

Bertil B Fredholm, professor, institutionen för fysiologi och farmakologi, sektionen för molekylär neurofarmakologi; Karolinska institutet, vice ordförande i IUPHAR (International Union of Pharmacology)

Folke Sjöqvist, konsult inom läkemedelskontroll, professor emeritus i klinisk farmakologi, Karolinska institutet, Huddinge universitetssjukhus, ordförande, divisionen för klinisk farmakologi, IUPHAR ; båda Stockholm

Farmakologin i början av nytt millennium

Större sortiment och individuell dosering av läkemedel på väg

■ När nu 1900-talet definitivt avslutas med år 2000 finns anledning att reflektera över den närmaste framtiden på läkemedelsområdet. Vi ser både positiva och negativa tendenser. Till det positiva kan räknas att den enorma ökningen i kunskap kan leda till att nya farmakoterapeutiska principer kan utvecklas relativt snabbt. Stora framsteg är även att vänta inom den individualiserade läkemedelsbehandlingen, med nya möjligheter att anpassa läkemedelsval och läkemedelsdosering till patientens arvsanlag.

Bland de negativa tendenserna kan nämnas att EU-harmoniseringen inom läkemedelskontrollen ser ut att öka antalet farmaceutiska specialiteter oavsett deras terapeutiska värde. Detta beror på att nya läkemedel inte längre behöver vara mer ändamålsenliga än äldre för att registreras. En genomgång av nyregistrerade läkemedel i Sverige under en treårsperiod före respektive efter inträdet i EU visade att antalet nya medel ökade från 72 till 125, men att andelen som innebär ny eller förbättrad behandling endast utgjorde cirka 40 procent [1]. En viktig anledning till denna situation är att det fortfarande finns betydande begränsningar i de kliniska prövningarnas relevans för sjukvården (Fakta 1). En särskilt svag punkt är att läkemedelsbiverkningarna inte är tillräckligt väl dokumenterade i prövningarna samt att hälsoekonomiska analyser nästan aldrig inkluderar kostnader för biverkningar på kort och lång sikt.

Ett potentiellt ännu större problem är att vissa läkemedelsföretag har som uttalad strategi att rikta sin marknadsföring direkt till patienter. Om vi kan se problem i att den farmakologiska allmänbildningen är otillräcklig i läkarkåren är den givetvis långt mindre hos patienterna. Icke desto mindre kommer sofistikerad information att bli tillgänglig för dem, till exempel via elektroniska medier. Det kommer att bli en delikat uppgift för förskrivande läkare att hävda sin uppfattning mot en alltmer påverkad och informerad patientkår.

En ytterligare källa till oro inför framtiden är den explosionsartade ökningen av läkemedelsnotan samtidigt som sjukvården brottas med ekonomiska svårigheter. Den stora risken ligger i att sjukvårdshuvudmannen fokuserar på de lätt identifierbara direkta läkemedelskostnaderna och inte tar hänsyn till de direkta och indirekta besparingar läkemedelsbehandlingen innebär [2]. Det skulle emellertid föra för långt att här avhandla dessa frågor. Vi koncentrerar oss på de far-

SAMMANFATTAT

På läkemedelsområdet ses både positiva och negativa trender inför framtiden.

Nya farmakoterapeutiska principer utvecklas snabbt och med nya metoder.

Nya metoder för rationellt val och individuell dosering av läkemedel blir tillgängliga.

EU-harmoniseringen ökar läkemedelssortimentet oavsett dess terapeutiska värde.

Kostnadsexplosionen fortsätter – hur mycket får läkemedel kosta?

Marknadsföring riktas direkt till patienten.

Ökat ansvar hos förskrivarna blir nödvändigt – läkemedelskunskap, integritet och kostnadsmedvetenhet.

Förbättrat läkemedelsutnyttjande i u-länderna ger möjlighet till snabbare ekonomisk utveckling.

makologiska och klinisk-farmakologiska aspekterna på den framtida farmakoterapin.

Fortsatt stort behov av läkemedelsbehandling

Läkemedlen kan grovt indelas i tre grupper: sådana som förebygger sjukdom, sådana som kausalt botar sjukdomar och sådana som används i palliativt syfte. Läkemedlen är och kommer att förbli av central betydelse i alla dessa situationer.

