

## Klinisk farmakologi vid KS samt om Läkemedelskommittéer och forskningsetik



*Paul Hjemdahl f.1947, senior  
professor/överläkare  
Verksamhetschef, Avdelningen för  
klinisk farmakologi, KS, 1995-2004*

Klinisk farmakologi är en relativt ung disciplin som firade sitt 50-årsjubileum i Stockholm för ett par år sedan. På KS initierades klinisk farmakologi av Lars Olof Boréus som bland annat var en av pionjärerna bakom landets första läkemedelskommitté (LK). Jag ska ge en kort exposé över klinisk farmakologi på KS med fokus på perioden före sammanslagningen med Huddinge och bildandet av Karolinska Universitetssjukhuset 2004. LK-verksamhet och forskningsetik, två områden som vi varit särskilt aktiva inom, kommer också att beröras.

### De tidiga åren

Börje Uvnäs var professor i farmakologi vid KI 1952-79, dekanus vid KI under nio år och en både visionär och handlingskraftig man. Han var en frontfigur inom farmakologin nationellt och internationellt och grundade bl.a. International Union of Pharmacology (IUPHAR) och organiserade dess första världskongress i Stockholm 1961. Börje var en viktig inspiratör för utvecklingen av klinisk farmakologi i Sverige, för tillkomsten av läkemedelskommittéer samt för utveckling av myndighetens (Socialstyrelsen) arbete med läkemedelsfrågor. Landets första lärtjänst i klinisk farmakologi inrättades på KI 1956 och under 1960-talet tillkom en tjänst på KS med stöd av professorerna John Lind (pediatrik) och Börje Cronholm (psykiatri). Många som disputerade på farmakologen gick vidare till klinisk farmakologi. Han var som dekanus även ordförande i KI:s regionala forskningsetikommitté.



*Börje Uvnäs 1913-2003.*

Lars Olof Boréus disputerade på farmakologen 1961 på en avhandling om anafylaxi och mastceller. Han gjorde en post doc på en avdelning för Pharmacology and Therapeutics i Winnipeg, Kanada, där han fick intryck som bidrog till utvecklingen hemma. Han byggde från sent 1960-tal upp avdelningen för klinisk farmakologi vid Karolinska sjukhuset. En enhet för klinisk farmakologi inrättades vid barnkliniken KS och 1969 fick Boréus landets första överläkartjänst i klinisk farmakologi. 1983 blev han professor i klinisk farmakologi, särskilt utvecklingsfarmakologi, vid KI. Han hade då byggt upp en avdelning i klinisk farmakologi och utbildat andra som kom från basalfarmakologen i ämnet, t.ex. Kjell Strandberg (senare GD

för Läkemedelsverket) och Per Andersson som under 1980-talet var klinisk lärare i klinisk farmakologi vid KS/KI. Andra tidiga rekryteringar av disputerade farmakologer var Curt Peterson (onkologisk farmakologi) och jag själv (hjärta-kärl).

Boréus främsta forskningsintressen var pediatrik farmakologi, där han hade ett långvarigt samarbete med Arne Nergårdh inom barnneurologi, och smärtfarmakologi. Han byggde upp ett läkemedelsanalytiskt laboratorium för både forskning och service till sjukvården där t.ex. anti epileptika, antidepressiva och opiater analyserades. Per Andersson och Curt Peterson hade också läkemedelsanalytiska intressen och bidrog till utvecklingen av laboratoriet. Vi fick analytisk spetskompetens när Olof Beck rekryterades till avdelningen 1988.

Avdelningen fick under Boréus ledning en mångfacetterad verksamhet där läkemedelsfrågor i sjukvården och LK-arbete var viktiga. Curt Peterson var under många år sekreterare i lokala LK för KS (senare för Nordvästra sjukvårdsområdet) och fick 1986 en bül-tjänst i onkologisk klinisk farmakologi. Han blev professor i Linköping 1998. Jag efterträdde Per Andersson som klinisk lärare 1991 och gick in som verksamhetschef på avdelningen och enhetschef för klinisk farmakologi vid Inst. för laboriemedicin, KS, när Boréus pensionerades 1995. På KI-sidan flyttade vi 1999 till Inst. för medicin Solna.

### **Konsult- och informationsverksamhet**

Läkemedelsinformationscentralen KAROLINE byggdes upp under 1980-talet, i samarbete med Karolinska Apoteket. Till denna kom ett ökande antal förfrågningar om allt från farmaceutiska frågor eller terapeutiska problem med enskilda patienter till övergripande frågor om dokumentation för olika terapier. Farmaceutiska frågor handlades av apotekare och medicinska frågor av kliniska farmakologer. Målsättningen var att ge snabba preliminära svar för hantering av ett pågående problem och sedan följa upp med definitiva svar i form av skriftliga utredningar med referenser. KAROLINE rondade regelbundet och utredningar med ett bredare intresse lades in i databasen DRUGLINE som drevs av dess initiativtagare klinisk farmakologi Huddinge. Drugline servades med artiklar gemensamt av alla läkemedelsinformationscentraler i landet. Vissa av frågorna publicerades även i Läkartidningen.

