



Etablering av behandlingsmetoder uten kritisk refleksjon

KRONIKK

PÅL ØIAN

E-post: pal.oian@unn.no

Pål Øian er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og tidligere overlege ved Kvinneklubben, Universitetssykehuset Nord-Norge og professor ved Universitetet i Tromsø. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EMMA GRAMMELTVEDT

Emma Grammeltvedt er advokatfullmektig i Grammeltvedt Advokatfirma, Advokatkollegiet Kindem & Co.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Grammeltvedt Advokatfirma er blitt engasjert av noen kvinner som har helseplager etter innsetting av Essure.

OLE-ERIK IVERSEN

Ole-Erik Iversen er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, professor emeritus ved Universitetet i Bergen og tidligere overlege ved Kvinneklubben, Haukeland universitetssjukehus.

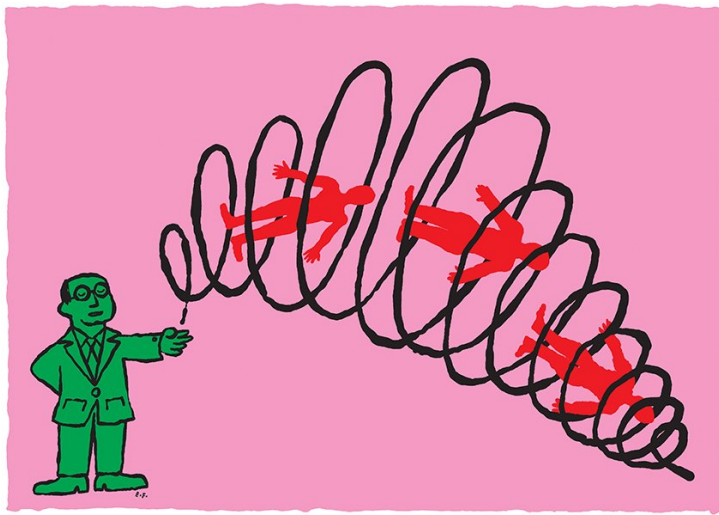
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GORM A. GRAMMELTVEDT

Gorm A. Grammeltvedt eier Grammeltvedt Advokatfirma og har tidligere erfaring fra ledende stillinger i Statens helsetilsyn, Norsk pasientskadeerstatning og Trygderetten.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Grammeltvedt Advokatfirma er blitt engasjert av noen kvinner som har helseplager etter innsetting av Essure.

Nye behandlingsmetoder introduseres noen ganger uten at man vet om metoden gir bedre resultater enn etablert behandling, og uten at komplikasjonshyppigheten er kjent.



Illustrasjon: Espen Friberg

I 2002 ble en ny steriliseringsmetode for kvinner (Essure) tilgjengelig og angitt å være effektiv og med få komplikasjoner (1). Det viste seg at metoden hadde langt flere og mer alvorlige komplikasjoner enn antatt. I august 2020 ble det inngått et forlik mellom produsenten og 39 000 kvinner som hadde gått til søksmål. Produsenten gikk med på å betale 1,6 milliarder amerikanske dollar til kvinnene (2), men innrømmet ikke at metoden hadde mange og alvorlige komplikasjoner. Produktet er nå trukket fra markedet.

Denne historien viser hvor viktig det er med kritisk refleksjon ved introduksjon av nye behandlingsmetoder og at både produsent, sykehusenes ledelse og ansvarlige leger er seg sitt ansvar bevisst. Vi ønsker å diskutere noen aspekter ved dette.

Essure

Da den hysteroskopiske steriliseringsmetoden Essure ble introdusert, ble den ansett som et godt alternativ til vanlig laparoskopisk sterilisering (1). Implantatet på 4 cm kunne via hysteroskop plasseres i begge eggledere uten narkose. Implantatet har to spiralformede tråder som består av henholdsvis nikkel/titanium og stål, bundet sammen av polyesterfibre. Etter anleggelse skjer en betennelsesreaksjon i egglederne som fører til at disse i løpet av tre måneder blir tette. Implantatet var ment å sitte resten av livet.

Før markedsføring ble metoden, som ble klassifisert som aktivt implanterbart utstyr, testet ut i to observasjonsstudier med relativt få pasienter, og de færreste kvinnene ble fulgt opp mer enn ett år (3).

Etter lanseringen ble det rapportert et betydelig antall langtidskomplikasjoner, spesielt til amerikanske helsemyndigheter (U.S. Food and Drug Administration, FDA) og til EU (4-6). I 2016 kom U.S. Food and Drug Administration med en såkalt *black box warning*, som er den sterkeste form for advarsel som helsemyndighetene kan gi. I 2017 ble det i EU besluttet suspensjon av CE-merkingen av Essure på grunn av rapporterte komplikasjoner. Kort tid etter dette trakk produsenten (Bayer) preparatet fra markedet, bortsett fra i USA, angivelig på grunn av lite salg.

