

FRIA KLINISKA FORSKARE DE VERKLIGA FÖRNYARNA

Många läkemedelstillverkare tror att det viktigaste är att bygga ut en teoretisk bas i företaget, och använda kliniskt utbildade forskare som komplement till teoretiker och marknadsförare. Synteskemister som kan ta fram nya substanser anses som den viktigaste faktorn för att vinna i det långa loppet. Erfarenheten visar dock att det ofta är utomstående kliniska forskare som driver forskande läkemedelsföretag att modifiera sina substanser och utveckla nya terapier.

Jag vill inte ett ögonblick ifrågasätta läkemedelsindustrins enastående förmåga att ta fram och sprida nya behandlingsformer. Den har varit av mycket stor betydelse för många medicinska framgångar. Men hur är det med industrins egen, inneboende förmåga att åstadkomma reella innovationer, dess verkligt nyskapande insatser i form av helt nya terapikoncept? Vilka är det i företagen som står för den innovativa insatsen? Finns det exempel på någon eller några eldsjälur som kan identifieras i innovationsprocessen?

I Nature Medicine har Christopher Flowers och Kenneth Melmon nyligen visat vilken betydelse kliniker har som konsulter utanför företagen i fråga om att finna nya terapier [1]. I flera andra sammanhang har många olika författare visat hur viktigt det varit med fria kliniska forskare som inte utan svårigheter övertygat läkemedelsföretag om den verkliga betydelsen av de nya synteser som tagits fram, ofta för helt andra indikationer [2].

Flowers och Melmon diskuterar en särskild grupp av substanser, alla utgående från en bas som Hitchings en gång syntetiserade. Ett annat exempel är behandlingen av högt blodtryck, där

många olika principer prövats, alla med olika angreppssätt. I de fallen är det kunniga klinikers iakttagelseförmåga som lett till framgångar för många substanser, från början syntetiserade med helt andra mål.

George Hitchings och pyrimidinderivat

Redan 1950 diskuterade George Hitchings möjliga resultat av den forskning han och hans grupp utfört vid Burroughs Wellcome sedan 1942. Han påpekade då att med utgångspunkt från analoger till purinderivat skulle substanser kunna framställas för att användas vid många olika indikationer inom klinisk farmakologi. Bredden av hans förslag visas av att han antog att det skulle vara möjligt att från samma grundsubstans framställa läkemedel som påverkade både virala och bakteriella infektioner. De skulle också kunna vara verksamma mot tumörväxt eller för att modulera immunförsvaret.

Att en av dess ledande kemister påvisade en så enastående terapeutisk bredd av en grupp substanser borde ha entusiasmerat företaget och dess kliniska forskare till en omfattande insats på bred front. Detta i synnerhet som dessa uppslag till forskning kom fram redan före det triumftåg som penicillinet gjorde, sedan följt av en lång rad andra antibiotika. Detta blev emellertid inte fallet. Endast när det gällde 6-merkaptopurin utvecklade Burroughs Wellcome ett läkemedel för behandling av leukemi hos barn. Detta medel godkändes av FDA redan 1953 efter kliniska prövningar vid Sloan Ketterings institut för cancerbehandling i New York.

De andra uppslag som Hitchings – och hans medarbetare Gertrude Elion – angav i slutet av 1940-talet kom så småningom att leda till läkemedel, dock inte förrän långt senare. Och först efter det att utomstående kliniska forskare med intresse för speciella sjukdomar på eget initiativ vänt sig till respektive läkemedelsföretag – Burroughs Wellcome eller Syntex – för att få substanser som de kunde studera i kliniska sammanhang.