Vi bedrev en ganska omfattande informationsverksamhet med vårdcentralbesök och klinikmöten vid sjukhusen i norra SLL. Vi hade också ett Regionalt Biverkningscentrum för decentraliserat arbete med läkemedelsbiverkningar på uppdrag av Läkemedelsverket. Läkemedelsverket tar nu självt hand om biverkningsrapporteringen vilket avsevärt minskat återkopplingen till sjukvården.

I den sammanslagna avdelningen har vi nu i Solna en enhet för Läkemedelsutvärdering, under ledning av Rickard Malmström som även är vice ordförande i Karolinska Universitetssjukhusets Läkemedelsråd och i Stockholms regionala LK. Läkare och apotekare



*Lars Olof Boreus 1930-2006.*



*Curt Peterson f 1944.*

bevakar läkemedelsanvändningen vid sjukhuset och återkopplar till klinikerna. Läkemedelssäkerhetsfrågor bevakas och riktade uppföljningar görs. Informationsarbetet inklusive vårdcentralsbesök är fortsatt prioriterat.

### **Laboratorieverksamhet**

Klinisk farmakologi klassas som en laboratoriedisciplin i Sverige men är knutet till internmedicin i andra länder. Läkemedelsanalyser och farmakokinetik är viktiga verktyg för kliniska farmakologer även om analyserna inte alltid utförs inom den egna verksamheten. I SLL hade klinisk farmakologi en omfattande analysverksamhet avseende läkemedel och missbruksmedel vid både Huddinge och KS innan sammanslagningen 2004. Alla analyser flyttades till Huddinge 2011. Olof Beck, tekn. dr. och adjungerad professor är en mycket kompetent kemist med specialkunskaper inom masspektrometri och var drivande i utvecklingen av läkemedels- och missbruksanalyserna. Han har bl.a. utvecklat nya metoder för diagnostik och uppföljning av missbruk och varit starkt engagerad i kvalitetssäkring av vårt och andra laboratorier.



*Olof Beck f 1952.*

### *Läkemedelsanalyser*

Therapeutic drug monitoring (TDM) används för att underlätta korrekt dosering av läkemedel som har en snäv terapeutisk bredd och vars effekter är svåra att fullt uppskatta på individnivå, t.ex. antiepileptiska läkemedel där ett optimalt förebyggande av anfall med så få biverkningar som möjligt är mycket viktig för varje patient. Även läkemedel utan dokumenterade intervall för TDM analyseras med speciella frågeställningar.

En nyttillkommen läkemedelsgrupp där analyser blir allt viktigare är nya, direktverkande orala antikoagulantia (NOAK) där man – liksom för warfarin – balanserar mellan ökade risker för trombos och blödning vid under- respektive överdosering. Vi har över 50.000 patienter med förmaksflimmer i SLL; 40% är 80 år eller äldre och allt fler behandlas med NOAK. Det finns akuta analyser som görs med indirekt metodik "24/7" inom klinisk kemi, t.ex. i samband med blödningar eller inför olika ingrepp, samt mera känsliga läkemedelsanalyser med LC-MS/MS som görs inom klinisk farmakologi för mindre akuta frågeställningar. NOAK ska enligt marknadsföringen inte behöva mätas för att doseras korrekt (ett måste för warfarin) men viss TDM-verksamhet för optimal NOAK-behandling är välmotiverad och den kommer att öka.