De mest vanlige komplikasjonene er uttalte underlivs- og magesmerter, store og langvarige menstruasjonsblødninger, hodepine, nikkelallergi/hypersensitivitet, utmattelse, hårtap, perforasjon av implantatet til bukhulen eller fragmentering av implantatet som er funnet andre steder i kroppen, blant annet i lungekretsløpet. Det er også rapportert dødsfall (2-7).

Dokumentasjon ved nye behandlingsmetoder

Når nye behandlingsmetoder skal introduseres i klinisk praksis, mener vi det bør stilles to viktige spørsmål: Er metoden effektiv og bedre enn standardmetoden? Er metoden sikker, dvs. ikke gir mer komplikasjoner enn standardmetoden?

For å avgjøre om en ny behandlingsmetode er bedre (mer effektiv) enn tidligere brukt(e) metode(r), bør det gjøres randomiserte, kontrollerte studier. Disse studiene kan utføres med strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier eller som en pragmatisk studie (8). I den første typen studie har man en veldefinert populasjon der man ser på effekt under ideelle betingelser. I den andre typen studie tillater man bredere inklusjonskriterier og færre eksklusjonskriterier for å inkludere en større del av populasjonen som er aktuell for metoden (8). Dette gir da opplysninger om effekt som i større grad reflekterer den kliniske hverdagen. Når det gjelder Essure, var det ikke utført noen randomiserte, kontrollerte studier.

Når nye behandlingsmetoder skal introduseres i klinisk praksis, mener vi det bør stilles to viktige spørsmål: Er metoden effektiv og bedre enn standardmetoden? Er metoden sikker?

Ideelt sett burde det vært utført en pragmatisk studie før introduksjon av Essure. Dette ville neppe vært mulig i Norge ved innføring av metoden tidlig på 2000-tallet. Det var vanskelig å få utført laparoskopisk sterilisering ved norske sykehus av kapasitetshensyn. Det var kun i de få tilfellene der det var en medisinsk grunn til sterilisering, eller der kvinnen skulle opereres av andre grunner, at dette inngrepet ble prioritert.

Det er heller ikke alltid slik at komplikasjoner ved en ny behandlingsmetode avsløres i randomiserte, kontrollerte studier. Ofte er antallet inkluderte pasienter for lite og oppfølgingstiden for kort. Desto viktigere er det å etablere registre der alle som benytter en ny metode, registrerer erfaringer fortløpende.

Studiene som forelå før markedsføring i denne aktuelle saken, var små og av dårlig kvalitet, og noe register ble ikke etablert hverken internasjonalt eller nasjonalt (1, 3, 7). Det førte til at komplikasjonsraten, som var høy og til dels alvorlig, ble oppdaget mange år for sent.

Internasjonalt er det solgt over en million Essure-implantater (9). I USA og i land utenfor USA er henholdsvis 15 % og 16 % av implantatene fjernet ved laparoskopi/laparotomi, da de ikke kan fjernes hysteroskopisk (10). Hvor mange kvinner som har Essure-implantater i Norge, er det vanskelig å få eksakte opplysninger om, men i hvert fall noen hundre (personlig meddelelse, Norsk pasientregister). Kanskje er det flere tusen, da kodebruken er uklar.

CE-merking

Vi har inntrykk av at mange, også helsepersonell, tror at CE-merking av nytt medisinsk utstyr innebærer at produktets effekt og komplikasjoner er tilfredsstillende dokumentert. CE-merking innebærer at produsenten har gjennomført en såkalt samsvarsvurdering, som betyr å dokumentere at produktet er i samsvar med de grunnleggende kravene regelverket stiller til konstruksjon, framstillingsmåte, merking og bruksanvisning. I Norge skal alt medisinsk utstyr registreres i utstyrsregisteret før det markedsføres.

Det er ingen offentlig godkjenningsordning for medisinsk utstyr, og CE-merking er ikke et «kvalitetsstempel» fra myndighetene. Denne merkingen sier ingenting om metodens medisinske effekt og komplikasjonsrate i forhold til etablert behandling. Medisinskteknisk utstyr, også implantert medisinsk utstyr, trenger altså ikke å oppfylle samme krav til dokumentasjon som nye medikamenter.