I den omfattande retrospektiva undersökningen av hur flera av dessa läkemedel egentligen tillkom har Melmon

I en serie kallad Klinisk läkemedelsutveckling har Läkartidningen under 1997 publicerat artiklar i nr 28–29, 30–31, 32–33 och 34. Utan att ingå i själva serien ansluter den här artikeln till temat.

och Flowers intervjuat Gertrude Elion, men också tagit del av skriftväxlingar mellan flera olika kliniker och läkemedelsföretag. I fråga om *azatioprin* syns det ha varit tre kliniker, Robert Schwarz, William Dameshek och Roy Calne, som formulerade den hypotes om immunsuppression som ledde till att Burroughs Wellcomes biokemister arbetade vidare med denna substans. Utgångspunkten för Dameshek och medarbetare var deras intresse för autoimmuna sjukdomar, men Calne kom också upp med idén att man skulle kunna påverka avstötning vid transplantation med denna typ av medel. Gertrude Elion, som nu återigen uppmärksammats för sina insatser (hon fick Nobelpriset i medicin eller fysiologi 1988), har uppgett att om inte de utomstående klinikerna varit så envisa i sin uppvaktning av företaget, hade detta knappast gått vidare enligt denna linje.

Urinsyrhalten påverkades

På samma sätt var det utomstående kliniker som åstadkom att *allopurinol* utvecklades för att behandla gikt. Redan tidigt hade man upptäckt att denna substans påverkade urinsyrhalten i blodet, men det var först när en intresserad kliniker (WR Rundles) med erfarenhet från gikt blev klar över sammanhangen som företaget kunde övertygas om att gå vidare. Genom Rundles' envishet fann man en ny indikation för en substans som dittills mest orsakat rädsla för biverkningar.

Även utvecklingen av en purinanalog till ett antiviralt läkemedel blev en liknande långvarig process, som drevs mer konsekvent först sedan flera kliniker intresserat sig för möjligheten. Hitchings hade redan mot slutet av 1940-talet påpekat att purinanaloger skulle kunna användas mot virus. Ingen inom företaget hade uppfattat detta som en

Författare

LARS WERKÖ

professor, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Stockholm.

väg till ett nytt läkemedel och varit villig att satsa på utvecklingsarbete. Det var först sedan den kliniska verkligheten visade på behovet av nya antivirala medel mer än 20 år senare som idén kunde tas upp igen, och så småningom ledde den till framställning av *ganciklovir*.

Det var emellertid inte bara Burroughs Wellcome som var beroende av utomstående klinisk expertis för att stimuleras till utveckling av antivirala läkemedel. Syntex forskare gick igenom samma utveckling i fråga om att utveckla *ganciklovir*. På samma sätt var det genom påpekanden från kliniker utanför företaget som Sandoz i slutet av 1970-talet kom att vidareutveckla *ciklosporin* till det värdefulla läkemedel utan vilket transplantationsverksamheten inte hade blivit så framgångsrik.

Behandling av hypertoni

Vi får ofta höra att behandlingen av högt blodtryck är en av de stora triumferna när det gäller det sena nittionhundratalets förändringar i sjukvården. Vem som står för triumferna är också alldeles klart. Utan de nya substanser – och nya behandlingsstrategier – som flera olika läkemedelsföretag ställt till sjukvårdens förfogande skulle sjuklighet och dödlighet i hypertoni relaterade syndrom legat kvar på en hög och besvärande nivå. Därom råder inte någon tvekan, även om det finns många indikationer att de verksamma nya medlen används i alltför stor omfattning, och kanske i alltför höga doser.

Hur är det då med företagets innovativa förmåga i detta sammanhang? Granskar man i synnerhet de tidigare årens framsteg i fråga om nya substanser finner man en bild som i stor utsträckning konfirmerar vad Flowers och Melmon funnit i fråga om helt andra grupper av läkemedel. Om det inte funnits vad dessa kallar »clinical champions» som självständigt och ofta med motstånd från de innovativa företagets teoretiker drivit en klar och enveten linje är det osäkert om det hade blivit så stora framgångar som det blev. Det märkliga är att en liknande utveckling kan ses för flertalet av de olika grupper av blodtryckssänkande medel som sedan medfört de stora terapeutiska framgångarna.

