

Navn: Amani Meaidi

PhD-titel: Potential drug-induced thromboses in reproductive-aged women

Formidlingstekst til Ph.d. Cup

Lægemidler! Vi kan ikke være foruden; ve-droppet - når baby ikke vil ud; bedøvelsen - når vi skal under kniven, penicillinen - så vi kan trække vejret gennem lungebetændelsen. Der hersker ingen tvivl om, at lægemidler har revolutioneret lægevidenskaben og sikret bedre helbred samt længere liv for menneskeheden. Men vidste du, at lægemidler er den tredjehyppigste dødsårsag i den vestlige del af verden? Efter hjertesygdomme og kræft er lægemidler den største dræber i Europa og USA. Nogle af disse dødsfald skyldes forkert brug af medicinen – hvis folk har taget/fået for meget; hvis nogen har taget/fået noget medicin, som egentlig ikke må tages af/gives til dem. Men halvdelen af alle dødsfald, der skyldes lægemidler, sker for mennesker, som tager medicinen korrekt. I disse tilfælde er døden faktisk en virkning ved medicinen – en bivirkning.

Alle lægemidler er forbundet med bivirkninger – de kan ikke undgås. Når vi som læger skal ordinere noget medicin til en patient, vejer vi den gavnlige effekt af lægemidlet op mod bivirkningerne. Er dette lægemiddel vigtigt i behandlingen af denne patient? I så fald, har lægemidlet nogle alvorlige bivirkninger? I givet fald, er de alvorlige bivirkninger da hyppige?

Sådan en overvejelse stod jeg i, da jeg skulle behandle en ellers rask kvinde for hendes ubærlige kraftige menstruationsblødning. Denne kvinde var i gang med at menstruere en meget kraftig blødning, som skulle stoppes hurtigst muligt. Ét lægemiddel kunne standse blødningen – tranexamsyre. Tranexamsyre kan stoppe en menstruationsblødning ved at lade blodet størkne i livmoderens blodbaner. Men! Tranexamsyre virker overalt i kroppen og kan potentielt få blod til at størkne andre steder i kroppen – det værende eksempelvis hjerne eller hjerte. Med andre ord er der en teoretisk risiko for, at tranexamsyre kan give blodpropper – blodpropper i fx hjerne eller hjerte. Men i indlægssedlen til lægemidlet står der, at hyppigheden for blodpropper er ukendt! Skulle jeg ordinere tranexamsyre? Her stod jeg med en kvinde, der havde et stærkt behov for lægemidlet, men lægemidlet er kendt for at have en potentiel dødelig bivirkning, og jeg kender ikke risikoens størrelse. Der var et medicinsk behov for lægemidlet, men kvinden var trods alt ellers rask og i godt helbred – kunne jeg risikere hendes liv? Jeg havde svært ved at tage en beslutning. Jeg manglede en vigtig information. Var en blodprop meget usandsynlig eller mere almindelig end jeg turde tro?

Jeg ønskede ikke, at andre læger og andre kvinder skulle stå i samme dilemma, og derfor satte jeg mig for at undersøge, om tranexamsyre kan give blodpropper i hjerne og hjerte, såkaldte arterielle blodpropper, eller blodpropper i lunge og ben, venøse blodpropper. Med andre ord satte jeg mig for at lave et såkaldt post-marketing safety study af tranexamsyre – dvs. et studie omkring sikkerheden ved lægemidlet, *efter* det er kommet på markedet. Du tænker sikkert, at et lægemiddels sikkerhed bør undersøges, *før* det kommer ud på markedet og bliver tilgængeligt for os. Det bliver det faktisk også, men ofte ikke fyldestgørende. Inden et lægemiddel bliver tilgængeligt for læger at ordinere og for folk at bruge, tester den pågældende medicinalvirksomhed, der producerer lægemidlet, lægemidlets virkning og bivirkning i et såkaldt dobbelt-blindet randomiseret klinisk studie; den ypperste form for studie af virkningen af et lægemiddel. Hvad er så et dobbelt-blindet randomiseret klinisk studie? Et klinisk studie er en undersøgelse af lægemidlet på mennesker. I et dobbelt-blindet randomiseret klinisk studie bliver en gruppe enten tildelt en behandling med dét lægemiddel, som er i fokus, eller med en snydepille, som *ikke* indeholder et aktivt lægemiddel, men som får forsøgspersonerne, og forskerne, til at tro, at alle forsøgspersoner modtager det aktive lægemiddel. Psyken er forbundet med kroppen og kan have en indvirkning på