Patienter, speciellt sådana som befinner sig i en riskgrupp för sjukdom, kommer i framtiden liksom nu att erhålla läkemedel profylaktiskt under lång tid. Läkemedelsbehandlingen kombineras här med till exempel terapi syftande till att förändra livsmönster. Även här kan läkemedel vara av betydelse. Rökprevention, minskat fettintag, minskning av destruktiv alkoholkonsumtion är alla exempel på preventivt

II Fakta 1

Begränsningar i de kliniska läkemedelsprövningarnas relevans för sjukvården

- Fortfarande en uppsjö av icke randomiserade studier.
- Irrelevanta jämförande prövningar – de jämförelser som sjukvården behöver görs inte.
- Ingen skillnad mellan nytt medel och jämförelsemedel – »alltså lika effekt«-bias.
- Nya statistiska metoder utnyttjas inte optimalt.
- Läkemedelsbiverkningar och deras följdkostnader är ofullständigt utvärderade.
- Dos-effektstudier saknas eller är ofullständiga.
- Koncentrations-effektstudier mycket ovanliga.
- Läkemedelskombinationer nästan aldrig utvärderade.
- Hälsoekonomiska analyser av nya läkemedel inkluderar sällan kostnaderna för biverkningar.

arbete där beteendeterapi har fått stöd av läkemedelsbehandling.

Kausal behandling av sjukdom kommer i framtiden, likaså idag, att bygga på kirurgi och farmakoterapi. Återigen är det sällan en fråga om antingen eller. Kirurgisk behandling och strålbehandling av tumörsjukdomar kombineras med cytostatikaterapi och exempelvis immunterapi. Kirurgi och läkemedelsbehandling kommer att gå hand i hand, till exempel vid behandlingen av epilepsi, gastrointestinala sjukdomar och ögonsjukdomar.

Vad slutligen gäller patienter där vi tills vidare saknar möjligheter till kausal terapi kommer förbättrade metoder för palliativ behandling att erbjudas. Behandling av smärta, illamående och psykiska symtom är redan nu viktiga exempel.

Nya metoder att utveckla läkemedel innebär nya möjligheter

Utvecklingen av nya läkemedel drivs av metodologiska och konceptuella genombrott inom grundforskningen [3]. De läkemedel som registrerades under 1980- och 1990-talen baserades på grundforskning i fysiologi och farmakologi under 1960- och 1970-talen. Utvecklingen av de molekylära, DNA-baserade metoderna under 1900-talets sista fjärdedel driver dagens utveckling inom läkemedelsindustrin.

Kartläggningen av den genetiska bakgrunden till olika sjukdomar gör att vi känner några av de kritiskt betydelsefulla proteinerna. Dessa är tänkbara måltavlor för nya läkemedel. Identifieringen av speciellt viktiga mutationer gör det möjligt att utveckla djurmodeller för mänsklig sjukdom [4]. Identifiering av intressanta proteiner att använda som måltavlor följs av att det humana proteinet uttrycks av bakterier eller i enkla cellsystem. Härigenom får man en möjlighet att utveckla entydiga testsystem där många tusen potentiella nya läkemedel kan testas varje dag.

Det handlar alltså om mycket kraftfulla verktyg som kommer att kombineras med nya metoder inom medicinsk kemi som bland annat bygger på avancerad modellering av bindningsställen för läkemedel och påskyndad syntes av nya molekyler [5]. Samtliga större läkemedelsföretag arbetar idag längs dessa vägar. Utvecklingen är emellertid inte utan problem.

... men innebär också nya problem

Det första problemet ligger däri att de genetiska tekniker som varit så framgångsrika i att identifiera de gener som förorsakar sällsynta mendelska sjukdomar (en mendelsk sjukdom kan definieras som en där en gen åstadkommer en mycket stor

skillnad mellan individer med olika homozygota genotyper så att det blir en nära nog entydig korrespondens mellan genotyp och fenotyp – monogenetisk sjukdom) inte visar sig vara effektiva i att peka ut de genetiska komponenterna i de långt vanligare, familjära icke-mendelska sjukdomarna [6]. I stället för att gå från sjukdomen till att identifiera gener, kanske man måste söka identifiera vilka typer av sjukdomar som är associerade med genvarianter. Detta är givetvis ett herkulesarbete. Att matcha variationer i 30 000–140 000 gener med information om sjukdom och hälsa hos stora populationer världen över innebär en oerhörd utmaning för bioinformatiken. Osäkerheten i antalet mänskliga gener är i sig avslöjande. Man bör också påminna sig om att informationen i våra patientdatabaser är ofullständig och ibland rent felaktig.

