



# Kinidindureterna går i graven – deras uppgång och fall

**A**vregistreringen av kinidinduretter innebär ett tillfälle att beskriva den substans som 1853 isolerades av Pasteur och fick namnet kinidin, vars kliniska användning kom i början av 1900-talet.

När jag för en tid sedan lades in akut på Karolinska sjukhuset (för andra problem) och uppgav att jag tog kinidinduretter för att förhindra attacker av paroxysmal förmaksflimmer, sa läkaren förvånat: »Kinidin, vad är det för någonting?« Ett tecken på medicinens framsteg eller på bristande medicinhistoriska kunskaper?

Harry Gold, professor i klinisk farmakologi vid Cornell University Medical College, New York, skulle inte ha trott att den substans som han studerat och vars kliniska användning han 1950 ingående beskrev i en monografi kunde vara okänd för läkare drygt 50 år senare. Gold var en av den kliniska farmakologins stora och sin tids främste specialist på läkemedel vid hjärtsjukdom. Han är – förutom genom skriften om kinidin – känd för en för tiden revolutionerande behandling av hjärtinsufficiens med daglig tillförsel av kvicksilverdiuretika i injektion. Nya kvicksilverberedningar för subkutan tillförsel medförde att patienter själva kunde injicera medlen och hållas ödemfria. Denna terapi föregick den kontinuerliga terapi som perorala diuretika (tiazider) medgav. Gold bidrog också till utvecklingen av digitalis, det andra kardiologiska preparatet som fordrade specialkunskap och »fingertoppskänsla« för bästa terapeutiska resultat.

Den nederländske kardiologen Wenckebach be-

skrev 1914 effekten av kina-alkaloider vid förmaksflimmer. En patient, som rest mycket i Fjärran Östern, hade snabb, oregelbunden hjärtrytm när Wenckebach undersökte honom. »Tyvärr«, sa Wenckebach, »finns det inte någon behandling för den här hjärklappningen.« »Jovisst«, sa patienten, »jag vet hur jag skall få bukt med den. Så fort jag tar min malariamedicin på mina resor, försvinner hjärklappningen.«

Wenckebach tog iakttagelsen på allvar och studerade kinaträdets alkaloider, kinin, använt i malariebehandling. Kinidin fick betydelse först sedan Wenckebach och W Frey 1918 publicerade artiklar om dess användning vid förmaksflimmer. Under hela mitten av 1900-talet var kinidin en viktig del av kardiologens behandling av arytmier. Hjärtläkarna var inte bortskämda med effektiva läkemedel vid tiden efter första världskriget, och digitalis och kinidin dominerade.

Under propedeutkursen på S:t Eriks sjukhus på 1930-talet berättade Hilding Berglund om Wenckebach och dennes patient som exempel på vikten av att lyssna med eftertanke på patienternas egna iakttagelser. Det var också så jag för första gången hörde talas om denna naturmedicin.

**K**lientelet på S:t Eriks sjukhus medicinska avdelning IV var i mitten av 1900-talet ett medicinskt tvärsnitt av Stockholms befolkning med viss övervikt för hjärt- och njursjukdomar, klinikens specialintressen. Patienter

**CINCHONA**  
är den växt ur vilken kinidin utvinns.

Foto: SciencePhoto library

med hjärtsjukdom utgjorde en grupp, de flesta med reumatiska klaffel, som hade arytmier av olika slag, främst förmaksflimmer. Förmaksflimmer innebar en påtaglig subjektiv försämring. En ständigt förekommande uppgift var att återföra patienten till sinusrytm. Detta var långt före elektrokonverteringen, och rutinåtgärden var en systematisk kur med kinidin i tablettform.

Den sängliggande patienten fick preparatet peroralt i stigande dos. Dagligen höjdes dosen enligt ett schema till omslag till sinusrytm eller till de högsta nivåer patienten tålde. Ofta medförde toxiska symtom att behandlingen fick avbrytas utan att sinusrytm uppträtt. Vid omslag till sinusrytm behölls dosen men kunde eventuellt minskas gradvis under daglig övervakning.

Det tillhörde de mera spännande inslagen i avdelningsarbetet att bedöma hjärtrytm och patientens symtom under pågående kinidinkur. Avdelningssköterskan kontrollerade tillståndet varannan timme. Vid misstanke om att något hänt med hjärtrytmen eller om patienten fått nya symtom tillkallades läkare. Trots att ett stort antal patienter utsattes för denna behandling gjordes aldrig någon sammanställning av resultatet. Antagligen ansågs kinidinbehandling just då vara så etablerad att det inte fanns någon anledning att lägga ner energi på att ställa samman ytterligare erfarenheter.