vores helbred. For at sikre at det ikke er selve dét at tage en pille, som har en effekt på kroppen, men at det faktisk er en effekt af det aktive ingrediens i lægemidlet, som observeres, da sammenligner man lægemidlet med snydepillen. Hvis menstruationsblødningen både blev standset i gruppen af kvinder, som modtog tranexamsyre, og kvinderne, der modtog snydepillen, ja så er det ikke tranexamsyre, som har en effekt på blødningen – så er det psyken; dét at tage en pille. Det kunne også være, at effekten skyldtes forskernes psyke. Hvis man som forsker vidste, at netop denne kvinde modtog tranexamsyre i forsøget, så ville forskerens psyke måske være tilbøjelig til at vurdere, at menstruationsblødning var standset i denne kvinde, og forskeren ville måske være mindre villig til at vurdere en blødning for færdig i en kvinde, der har modtaget en snydepille. Derfor blinder man også forskerne - forskerne ved altså heller ikke, hvilke forsøgspersoner der får hvilken behandling. Nu har jeg forklaret, hvad det vil sige, at det kliniske studie er dobbelt-blindet – både forsøgspersoner og forskere ved ikke, hvem der får lægemidlet, og hvem der får snydepillen. Hvad betyder "randomiseret" da? Randomisering henviser til, at det er *tilfældigt*, hvilken forsøgsperson, der får lægemidlet, og hvilken forsøgsperson der modtager snydepillen. Man kaster så at sige terning og beslutter hvem, der skal have hvad. Hvorfor er dette vigtigt? Tilfældighed sikrer ombyttelighed! De to forsøgsgrupper kommer til at ligne hinanden, og det betyder, at observerede virkninger i lægemiddelgruppen højst sandsynligt skyldes selve lægemidlet og ikke faktorer, der karakteriserer forsøgspersonerne, som modtager lægemidlet – for de ligner jo kontrolgruppen! Hvis, for eksempel, en læge skulle beslutte, hvem der skulle have lægemidlet, og hvem der skulle have snydepillen, så kunne man forestille sig, at lægen ville give lægemidlet til de mest syge forsøgspersoner. Så opstår der pludselig en forskel mellem gruppen af forsøgspersoner, der modtager lægemidlet, og forsøgspersoner, der modtager snydepillen. Hvis man da observerer en masse blodpropper i lægemiddel-gruppen, er der potentiale for, at det er sygdommene i lægemiddelgruppen og ikke selve lægemidlet, som giver blodpropper.

Problemet med de dobbelt-blindede randomiserede kliniske studier som er lavet på tranexamsyre er, at de er meget små – der er simpelthen inkluderet for få forsøgspersoner til at kunne observere lidt sjældnere bivirkninger. Dette er ofte et problem med de dobbelt-blindede randomiserede kliniske studier som foretages, før et lægemiddel bliver godkendt til salg. Vi så det med AstraZeneca-vaccinen mod COVID-19. Der opdagede vi først, at blodpropper var en bivirkning, da vaccinen allerede var på markedet og blev brugt af millioner af mennesker.

Hvis jeg anvender tranexamsyre mod kraftig menstruationsblødning hos min patient, vil jeg da øge min patients risiko for at opleve en blodprop og i så fald, hvor stor er den risiko? Det var forskningsspørgsmålet, som jeg ville undersøge. Den ideelle undersøgelse ville, som sagt, have været et dobbelt-blindet randomiseret klinisk studie – MEN! Udover at det praktisk talt ville være umuligt for lille mig at udføre sådan et studie, der kræver mange millioner kroner, titusindvis af kvinder med kraftig menstruationsblødning og mange år at udføre, så er det uetisk at randomisere en masse, ellers raske, kvinder til en behandling, som jeg tror vil give dem en blodprop. Spørgsmålet var da – hvordan kan jeg besvare mit forskningsspørgsmål lige så godt eller stort set lige så godt som et dobbelt-blindede randomiserede kliniske studie – men etisk forsvarligt, billigt og hurtigt?

Et register-baseret studie! Det kunne jeg lave, og det fik jeg gjort! I Danmark har vi en hel unik mulighed for at studere lægemidlers sikkerhed, *efter* de er kommet på markedet; nemlig via vores registre. Vi er et land, som registrerer næsten al information på vor borgere – fra uddannelse, civilstatus og fødsler til operationer, indløsning af recepter og hospitalsdiagnoser. Og fordi hver borger har et unikt identifikationsnummer, CPR-nummeret, så kan informationerne fra de forskellige registre meget præcist linkes til hinanden på individniveau.

Ved hjælp af de danske registre kunne jeg følge alle danske kvinder mellem 15-49 år i årene 1996-2017 og se, hvem der har indløst en recept på tranexamsyre, og hvem der har fået diagnosticeret en blodprop på hospitalet i dagene efter recept-indløsning. På den måde kunne jeg sammenligne risikoen for blodpropper blandt kvinder, som har fået tranexamsyre, med risikoen for blodpropper blandt kvinder, som ikke har fået tranexamsyre. Er det ikke bare smart? Det er exceptionelt smart, og Danmark er et af de få lande i verden, hvor der er mulighed for at lave sådan et registerbaseret studie!