Det andra problemet är att det attraktiva schemat för läkemedelsutveckling – från genetik till läkemedel – troligen är alldeles för simplistiskt. Identifieringen av en predisponerande gen innebär inte att det protein som genen kodar för är den lämpligaste måltavlan för nya läkemedel. Inte ens i sådana fall då sjukdomen är monogenetisk, som vid cystisk fibros, är det säkert att just den muterade jonkanalen skall angripas. Bästa vägen behöver inte vara att ändra på defekten utan kan vara att gå runt den. Man har exempelvis vid cystisk fibros gjort framgångsrika försök att aktivera kloridtransport via uridin-trifosfatreceptorer för att ersätta den defekta transporten via cystiska fibrosproteinet [7]. Man kan också erinra om att framgångsrik terapi vid högt blodtryck eller angina pectoris bygger på hämning av adrenerga β -receptorer utan att det finns hållpunkter för att β -receptorer är patologiskt överaktiva vid något av dessa tillstånd. Ett annat likartat exempel är behandlingen av positiva symtom vid schizofreni med dopamin D_2 -receptorantagonister.

Det tredje problemet är att de rena in vitro-testen endast kan visa om ett läkemedel med selektivitet påverkar det önskade proteinet. Vad man inte kan avgöra är om det nya potentiella läkemedlet, eller någon av dess in vivo-metaboliter, dessutom gör någonting helt annat. Det är vidare så att vår kunskap om den biologiska roll som nyupptäckta proteiner spelar är ytterst ofullständig. Ett protein som är av stor betydelse i hjärnan kan spela en helt annan och lika viktig roll i något annat organ. Detta gör att vi aldrig kommer ifrån att göra försök på intakta organismer. Även om tendenser i dagens läkemedelsutveckling går mot en ökad reduktionism och en allt större roll av cellbiologer, genetiker och kemister är vi övertygade om att den stora bristvaran i framtiden kommer att vara fysiologer och farmakologer med kunskap om integrerade system [8].

Det fjärde problemet handlar om ökad monopolisering och kommersialisering av kunskap [9]. Viktiga kunskaper om det mänskliga genomet, särskilt kopplingar mellan mutationer och sjukdom, har blivit kommersiellt intressanta. Detta medför att all information inte längre är tillgänglig för vetenskapssamhället. Många akademiska forskare, ibland påhejade av universiteten och politiska beslutsfattare, väljer att patentera och först senare, om alls, publicera sina upptäckter. Många hundra, kanske tusentals, receptorer och andra reglermolekyler är kända och välkaraktäriserade i detta icke publika vetenskapssamhälle. Risken ökar att akademiska forskare med stor intellektuell möda, men med små resurser, ägnar tid åt att återupptäcka sådana fakta.

Individualiserad läkemedelsbehandling

Dagens läkemedelsbehandling genomförs ofta enligt principen »pröva och se«. När det först insatta läkemedlet inte ger avsedd effekt byter man till ett nytt preparat utan att veta varför det första medlet inte verkade hos just den patienten. Kartläggningen av det humana genomet kommer att ge helt nya

II Fakta 2

Kvalitetsindikatorer vid läkemedelsförskrivning

- Val av läkemedel – följsamhet till läkemedelskommittéernas rekommendationer.
- Val av läkemedel – rationellt val baserat på ökad kunskap om läkemedelsverkningar förmedlad genom större mängd procentobunden information.
- Läkemedelskostnader – respekt för läkemedelsbudgeten.
- Läkemedelsdosering – interindividuell variation i relation till patientens ålder, njurfunktion, genetiska särdrag.
- Läkemedelskombinationer – interaktionsmedvetenhet.
- Biverkningsmedvetenhet – antalet rapporterade biverkningar.
- Receptets utformning – avvikelser från författningen.
- Läkemedelsinformation – patienten skall vara medveten om behandlingens nytta/effekt.

föresättningar för ett individuellt läkemedelsval och en individuell dosering [4, 10].