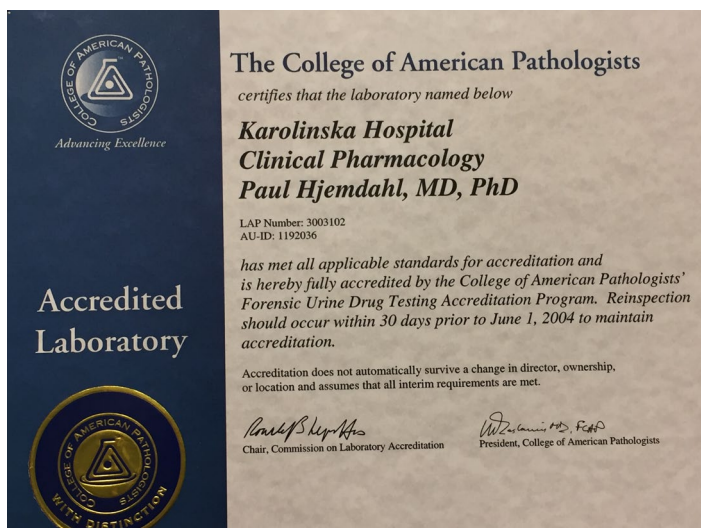
### *Missbruksanalyser*

Analyser av missbruksmedel (främst cannabis, opiater, kokain, amfetamin och andra centralstimulerande medel) i urinprover är av intresse för diagnostik i samband med sjukvård, samt för uppföljning av drogfrihet i behandlingsprogram och inom arbetslivet. Arbetsplatstestning har varit kontroversiellt, särskilt för kontroll vid nyanställning, men slumpvis testning på arbetsplatser accepteras om det genomförs på ett säkert sätt, grundat på en överenskommen policy. Idag finns "högvolymsanalyser" med immunologisk metodik och automatisering för screening av ett stort antal prover. Positiva utfall bör sedan bekräftas med känslig och specifik metodik för att inte falskt anklaga någon person för missbruk.

Vi kom in i missbruksfältet via två ingångar, dels ett samarbete med Beroendekliniken, S:t Görans sjukhus och dess TUB-projekt (Terapi Utan Bensodiazepiner) som servades med analyser av bensodiazepiner i blodprover på vårt läkemedelslab på KS och dels att vi fick ta över det så kallade Toxlab på Beckomberga sjukhus från klinisk kemi i VSO. Toxlab utförde läkemedelsanalyser (t.ex. anti epileptika) och vissa missbruksanalyser. Vi blev under mitten av 1980-talet ombudade att hjälpa till med farmakologisk bedömning av analyserna och så småningom fick vi ta över laboratoriet. 1993 flyttade Toxlab ihop med oss på KS i den nya laboratoriebyggnaden L7. Vi började med arbetsplatstestning redan 1992 och Beroendekliniken tog hem Stockholmspatienterna i metadonprogrammet från Ulleråkers sjukhus vilket ledde till ett stort antal kliniska prover för missbruksanalyser.

Under Olof Becks analytiska och Pierre Lafolies medicinska ledning utvecklades vår missbruksverksamhet snabbt. Exempelvis analyserades cannabis med en enkel och okänslig tunnskiktskromatografisk metod på gamla Toxlab. Immunologiska analyser med större känslighet och specificitet samt apparatur som möjliggjorde automatisering blev tillgängliga och introducerades tidigt i vår verksamhet för screening av många prover. Becks kunnande inom masspektrometri ledde till utveckling av högkänsliga och mycket specifika bekräftande analyser för missbruksmedlen. Senare utvecklades även en masspektrometrisk metodik för samtidig analys av flera missbruksmedel vilket gav möjligheter att även screena med LC-MS/MS. Förutom de "klassiska" missbruksmedlen bedrevs även FoU kring "designer drugs".

Kvalitetssäkring av laboratoriet var en prioriterad fråga. Vårt laboratorium införde GLP (Good Laboratory Practice) och ackrediterades av SWEDAC redan 1994 (innan klinisk kemi var klart) för att garantera tillförlitliga analyser av läkemedel och missbruksmedel. 1997 blev vi Europas första av CAP (College of American Pathologists) ackrediterade laboratorium för missbruksanalyser i arbetslivet. CAP hade högre krav än SWEDAC på analys säkerhet och rutiner kring drogtestning och deras kontrollprogram med "blinda" prover samt inspektioner för att upprätthålla CAP-ackrediteringen var tuffa.



*College of American Pathologists (CAP) ackrediterade 1997 vårt laboratorium, som det första i Europa, för missbruksanalyser i arbetslivet genom utomordentligt kvalitetsarbete av Olof Beck och andra. CAP ställer mycket höga krav på säkra rutiner och tillförlitliga analyser.*

Samarbetet med Beroendecentrum och metadonprogrammet under Stefan Borgs ledning innebar att vi fick en hel del erfarenhet av missbruksanalyser och deras medicinska värde. Tillsammans vidareutvecklade vi de medicinska aspekterna och missbruksfarmakologi. En kvalitetshöjande aspekt var att relatera cannabiskoncentrationen i urin till spädningsgraden genom att mäta kreatinin, vilket fick internationell uppmärksamhet. Pierre Lafolie var en

eldsjäl i missbruksarbetet och startade t.ex. MRO (Medical Review Officer) kurser för företagsläkare (som ska ansvara för arbetplatstestning på ett säkert och etiskt acceptabelt sätt) i samarbete med Olof Beck och psykologen Ulrik Hermansson på Beroendekliniken. Innan sammanslagningen med Huddinge utförde vårt rutinlaboratorium fler än 10.000 läkemedelsanalyser i blodprover och fler än 200.000 missbruksanalyser i urin årligen.

### **FOUU inom klinisk farmakologi**

Förutom utbildningar för blivande läkare och andra personalkategorier samt forskare och handledare inom KI-verksamheter har vi bedrivit mycket vidareutbildning av läkare via LK, samt SK-kurser om t.ex. Kritisk läkemedelsvärdering (Paul Hjemdahl & Carl-Olav Stiller) och Geriatrisk farmakologi (Sigurd Vitols m.fl.) som fortfarande är aktuella.

