd har emellertid varit mer kontroversiell. Ett beslut om en sådan långvarig behandling i förebyggande syfte måste väga in eventuella risker för framför allt cancersjukdomar.

Medicinska forskningsrådet (MFR) och Spri (Hälso- och sjukvårdens utvecklingsinstitut) anordnade därför en konsensuskonferens den 20–22 november 1996 om östrogenbehandling under och efter menopaus. Konferensen behandlade inte lågdosbehandling med östrogen för urogenitala besvär.

Professor Kerstin Hagenfeldt, Avdelningen för obstetrik och gynekologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm, var ordförande i den expertgrupp som

förberedde konferensen. Konsensusdokumentet utformades av en panel ledd av professor Kristina Orth-Gomér, Institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska institutet.

Panelen besvarade följande frågor:

1. Vilka symtom uppträder vid hormonbortfallet kring och efter menopaus och hur vanliga är dessa?
2. Vilka symtom kan och bör behandlas, och vilka resultat kan förväntas?
3. Kan den med åldern ökande risken för benbrott förebyggas med hormonbehandling?
4. Kan den med åldern ökande risken för hjärt-kärlsjukdom förebyggas med hormonbehandling?
5. Medför hormonbehandling en ökad risk för cancer?
6. Hur bör behandlingen ske och vården organiseras?
7. Vilken information och utbildning bör kvinnan få och av vem?
8. Vilka kostnader och effekter kan man förvänta sig på samhällsnivå?
9. Vilka är angelägna frågor för forskning och utbildning?

1. Symtom kring menopaus

Symtom kring menopausen kan både bero på ökad ålder och förändringar i produktionen av könshormon. När man diskuterar vilka symtom som kan minska genom hormonbehandling bör man därför ta reda på vad som är en direkt följd av den minskande hormonproduktionen.

Med menopaus menas kvinnans sista menstruation. I västvärlden är medelåldern för menopaus omkring 51 år, cirka två år lägre för rökare. Före menopaus har de flesta kvinnor en period av oregelbundna blödningar.

Värmevallningar och svettningar (vegetativa besvär) rapporteras av de flesta kvinnor kring menopaus. Sådana symtom förekommer redan före menopaus, men de blir vanligare under de första åren efter menopaus. Vissa kvinnor har vegetativa besvär upp till mer än 15 år efter menopaus. En fjärdedel är besvärsfria, och en del av dem som får besvär upplever dessa som lindriga och anser sig inte behöva behandling.

Besvär från underlivet och urinvägarna brukar oftast uppträda några år efter menopaus. Dessa beror på en minskad östrogenpåverkan. Torra och sköra slemhinnor som påverkar det sexuella