**D**en skicklige hjärtspecialistens kännemärken under mitten av förra seklet var fysikalisk diagnostik och individualiserad terapi. Den förra vilade helt och hållet på att känna, höra och lyssna. Reumatiska klaffel eller medfödda hjärtfel stod i centrum, och med stetoskopets hjälp ställdes exakt diagnos. Sam Levine, professor i Boston, och Paul Wood, professor i London, var den tidens främsta diagnostiker. Sam Levine kunde på första hjärtonens styrka avgöra överledningstiden på en hundraleds sekund när. Paul Wood var »visiting professor« runt om i världen och gjorde bejublade framträdanden, där han med enbart fysikalisk diagnostik ställde exakt diagnos i krångliga fall som presenterades för honom i förhoppning om att sätta honom på det hala – framträdanden inte olika en ambulera cirkusföreställning.

På samma sätt var hjärtspecialisten suverän i handskandet med de två främsta preparaten för behandling av hjärtsjukdom, digitalis och kinidin. De hade mycket gemensamt. Bägge hade specifika gynnsamma effekter men var också så toxiska att de kunde förorsaka dödsfall vid överdosering. De ackumulerades vid kontinuerlig tillförsel, varför dosen successivt måste avpassas. Gränsen mellan effekt och toxicitet var fin, vilket lade stort ansvar på den specialist som övervakade behandlingen. Det fordrades klinisk skicklighet – den tidens variant av evidensbaserad medicin – för att kunna få ut mesta möjliga terapeutiska verkan med minsta möjliga biverkningar.

De farmakologiska effekterna på hjärta och cirkulation av bägge preparaten ansågs visserligen i huvudsak klarlagda – åtminstone i tillräcklig utsträckning för att motivera deras rutin användning. De flesta studierna var emellertid utförda på isolerade vävnader eller djur, varför möjligheten att studera inverkan i detalj på människa – såväl friska som patienter – togs till vara när möjligheten bjöds.

Under min tid hos Cournand i New York gjorde vi en ingående studie av inverkan av kinidin på cirkulationen hos människa. Friska försökspersoner och pa-

**Kinidinduretternas historia innehåller drag som belyser många läkemedelsföretags – ihåliga – krav att betraktas som betydelsefulla stöttepelare till ofentlig sjukvård och hur de anser sig värda samma förtroende och uppskattning som sjukhus och vårdcentraler.**

tienter med olika hjärtsjukdomar, inalles 64 individer, studerades efter tillförsel av 0,8 g kinidinsulfat per os. Huvudsaklig effekt var lätt blodtrycksfall, oförändrad hjärtminutvolym och lätt ökning av hjärtfrekvensen. Detta tolkades i huvudsak som en verkan av kinidin på perifera blodkärl. Nu i efterhand verkar detta arbete kanske mindre intressant men illustrerar att de frågeställningar som erbjöd sig med nya undersökningsmetoder hade sina begränsningar. Digitalis studerades på liknande sätt i New York, Stockholm och London och visades ha påtaglig effekt vid akut svikt.

När jag flyttat till Medicin I på Sahlgrenska sjukhuset var kinidinkuren en av de metoder jag tog med till Göteborg. Det dröjde inte länge förrän elektrokonvertering av förmaksflimmer infördes. De som är gamla nog kommer säkert ihåg när Ed Varناسkas i aulan i Sahlgrenskas centralkomplex inför sjukhusets läkare och sjukvårdsstyrelsens tjänstemän med Ture Höglund i spetsen demonstrerade hur en enkel elektrisk urladdning på en gång förvandlade förmaksflimmer till sinusrytm.

En patient som tidigare behövt ligga på sjukhus i dagar under övervakning kunde nu på några minuter få samma väsentliga förändring av hjärtrytmen, en av den tidens mer remarkabla vinster både för patienten och för sjukhusets resurser.

Användningen av kinidin minskade emellertid inte av denna anledning. Tvärtom, det gällde att efter omslag bibehålla sinusrytm, en uppgift som föreföll så mycket angenämare som en atoxisk dos kunde åstadkomma detta. Förutsättningen för denna behandling hade också förbättrats genom det samarbete som ägde rum mellan AB Hässle och Medicin I.