Forskningen vid avdelningen har varit mångfacetterad genom åren och har bedrivits med experimentella metoder, kliniska försök – från mindre mekanistiska eller terapeutiska studier till större kliniska prövningar – och farmakoepidemiologi. Ett 60-tal avhandlingar har handletts av forskare vid avdelningen/enheten sedan 1985. Statistiken dessförinnan har varit svår att få fram men Boréus handledde flera barnläkare under tidigare år.

Vi har på olika sätt givit övergripande stöd till klinisk forskning:

*Service till kliniska prövningar: Clinical Research Center Karolinska & Karolinska Trial Alliance*

Regelverken kring kliniska prövningar är omfattande och ansvaret för att följa dem åvilar studiens "sponsor" enligt EUs regler. Sponsor är vanligen ett läkemedelsföretag men i akademiska studier betraktas Principal Investigator som "sponsor" med allt det ansvar för byråkrati och dokumentation som medföljer detta. För att stötta de kliniska forskarna med regler och rutiner kring klinisk prövning inrättade vi 2002 Clinical Research Centre (CRC) Karolinska med stöd från FoUU-kommitté Nord. Pierre Lafolie, universitetslektor i klinisk farmakologi, som 2000 återkom till vår avdelning efter sejourer inom läkemedelsindustrin och Läkemedelsverket ledde verksamheten. CRC hade en konsultenhet med en apotekare som hade specialkunskap om regelverken och tog över ansvaret för en Fas I enhet som legat under klinisk fysiologi vid KS.

CRC bedrev utbildningar i Good Clinical Practice (GCP) och administrationen av kliniska prövningar för KS kliniska forskare. Fas I enheten bedrev både uppdragsforskning från industrin och akademiskt initierade studier. Vid sammanslagningen med Huddinge 2004 fusionerades verksamheterna vid de två sjukhusen, en Fas I enhet inrättades i Huddinge och verksamheten lades direkt under FoUU. Vid sammanslagningen 2004 byttes namnet till Karolinska Trial Alliance (KTA) och verksamheten servade från 2007, nu med stöd från SLL, hela SLL. Pierre Lafolie var fortsatt chef för verksamheten, fram till 2010 och är för närvarande nationell vetenskaplig samordnare för Etikprövningsmyndigheten.



*Pierre Lafolie f 1953.*

### *Laboratorieservice till klinisk forskning*

Vi tog initiativ till att underlätta analytisk service till klinisk forskning och anställde 2000 Peter Matha för att utveckla rutiner som skulle förenkla och samordna laboratorieservicen till kliniska studier (remisser för enskilda studier, provhantering, m.m.). Tanken var att erbjuda uppdragsstudier en fullgod service enligt GLP/GCP och göra KS attraktivt för industrins kliniska prövningar. Akademiska forskare skulle få denna service till en reducerad kostnad. Emellertid satte kommunallagen käppar i hjulet för att subventionera akademiska studier alltför tydligt. Verksamheten bedrevs i samarbete med övriga laboratorier vid Karolinska Universitetslaboratoriet (KUL). Vid sammanslagningen med Huddinge blev detta Servicecenter som fortsatt leddes av Peter Matha och lades direkt under staben för KUL.

### *Pharmaceutical medicine*

Läkare som är verksamma inom läkemedelsindustrin behöver lära sig industrins perspektiv på läkemedelsfrågorna, läkemedelsutveckling och den dokumentation som krävs för att marknadsföra läkemedel. Regelverken kring klinisk prövning måste behärskas väl. För detta har ett specialområde – Pharmaceutical medicine – växt fram. Pierre Lafolie var ordförande för den svenska föreningen för Pharmaceutical medicine och tog initiativ till en svensk utbildning som utgick från vår enhet. Mellan 2002 och 2012 gavs 5 kurser vilka bedrevs på deltid under 1,5-2 år medan kursdeltagarna arbetade på sina företag. Kursdeltagarna var framför allt från stora företag som Astra-Zeneca och behovet av denna utbildning minskade vartefter läkemedelsindustrin krympte i Sverige och konkurrerande utbildningar i utlandet tillkom.

### ***Forskning och forskargrupper vid avdelningen på KS-tiden***

**Lars Olof Boréus** primära intresse var, som ovan nämnts, utvecklingsfarmakologi och han bidrog till flera barnläkares forskning och forskarutbildning. Han bedrev ett flertal projekt kring neonatal farmakologi och hur behandling av mamman i samband med förlossningen kunde påverka barnet genom överföring av läkemedel via placenta eller bröstmjolk. Han hade tillsammans med Arne Nergård en experimentell forskning med in vitro-studier av glatt muskulatur från olika organ. Smärtforskning och smärtstillande läkemedel hos barn och vuxna var ett specialintresse, liksom barnneurologi och behandling av epilepsi.

