

Medikamentell terapi

Sammendrag

Utviklingen av den moderne farmasøytiske industri og farmakoterapi har tilsynelatende vært en enestående suksesshistorie. Strømmen av nye og helsebbringende farmaka ser ut til å fortsette med uforandret styrke. I denne artikkelen beskriver vi medikamentenes vei fra laboratoriet til allmennmedisinen. Vi finner mange eksempler på at denne vei slett ikke alltid er så rasjonell og uproblematisk som vi vanligvis forestiller oss og at denne erkjennelsen kan åpne for forbedringer.

I Tidsskriftet nr. 3–5/2003 publiseres en serie artikler som viser veien fra forskning til hverdagsmedisin. Serien er initiert av Jahn M. Nesland.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Jarle Aarbakke

Farmakologisk avdeling
Institutt for medisinsk biologi
rektor@adm.uit.no

Knut Rasmussen

Medisinsk avdeling
Institutt for klinisk medisin
Det medisinske fakultet
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

En av legenes første plikter er å oppdra massene til ikke å ta medisiner

William Osler

Den farmasøytiske industri har hatt en betydelig fremgang de siste 30 år, og nye farmaka finner stadig veien til markedet. Industrien er blant de sikreste børsvinnere, samtidig som utgiftene til farmaka stiger raskere enn øvrige helseutgifter. I motsetning til diagnostiske metoder, tekniske metoder, implantater og kirurgi foregår godkjenning og kontroll av medikamenter i Norge etter klare regler og klare styringsmekanismer. Man

skulle tro at disse mekanismer var tilstrekkelig for å sikre at utviklingen av farmakoterapi i Norge skjer på pasientenes og samfunnets premisser. Med to forskjellige innsynsvinkler i prosessen gjennom mange år mener vi å ha observert at dette ikke alltid er tilfellet. Vi stiller her spørsmålet om hvorfor noen av de mange molekyler som lanseres på forskningsbeddingen, slipper gjennom prosessen, og andre ikke. For å besvare spørsmålet vil vi følge medikamentene fra laboratoriebenken til allmennmedisinen og til eventuell avregistrering.

Farmakologisk grunnforskning

En økende forståelse av det genetiske og molekylære grunnlag for sykdom og helse har gitt en betydelig økning i kunnskapen om legemiddeleffekter, legemiddelkinetikk og variabilitet i legemiddelrespons. Det molekylære grunnlag for helse og sykdom er i stigende grad kjent og gir muligheter for utvikling av skreddersydde legemidler (1). Vi har fått nye teknikker for tidlig identifikasjon av interessante substanser ved hjelp av kombinatorisk kjemi og teknikker for screening av reseptorer. Antall nye og lovende kjemiske substanser som lanseres fra laboratoriene, øker, så også problemet med å velge ut de riktige molekylene for videre biologiske forsøk.

Allerede på dette nivået ligger det markedsanalyser bak hvilke molekyler som bringes videre i prosessen. Molekyler som kan virke på Vestens sivilisasjonssykdommer har store sjanser, ikke minst fordi lederne av de verdensledende farmasøytiske firmaer stadig oftere er økonomer og ikke forskere.

Humane farmakologiske forsøk

Den humane forsøksperiode strekker seg fra fase 1 der de nye molekyler med forsiktighet gis til frivillige forsøkspersoner, til de store kontrollerte kliniske forsøk. Hvert trinn i denne prosessen har sine metodologiske og etiske problemer. Et av de store etiske problemer er når studier skal stoppes (2). Hvor stor sikkerhetsmargin skal det legges inn for behandlingsgruppe og for kontrollgruppe og i hvilken grad kan man ta hensyn til ettertidens pasienter i regnskapet? Erkennelser fra mange kontrollkomiteer (data safety and monitoring boards) om disse forhold har gradvis begynt å nedfelle seg (3). Til tross for dette ser Europas ledende eksperter på kontrollerte forsøk meget pessimistisk på hvordan styringen av disse utvikler seg (4).



Hovedbudskap

- Nye legemidler godkjennes ofte for raskt
- Det er i dag intet tak for refusjon av legemidler på blå resept
- Terapeutiske «moter» kommer og går uavhengig av dokumentasjon
- Prosesser for tilbaketrekking av legemidler er ikke alltid rasjonell

Et annet vesentlig spørsmål knyttet til de store kontrollerte studier er hvilken relevans de har for hverdagspasienten. Pasienter i de kliniske undersøkelser er ofte altfor «perfekte» i forhold til den egentlige målgruppen for legemidlene. Den egentlige pasient er yngre eller eldre, av motsatt kjønn og har betydelig komorbiditet. Polyfarmasi er ofte ekskludert fra de studier som ligger til grunn for godkjenning av medikamenter.

