

Producentobunden studie vill ge rättvisare bild

Kritiserat neuroleptikum ges ny chans med lägre dos

Läkemedlet Haldol i låga doser kan vara lika effektivt, kanske rent av effektivare, än nya och betydligt dyrare neuroleptika utan att förorsaka mer biverkningar vid behandling av schizofreni. Den hypotesen ligger till grund för en producentobunden läkemedelsstudie som inom kort startar i Stockholmsregionen.

■ I den så kallade HANS-studien (Haloperidol jämfört med atypiska neuroleptika vid schizofreni) ska 500 patienter i Stockholm, Uppsala och Södertälje ingå. Studien, som godkänts av Läkemedelsverket, leds av professor Paul Hjerdahl på avdelningen för klinisk farmakologi vid Karolinska sjukhuset.

– Vår hypotes är att om Haldol används på ett modernt sätt, det vill säga doseras utifrån analyser av plasmakoncentrationen, så kan dosen sänkas från en dosnivå på cirka 15 milligram per patient och dag – vilket är den dos som använts i tidigare jämförande studier – till omkring 2–4 milligram. Då kan vi undvika många av de biverkningar som gett Haldol ett så dåligt rykte, säger Paul Hjerdahl.

– Genom PET-studier vet vi att dessa låga doser ger den dopaminreceptorblockad som man eftersträvar vid underhållsbehandling mot schizofreni. Jag tror att Haldol i en modern dos kan vara minst lika bra som nya neuroleptika.



Chefsöverläkare Anders Berntsson, psykiatriska kliniken vid Danderyds sjukhus, ingår i projektledningen för HANS-studien med läkemedlet Haldol. »Alla kollegor jag träffat är mycket positiva till att en sådan här producentobunden studie bör bli gjord«, säger Anders Berntsson.

Enligt Fass ska man dessutom endast undantagsvis ge mer än 8 milligram Haldol per dag, och därför är studiernas dosering inte relevant för sjukvården, säger Paul Hjerdahl.

I HANS-studien jämförs Haldol med de två nya och betydligt dyrare medlen Zyprexa och Risperdal. Studien är inte bara ovanlig så till vida att den är producentobunden – den finansieras av bland annat Landstingsförbundets Läkemedelsprojekt och Läkemedelskommittéerna – utan också för att den ska innefatta analyser av hälsoekonomiska konsekvenser i ett bredare perspektiv. Dessutom har det inte tidigare gjorts någon klinisk studie av lågdosbehandling med Haldol.

Psykiatern och chefsöverläkaren Anders Berntsson på Danderyds sjukhus ingår i projektledningen.

– Även om själva läkemedelskostnaden inom schizofrenivården är relativt låg i förhållande till vårdkostnaden som helhet, så måste man ändå tänka på att om en tablett Haldol kostar en krona och en tablett av de nyare preparaten kostar femtio kronor, så finns det mycket pengar att tjäna som kan användas till annat för patienten, säger Anders Berntsson.

Kritiska till gjorda studier

Haldol har funnits sedan 1963, och Anders Berntsson tror vid en grov uppskattning att läkemedlet idag används vid omkring 10 procent av läkemedelsbehandlingarna vid schizofreni. Besvärliga biverkningar, såsom parkinsonism och smärtsamma ledrörelser i de doser medlet ges, har lett till att Haldol fått ett ganska dåligt rykte, medan jämförbara nya läkemedel till stor del tycks sakna dessa biverkningar.

Både Paul Hjerdahl och Anders Berntsson är dock mycket kritiska till de producentstyrda läkemedelsstudier där



FOTO: LARS-OLOF NIHLÉN

Haldol har fått dåligt rykte på grund av allvarliga biverkningar. Nu vill man prova läkemedlet i en lägre dos för att ta reda på om Haldol kan vara lika bra som nya neuroleptika. (I bakgrunden: kemisk formel för haloperidol, det verksamma ämnet i Haldol.)

nya neuroleptika jämförts med Haldol.