**Curt Peterson** och hans tidigare doktorander **Sigurd Vitols** och **Pierre Lafolie** bedrev forskning relaterad till onkologi. Curt hade under 1990-talet en Cancerforskartjänst från Cancerfonden. Curt och Sigurd hade viss tjänstgöring på Radiumhemmet. Forskargruppen bedrev experimentella och kliniska studier om cytostatika. HPLC-metoder för analyser av cytostatika och deras metaboliter i plasma och leukemiceller utvecklades med sikte på individualiserad behandling och att förstå mekanismer bakom resistensutveckling. Man samarbetade med hematologer på Huddinge och KS, samt med barnonkologen, KS, där man medverkade till att förbättra behandlingen med 6-merkaptopurin och metotrexat hos barn med leukemi. På Radiumhemmet arbetade Curt med att introducera modern antiemetikaprofylax vid kemoterapi. När man började använda 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister med god effekt kunde man ge behandlingarna polikliniskt istället för inläggande. Sigurd arbetade tidigt med lipidmetabolism och möjligheten att använda LDL som bärare av cytostatika för att öka deras selektivitet för tumörceller. Ett annat intresse var s.k. multidrug resistance och regleringen av Mdr1-genen. Curt blev 1998 professor i Linköping och Sigurd är adjungerad professor med verksamhet vid SBU sedan 2011. Pierre är universitetslektor i

klinisk farmakologi och har arbetat mycket med övergripande forskningsfrågor enligt ovan och forskningsetik.

**Olof Beck** disputerade 1982 på Toxikologen, KI, på en avhandling om biogena aminer och missbruk med masspektrometriska metoder baserade på gaskromatografi. Efter en postdoc vid Stanford, USA, och ett par år i läkemedelsindustrin kom han till oss 1988. Hans tidigare arbeten kring serotonin och dess metabolism ledde till utvecklingen av 5-hydroxytryptofol som biomarkör för alkoholintag. Tillsammans med Anders Helander, klinisk kemi, har han även utvecklat etylglukuronid och fosfatidyletanol som alkoholmarkörer. Olof har haft ett stort intresse för andra missbruksmedel och förfinat högupplösande och känsliga LC-MS/MS metoder (masspektrometri kombinerat med vätskekromatografi) för analys av ett flertal missbruksmedel, inklusive s.k. designer drugs eller "new psychoactive substances". De senare var föremål för ett nationellt projekt, STRIDA, med polisen och Giftinformationscentralen. Olof upptäckte att amfetamin kunde påvisas i utandningsluft med högkänslig LC-MS/MS metodik vilket utvecklats till möjligheter att använda utandningsluft för att påvisa intag av flera missbruksmedel. Även läkemedelsanalyser har utvecklats och känsliga metoder har gjort det möjligt att mäta små mängder läkemedel i blod på filterpapper vilket underlättar provtagning på bl.a. små barn och för studier i utvecklingsländer.

**Paul Hjemdahl** har främst haft forskning inom hjärt-kärlområdet. Efter disputation på farmakologen 1976 utvecklades en metod för analys av katekolaminer i plasma som stod sig väl internationellt. Vi utförde ett flertal fysiologiska studier där sympatiska nervsystemets reglering och adrenalins betydelse som stresshormon kartlades – på systemnivå och i enskilda organ i djurförsök och på människa. Noradrenalin och en differentierad aktivering av det sympatiska utflödet till olika organ var viktigare än adrenalin vid stress. Hjärt-kärl-läkemedels effekter på sympato-adrenal funktion och cirkulation studerades i mindre mekanistiska studier på friska och patienter med hypertoni eller hjärt-kärlsjukdom. I ett stort projekt – Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS) – studerades mekanistiska faktorer och kliniska utfall av dubbel-blind behandling med metoprolol eller verapamil. Studien initierades av Nina Rehnqvist och rekryterade 809 patienter med stabil angina pectoris på ett enda center vid Danderyds sjukhus. Jag fick huvudansvaret för studien när Nina blev GD för Socialstyrelsen 1995. APSIS visade att de två antianginösa läkemedlen hade likartad effekt på kliniska utfall och bidrog i flera doktorandprojekt till ökad kunskap om patofysiologi och betydelsen av riskfaktorer för kliniska utfall vid stabil angina pectoris.