Farmakogenetiken har hittills kommit längst inom området läkemedelsmetabolism. Redan under 1960-talet upptäcktes att läkemedel som bryts ned i kroppen genom så kallad acetylering kan ge svåra biverkningar hos en subpopulation av patienter som av genetiska skäl har långsam acetylering. De skall behandlas med lägre doser än andra patienter.

Man har nu upptäckt att denna princip även gäller för den stora grupp läkemedel som bryts ned i levern genom oxidation (hydroxylering). Detta ombesörjs av enzymsystemet cytokrom P450 (CYP). Man har nu löst den genetiska koden för tre CYP-enzym som bryter ned medel mot depression och psykos (CYP2D6), vissa andra psykofarmaka och omeprazol (CYP2C19) respektive antiinflammatoriska medel, vissa perorala diabetesmedel och warfarin (CYP2C9). Samtliga dessa enzymer kontrolleras genetiskt på ett sådant sätt att populationen kan indelas i normala och långsamma »hydroxylerare» (7 procent för CYP2D6) [10]. De senare kan få koncentrationsberoende biverkningar vid normal dosering av medlen. Man har även påvisat förekomsten av så kallade ultrasnabba hydroxylerare som bryter ned medicinerna så snabbt att de inte hinner utöva en effekt. Denna grupp har fler än en CYP2D6-gen, ett unikt exempel på så kallad genamplifikation [11].

Andra viktiga exempel där genotypning före läkemedelsbehandling blir nödvändig är diagnostik av patienter med defekt tiopurinmetyltransferas, som metaboliserar azatioprin och merkaptopurin. Homozygot defekta patienter löper stor risk för letala blodskador. Ytterligare ett exempel på genetisk polymorfism är dihydropyrimidin-dehydrogenas som metaboliserar fluorouracil och där preparatets neurotoxiska effekter företrädesvis drabbar homozygoter med defekt enzym [10].

Genetiska polymorfismer har nu beskrivits även för receptorer, enzymer (som angiotensinkonvertas), jonkanaler och transportproteiner för läkemedel. Även om dessa har undersökts i betydligt mindre utsträckning än polymorfismerna i läkemedelsmetaboliserande enzym förefaller det sannolikt att de kan visa sig lika betydelsefulla när det gäller att förutsäga hur patienter kommer att reagera på läkemedel [10].

Utveckling av genetik inom farmakologin förväntas även leda till att man inom en relativt snar framtid kan förutsäga vilket läkemedel som bäst passar patienter med en viss sjukdom. Denna nya forskning, farmakogenomik, bygger på en

kartläggning av dels de gener som framkallar sjukdomar, dels de gener som kontrollerar hur läkemedel och mottagarceller (receptorerna) i vävnaderna interagerar.

Det har föreslagits [9] att framtida fas II-läkemedelsprövningar bör inkludera en bred analys av genetisk polymorfism (kanske kartläggning av 200 000 olika »single nucleotide polymorphisms», SNP). I de stora fas III-undersökningarna kan sedan de viktigaste av dessa testas hos varje patient. Härigenom skulle man för varje nytt läkemedel också få en möjlighet att testa vilka patienter som verkligen kan dra nytta av det – till stor bättnad för patienten och samhället.

Landvinningar inom farmakogenetiken kommer att belysa eller till och med förklara bland annat följande frågeställningar:

Varför är inte läkemedlen verksamma hos alla patienter?

Varför drabbas bara vissa patienter av läkemedelsbiverkningar, och kan dessa patienter identifieras före behandlingen?

Farmakogenetikens utveckling kommer att innebära att enkla, och förhoppningsvis allt billigare, metoder blir tillgängliga inom sjukvården för att förutsäga den enskilde patientens benägenhet att svara förmånligt på behandlingen samt risken för dosberoende biverkningar. Läkaren kan således med tillförsikt upplysa patienten om att »detta läkemedel kommer sannolikt att fungera på Dig eftersom Du har rätt mottagarceller i kroppen, och detta är Din individuella dos anpassad efter Dina läkemedelsmetaboliserande enzyms kapacitet». I framtiden kan olika doseringar anges för olika läkemedelsmetaboliska genotyper i analogi med att doseringar för läkemedel som utsöndras oförändrade av njurarna anpassas till njurfunktionen.