Det er svært viktig at det meldes om hendelser med medisinsk utstyr

Både produsent, helsepersonell og sykehus som tar i bruk nytt medisinsk utstyr, har et ansvar overfor pasienter for at tilstrekkelig dokumentasjon foreligger, og i hvert fall at resultater blir fortløpende registrert. Det er dessverre mange eksempler på at implantert medisinsk utstyr tas i bruk uten at tilfredsstillende dokumentasjon på effekt og komplikasjoner foreligger. Eksempler på dette er pacemakere/hjertestartere med sviktende teknologi samt kartransplantat, trakeaimplantater og nett til bekkenbunnskirurgi som har gitt uakseptable komplikasjoner (11–14).

Krav til sykehus og leger

Det stilles strenge krav til sykehusene og legene når det tas beslutninger om bruk av nye behandlingsmetoder. Kravet om forsvarlig virksomhet i helsepersonelloven § 4 og spesialisthelsetjenesteloven § 2-2, er helt sentralt. Enhver som yter helse- og omsorgstjeneste, skal sørge for at virksomheten arbeider systematisk for kvalitetsforbedring og pasient- og brukersikkerhet. For sykehusene er dette lovfestet i spesialisthelsetjenesteloven § 3-4 a og i forskrift om ledelse og kvalitetsforbedring i helse- og omsorgstjenesten. I dette ligger det blant annet krav om god organisering, risikovurderinger, rutiner for avviksbehandling og systematisk forbedringsarbeid (15, 16). Det er også flere andre lovkrav det er viktig å være oppmerksom på. Vi vil nevne kravet om informasjon og pasientmedvirkning i pasient- og brukerrettighetsloven kapittel 3 og meldeplikten til Legemiddelverket om hendelsesavvik, feil eller svikt der medisinsk utstyr er eller kan ha vært involvert (lov om medisinsk utstyr § 11).

Sykehusene må ha gode rutiner for å systematisere og evaluere resultater etter innføring av ny teknologi/implantater, melde komplikasjoner og behandle avvik.

Helseforetakenes styre har et overordnet ansvar for at sykehuset drives i samsvar med og oppfyller de plikter som gjelder. Dette er lovfestet i helseforetaksloven § 28. Styret har ansvar for å sørge for forsvarlig organisering og drift av virksomheten. Styret skal også føre tilsyn med virksomheten. Dette omfatter for eksempel å påse at foretaket har forsvarlige rutiner for å ta i bruk nye metoder og gode rutiner for avvikshåndtering, evaluering og kvalitetsforbedring.

Tilsyn og meldeplikt

Legemiddelverket fører tilsyn med produkt, distributør og produsenter av medisinsk utstyr. Det kan gi pålegg om retting av feil eller mangler og i alvorlige tilfeller forby bruk.

Hendelsesavvik, feil eller svikt der medisinsk utstyr er eller kan ha vært involvert, skal meldes til Legemiddelverket. En hendelse kan skyldes feil på produktet, feil bruk eller en kombinasjon av disse. Når Legemiddelverket mottar melding om en hendelse med medisinsk utstyr, foretar det en vurdering av risiko og mulige konsekvenser for pasient og eventuelle behov for umiddelbare tiltak. Om meldingen kommer fra helsetjenesten og ikke allerede er rapportert inn fra produsent, sørger Legemiddelverket for at produsenten får vite om den.

Legemiddelverket følger opp overfor produsenten, som skal rapportere tilbake om oppfølging og vurdering av hendelsen, inkludert tiltak som skal hindre at noe tilsvarende skjer igjen. Etter det vi erfarer, gis det svært sjelden informasjon fra Legemiddelverket til helsetjenesten eller pasienter om mulig risiko for bivirkninger. Ifølge lovgivningen hviler dette ansvaret først og fremst på produsent eller tilbyder av medisinsk utstyr.

Vi kan lære mye av Essure-saken, og introduksjon av denne behandlingsmetoden kan ikke karakteriseres som noe annet enn en skandale

Legemiddelverket har opplyst at det har mottatt svært få meldinger som gjelder Essure. Vi har kunnskap om flere kvinner som har fått fjernet implantatet på grunn av bivirkninger uten at dette er meldt. Det er viktig at leger har kunnskap om meldeplikten og at sykehus har gode melderutiner. Dette er avgjørende for at Legemiddelverket, produsent/tilbyder og helsetjenesten blir kjent med bivirkninger. Manglende meldinger kan i verste fall føre til at langt flere påføres skade.

