

Hovedpinepiller har aldrig været testet ordentligt på dyr

Af: Sybille Hildebrandt, Journalist
8. november 2010 kl. 12:24

Smertestillende håndkøbsmedicin er blevet brugt af millioner af mennesker. Først nu er hovedpinepillerne blevet testet grundigt på dyr, hvilket har ført til opdagelse af en ukendt skadelig effekt.

I ethvert dansk hjem med respekt for sig selv findes der et glas med hovedpinepiller. Pillerne, der består af enten **paracetamol, ibuprofen eller acetylsalicylsyre**, er blevet populære verden over, fordi de lindrer smerte effektivt, tilsyneladende uden alvorlige bivirkninger.

Hvad man hidtil ikke har vidst, er, at pillerne muligvis har en hormonforstyrrende effekt, der til forveksling ligner den, som man kender fra mange ftalater - det blødgørende kemiske stof, der findes i PVC og optræder i alt fra legetøj til hospitalsudstyr. Rotteforsøg har vist, at den udbredte håndkøbsmedicin hæmmer dannelsen af det maskuline kønshormon testosteron, der styrer udviklingen af hanrotte-fostres testikler. Testosteron spiller den samme rolle i drengefostres udvikling. Humane studier har da også efterfølgende indikeret, at den samme mekanisme gør sig gældende hos mennesker.

De nye dyreforsøg er gennemført på DTU Fødevareinstituttet efter forespørgsel fra forskningsleder Henrik Leffers fra Afdeling for Vækst og Reproduktion på Rigshospitalet.

»Det groteske er, at verdens vigtigste medicin hidtil aldrig er blevet grundigt testet i dyreforsøg for hormonforstyrrende virkninger. De studier, der hidtil er blevet gennemført, har været små og sporadiske. Vi er de første, der har gennemført kontrollerede og systematiske forsøg, og det er takket være dem, at vi er kommet på sporet af den hidtil ukendte mekanisme,« siger forskningsleder Henrik Leffers.

De nye studie er i tråd med resultater fra et nyligt studie på mennesker, som er lavet på Århus Universitetshospital, Skejby. Det viste, at antallet af nyfødte drengbørn med misdannede kønsorganer voksede med en tredjedel blandt mødre, der havde indtaget hovedpinepiller med paracetamol, i forhold til dem, der ikke havde. Men den stigning mener Lægemiddelstyrelsen er for lille til at give anledning til bekymring.

Lægemidler kan være farlige

Dyreforsøg regnes for at være ryggraden i den godkendelsesprocedure, som alle nye lægemidler skal igennem i dag før de kan blive blåstemplet og sendt ud til forbrugerne. Nu om dage kunne man aldrig

drømme om at afprøve et medikament på mennesker, inden det er blevet testet i dyr. Lægemidler griber nemlig ind i den menneskelige organismes biologiske system og kan ikke kun gavne men også skade kroppen.

Forskningsleder Ulla Hass fra DTU Fødevareinstituttet har stået i spidsen for de nye dyreforsøg, og hun forklarer, hvorfor de er vigtige.

»Dyreforsøgene spiller en afgørende rolle fordi de giver en idé om, hvordan stoffet kan være farligt på mennesker. Samtidig kan man bruge dem til at undersøge, hvor store doser der skal til for at få en skadelig effekt. De kan sige noget om, hvor stor sikkerheden er ved brug af de smertestillende midler,« siger hun.

Både dyreforsøg og humane studier tæller

Den opfattelse svarer til den, der er at finde i Lægemiddelstyrelsens guidelines for godkendelse af lægemidler. Her står, at et lægemiddel skal testes i såvel dyreforsøg som humane studier, inden det kan sendes på gaden.

Hovedpinepiller er imidlertid **gammeldags lægemidler**, der blev blåstemplede længe før kravet om, at lægemidler skulle testes i dyreforsøg, fortæller toksikolog Henrik Tang Vestergaard fra Lægemiddelstyrelsens Afdeling for Godkendelse af Lægemidler. »Paracetamol har f.eks. været benyttet som smertestillende medicin i årtier. Kravene til godkendelse af et nyt lægemiddel har selvfølgelig ændret sig siden da. Til gengæld har paracetamol været brugt af millioner af mennesker og eventuelle bivirkninger er blevet registreret via de etablerede **indberetningssystemer for bivirkninger**,« fortæller han.

Indberetningssystemerne har den svaghed, at de ikke er særligt gode til at afsløre, om et stof f.eks. er kræftfremkaldende eller ødelægger fertiliteten, fordi den uønskede effekt først opstår mange år efter brugen af stoffet. »Det skyldes bl.a. at effekten af lægemidlet er umuligt at adskille fra de påvirkninger, som vi ellers udsætter os for - eksempelvis i form af alkohol eller rygning,« fortæller Henrik Tang Vestergaard.