– Studierna är ofta styrda för USA, där man använder betydligt högre doser än i Sverige. Därför jämför man nya läkemedel med gamla som ges i alltför höga doser, säger Paul Hjerdahl.

– I mitt arbete i etikkommittén har jag mer än en gång varit med om att försöka förhandla ner den dos som företaget vill använda, för att få en rättvisare jämförelse. Det har nästan varit omöjligt.

Huruvida nyare neuroleptika ger besvärliga biverkningar på lång sikt är fortfarande oklart, och det är en fråga som HANS-studien ska försöka besvara. Det finns enligt Anders Berntsson tecken på att dessa läkemedel kan ge en prolaktinökning och viktökning, eventuell insulinresistens etc. Det är biverkningar som Haldol i låga doser, 2–5 milligram per patient och dygn, kanske inte ger.

Positivt gensvar bland kollegor

Anledningen till att analyser av plasmakoncentration inte används idag, trots att PET-studier faktiskt visar att dopaminreceptorn blockeras med betydligt lägre doser än de som rekommenderas för närvarande, är enligt Paul Hjerdahl att det upplevs av doktorerna som ett för krångligt förfarande.

– Det är en trend inom all farmakologi att undvika att utveckla läkemedel där dosering styrs av plasmakoncentrationen. Det ska vara enkelt att dosera, helst en och samma dos för alla, för är det lätt

att använda blir det lätt accepterat av sjukvården, säger Paul Hjemdahl.

Anders Berntsson har nu börjat besöka de kliniker i Stockholmsregionen som projektledningen vill ha med i HANS-studien.

– Alla kolleger som jag har träffat är mycket positiva till att en sådan här studie bör bli gjord. Men samtidigt kanske många redan är med i producentinitiera-

de studier, i vilka man får god ekonomisk ersättning, resor etc, vilket vi inte kan erbjuda. I praktiken kan det därför bli ganska svårt att få med alla som säger sig vara positiva till att medverka, säger Anders Berntsson.

– Det finns också en viss tröghet bland patienter att medverka; i flera år har ju läkarna sagt att Haldol inte är ett bra medel på grund av biverkningarna,

och nu säger man plötsligt att det kan vara bra igen. Det gäller att sälja in att det faktiskt handlar om en modern användning av medlet.

Resultaten av HANS-studien beräknas vara klara år 2005, enligt projektledningen.

Peter Örn

peter.orn@lakartidningen.se

»Vi behöver producentobundna studier«

Det krävs producentobundna läkemedelsstudier för att fastslå om ett läkemedel verkligen motsvarar sjukvårdens behov. Men sådana lågbudgetstudier måste till stor del förlita sig på den enskilde läkarens vilja att ta ett ökat samhällsansvar.

– Det är allvarligt att det inte anslås några statliga medel till producentobundna studier så att sjukvården får fram bättre beslutsunderlag för läkemedelsterapi, säger Paul Hjemdahl, professor i klinisk farmakologi vid Karolinska sjukhuset. Paul Hjemdahl leder nu HANS-studien (se artikel intill), som syftar till att klarlägga om läkemedlet Haldol i en individanpassad dosering är lika effektivt som nya och betydligt dyrare neuroleptika.

Den här typen av studier är ovanliga, men nödvändiga för att ta reda på om läkemedlen verkligen motsvarar sjukvårdens behov, menar Paul Hjemdahl.

– Har de nya läkemedlen en given plats i den terapeutiska arsenal som kanske även innefattar kirurgi, sjukgymnastik, arbetsterapi etc, och är de verkligen effektivare än gamla läkemedel? Målsättningen med producentstyrda studier är att få ett nytt läkemedel registrerat, och sedan skapa en marknad för det. Vad vi också behöver är studier som utgår från sjukvårdens behov, säger Paul Hjemdahl.

Risk för orealistiska ambitionsnivåer

Utöver att de producentbundna kliniska läkemedelsprövningarna inte tar hänsyn till sjukvårdens behov i stort, menar Paul Hjemdahl att de redovisade resultaten i jämförelse med äldre beprövade läkemedel ofta är missvisande. De läkemedel som de nya jämförs med ges alltför ofta i onödigt höga doser.

