



# Regionale legemiddelinnkjøp

REDAKSJONELT

DAHL OE

## HVA BETYR LIKEVERDIGE LEGEMIDLER?

Erling Gjengedal & Gisle Uppheim publiserer i dette nummer av Tidsskriftet resultatet av en undersøkelse som setter søkelyset på uheldige sider ved å sentraldirigere innkjøp av potente legemidler. En regional innkjøpskomité for legemidler for de fire største sykehusene i Oslo hadde pålagt avdelingen å skifte ut Fragmin (dalteparin) med Klexane (enoxaparin) av økonomiske grunner. Komiteen hadde ansett de to medikamentene for likeverdige, samtidig som Klexane var billigst. Ved innføring av Klexane observerte Gjengedal & Uppheim en påfallende økning av blødningskomplikasjoner hos pasienter som hadde fått innsatt protese i hofteledd, og de gjeninnførte Fragmin som tromboseprofylakse (1).

## Er lavmolekylære hepariner bioekvivalente?

Spørsmålet kan ikke besvares entydig. Det finnes rundt ti tilgjengelige lavmolekylære hepariner på det internasjonale markedet. Disse er fraksjonert av vanlig heparin ved bruk av forskjellige kjemiske metoder. De har forskjellig molekylvekt og halveringstid, og den inhibitoriske effekten på bl.a. aktivert faktor X og II er ikke lik. Styrken på preparatene angis forskjellig, og de markedsføres med en egen farmakologisk identitet selv om de potensielt er ment å dekke det samme markedet (2, 3).

Kalibrering av de forskjellige lavmolekylære heparinene opp mot en internasjonal standard (168 anti-Xa U/mg og 68 anti-IIa U/mg) har vist en relativt god overensstemmelse mellom styrke og klinisk resultat (4). Standarden har imidlertid også klare begrensninger, da de forskjellige lavmolekylære heparinenes Xa/IIa-ratio er meget forskjellig (5). Dette har medført at så vel forskere som helsemyndigheter med rette har forlangt at hvert lavmolekylært heparinfragment skal betraktes som en egen selvstendig substans, der fullstendig dokumentasjon kreves. Det godkjente bruksområdet for det enkelte lavmolekylære heparinet er derfor avgrenset. De anbefalte dosene og antall injeksjoner varierer også fra preparat til preparat.

## Økonomi

Tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner reduserer forekomsten av dyp venøs trombose og fatale lungeembolier etter kirurgi (6, 7) og sparer samfunnet for utgifter til behandling av pasienter som ellers ville fått tromboemboliske komplikasjoner. Kostnadseffektiviteten vil til enhver tid være avhengig av prisen på medikamentet (8, 9). Dette var hovedgrunnen til utskifting av Fragmin med Klexane ved de fire Oslo-sykehusene (1). Gjengedal & Uppheim har tydelig irritert seg over at de er blitt pålagt å bruke et nytt

medikament ut fra et overordnet økonomisk motiv. Det er ikke urimelig at sykehuseier vil velge billigste legemiddelalternativ. Imidlertid kan den umiddelbare økonomiske gevinsten fort gå tapt dersom man opplever komplikasjoner av det omfanget som Gjengedal & Uppheim beskriver, og som trolig har forlenget hospitaliseringstiden for flere av deres pasienter.

## Antakelse eller dokumentasjon?

Gjengedal & Uppheim hevder at de opplevde en økt morbiditet ved bruk av Klexane sammenliknet med tidligere bruk av Fragmin (1). Undersøkelsens metode er nok for usikker og materialet for lite til å kunne støtte en slik konklusjon. Det er ikke påvist økt blødning ved bruk av lavmolekylære hepariner sammenliknet med placebo (5, 9). Imidlertid er det riktig som forfatterne skriver, at det ikke foreligger noen kliniske studier på ortopedisk opererte pasienter som direkte har sammenliknet effekten og sikkerheten til de to preparatene.