I slutet av 1980-talet skiftade vi fokus från sympato-adrenala mekanismer till hemostas, särskilt trombocytfunktion *in vivo*. Med en icke-kommersiell metod utvecklad av Gerard Hornstra, Maastricht – filtragometri *ex vivo* – kunde vi påvisa trombocytaktivering vid stress och katekolamininfusioner. Metodarsenalen kompletterades med konventionella metoder som mätte bl.a. trombocytens förmåga att aggregera med olika stimuli *in vitro* och vi studerade effekter av kardiovaskulära terapier. Vi införde tidigt flödescytometri i helblod för studier av trombocyter och deras samspel med vita blodkroppar. Flödescytometri kan, till skillnad från andra *in vitro*-metoder, också fånga dynamiska förändringar *in vivo*. **Nailin Li** disputerade 1999 på en avhandling om trombocyt-leukocytinteraktioner och har fortsatt haft ansvar för våra flödescytometriska analyser. Hans forskargrupp intresserar sig för lymfocytens och stamcellers roller i utveckling av ateroskleros.

Trombocytfunktionsstudier vid diabetes har bl.a. visat att acetylsalicylsyra (ASA) kan doseras 2 gånger dagligen för bättre effekt, samt att måltidsintag har en trombocytaktiverande effekt som är relaterad till höjning av insulin och inte till förhöjt blodsocker efter måltiden. Att insulin kan påverka risken att drabbas av arteriell trombos negativt är ett nytt koncept. De senaste åren har mitt fokus varit på observationella studier av antikoagulantibehandling för att förebygga stroke vid förmaksflimmer (FF). Tomas Forslund har i SLL:s VAL-databas analyserat alla FF-patienter i regionen och deras behandling före och efter introduktionen av NOAK och vi har funnit att de nya medlen är minst lika effektiva och säkra som det gamla warfarinet (Waran®). Numera rekommenderas ett NOAK, apixaban, i första hand i Kloka Listan och förebyggandet av stroke vid FF har förbättrats avsevärt i SLL.

**Rickard Malmström** (adjungerad lektor) disputerade på farmakologen på en avhandling om kardiovaskulära effekter av neuropeptid Y och kom till oss 2003. Han har bedrivit kliniska studier av experimentell karaktär inom hjärt-kärl-området och är intresserad av optimering av antikoagulantibehandling genom analys av NOAK. Rickards främsta intresse är farmakoepidemiologi med fokus på nya läkemedel där studier av läkemedelsanvändning och läkemedelssäkerhet bedrivs med data från SLL:s VAL-databas, nationella register och i ett europeiskt nätverk med data från olika länder. Detta forskningsintresse sammanfaller med hans uppdrag för SLK och sjukhusets Läkemedelsråd samt inriktningen på den enhet i Solna (Läkemedelsutvärdering) som han leder.

Smärtforskning har fortsatt bedrivits av **Carl-Olav Stiller** som disputerat på en avhandling om smärtmekanismer på farmakologen, KI. Efter övergången till klinisk farmakologi bedrev han fortsatt experimentell forskning på smärtmediatorer som studerades med mikrodialys. Kliniska studier har främst berört nya användningssätt för lokalanestetika (i leder och intratekalt) och opioider. Carl-Olav är adjungerad lektor med stort intresse för LK-arbete och forskningsetik och en tongivande person inom smärtfarmakologin i SLL.

**Eva Wikström Jonsson** disputerade på en avhandling om leukotriener på Fysiologen, KI, och är överläkare i klinisk farmakologi. Hon har fokuserat på behandling av astma/KOL i sin fortsatta forskning, bland annat om man kan styra astmabehandling utifrån individuella skattningar av livskvalitet som tillägg till de vanliga kliniska parametrarna.

**Mia von Euler** har en bakgrund som experimentell neuroforskare på KI och är specialist i klinisk farmakologi efter utbildning i Huddinge och hos oss. Hon har lett KI:s nätverk för strokeforskning och verkat som neurolog vid Södersjukhuset. Hon är nu verksam vid vår enhet och arbetar deltid inom neurologi vid NKS. Mia bedriver farmakoepidemiologisk forskning kring strokeprevention, demens, multipel skleros, epilepsi och migränbehandling. Hon har ett särskilt intresse för gendermedicin.

## Epilog

Av ovan sagda framgår en tämligen bred forskningsaktivitet som med åren övergått allt mer mot farmakoepidemiologi. De omfattande engagemangen i LK-arbete har medfört att vi haft relativt få industrisponsrade studier (och i de fallen akademiskt initierade studier) för att bevara vår ojävighet gentemot läkemedelsindustrin. Experimentell forskning bedrivs fortsatt av Nailin Li:s grupp. Cancerfonden, Barncancerfonden, Hjärt-Lung-fonden och Medicinska forskningsrådet/Vetenskapsrådet har varit huvudsakliga bidragsgivare men ALF-medel har även varit viktiga för oss. Vi tillhör fortsatt Institutionen för medicin Solna, men ligger nu



under enheten för klinisk epidemiologi. Våra farmakoepidemiologiska studier har ofta beröringspunkter med vårt LK-arbete och får stöd från SLL.