Förutom att detta ofta leder till besvärande biverkningar, kan även effekten av exempelvis neuroleptika försämrats jämfört med om man valt en lägre dosering.

På avdelningen för klinisk farmako-

Professor Paul Hjemdahl menar att läkemedelsindustrins kliniska studier måste kompletteras med oberoende studier. »Vi behöver studier som utgår från sjukvårdens behov«, säger han.



FOTO: HANS PETERSSON

logi arbetar även överläkare Pierre Lafolie, men han var tidigare i åtta år medicinsk chef inom läkemedelsindustrin.

– Industrin har andra behov som ska tillfredsställas genom läkemedelsstudier än vad sjukvården har, och därför läggs studierna upp olika, säger Pierre Lafolie.

– Ta exempelvis medel mot Alzheimers sjukdom; industrin gör prövningarna på lätt sjuka Alzheimerpatienter för att få nya medel registrerade, medan »verklighetens« Alzheimerpatienter ofta har komplikationer i form av sockersjuka, lever eller njursjukdomar, kanske tidigare hjärtinfarkter etc. Därför kan det vara svårt att veta hur de data industrin får fram i registreringsunderlaget är applicerbara i klinisk sjukvård.

Ett stort problem med producentobundna studier är finansieringen. HANS-studien har initialt en budget på drygt en miljon kronor. Samtidigt genomförs kliniska läkemedelsstudier initierade av sjukvården så sällan att ambitionsnivån tenderar att sättas mycket högt.

– Ur mitt perspektiv, med min erfarenhet från industrin, blir ambitionsnivån ofta nästan orealistiskt hög. Det är en svaghet med icke-kommersiella studier. Inom industrin renodlar man frågeställningen mer, säger Pierre Lafolie, som anser att en rimlig minimibudget för en studie av HANS dimension borde vara åtminstone tio miljoner kronor, inte en miljon.

Pierre Lafolie är också engagerad i ett kompetenscentrum som nyligen har startats på Karolinska sjukhuset. Cent-

rets uppgift är att med hjälp av utbildningar, konsultationer och liknande ge stöd till forskare inom hälso- och sjukvården som vill lägga upp kliniska prövningar.

– Jag får för närvarande ett eller två studieprotokoll per vecka från akademiker på sjukhus, i vilka man ofta inte har renodlat sin frågeställning tillräckligt. Man vill helt enkelt hinna göra så mycket som möjligt inom ramen för en enda studie, säger Pierre Lafolie.

Resursbrist ett allvarligt problem

Hur ska en producentobunden prospektiv lågbudgetstudie kunna konkurrera med producentstyrda studier av nya läkemedel, då dessa erbjuder såväl ekonomisk ersättning som en känsla av att befinna sig i forskningsfronten? Till stor del handlar det om att vädja till den enskilda läkarens lojalitet till sjukvården.

– Dessutom bidrar man ju faktiskt till att besvara en för samhället angelägen fråga. Deltar man i en studie som HANS så deltar man också i samhällsutvecklingen, säger Pierre Lafolie.

Till skillnad från i exempelvis USA och vissa europeiska länder avsätts det i Sverige inga statliga medel för den här typen av producentobundna studier.

– För svenska politiker handlar det hela tiden om att försöka hantera den gökunge, som den stora läkemedelsnotan innebär. Då är det tydligen viktigare att införa en läkemedelsförmånsnämnd för att kunna ta bort läkemedelsförmånen för vissa medel, i stället för att se till att vi skaffar oss bättre beslutsunderlag genom producentobundna studier säger Paul Hjemdahl.

För att bättre motivera verksamhetschefer och läkare att medverka i producentobundna kliniska studier, skulle en möjlighet kunna vara att sådana studier skrevs in i avtalen mellan beställare och sjukvårdsproducent. Det är också en idé som Paul Hjemdahl nu försöker få beställarna att nappa på.

Peter Örn

peter.orn@lakartidningen.se