Kræftirisiko og skader på fertilitet endnu ukendt

Han afviser, at man kan afdække den slags effekter i dyreforsøg, fordi de biologiske mekanismer i dyr i mange sammenhænge er anderledes end i mennesker.

»Dyreforsøgene skal derfor først og fremmest sikre, at et lægemiddel bruges på en måde så tilsvarende bivirkninger i mennesker helt undgås. Sikkerheden kan kun reelt afgøres i humane forsøg,« siger han.

Deciderede forsøg på gravide, hvor man giver dem bestemte doser af hovedpinepiller og ser, om det giver skader på deres fostre, er helt udelukket af etiske grunde, da man i så fald udsætter de gravide og deres ufødte børn for en potentiel fare. I stedet tyr man til såkaldte **epidemiologiske studier**, hvor man følger en gruppe mennesker og beskriver deres indtag af forskellige former for medicin.

Medicinforbruget kan man så holde op imod, hvem der udvikler misdannelser eller andre former for skadeeffekter. »Epidemiologiske studier gør det muligt at vurdere uønskede effekter i mennesker, og sådan et studie er netop blevet gennemført på Århus Universitetshospital, Skejby. Det viser en meget

lille effekt,« fortæller Henrik Tang Vestergaard.

'Effekten er meget overbevisende'

Det epidemiologiske studie fra Skejby er baseret på 47.400 gravide, der har født et drengbarn. Studiet er blevet gennemført af læge og ph.d-studerende Morten Sødergård Jensen.

Hans undersøgelse omhandler bl.a. 565 drenge, der endte med at få opereret testiklerne ned på plads - altså sværere tilfælde, som også disponerer til dårligere sædkvalitet og øget risiko for testikelkræft i voksenlivet. Dette kategoriseres som en misdannelse i følge WHO's sygdomsklassifikation (ICD10). Studiet viste, at risikoen for at et drengefoster udviklede kryptorkisme blev forøget med en tredjedel for mødre, der havde indtaget paracetamol i mere end fire uger i løbet af de første seks måneder af graviditeten.

Lægemiddelstyrelsen ser ingen grund til bekymring

Den effekt lyder stor, men forekommer mindre, når man ser på de absolutte tal - så øger hovedpinepillerne risikoen for at få et drengbarn med misdannede kønsorganer fra **2 procent til 2,6 procent**, og den effekt mener Lægemiddelstyrelsen er forsvindende lille. »Med hensyn til det nyligt publicerede studie fra Skejby, er det vores faglige vurdering, at effekterne registreret i studiet er for små til at give anledning til bekymring, da vi mener studiet har en række mangler,« skriver Henrik Tang Vestergaard, som svar på et spørgsmål fra videnskab.dk.

Henrik Leffers forstår ikke Lægemiddelstyrelsens udmelding. Han understreger, at de i studierne har korrigeret for alle de ting, man normalt forholder sig til. »Effekten af håndkøbsmedicinen er meget overbevisende. Lægemiddelstyrelsen svarer ikke på de centrale ting: Dyreforsøgene viser en meget tydelig effekt ved doser, der svarer til de humane. Da vi er overbeviste om, at det er stoffernes virkningsmekanisme, der er årsagen til deres hormonforstyrrende virkning, er det den sammenhæng, de skal tage stilling til. Hvis den sammenhæng er rigtig - og det er det, vores data viser - så betyder det jo, at pillerne skader testiklerne,« siger han.

Ulla Hass fra DTU Fødevareinstituttet undrer sig også over Lægemiddelstyrelsens vurdering.

»Jeg har i årevis beskæftiget mig med kemikalier i miljøet, og hvis man har et studie, hvor man ser en sammenhæng mellem en udsættelse for et kemikalie og en effekt hos både dyr og hos mennesker, så er det altså et vigtigt signal om, at man skal reagere og undersøge sagen nærmere,« siger Ulla Hass.

Humane studier er upræcise

Henrik Leffers påpeger, at hans humane studie viser en betydeligt kraftigere stigning i risikoen end den, som forskerne på Skejby er nået frem til - for paracetamol tyder hans resultater på en fordobling i risiko, mens ibuprofen og acetylsalicylsyre øger risikoen med omkring en faktor fire. Gravide, der kombinerer forskellige former for hovedpinepiller, har en 22 gange større risiko for at få et drengbarn med misdannelser på kønsorganerne. På trods af de konkrete tal er forskerne dog stadig meget usikre på, hvor stor effekten præcis er.

Den vigtigste årsag er, at kryptorkisme er den eneste skade, man direkte kan se hos nyfødte, mens den effekt, man tidligere har beskrevet hos unge danske mænd er en reduceret sædkvalitet. Det er en anden form for skade, som man ikke kan undersøge hos de små drenge.