Ivan Östholm, forskningschef på Hässle, letade efter områden där durrettprincipen för fördröjd upptagning av läkemedel vid peroral tillförsel kunde användas. Han frågade mig om jag kunde ange någon substans som skulle kunna vinna på att placeras i durretter. Vanliga tabletter med kinidinsulfat visade stor variation i resorption, vilket Björn Isaksson visat när han bestämt kinidinkoncentrationen i blodet vid regulariseringsförsök. Durretter skulle jämna ut denna. Genom att följa resorptionen var det möjligt att konstruera durretterna så att blodkoncentrationen hölls konstant.

Ivan Östholm tänkte på idén. Efter något års preliminära försök lyckades Hässles farmaceuter finna en idealisk läkemedelsform med användning av det likvärda kinidinbisulfat. Kinidinduretterna prövades ut i kliniken i första hand på Medicin I och kom att bli Hässles första stora internationella kardiovaskulära läkemedel, som nu, drygt 50 år senare, gått i graven.

**K**inidinduretter kom nästan samtidigt som elektrokonvertering av förmaksflimmer och blev ett viktigt läkemedel för att bibehålla sinusrytm efter konvertering. Gun Cramérs avhandling följde ett stort antal patienter efter elektrokonvertering och visade att många återföll i flimmer efter olika lång tid, oavsett medicinering. Många kunde bibehållas i sinusrytm genom en måttlig kinidindurettos.

Även andra arytmier studerades. Stig Holmberg gjorde en kontrollerad studie av kinidinduretter vid hjärtinfarkt i Borås. Dessa undersökningar visade att den positiva effekten inte var så genomgående som vi hade hoppats eller trott. De visade dessutom förekomst av både mindre allvarliga och allvarliga biverkningar även i måttliga doser. De omfattande översik-

terna om arytmier i form av konferenser, sammanställningar och analyser har in i det sista alltid innehållit något om kinidin som exempel på en viss typ av läkemedel, men successivt har preparatet minskat i betydelse även i dessa ofta teoretiska sammanhang.

Den verkliga dödsstöten borde ha varit när den första stora kontrollerade undersökningen av effekten av läkemedel vid arytmier publicerades. Den visade att visserligen kunde arytmier förebyggas, men mortaliteten var alltid högre med antiarytmika än utan. För kardiologer som följt litteraturen borde det inte ha varit någon överraskning – långt tidigare hade en sammanställning av bortåt 1 000 patienter behandlade med kinidin visat på en överdödlighet i förhållande till ett kontrollmaterial.

I små doser, i lämpliga fall och som profylax mot paroxysmalt förmaksflimmer har kinidindureterna emellertid haft en motiverad användning. Nu är tiden dock kommen att säga definitivt adjö till ett preparat som gett både bot och dödsfall, ett preparat vars utveckling illustrerar mycket av vad klinisk forskning, klinisk medicin och klinisk farmakologi står för.

**M**edan de procedurer som ett nytt läkemedel skall genomgå innan det får förskrivas till patienter och säljas har beskrivits och diskuterats i minsta detalj har motsvarande procedur vid avregistrering inte fått samma uppmärksamhet. Kinidindureternas öde är exempel på att ett verksamt läkemedel småningom förlorat sin betydelse och därmed inte längre förskrivs. När efterfrågan närmar sig ett bottenläge är det naturligt att företaget avregistrerar det medel som inte längre säljs. Hur denna procedur går till varierar i olika företag. Det torde inte vara alltför fel att anta att företagsledningen beslutar om avregistrering av medlet när en viss miniminivå för försäljning passerats. I flertalet fall finns då ett liknande eller bättre preparat med samma indikationer på marknaden, från det egna företaget eller från någon konkurrent. Patienter och läkarkår kommer då snabbt att ändra sitt beteende, och bortfallet av medlet kommer inte att väcka någon uppmärksamhet.

Det finns emellertid undantag, och indragningen av kinidinduretter är ett sådant. När detta medel försvann fanns det inte något motsvarande medel på den svenska marknaden. För den som fortfarande vill använda kinidin hänvisar AstraZeneca i stället till import från Finland, där ett motsvarande preparat fortfarande marknadsförs. För att en svensk patient skall få tillgång till det finska preparatet måste en betydande pappersapparat sättas igång, som belastar läkare, Läkemedelsverket och eventuellt patienter.