For få år siden ble det påbegynt en internasjonal undersøkelse som var utformet for å se om det kunne være slike forskjeller bl.a. mellom Fragmin og Klexane. Undersøkelsen ble imidlertid avbrutt, og svaret forblir ukjent (10). Gjengedal & Uppheims beskrivelse av perioperative komplikasjoner på hofteleddsopererte pasienter indikerer også at man skal være tilbakeholden med å skifte ut medikamentregimer som har som formål å forebygge potensielt dødelige komplikasjoner, uten at personellet ved de berørte avdelingene er godt forberedt på en slik omlegging.

I henhold til Gjengedal & Uppheim hadde hematologisk ekspertise vurdert Klexane og Fragmin som likeverdige. Med referanse til litteraturen og sin egen undersøkelse sår de tvil om denne vurderingen er riktig. Gjengedal & Uppheim har rett i at lavmolekylære hepariner ikke er identiske farmakologiske preparater i vanlig forstand. Man kan ikke overføre en dokumentert klinisk effekt fra det ene preparatet til det andre. Det synes derfor som om den refererte komiteen har kommet frem til sin konklusjon mer ut fra antakelser enn objektiv vitenskapelig dokumentasjon.

## Helsepolitiske overtoner

Gjengedal & Uppheims observasjoner er verdifulle fordi de belyser flere problemer ved vurdering og innkjøp av potente legemidler. Er vi på vei til å utvanne eller omgå begrepet "synonyme legemidler" for å legitimere sparing av noen kroner på sykehusene? Er vi satt under press for å velge det billigste preparatet? Tas det beslutninger ut fra antakelser og ikke objektive data? Kan det få juridiske konsekvenser dersom alvorlige komplikasjoner skulle tilstøte en pasient behandlet med et "synonymt" preparat? Bli kolleger og avdelingspersonellet godt nok orientert og fulgt opp ved innføring av nye legemidler? Gjengedal & Uppheims observasjoner etterlater seg mange ubesvarte spørsmål og legger kimen til en debatt med helsepolitiske overtoner.

*Ola E. Dahl*

---

### LITTERATUR:

1. Gjengedal E, Uppheim G. Klexane (enoxaparin) eller Fragmin (dalteparin) som tromboseprofylakse ved hoftekirurgi? Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 1782-4.
2. Eriksson BI, Söderberg, K, Widlund, L, Wandeli B, Tengborn L, Risberg B. A comparative study of three low-molecularweight heparins (LMWH) and unfractionated heparin (UH) in healthy volunteers. Thromb Haemost 1995; 73: 398-401.
3. Collignon F, Frydman A, Le Roux Y, Caplain H, Bouthier J, Thebault JJ. Comparative cross-over study of pharmacokinetics of enoxaparin (Clexane/Lovenox), KABI 2165 (Fragmin) and CY 216 (Fraxiparin) in man. Thromb Haemost 1991; 65: 814.
4. Barrowcliffe TW, Johnson EA, Thomas DP. Low molecular weight heparin. Chichester: John Wiley, 1992: 195-200.

5. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
6. Dahl OE, Andreassen G, Müller C, Mathisen P, Nyhus S, Aspelin T et al. The effect of prolonged thromboprophylaxis with dalteparin on the frequency of deep vein thrombosis and pulmonary embolism 35 days after hip replacement surgery. *Thromb Haemost* 1995; 6: 1094.
7. Hunter J, Frostick S. Dalteparin (Fragmin) for the prevention of early mortality after orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* 1995; 73: 977.
8. Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low-molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1105-12.
9. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis F-R, Samama MM, Boissel J-P. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992; 305: 913-20.
10. Røise O, Nurmohamed M, Reijnders P, Touzard R, Stiekema J, Bachmann F et al. A multicenter randomised assessor-blind, pilot study comparing the efficacy in the prophylaxis of DVT and the safety of OrgaranR (Org 1072), FragminR, ClexaneR/LovenoxR in patients undergoing surgery for a fractured hip. *Thromb Haemost* 1993; 69: 620.

---

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no