Konklusjon

Ved salg og klinisk implementering av nytt medisinsk utstyr har både produsent og tilbyder, men også sykehusets ledelse og leger, et stort ansvar. Produktet må være CE-merket, men klinisk effekt sett i forhold til etablert standardbehandling bør være

dokumentert. Hvis det ikke er tilfellet, bør introduksjon kun skje som ledd i vitenskapelige studier, og komplikasjonsprofil må dokumenteres. Det er svært viktig at det meldes om hendelser med medisinsk utstyr. Dette er den eneste måten myndigheter, produsent, helsetjenesten og pasienter kan få kunnskap om bivirkninger og andre mangler. Det fremstår som om det i dag er helt tilfeldig om alvorlige mangler avdekkes og om pasienter får informasjon om dette.

Vi kan lære mye av Essure-saken, og introduksjon av denne behandlingsmetoden kan ikke karakteriseres som noe annet enn en skandale. Det er viktig at helsepersonell er kjent med komplikasjoner ved denne steriliseringsmetoden, slik at plagede pasienter kan få kausal og effektiv behandling.

LITTERATUR:

1. Kerin JF, Carignan CS, Cher D. The safety and effectiveness of a new hysteroscopic method for permanent birth control: results of the first Essure pbc clinical study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 364-70. [PubMed][CrossRef]
2. Bayer to pay \$ 1.6 billion to settle U.S. lawsuits over Essure contraceptive device. *The Washington Post* 21.8.2020. https://www.washingtonpost.com/business/economy/bayer-to-pay-16-billion-to-settle-us-law-suits-over-essure-contraceptive-device/2020/08/20/94488136-e2d8-11ea-8dd2-d07812bfoof7_story.html Lest 2.11.2020.
3. Dhruva SS, Ross JS, Garipey AM. Revisiting Essure – toward safe and effective sterilization. *N Engl J Med* 2015; 373: e17. [PubMed][CrossRef]
4. U.S. Food & Drug Administration. Problems reported with Essure. <https://www.fda.gov/medical-devices/essure-permanent-birth-control/problems-reported-essure> Lest 7.11.2020.
5. Voelker R. Birth control device is still under the microscope. *JAMA* 2019; 321: 444. [PubMed][CrossRef]
6. Dyer C. UK women launch legal action against Bayer over Essure sterilisation device. *BMJ* 2018; 360: k271. [PubMed][CrossRef]
7. la Chapelle CF, Veersema S, Brölmann HAM et al. Effectiveness and feasibility of hysteroscopic sterilization techniques: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015; 103: 1516-25.e1-3. [PubMed][CrossRef]
8. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016; 375: 454-63. [PubMed][CrossRef]
9. Bellon T. Bayer to phase out Essure birth control device in U.S. *Reuters* 20.7.2018. <https://www.reuters.com/article/us-bayer-essure-idUSKBN1KA2A1> Lest 18.12.2020.
10. U.S. Food & Drug Administration. Information for Patients and Health Care Providers: Essure. <https://www.fda.gov/medical-devices/essure-permanent-birth-control/information-patients-and-health-care-providers-essure> Lest 18.12.2020.
11. Steen T. Kvalitetskontroll av implanterte hjertestartere. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0674. [PubMed][CrossRef]
12. Brøyn T, Christensen O, Fossdal JE et al. Early complications with a new bovine arterial graft (Solcograft-P). *Acta Chir Scand* 1986; 152: 263-6. [PubMed]
13. Day M. Disgraced tracheal transplant surgeon is handed 16 month prison sentence in Italy. *BMJ* 2019; 367: l6676. [PubMed][CrossRef]
14. Stempel J. Becton Dickinson reaches \$60 million settlement over pelvic mesh devices. *Reuters* 24.9.2020. <https://www.reuters.com/article/us-becton-dickinson-surgical-mesh-idUSKCN26F2BQ> Lest 18.12.2020.
15. Nasjonal handlingsplan for pasientsikkerhet og kvalitetsforbedring 2019–2023. Oslo: Helsedirektoratet, 2019. <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/ledelse-og-kvalitetsforbedring-i-helse-og-omsorgstjeneste>

n/Nasjonal%20handlingsplan%20for%20pasientsikkerhet%20og%20kvalitetsforbedring%202019-2023.pdf/_/attachment/inline/79c83e08-c6ef-4adc-a29a-4de1fc1fcoef:94a7c49bf505dd36d59d9bf3de16769bad6c32d5/Nasjonal%20handlingsplan%20for%20pasientsikkerhet%20og%20kvalitetsforbedring%202019-2023.pdf Lest 10.11.2020.

16. Helsedirektoratet. Ledelse og kvalitet i helse- og omsorgstjenesten. Veileder til lov og forskrift. <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/ledelse-og-kvalitetsforbedring-i-helse-og-omsorgstjenesten> Lest 10.11.2020.

Publisert: 18. februar 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0917

Mottatt 10.11.2020, første revisjon innsendt 22.12.2020, godkjent 7.1.2021.

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