Var det bare dét (?), tænker du. Brugte jeg virkelig 3 år på at linke noget allerede indsamlet data sammen? Det er selvfølgelig meget mere komplekst at undersøge, om et lægemiddel har en bivirkning, og hvor stor denne risiko er, ud fra register-baseret data. I min Ph.d. har jeg arbejdet med at imitere et dobbelt-blindet randomiseret klinisk studie så godt, som data tillod mig. Registerdata er data fra rigtige patienter ude i den virkelige verden – ikke data fra forsøgspersoner i et forsøgsprojekt. Behandlingen er således ikke dobbelt-blindet eller randomiseret. Eksempelvis kunne man forestille sig, at de blodpropper, som jeg kunne observere i registrene blandt tranexamsyre-forbrugere, ikke skyldtes tranexamsyre, men eksempelvis ...sukkersyge! Sukkersyge øger risikoen for blodpropper, og måske øger det også risikoen for at blive behandlet med tranexamsyre – kvinder med sukkersyge går oftere til lægen grundet deres sukkersyge, så måske vil de oftere italesætte deres problemer med menstruationsblødning over for deres læge, og derfor vil lægen måske oftere ordinere tranexamsyre til kvinder med sukkersyge. Behandlingen er således ikke randomiseret, og jeg risikerer, i mit register-baserede studie, at kvinder der får tranexamsyre ikke ligner, ikke er ombyttelige, med kvinder der ikke får tranexamsyre. Måske er kvinder med sukkersyge overrepræsenteret i min tranexamsyregruppe og de blodpropper, som jeg observerer i denne gruppe, er måske forårsaget af selve sukkersygen og ikke tranexamsyre. Sådanne nogle problemer skulle jeg takle. Dette problem taklede jeg ved at smide alle kvinder med sukkersyge ud af mit studie. Igen, ved hjælp af de danske registre kan jeg se hvilke kvinder, der er i behandling for sukkersyge og benytte denne information til at optimere mit design-studie, så det nærmer sig et randomiseret klinisk studie. Jeg skulle også takle forskel i alder og uddannelse samt tage hensyn til fødsler, aborter og operationer – for nu at nævne et par af de problemstillinger, som jeg stødte på.

Jeg endte med at følge over 2 millioner danske kvinder i sammenlagt 14 millioner år. Jeg fik over 60.000 brugere af tranexamsyre med i mit studie, og jeg observerede over 7.000 blodpropper i studieperioden. Wow! Til sammenligning har de største dobbeltblindede randomiserede kliniske studier, der har undersøgt tranexamsyre til for kraftig menstruationsblødning, kun inkluderet et par hundrede kvinder!

Jeg fandt, at kvinder, der havde indløst en recept på tranexamsyre, havde 4-dobbelt risiko for at få en blodprop i lunge eller ben kort efter indløsningen, sammenlignet med kvinder, der ikke havde indløst en recept på tranexamsyre. Det lyder af meget, men i hele tal betyder dette, at man skal behandle hele 80.000 kvinder med tranexamsyre, før man observerer én blodprop mere, end hvis man ikke havde behandlet dem. Til sammenligning er der ppiller, der er forbundet med en større risiko for blodpropper i lunge og ben. Så den lægefaglige konklusion er, at kortvarig behandling af kraftig, invaliderende menstruationsblødning med tranexamsyre blandt raske kvinder er sikkert!

Men det er ikke for at fortælle jer dette, at jeg har meldt mig til Ph.d. Cup. Jeg har sågar undersøgt risikoen for blodpropper ved andre lægemidler. Heller ikke derfor skriver jeg ind til jer. Jeg ønsker at oplyse danskerne om den fantastiske ressource, der ligger i de danske administrations- og helbredsregistre. Ved hjælp af de danske registre, ved hjælp af data som Danmark i forvejen indhenter og gemmer, kunne jeg undersøge sikkerheden af et lægemiddel på det danske marked!

Er dette ikke fantastisk? At vi med vor data kan holde medicinalindustrien i kort snor og sikre folkesundheden! Registerbaseret forskning i et land som Danmark kan være med til at udvikle og optimere lægevidenskaben for alle verdens borgere. Ud over bivirkninger ved lægemidler, kan vi undersøge effekten af lægemidler, årsager til sygdom, effekten af operationer – kun fantasien (og data) sætter grænser. Jeg tror ikke, at mange danskere kender til denne unikke mine af guld, som vi har i Danmark. Vi har ikke diamanter i jorden, men vi har data! Data, der kan sikre vores helbred. I forbindelse med denne pointe, er det vigtigt at sende en appel til politikerne. Vi er alle glade for GDPR, og alle danskere ønsker sikring af deres data. Men lad for Guds skyld os forskere få lettere adgang til den information, som kan bidrage til at sikre danskernes helbred. De data, som jeg har anvendt, er anonymiseret. Alligevel har det taget år at anskaffe data, fordi jeg er underlagt de samme GDPR-regler som kommercielle virksomheder. Det er der ingen logik i. Lad mig komme på podiet, oplyse danskerne og appellere til politikerne på vegne af alle mine medforskere og den danske sundhed.