Borde det inte ha legat i AstraZenecas intresse att hjälpa de patienter som in i det sista använt dess preparat? Jag vill inte kritisera AZ för att inte vilja sälja ett olönsamt preparat, men däremot för att man dragit in det utan hänsyn till patienter och läkare.

I 2006 års Fass, som kom ut i februari det året, beskrevs kinidinduretter i samma positiva ordalag som i tidigare utgåvor. Det fanns inte något i texten som angav att preparatet inte skulle komma att finnas tillgängligt efter september 2006. Om preparatet inte fanns ens i små förpackningar i september 2006 måste tillverkningen ha upphört långt tidigare – åtgången har ju inte varit så stor. Hade det inte varit både möjligt och lämpligt att i 2006 års Fasstext meddela att preparatet inte skulle vara tillgängligt hela 2006? Beslutet måste ha tagits långt tidigare.

**»På något sätt behandlas de patienter som blivit beroende av en viss medicin med unik verkan med ungefär samma intresse från företagen som befolkningen i utvecklingsländerna. Finns det inte pengar i verksamheten får någon annan ta hand om den.«**

För övrigt: Vem i AstraZeneca bestämmer om indragningen? Hur går egentligen proceduren inom företaget till? Har koncernledningen funnit att kinidinduretter belastar resultatet så att preparatet inte längre kan tillhandahållas? Eller har den lokala marknadsavdelningen i Sverige funnit att preparatet går med förlust? Diskuterade marknadsansvariga med företagets läkare vad en indragning skulle innebära? Fanns ingen annan beredskap än att hänvisa patienter till en konkurrent i ett annat land? Få läkare i Sverige torde ha skrivit ut preparatet. Hade det inte varit möjligt att kontakta dessa innan de från Apoteket meddelas att kinidinduretter inte längre kan expedieras mot deras recept?

Läkemedelsindustrin, och i synnerhet många av dess stora forskande företag, talar gärna om att deras verksamhet i patienternas tjänst är lika viktig som och skall bedömas på samma sätt som den offentliga sjukvården med dess etiska och moraliska ansvar. Det finns många exempel från senare alltmer kommersialiserade tider på att företag har verkat långt ifrån vad man kan begära i etiskt avseende. I förhållande till sådana övertramp är de problem som uppstår vid avregistrering en småsak, men borde ändå vara av intresse att diskutera för både företag och sjukvårdens intressenter. På något sätt behandlas de patienter som blivit beroende av en viss medicin med unik verkan med ungefär samma intresse från företagen som befolkningen i utvecklingsländerna. Finns det inte pengar i verksamheten får någon annan ta hand om den.

**M**itt intresse för kinidin har inte begränsats till enbart behandling av patienter. Egna erfarenheter som användare av kinidin hänger ihop med paroxysmalt förmaksflimmer. Min första attack inträffade 1946, när jag en morgon på väg till min arbetsplats, Bellevue Hospital, New York City, plötsligt kände hjärtat »rusa« med en viss känsla av andfåddhet. Jag stannade upp, kände på pulsen – snabb, oregelbunden men inte särskilt svag – och fortsatte. Väl framme på Bellevue var episoden över, pulsen var lugn och jämn.

Under min nästan årslånga vistelse i New York förekom liknande kortvariga attacker ett fåtal gånger. Efter hemkomsten fick Hilding Berglund avgöra åtgärder. Under en tredagarsvistelse på S:t Eriks sjukhus kontrollerades hjärta, sköldkörtel och metabolism, och då alla prov var normala vidtogs inga vidare åtgärder.

Efter disputationen 1947 fram till pension 1985 hade jag ett fåtal liknande attacker, alla snabbt övergående utan särskilda åtgärder. Från 1985–1990 ökade attackerna med förmaksflimmer (fångades någon gång på EKG). De kunde vara upp till 4–5 timmar innan de spontant slog om.

En kinidindos på 0,6–0,8 g kinidinbisulfat i duretter åstadkom sinusrytm efter 30–60 minuter. Då attackerna med stigande ålder ökat i frekvens och duration, har de förebyggts med så låg dos som en durett morgon och kväll. Vid några tillfällen har jag satt ut medicineringen, varvid flimmerattackerna återkommit efter några veckor. Det är alltså uppenbart att mitt paroxysmala förmaksflimmer kan hållas i schack med kinidin. Detta torde vara så nära man kan komma en kontrollerad läkemedelsprövning med endast ett fall som underlag.

**Lars Werkö**  
professor, Stockholm