Vi är således på väg mot ett paradigmskifte, från populationsbehandling utan närmare specifikation, det vill säga 1 tablett x 3 till alla individer, mot en behandling som är specifik för genetiskt identifierbara subpopulationer [10].

Läkemedelsbiverkningar

Framstegen inom farmakogenetiken och farmakoepidemiologin förväntas förbättra möjligheterna att förebygga och bämästra läkemedelsbiverkningar. Samtidigt utgör den ovan nämnda reduktionismen vid utvecklingen av nya läkemedel en uppenbar risk för obehagliga överraskningar när nya medel ges till patienter under lång tid.

Biverkningsproblemen har snarare ökat än minskat under senare år [12]. Således visade Bergman och Wiholm [13] att biverkningar svarade för 6 procent av inläggningarna på en svensk närvarandes medicinsk universitetsklinik år 1970. 20 år senare rapporterade Mjörndal och medarbetare [14] att siffran var 11,7 procent. Situationen är likartad i Tyskland där 9,6 procent av de äldre (>65 år) som läggs in på invärtesmedicinska eller geriatriska kliniker har läkemedelsbiverkningar som primär inläggningsorsak [15]. Kostnaden beräknades till 3 270 US-dollar per patient och till 815 miljoner US-dollar per år. En metaanalys av betydelsen av allvarliga och fatala biverkningar för sjukvården visade att biverkningar var den fjärde till sjätte vanligaste anledningen till dödsfall i USA [16]. En annan beräkning visar att över- och underdosering samt bristande ordinationsföljsamhet kan kosta upp till 100 miljarder US-dollar per år på grund av förlängd sjukhusvistelse, minskad produktivitet och för tidig död [L Grundemar, Uppsala, pers medd, 1999]. Det finns ingen enskild sjukdom som är jämförbar med dessa siffror. Så mycket som 30–50 procent av dessa biverkningar är dosberoende och således i teorin möjliga att förhindra med patientanpassad dosering.

Det är således vitalt att i framtiden fästa större vikt vid biverkningsproblemet, som sällan eller aldrig belyses i hälsoekonomiska studier av nya läkemedel. Inom den framtida



Annons

Annons

II Fakta 3

Internationellt perspektiv

Det finns ett mycket dåligt samband mellan förskrivningen av läkemedel och förekomsten av sjukdomar som kan behandlas med läkemedel [19, 20]. Det har beräknats att läkemedelsnotan i USA för 1999 uppgår till ungefär 130 miljarder US-dollar och den i Europa till ungefär 90 miljarder. I hela Afrika är läkemedelsnotan ungefär hälften av den i Indien, som i sin tur är cirka en 25:e del av den i USA. Av de 1 223 nya läkemedel som lanserades mellan 1975 och 1997 var endast 11 utvecklade mot tropiska sjukdomar. WHO har beräknat att av den totala medicinska forskningsbudgeten på 56 miljarder US-dollar per år går mindre än 10 procent till de sjukdomar som drabbar över 90 procent av världens befolkning. Det har påpekats otaliga gånger att de sjukdomar som finns i de varma och fuktiga delarna av jorden är ett mycket signifikant hinder för den ekonomiska utvecklingen. Detta förhållande glöms tyvärr ofta bort, vilket är beklagligt eftersom åtgärder som sätts in här kan ge snabbare och effektivare resultat än traditionellt U-landsbistånd.

Det är därför tillfredsställande att vissa lovande initiativ nu har tagits. Ett exempel är »Medicines for malaria venture« lett av Robert Riley (e-post: mmv@who.int). Det har beskrivits som ett virtuellt läkemedelsföretag utan vinstintresse där kunskaper och olika kemiska föreningar på läkemedelsföretagens hyllor kombineras. Ett annat initiativ som drivs av läkare är att påverka EU-kommissionen att ge skattelindringar och andra marknadsfördelar åt företag som utvecklar nya läkemedel mot tropiska sjukdomar. Amerikanska företag som utvecklat sådana har sedan 1983 åtnjutit dessa fördelar. Detta har attraherat flera mindre företag, men ett förslaget tillägg »The lifesaving vaccines act« som har introducerats i år kan även få större och resursstarkare företag att satsa. Eftersom det kostar flera miljarder att utveckla ett nytt läkemedel krävs det att såväl de stora läkemedelsföretagen som de enskilda staterna gemensamt satsar. Eftersom de större företagen är multinationella krävs internationell ny lagstiftning och nya