När Karolinska universitetssjukhuset bildades 2004 slogs avdelningarna för klinisk farmakologi i Solna och Huddinge ihop och verksamheten har sedan dess letts från Huddinge. Av den mångfacetterade verksamhet som beskrivs ovan och som engagerade ett 60-tal medarbetare innan sammanslagningen är det framför allt LK- och sjukvårdsrelaterat arbete med läkemedelsfrågorna som dominerar den kvarvarande verksamheten i Solna men arbete av olika slag bedrivs givetvis gemensamt inom Funktionsområdet klinisk farmakologi vid Karolinska Universitetssjukhuset.

## Läkemedelskommittéarbete – KS var pionjär

Landets första LK bildades vid KS år 1961 för att hjälpa läkarna att välja de bäst motiverade preparaten samt för att ge sjukhuset en fördelaktig enhetlighet och effektivisera läkemedels- hanteringen. Börje Uvnäs var tillskyndare av LK-konceptet. I ett tidigt protokoll från KS LK konstaterades att de ökande läkemedelskostnaderna var ett viktigt problem för sjukhuset. Rationalisering av en vildvuxen flora av vätskor och en effektivare användning av läkemedel motverkade kostnadsökningarna och förbättrade terapin. Boréus beskrev det tidiga arbetet i Läkartidningen 1970 och även senare i [KS jubileumsbok 1990](#). Konceptet blev så framgångsrikt att LK snart inrättades runtom i landet. Kliniska farmakologer hade tidigt en nyckelroll i att – tillsammans med farmaceuter – bevaka läkemedelsmarknaden och göra utredningar vid en tidpunkt då internet och Pubmed inte fanns. Det var en grannliga uppgift.

LK-arbete är en viktig uppgift för kliniska farmakologer som ska behärska kritisk värdering av läkemedelsstudier och det farmakoterapeutiska panoramat på en övergripande nivå samt specialintressera sig för avgränsade terapiområden. Flera av avdelningens läkare har genom åren haft viktiga uppgifter i SLL:s olika LK. Under 1980-talet deltog vi i LK vid KS och Sabbatsbergs, S:t Görans och Löwenströmska sjukhusen. Senare omvandlades KS LK till Nordvästra LK med sekretariat hos oss. Vi bidrog givetvis även till LK-arbetet på länsnivå.

På länsnivå bildades 1971 *Läkemedelsnämnden*, som leddes av Göran Rådö (NVSO), Folke Sjöqvist (professor i klinisk farmakologi, Huddinge) och Bo Gunnarsson (Farmaceutiska Centralen, SöS). 1992 omvandlades den till *Läksak* (Läkemedelssakkunniga i SLL) som blev en regional LK för SLL och antalet lokala LK minskade från nio till fem. Läksak hade det övergripande ansvaret för policy, upphandling av läkemedel och så småningom även för regionala rekommendationer medan de lokala LK bedrev information och vidareutbildning. Utredningen "Reform på recept" (SoU 1995:122) ledde till en lagstiftning om LK och att SLL 1997 beslöt att satsa ordentligt på LK-verksamheten. Läksak fick en ambitiös organisation med 24 expertgrupper för olika terapiområden vilka engagerade ett stort antal experter. Detta kom igång 1998. Nästa omorganisation kom 2010 då Läksak och de fem lokala LK ersattes av *Stockholms Läns Läkemedelskommitté* (SLK) och expertgrupperna döptes om till expertråd.

Centralt i LK-verksamheterna var att ge ut rekommendationer om läkemedelsbehandling, initialt för sjukhusen men under 1980- och 90-talen med allt större fokus på primärvården med syftet att bättre samordna läkemedelsanvändningen i hela vårdkedjan. 1999 ersattes de lokala rekommendationerna (som var relativt samstämmiga) av en länsövergripande lista som beslutades av Läksak efter förslag från expertgrupperna inom de olika terapiområdena. Snart därefter föddes konceptet "Kloka listan" som innefattade effektiv marknadsföring av SLKs rekommendationer både skriftligt, via seminarier och symposier och via informationsläkare och -apotekare, så kallad "academic detailing". Drivande i detta och i viktiga IT-satsningar var Lars L Gustafsson (klinisk farmakolog, Huddinge) som var ny ordförande i Läksak. SLK samarbetar med andra LK i landet genom LOK som samlar alla LK-ordföranden och gör gemensamma uttalanden i viktiga och/eller kontroversiella frågor.

LK-verksamheten har effektiviserat användningen av evidensbaserad och kostnadseffektiv läkemedelsterapi. SLK:s rekommendationer har fått en unikt hög följsamhet (nu bortåt 90% i primärvården och 70-80% vid sjukhusen) på grund av en hög trovärdighet hos alla kunniga och ojäviga experter som står bakom dem, samt en god tillgänglighet av information.