Alfametyldopa användes av Albert Sjoerdsma vid National Institutes of Health i Bethesda i studier av katekolaminomsättningen vid vissa sällsynta sjukdomar. Han fann då till sin förvåning att blodtrycket sjönk hos de patienter som fick denna substans. Sjoerdsma fann att kemikern Merck hade patentet på denna substans, som då bara användes som ett hjälpmedel vid fysiologiska experiment. Han vände sig då till Merck och föreslog att man skulle

pröva ut det som ett läkemedel för hypertoni. Han fick omedelbart kalla handen från Merck. Deras fysiologer hade provat metyldopa på hundar och inte funnit någon blodtryckseffekt. Sjoerdsmas iakttagelse antogs därför vara speciell för de patienter med endokrina tumörer han var intresserad av.

Det tog Sjoerdsma närmare tre år innan han lyckades övertyga Merck, Sharp & Dohme (MSD) om riktigheten av sin iakttagelse. Först då utvecklade MSD preparatet till att för en tid bli det mest använda blodtryckssänkande medlet i världen med en omsättning på över en halv miljard dollar. Till saken hör att MSD vid introduktionen använde alldeles för hög dos, vilket ledde till vissa komplikationer i konkurrensen.

Dödsstöten för kvicksilvret

När Karl Beijer vid Sharp & Dohmes laboratorier i Philadelphia efter några års arbete lyckades syntetisera ett peroralt verksamt diuretikum i form av *klortiazid* innebar detta dödsstöten för de kvicksilverdiuretika som i allt större omfattning kommit att användas för att behandla patienter med hjärtsvikt. Glädjen grumlades bara av att Cibas kemister samtidigt syntetiserade en liknande substans, *hydroklortiazid*. Marknaden för diuretika vid hjärtsvikt var rätt stor, och behandling med preparat som kunde ges peroralt var ett verkligt genombrott. När Ed Freis och Robert Wilkins i Boston prövade det nya urindrivande medlet på patienter med hypertoni och hjärtsvikt fann de att blodtrycket sjönk betydligt samtidigt som diuresen ökade. De påpekade detta för MSD, där man emellertid var mycket tveksam till detta fynd som närmast kunde tänkas vara en biverkning som kunde begränsa användningen.

Även i detta fall var det studier i det fysiologiska hundlaboratoriet som inte konfirmerade den blodtryckssänkande effekten hos tiazider. Freis och Wilkins gav sig emellertid inte, och prövade klortiazid på hypertoniker utan hjärtsvikt – med samma resultat. Även här tog det några år innan teoretikerna inom företaget gav sig. Tiazider är fortfarande ett av de bästa blodtryckssänkande medlen.

När *propranolol* registrerades i England för den indikation som denna betablockerare i första hand tagits fram för – arytmier – sade E M Vaughan Williams att han inte kunde förstå hur ICI skulle kunna få tillbaka de medel de satsat på denna substans. Den var visserligen mycket intressant som farmakologiskt instrument men kunde knappast få någon större användning i kliniken. Det dröjde också några år innan forskarna inom ICI accepterade vad Brian Pritchard hade funnit vid behandling av pa-

tienter, nämligen att blodtrycket sänktes hos patienter med hypertoni när de fick propranolol.

Samma iakttagelse gjorde Gösta Tibblin i Göteborg när han gav patienter med angina pectoris *alprenolol*. Även på Hässle var man länge tveksam till detta fynd. På Sahlgrenska sjukhuset hade för övrigt Gustaf Schröder sett att blodtrycket vid arbetsprov var lägre när patienter fått *pronethalol*, en betablockerare från ICI som vi studerade. Vi var emellertid inte lika envisa som Tibblin och Pritchard, som bägge drev sina fynd i upprepade diskussioner med de teoretiker i företagen som inte sett samma effekt i sina försöksdjur. Även i fråga om betablockerare är nu dessa bland de mest använda och pålitliga blodtryckssänkarna.

Att samma utveckling förekommit i fråga om kalciumkanalhämmarna är inte förvånande. Där är det emellertid svårt att peka ut några speciella kliniker, som gjort den viktiga insatsen att övertyga företagets teoretiker om den nya, viktiga effekten.

Hur skall kliniska kunskaper kanaliseras?

Dessa två exempel visar de svagheter som de stora företagens förlitande på teoretiker innebär. När det gäller att utveckla läkemedel är det viktigt att ha goda kliniska kontakter. Det gäller emellertid inte bara kliniker som kan delta i provningar utan sådana som är djupt intresserade av olika sjukdomstillstånd, som har iakttagelseförmåga och kan och vill agera självständigt gentemot företaget. Erfarenheten visar nog att alltför många företag inte inser detta.

Många företag tror att det är viktigast att bygga ut en teoretisk bas i företaget, och använda kliniskt utbildade forskare som komplement till teoretiker och marknadsförare. Synteskemister som kan ta fram nya substanser anses som den viktigaste faktorn för att vinna i det långa loppet. Är den relativa torkan på sådana nya substanser ett tecken på att företagen har för många forskare »in house» och för litet externt nätverk för att kunna utnyttja den kliniska forskningens framgångar?

Det är de »clinical champions» som Flowers och Melmon nämner som driver forskande läkemedelsföretag till att definiera indikationer, modifiera sina substanser och utveckla nya terapier. Utan dessa utomstående forskare skulle de flesta verkligt nya terapier som företagen utvecklat knappast ha sett dagens ljus – eller i så fall mycket senare.

Nätverk av kliniska kontakter viktigast

Detta kastar ett nytt ljus över vad som är det viktigaste för lyckosamma

innovationer på det terapeutiska området. Det är inte de stora forskande företagens forskningssilos med tusentals kemister, biologer eller statistiker som betyder mest för nytänkandet och innovationerna. Det är det nätverk av kliniska kontakter som dessa företag eventuellt har lyckats etablera. Inte så mycket för att genomföra av de biomedicinska statistikerna planerade kliniska studier som för att komma med andra tolkningar eller andra förslag som bottnar i de kunskaper om sjukdomar som dessa kliniker besitter. Deras kunskap och erfarenhet är unik och skiljer sig från kunskanden hos de biomedicinare som anställts i företagens medicinska avdelningar och som lämnat den kliniska verksamheten bakom sig. När de i stället inordnas i den biomedicinska statistikens koppling till artificiella djurstudier och dess för den kliniska verkligheten främmande förutsättningar förlorar de förmågan att se sjukvårdens behov.

Det är behoven i den kliniska verkligheten som driver innovationerna även i företagen. De som är framgångsrika måste vara lyhörda för denna verklighet, och inte bli alltför beroende av de teoretiker som verkar inom företagen, de må ägna sig åt genteknologi, molekylärbiologi eller transgena möss.

När man talar om att vetenskapen kanske nått en slutpunkt för nytänkande är det just dessa teoretiker man tänker på, medan den kliniska verkligheten i sin mångfald fortfarande bjuder på problem som måste lösas. De kan också lösas, om de kliniska forskarna får befrukta idéerna hos laboratoriefolket inom företagen i stället för att på kommando genomföra strikta randomiserade prövningar som kanske utesluter de mest intressanta patienterna från att ta del i dessa studier.

Referenser

1. Flowers CR, Melmon KL. Clinical investigators as critical determinants in pharmaceutical innovation. *Nature Medicine* 1997; 3: 136-43.
2. Vos R. Drugs looking for diseases. Groningen: Stichting Drukkerij C Regenboog, 1989.

SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

■ TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. 90 kr.

■ MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkring. 80 sidor. 75 kr.

■ VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. 95 kr.

■ ÖVERVIKT

Lönar det sig att behandla övervikt? Vilka metoder fungerar? Hur verkar nya läkemedel? Bl a dessa frågor belyses. 50 sidor. 65 kr.

■ ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. 55 kr.

■ REHABILITERING

Gränsen mellan behandling och rehabilitering är inte skarp. Allt kliniskt arbete syftar till att främja ett normalt liv, vilket belyses i 27 artiklar. 96 sidor. 85 kr.

■ TRAUMATISK STRESS

Riskerna för att människor skall utsättas för traumatisk stress i form av extrema påfrestningar har ökat i vårt moderna samhälle. 14 artiklar. 40 sidor. 50 kr.

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer
 ex Våld och aggressivitet
 ex Enligt min erfarenhet
 ex Traumatisk stress
 ex Missöden, misstag, missbruk
 ex Övervikt
 ex Rehabilitering

Namn

Adress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19