initiativ. En relativt liten del av u-landsbiståndet i form av incitament till läkemedelsindustrin kan komma att visa sig vara en viktig strategisk satsning för global hälsa och global ekonomisk utveckling. Författarna är båda engagerade i den internationella farmakologunionen (IUPHAR). Denna organisation har som en uttalad målsättning att bidra till att minska ojämlikheten mellan rika och fattiga länder. Speciellt satsar vi på att vid kongresser och symposier öka de västerländska forskarnas medvetenhet om de globala läkemedelsfrågorna. Vi försöker vidare att med våra begränsade resurser bidra till en kunskapsöverföring på olika sätt, bland annat genom seminarier och workshops i olika u-länder. Utbyte av lärare och forskare är del i sådana satsningar. En annan är att öka tillgängligheten av aktuell information, och de elektroniska medierna är här speciellt användbara. För att detta skall kunna fungera optimalt krävs emellertid att fler kunniga farmakologer engagerar sig internationellt [23].

sjukvården måste patienter med läkemedelsbiverkningar utredas på ett farmakologiskt sakkunnigt sätt, inte minst i ljuset av de farmakogenetiska landvinningarna.

Förskrivarens ansvar

I framtiden måste väsentligt större ansvar läggas på den enskilde läkaren (och andra förskrivarkategorier) vid ordination av läkemedel. Det blir än mer nödvändigt att hålla sig till ett begränsat och överblickbart sortiment samt att vara lyhörd för råd från myndigheter och läkemedelsexperters inom sjukvården. Läkemedelskommittéerna kommer att få en ökande betydelse förutsatt att de ges tillräckliga resurser från landstingen. Den enskilde läkaren måste ha snabb tillgång till obunden läkemedelsinformation av det slag som det så kallade Janus-systemet i Stockholms läns landsting erbjuder (www.janus-info.org).

Kvalitetsindikatorer för rationell läkemedelsförskrivning måste och kommer att införas. Några exempel på diskussionspunkter inför utformningen av sådana indikatorer framgår av Fakta 2.

Begreppet fri förskrivningsrätt bör omprövas av professionen innan politiker och administratörer gör det. Vårt förslag är »rätten att förskriva ett läkemedelssortiment, som man är väl förtrogen med och har möjlighet att kontinuerligt uppdatera sina kunskaper om«. Fri förskrivningsrätt får aldrig urarta till att bli rätten att kryssa i Fass utan sjökort.

Farmakologins roll – och behovet av farmakologer

Farmakologins roll i framtiden liksom idag blir att bidra till att läkemedel för sjukvårdens alla behov finns tillgängliga och att de används på rätt sätt. Målsättningen kan alltför formuleras: rätt läkemedel till rätt patient, i rätt dos till rätt pris och med rätt information. Farmakologer inom den akademiska grundforskningen arbetar för att finna nya måltavlor för lä-

kemedel. Farmakologer i den prekliniska verksamheten vid läkemedelsindustrin försöker finna lämpliga kandidatläkemedel mot dessa nya måltavlor. Kliniskt verksamma farmakologer testar sådana nya läkemedel och identifierar, i nära samarbete med experter i farmakoterapi, patienter som får maximal nytta av läkemedlet eller som löper speciellt stor risk för biverkningar. Farmakologer inom läkemedelskontrollen värderar den dokumentation som industrin framlägger och bidrar till att sprida opartisk information till förskrivarna av läkemedel.