Upphandling av läkemedel, röntgenkontrastmedel och vätskor har även resulterat i stora besparingar. I samband med omorganisationen av Läksak till SLK gjordes en beräkning att varje krona som satsades på LK gav 7 kronor tillbaka. Icke desto mindre har resurserna på senare år dragits ner i den allmänna besparingsivern.

SLK:s hemsida [www.Janusinfo.se](http://www.Janusinfo.se) har sedan början av 2000-talet utvecklats till en viktig informationskanal för läkemedelsfrågor inte bara för Stockholm utan även nationellt. Kloka Listan och motiveringar till val av läkemedel finns tillgängliga där liksom övergripande dokument om terapier och recensioner av viktiga studier. Janusinfo innehåller även flera viktiga beslutsstöd för sjukvården.

Mycket av det arbete som alla experter (fler än 200) lagt ned på rekommendationer, upphandling och information om läkemedel i Läksak/SLK:s regi har varit ideellt men bemanningen har ändå varit stabil som ett uttryck för att arbetet upplevts som intressant och viktigt. Kliniska farmakologer har haft framträdande roller i LK-arbetet i SLL. Själv var jag ordförande för expertgruppen/rådet för hjärt-kärl-läkemedel under 20 stimulerande år (1998-2017) och jag har deltagit i Läksak/SLKs arbete sedan slutet av 1980-talet. Andra expertrådsordföranden vid vår enhet är Carl-Olav Stiller (smärta), Pauline Raaschou (geriatrik), Mia von Euler (neurologi) och Karolina Nowinski (som efterträdde mig).

Den lokala (eller regionala) förankringen med en tvåvägskommunikation med avnämarna är viktig för LK:s framgång. Men förespråkare för en centralisering av läkemedelsarbetet har med jämna mellanrum förespråkade en nationell "LK" för att undvika dubbelarbete trots att det lokala engagemanget är nyckeln till LK:s framgångar. Nu är det nationella perspektivet aktuellt igen genom SKL:s projekt om "kunskapsstyrning" av sjukvården. Jag hoppas att man inte monterar ner LK-organisationen och det värdefulla arbete som den utfört. Den lokala förankringen och all expertis vi har i SLL är nyckelfaktorer för framgång.

## **Forskningsetik – KS var pionjär även här**

KS och KI var föregångare även inom forskningsetiken. (Se [Karolinska Sjukhuset 1940-90](#)) Rolf Luft fick intryck av hur man kunde diskutera forskningsprojekt ur etisk synvinkel under en vistelse i Dallas vilket ledde till att han redan 1962 föreslog KS överläkarförening att inrätta en etisk kommitté. Detta ledde till en rådgivande nämnd för klinisk forskning där forskare (frivilligt) kunde diskutera sina projekt. KI inrättade 1966 en forskningsetikkommitté (FEK) för all humanforskning inom fakulteten. Börje Uvnäs var en tillskyndare av forskningsetisk granskning och var som dekan ordförande i den. Antalet ansökningar blev snart stort och lokala FEK inrättades vid KS, Huddinge, Södersjukhuset och Västra sjukvårdsområdet för att dela på arbetet. Jag rekryterades av Börje Uvnäs, som sekreterare i KIs regionala FEK 1977 och arbetade sedan med forskningsetik i olika funktioner vid KI och nationellt, i Medicinska forskningsrådets nämnd för forskningsetik, fram till 1998. Vi samordnade FEK-arbetet i SLL och nationellt genom att ta fram gemensamma ansökningsrutiner och policydokument och vi bedrev utbildningar om forskningsetik. För kliniska prövningar fanns reglementen som föreskrev forskningsetisk granskning men i övrigt byggde systemet på frivillighet. Detta "peer review" system ersattes av en organisation med regionala Etikprövningsnämnder som fick jurister som ordföranden när man fann ett behov av att lagstifta om forskningsetik 2004.

En ganska stor andel av den kliniska forskningen utgörs av läkemedelsstudier och kunskap om klinisk prövning och kritisk värdering av behandlingsstudier är en viktig del av den forskningsetiska granskningen – potentiell nytta ska vägas mot eventuella risker. Kliniska

farmakologer har därför en given roll i FEK-arbetet. Den gamla organisationen byggde på Helsingforsdeklarationens regler, krav från tidskrifter, myndigheter (för kliniska prövningar) och universitet, samt en interkollegial bevakning av att allt gick rätt till. Följsamheten till detta var mycket god och eventuella synpunkter på projekten föll oftast i god jord.

**Forskareetik** var primärt inte en fråga för FEK utan hanterades av rektor som 1996 bildade Etiska rådet som en rådgivande instans för sina beslut. Jag var ledamot i rådet till 2004. Forskningsfusk har varit ett sällsynt men viktigt problem som troligtvis ökar på grund av stenhård konkurrens och problemet får allt mer medialt intresse, till förfång för förtroendet för forskningen. Det är inte bara KI/KS (n.b. Macchiarini) som hamnat i rampljuset på senare år.