En ny tendens i design av store kontrollerte forsøk er en «kamouflasjeteknikk» der man i et kombinert endepunkt adderer det mest alvorlige, død, og et meget hyppigere og uskyldigere, for eksempel ny sykehusinnleggelse. Det ser da meget imponerende ut at man har fått effekt på et slikt endepunkt, inn-til man oppdager at hele effekten ligger på hospitaliseringer.

Det er også grunn til å peke på de etiske problemer knyttet til valg av østeuropeiske land og u-land for utprøving av nye medikamenter.

Forskningsevaluering og godkjenning

På et eller annet stadium konkluderer forskere og firmaer med at dokumentasjonen av medikamentet er tilstrekkelig. Av og til foreligger det en publiseringsskjevhet (publication bias) av typen timolol-studien, ISIS-studien eller 4S-studien. Disse gav alene en nesten tilstrekkelig dokumentasjon for godkjenning og markedsføring. Som regel er veien til en anerkjent dokumentasjon betydelig lengre og består av flere studier som må legges sammen, ofte i metaanalyser. Godkjenningsinstansene vil da ha problemer knyttet til spørsmålet om hvor mange negative studier som er startet, men ikke fullført eller ikke publisert.

I prinsippet burde enhver dokumentasjon

av et helsetiltaks effekt etterfølges av en kostnad-nytte-analyse med en prioriteringsetisk vurdering før endelig godkjenning kunne skje. Denne prosessen er i Norge, som i andre land, ofte haltende og blir ofte kortsluttet av markedsmekanismer. Merkelig nok ser det ut som om kostnad-nytte-analyser har en mindre sentral plass når det gjelder godkjenning av medikamenter enn når det gjelder godkjenning av annen teknologi. Det kan anes betydelige holdningsforskjeller mellom Senter for medisinsk metodeutvikling og Statens legemiddelverk i synet på nye gjennombrudd.

For å bedre tilgjengelighet og gjennom-siktighet av rapportene fra kontrollerte forsøk for myndigheter og lesere er det nylig tatt prisverdige initiativ for å oppnå standardisering av disse (5).

Hvor raskt et nytt legemiddel skal godkjennes, har både økonomiske, medisinske og etiske sider. Presset fra aksjonærene i den farmasøytiske industri er betydelig, og det haster for firmaene å få brukt patentrettighetsperioden til å tjene inn pengene de har brukt på forskning. Lobbypress på myndighetene og Legemiddelverket er betydelig for å få raskere og mer «effektiv» godkjenning av farmaka. Samtidig er det stadig større ubalanse mellom industriens egen kompetanse når det gjelder legemidler og den industriavhengige kompetanse. Pasientorganisasjoner kan også presse på for å få raskere godkjenning av legemidler. Et kjent eksempel er hvordan HIV-positives organisasjoner i USA i en periode presset på for å få nye medikamenter på markedet. Etter hvert så man økende mengder bivirkninger og bad om større forsiktighet.

Avveiningen mellom for tidlig og for sen godkjenning vil alltid være vanskelig. Risiko for ukjente bivirkninger må veies mot nytte. Sykdommens alvorlighetsgrad og tilgjengelig alternativ behandling er viktige momenter som inngår i vurderingen.

Etter vårt syn tyder det meste på at godkjenning av nye medikamenter i dag ofte skjer i raskeste laget. Særlig kan bivirkninger og interaksjonspotensialet for nye farmaka være utilstrekkelig utredet i det øyeblikk de slippes på markedet.

Markedsføring

Forholdet mellom legemiddelindustrien, legestanden og samfunnet diskuteres for tiden. Vi er enig i at relasjonen har mange betenkelige sider. Forskere kan i begeistring over gode resultater glemme kravet om objektivitet i formidling og kaste seg inn sammen med firmaet i markedsføringen (6). Noen medikamenter blir lansert på TV uten at det foreligger adekvate kontrollerte forsøk. Mens markedsføringsveien tidligere gikk via universitetsklinikkene og sykehusene, ser vi nå en markedsføring direkte rettet mot allmennmedisinerne som derved blir de første til å prøve ut nye farmaka og behandlingsprinsipper. De store miljøers observasjonsmuligheter og åpenhet kan derved gå tapt.

Nøkkelen i markedsføring av medikamenter i Norge er godkjenning for blåresept. Her burde gode kostnad-nytte-analyser være obligatoriske. Det vi har sett er imidlertid eksempler på lobbyisme via firmainiterte pasientinteresseorganisasjoner mot Stortingets sosialkomité. Med den begrensede kontroll av enkeltresepter som finnes, er blåreseptordningen i praksis en åpning for et ukontrollert forbruk av det aktuelle medikament. Mens andre metoder må bygges gradvis opp i en kamp om knappe rammer, er det intet tak på refusjonen av godkjente blåreseptmedikamenter. Dette gir en prioriteringsetisk skjevhet og er kanskje hovedårsaken til den voldsomme vekst i medikamentforbruket i Norge.

Den farmasøytiske industris rolle i legers videre- og etterutdanning er en sentral del av markedsføringen. I et innlegg i JAMA het det nylig at «continued medical education is now so closely linked with the marketing of pharmaceuticals that its integrity and credibility are being questioned» (7). Vi vet alle at det ikke finnes noen gratis lunsj: Problemet er bare: Hvor ville norsk medisin vært i dag uten firmasponset videre- og etterutdanning? Sannsynligvis er det riktig å opprettholde et firmasponset system og et «objektivt» parallelt system i Legeforeningen og universitetenes regi. Diskusjonen om omkostningene ved den sponsede lunsj må holdes levende.

Gjennomslag

Farmakologiens historie inneholder en rekke eksempler på medikamenter som kommer og medikamenter som går. I stor grad skyldes dette ny dokumentasjon av positiv eller negativ karakter og vårt ønske om å velge det beste for den enkelte pasient. Dessverre er det mange eksempler på at vi i tillegg påvirkes av en rekke andre forhold, som for eksempel biologiske og andre fordommer, markedsføring og økonomi. Terapeutiske moter kommer og går uten egentlige forandringer i dokumentasjonsgrunnlaget. Er nye og mindre dokumenterte medikamenter automatisk bedre enn gamle og vel-dokumenterte? Legene foretrekker medikamenter som lanseres av kjente personer og som virker på kjente biologiske mekanismer. Hvorfor tok det 30 år å forstå at bruk av lidokain ikke var en rasjonell behandling av pasienter med akutt hjerteinfarkt, samtidig som det tok 30 år å forstå at fibrinolyse var hensiktsmessig (8)?

Til slutt er det i Norge oftest allmennmedisineren som i samråd med den enkelte pasient, bestemmer hvilke medikamenter som skal brukes. Dette peker på vårt ansvar for å utdanne begge parter slik at de sammen kan treffe det beste valg. Vi må ruste dem til å motstå press fra de medisinske motebølger og utenomfaglige instanser. Kanskje bør vi i større grad fraråde pasienter å bruke legemidler som ikke har vært i bruk i flere år?

Parallelt med salgskurvene øker polyfar-

masien og derved medikamentinteraksjonene hos norske pasienter. Mye tyder på at alvorlige bivirkninger er langt hyppigere enn vi tror (9). Problemet må møtes med utdanning og offentlig kontroll, men kanskje først og fremst med en mer nøktern grunnholdning til farmakoterapi hos norske leger.

Tilbaketrekning

Medikamenter har sine perioder for vekst og fall. Noen hederskronede medikamenter med kjente bivirkninger trekkes etter en årrekke langsomt og nesten umerkelig tilbake, som for eksempel kinidin, lidokain og fenylbutason. Tilbaketrekningsprosessen er heller ikke alltid helt rasjonell. Av og til trekkes medikamenter tilbake etter store skandaler, som for eksempel thalidomid, mens andre skandaler, som i tilfellet flekainid (10), ikke fører til tilbaketrekning. Når aksepteres bivirkninger og når aksepteres de ikke? Warfarin topper hvert eneste år Dagblad-statistikken over «farlige» medikamenter, men ingen drømmer om å trekke det tilbake. Også i denne fase kan det se ut som vi utviser flokkmentalitet.

Mest betenkelig er det når fullt brukbare og kanskje billige medikamenter trekkes tilbake fra markedet på grunn av manglende profitt.

Konklusjon

Medikamentenes vei fra laboratoriet til hverdagsmedisinen er lang og komplisert. Etter vårt syn er de systemer som er etablert for å ivareta denne prosessen på vegne av pasienten og samfunnet stort sett hensiktsmessige. I denne artikkelen har vi lagt vekt på de viktigste fallgruver. Vi tror at erkjennelsen av at systemet ofte er mindre rasjonelt enn vi liker å tenke, kan åpne for forbedringer i alle faser.

Litteratur

1. Mader T. Sweet medicines. *Scientific American* 2002; 287: 24–31.
2. Pocock SJ. When to stop a clinical trial. *BMJ* 1992; 305: 235–9.
3. Pocock S, Furberg CD. Procedures of data and safety monitoring committees. *Am Heart J* 2001; 141: 289–94.
4. De Mets DL, Pocock SJ, Julian DG. The agonizing negative trend in monitoring of clinical trials. *Lancet* 1999; 354: 1983–8.
5. Moker D, Schulz KF, Altman D for the Consort group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987–91.
6. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are elective COX2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324: 1287–8.
7. Relman AS. Separating continuing medical education from pharmaceutical marketing. *JAMA* 2001; 285: 2009–12.
8. Julian DG. The evolution of the coronary care unit. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 621–4.
9. Buajordet I, Ebbesen J, Eriksen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001; 250: 327–41.
10. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–12.