En anden faktor, der driller forskerne er, at man i de epidemiologiske studier bl.a. er afhængige af, at deltagerne kan huske, hvor mange hovedpinepiller, de har spist. Man kan hurtigt komme til at glemme piller i sit regnskab.

En stor del af befolkningen **opfatter faktisk slet ikke hovedpinepiller som medicin**. Spørger man en gravid om, hvor meget medicin, de har taget den forgangne uge, vil mange af dem ikke tage hovedpinepillerne med. Den tendens fremgik netop af studiet fra Rigshospitalet, hvor et 285 af de adspurgte kvinder både udfyldte et spørgeskema og deltog i et efterfølgende interview. I spørgeskemaet opgav 30,9 procent af kvinderne, at de havde brugt hovedpinepillerne, mens 57,2 procent af dem fortalte, at de havde brugt håndkøbsmedicinen i det efterfølgende interview. Det viser en betydelig **underrapportering**, som betyder at den målte effekt kan ligge et godt stykke under, hvad den i virkeligheden er.

Testosteron spiller samme rolle i rotter og mennesker

Alle de tvivlsspørgsmål er fjernet med dyreforsøgene, påpeger Henrik Leffers og Ulla Hass.

»Dyreforsøgene har den styrke, at alle rotter lever under præcis de samme forhold. Udsætter man dem for forskellige doser smertestillende medicin, kan man derfor direkte se en eventuel effekt,« siger Henrik Leffers.

Ulla Hass forklarer, at man i dette tilfælde netop kan sætte sin lid til resultater fra rotteforsøg.

»Der er meget store ligheder mellem rottefostre og menneskefostre i og med, at det i begge tilfælde er testosteron, der styrer udviklingen af kønsorganerne i de to arter. Har man et medikament, der hæmmer dannelsen af testosteron i rotter, vil det det samme efter alt at dømme foregå i mennesker,« siger hun.

Professor, ph.d. Jørn Olsen fra Aarhus Universitet er Morten Søndergård Jensens vejleder. Han er enig i, at dyreforsøg kan noget, som de humane studier ikke kan.

»Når man afprøver lægemidler, skal man både teste dem på dyr og mennesker. Dyreforsøg foregår under kontrollerede forhold, og kan derfor potentielt set være mere troværdige,« siger han og tilføjer:

»Fundet fra DTU og Rigshospitalet ser interessant ud og **det er vigtigt med deres nye dyreforsøg**. Deres studier på mennesker er delvist baseret på en delmængde af dem der var med i vort studie - for de også bruger data fra vor undersøgelse. Der er derfor fortsat brug for en efterprøvning i et helt uafhængigt datamateriale før man kan se hvor stor effekten reelt er hos mennesker,« siger han.

Med en baggrund som professor i farmakologi kender Mads Krogsgaard hovedpinepillernes historie.

»De stoffer, der bruges i hovedpinepiller, kom på markedet for mange årtier siden. Dengang var man ikke opmærksomme på bivirkninger og havde derfor ikke de samme skrappe sikkerhedskrav til afprøvning og godkendelse af lægemidler,« pointerer han. Han fortæller, hvordan det først var med thalidomid-skandalen i 1950'erne, at man for alvor blev klar over at lægemidler kunne have skadelige effekter. Her blev børn født uden arme og ben, fordi mødrene havde spist såkaldte pep-piller under graviditeten.

Lovgivningen blev ændret

Skandalen fik sundhedsmyndighederne verden over til at ændre lovgivningen, så alle nye lægemidler, der kom på markedet, fremover skulle igennem omfattende dyreforsøg, inden man kunne kaste sig ud i at lade mennesker indtage dem.

Hovedpinepillerne blev imidlertid ikke omfattet af den lov, da de var kommet på markedet længe før den trådte i kraft. På det tidspunkt var stoffer som paracetamol heller ikke længere underlagt et patent, men kunne frit bruges af alle medicinalvirksomheder. Der var derfor ikke længere nogen, der havde ansvaret for at teste medikamenterne på dyr.

På det tidspunkt var midlerne allerede blevet brugt af millioner af mennesker, som ikke havde haft alvorlige bivirkninger af det, og det giver sådan set den bedste sikkerhed for, at lægemidlerne ikke er farlige.

»Derfor kan der dog stadig godt dukke nogle kedelige overraskelser op med tiden, som f.eks. at midlerne viser sig at være hormonforstyrrende,« siger Mads Krogsgaard Thomsen og slutter:

»Jeg kender ikke den konkrete sag. Men hvis hovedpinepiller viser sig at være hormonforstyrrende, så må myndighederne overveje, om den effekt, man finder, er alvorlig nok til, at man skal ændre dosisbefalinger, eller om man kan fortsætte med at bruge midlerne, som man plejer.«

URL: <http://videnskab.dk/krop-sundhed/hovedpinepiller-har-aldrig-vaeret-testet-ordentligt-pa-dyr>

© Ophavsretten tilhører Videnskab.dk