Det har upprepade gånger påpekats att grundforskning är den enskilt viktigaste faktorn som driver utvecklingen inom medicinen [17]. Det har också påpekats att ett förbättrat hälso-läge är den absolut starkaste tillväxtmotorn i det västerländska samhället (The Economist 3 juni 2000). Industrin är bäst utrustad att överföra grundforskningsdata till praktiken, men är inte, eller endast undantagsvis, skickad att bedriva kunskapssökande grundforskning. Vi ser därför med viss oro på de senaste årens utveckling av forskningsfinansiering i Sverige, med drastiskt minskade grundforskningsanslag och ett ökat beroende av medel från näringslivet. Även om detta kan te sig lockande i det korta perspektivet är det långsiktigt förödande. I två världsledande farmakologinationer, USA och Japan, har politikerna insett problemet och satsat statliga medel på grundforskning. Det är därför osäkert om Sverige kan bibehålla sin internationella topposition inom farmakologin i längden.

Vi kommer också att behöva knyta betydligt närmare kontakter mellan farmakologisk grundforskning, klinisk farmakologi och klinisk läkemedelsanvändning. Grundforskaren måste ha patientperspektivet levande och den kliniske farmakologen måste ha kontinuerlig kontakt med utvecklingen inom bland annat den molekylära farmakologin. Bägge måste interagera med experter i farmakoterapi. Det är ytterst an-

geläget att finna former för ett närmare samarbete mellan de tre professionerna.

Inte minst är det viktigt att prekliniska och kliniska farmakologer kan ta ett gemensamt ansvar att upprätthålla den erforderliga farmakologiska kompetensen i läkarkåren. Grundutbildningen är härvidlag ett betydligt mindre problem än fort- och vidareutbildningen. Det finns ett stort behov av en industriberoende läkemedelsinformation, men vi har utbildat alldeles för få farmakologer i landet för att möta det växande behovet [18]. En drastiskt ökad rekrytering till ämnet är nödvändig. Universiteten, läkemedelskontrollen och sjukvårdshuvudmannen måste gemensamt utforma riktlinjerna för denna satsning.

Referenser

1. Rosén A, Beerman B. Rating innovative therapeutic benefits of medicines prescribed in Sweden 1987-97. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 1999; 13: 123-7.
2. Norinder A, Nordling S, Häggström L. Priset per tablett dålig indikator i ett samhällsekonomiskt perspektiv. *Läkartidningen* 2000; 97: 1693-700.
3. Drews J. Drug discovery: A historical perspective. *Science* 2000; 287: 1960-4.
4. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857-65.
5. Schreiber SL. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science* 2000; 287: 1964-8.
6. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405: 847-56.
7. Knowles MR, Olivier K, Noone P, Boucher RC. Pharmacologic modulation of salt and water in the airway epithelium in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: S65-9.
8. Fredholm BB. Vägen från genomstruktur till bot av sjukdom är lång och krokig. Forskare med molekylär inriktning och forskare som kan fysiologi bör samarbeta. *Läkartidningen* 2000; 97: 2046-8.
9. Knoppers BM, Hirtle M, Glass KC. Commercialization of genetic research and public policy. *Science* 2000; 296: 2277-8.
10. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-91.
11. Johansson J, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11825-9.
12. Sjöqvist F. Drug safety in relation to efficacy: the view of a clinical pharmacologist. *Pharmacol Toxicol* 2000; 86 suppl 1: 30-2.
13. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 193-200.
14. Mjörndal T, Danell Bohman M, Bäckström M, Dahlqvist R, Hägg S, Wahlén A et al. Adverse drug reactions as a cause for admission to a clinic of internal medicine. Abstract, Third congress of the European association for clinical pharmacology and therapeutics, Jerusalem, October 1999. *Br J Clin Pharmacol* 1999; suppl: 3-8.
15. Göttler M. ADR-related hospital admission of the elderly – a literature-based meta-analysis. Abstracts, seventh annual meeting, European society of pharmacovigilance, Ankara, September 23-24, 1999.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies [comments]. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
17. Weatherall M. In search of a Cure. Oxford: Oxford University Press, 1990.
18. Fredholm BB. Vi behöver också fler som kan informera om läkemedel. *Läkartidningen* 1998; 95: 3278-80.
19. Reich MR. The global drug gap. *Science* 2000; 287: 1979-81.
20. Sjöqvist F. Clinical pharmacology, past, present and future. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 553-7.

Särtryck

Läkartidningen

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–1995 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen.

De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 75 kronor.



Missöden misstag missbruk

Beställer härmed.....ex
av "Missöden, misstag, missbruk"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker