

Hur upptäcka oväntade biverkningar?

Klaffskador av bantningsmedel rapporterade från USA, men inte från Europa

Den potentiella marknaden för farmakologisk terapi av fetma är stor, även i Sverige. Då fetma dessutom är en kronisk sjukdom blir kraven på noggrann övervakning extra höga. Trots det inträffade i USA nyligen den s k fen-phen-affären, sedan kombinationsanvändningen av två bantningsmedel – fenfluramine och dexfenfluramine – visade sig ge upphov till skador på hjärtklaffarna.

Lars Werkö har i en medicinsk kommentar diskuterat behovet av förbättrad registrering av läkemedelsanvändning för att upptäcka oväntade biverkningar på ett tidigt stadium [1]. Werkö bygger sin analys på en diskussion i JAMA som redovisar FDAs (UD Food and Drug Administration) handläggning av de fem läkemedel som under tolv månadersperioden september 1997–1998 dragits tillbaka från USA-marknaden på grund av allvarliga och oväntade biverkningar.

Det är lätt att hålla med om slutsatserna att bättre samarbete mellan myndigheter krävs, att öppenhet och ärlighet är nödvändigt och att läkare har ett stort ansvar för att dessa biverkningar upptäcks och rapporteras. Men det är samtidigt också uppenbart att vissa av dessa komplikationer är svåra att förutse och upptäcka, och att de också uppstått vid en läkemedelsanvändning som avviker från den rekommenderade. Turerna kring avregistreringen av bantningspreparaten fenfluramine och dexfenfluramine illustrerar detta tydligt.

Dexfenfluramine lanserades som »Redux» i USA, och kom efterlängtat vid en tidpunkt när inget nytt bantningspreparat registrerats i USA på 21 år. Bantningskliniker som forskrev Redux växte upp som svampar ur jorden. Preparatet var uppenbarligen effektivt,

och 18 miljoner amerikaner behandlades initialt med Redux under 1996 [2]. I Europa hade preparatet använts under ett flertal år, bl a under namnet Iso-merid, som fanns registrerat i många europeiska länder, varifrån inga hjärtbiverkningar hade rapporterats.

Biverkningar gjorde att bantningsmedel drogs in

Enstaka fall av primär pulmonell hypertension rapporterades våren 1997 men föranledde ingen åtgärd, eftersom man i detta läge bedömde att fördelarna med viktreduktionen vida översteg riskerna, och dessutom föreslog striktare kontroll av lungfunktionen för att förhindra att patienter med potentiell lungrisk erhöll denna terapiform.

I juli 1997 beskrev forskare från Mayokliniken dock kardiella biverkningar speciellt med den s k kombinationen fen-phen (dexfenfluramine + phentermine). Många läkare hade nämligen, baserat på en tidigare artikel om korttidsanvändning av denna kombination i relativt låga doser [3], bestämt sig för att använda kombinationsbehandlingen – trots att denna aldrig någonsin hade godkänts av FDA. Rapporten från Mayokliniken ledde till en begäran från FDA att ytterligare fall av klaffskador skulle rapporteras genom det s k MED-WATCH-systemet.

Från sommaren 1997 till augusti 1998 samlades allt flera fall, och tre artiklar om problemet publicerades samtidigt i New England Journal of Medicine i augusti 1998 [4-6]. Den första var dubbelblind och placebokontrollerad och påvisade en måttlig riskökning [4], den andra, en fall-kontroll-studie, påvisade 15 gånger högre risk för behandlade att få en klaffskada jämfört med kontrollerna [5], och den tredje en viss, men måttligt ökad förekomst av klaffskador [6].

Det aktuella läkemedelsföretaget drog omgående tillbaka preparaten fenfluramine och dexfenfluramine i september 1998. Märkligt nog finns dock phentermine kvar att köpa över disk.

Efterdyningarna har dock inte låtit vänta på sig. Omfattande juridiska turer kan förutskickas. Målsägare har krävt att alla patienter som har behandlats

DEBATT

” Det är uppenbart att vissa av dessa komplikationer är svåra att förutse och upptäcka, och att de också uppstått vid en läkemedelsanvändning som avviker från den rekommenderade. ”

med fenfluramine, dexfenfluramine eller fen-phen-kombinationen skall genomgå ekokardiografi, vilket skulle innebära en belastning på sjukvårdssystemet i flermiljarddollarklass.

Inga biverkningsrapporter från Europa

Flera frågor kvarstår obesvarade, trots att ett helt symposium ägnades åt fen-phen-problematiken vid världsfetmakongressen i Paris i september 1998:

- Varför rapporterades skador av detta slag aldrig under hela 1990-talet, när preparatet användes i Europa? Det är tänkbart att de europeiska behandlingstiderna var kortare än vid Redux-klinikerna i USA – men samtidigt beskrevs klaffskadorna i USA efter i vissa fall bara några veckors behandling.

- Vilken är verkningsmekanismen? Fortfarande är det oklart varför dessa skador uppstår. I princip liknar de karcinoidhjärtan, men med klaffskador även på vänstersidan. I gängse djurexperimentella undersökningar påträffades inte dessa förändringar. Serotonin är möjligen orsaken, och det är tänkbart att fen-phen-kombinationen hämmar serotoninnedbrytningen i lungorna, varigenom vänsterhjärtat exponeras för farliga nivåer.

Kvinnor mer sårbara

- Varför är möjligen kvinnor mer sårbara för dessa klaffskador än män [2]? Materialen är för små för att tillåta säk-

Författare

STEPHAN RÖSSNER

professor, överläkare, överviktssektionen, Huddinge sjukhus.

ra slutsatser om könsskillnader, men om så är fallet blir frågan om verkningsmekanismen aktuell även i ett könsperspektiv.

• Hur vanliga är klaffskador över huvudet taget hos obesa? På denna fråga finns nu vissa svar. Man vet att benigna klaffskador, som inte kan auskulteras utan bara upptäckas med ekokardiografi, förekommer hos några procent av populationen, men inte i högre frekvens hos feta än hos normalviktiga individer. Tyvärr finns dessa resultat inte redovisade i artikelform. I en annan efterundersökning finner man däremot att förekomsten av klaffskador i fen-phen-gruppen inte var högre än i en referenspopulation från Framingham, matchad för ålder, kön och geografi [7].

• Hur många är egentligen drabbade i USA? I upptakten av fen-phen-affären beskrevs att var tredje behandlad patient skulle ha drabbats av dessa klaffskador, men rapporteringen hittills talar endast för en bråkdel därav. Vissa av dessa klaffskador kan bara påvisas med ekokardiografi, och den kliniska betydelsen är helt oklar [2]. Många som har behandlats med fen-phen har aldrig uppsökt läkare efteråt och fått en eventuell diagnos ställd. Dessutom saknas svar på ytterligare en avgörande fråga: Går klaff-förändringarna tillbaka när fen-phen-medicineringen utsätts?

Vad man dock vet är att sannolikheten för klaffskador ökar med dosen av fenfluramine, men inte av phentermine. Uppenbart är också att såväl patienter själva som förskrivare i USA använt preparaten och preparatkombinationerna på ett sätt som aldrig var avsett, i många fall med högre doseringar och längre behandlingstider än rekommenderat [2].

En positiv bieffekt

Fen-phen-affären kommer att få mänskliga, juridiska och ekonomiska efterspel. Men komplexiteten i hela denna historia visar att det, trots goda intentioner och nyskapade övervakningssystem, likväl kan vara svårt att finna fungerande larmrutiner. Något gott som fen-phen-affären ändå har haft med sig är att den initierade en omedelbar undersökning av de patienter som i kliniska prövningar behandlades med sibutramine, en ny bredverkande serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare med aptitreglerande effekter, under registrering. Möjligheterna fanns nämligen att i pågående kliniska prövningar och under dubbelblinda förutsättningar ekokardiografiskt undersöka en stor grupp finska patienter under behandling. I denna undersökning hade sibutramine icke några ogynnsamma effekter på hjärtklaffarna [8].

Den potentiella marknaden för far-

makologisk terapi av fetma är stor. Bara i Sverige, som ändå hör till världens smalaste i-länder, är förekomsten av fetma 10–12 procent definierat som ett BMI-värde >30 kg/m², vilket enligt gängse normer kvalificerar för farmakoterapi. Eftersom fetma dessutom är en kronisk sjukdom blir självfallet kraven på noggrann övervakning synnerligen höga. Detta till trots inträffade fen-phen-affären; något som självfallet manar till eftertanke.

Referenser

1. Werkö L. All användning av nya läkemedel bör registreras. Enda sättet att få tidig varning om oväntade biverkningar. Läkartidningen 1999; 96: 4284-7.
2. Pi-Sunyer X. Heart valve lesions in patients treated with appetite suppressants. *Obes Res* 1999; 7: 414-6.
3. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 642-6.
4. Khan MA, Herzog CA, Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 713-8.
5. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 1998; 339: 719-24.
6. Weissman NJ, Tighe JF, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. *N Engl J Med* 1998; 339: 725-32.
7. Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ, Kim J, Asinas LA, Flickner SR et al. Low prevalence of valvular heart disease in 226 phentermine-fenfluramine protocol subjects prospectively followed for up to 30 months. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1153-8.
8. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, Shepherd G, Weinstein SP, Kelly F. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes Res* 1999; 7: 363-70.

Läkartidningens språkspalt innehåller både stort och smått, både dagsländor och "eviga" sanningar – om nu sådana över huvudet taget finns i språket och medicinen.

Ett urval mer översiktliga artiklar från fyra år har samlats i detta 32-sidiga särtryck, som togs fram i anslutning till arbetet med "Förslag till skrivregler för medicinska termer".

Priset är 48 kr.

Medicinens språk



Beställer härmed.....ex av "Medicinens språk"

namn

adress

postnummer

postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603,
114 86 Stockholm

Eller faxa på faxnummer:
08-20 74 35