



Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforeningen.no
Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Dosering av protonpumpehemmere

Gastroøsofageal reflukssykdom er en meget vanlig tilstand. Den behandles best med såkalte protonpumpehemmere, som effektivt hemmer H⁺/K⁺-ATPase i ventrikkelens parietalceller. Medikamentgruppen protonpumpehemmere har i flere år vært blant de mest solgte medikamenter på verdensbasis. Odd Brørs omtaler i Tidsskriftet nr. 18/2006 aspekter rundt dosering av protonpumpehemmere (1). Artikkelen har alvorlige mangler.

Artikkelen angir fire hovedbudskap. Det første er i og for seg greit. Det andre budskapet er at «for sterk hemning av syresekresjon øker risikoen for kreft i oesophagus og ventrikkel» (1). Det foreligger ingen dokumentasjon hos menneske for at for sterk hemning av syresekresjon øker risikoen for kreft i oesophagus. Når det gjelder kreft i ventrikkelen, er det hos rotter vist at vedvarende hypergastrinemi kan føre til karsinoid i ventrikkelen, men det er aldri vist at dette har ført til dysplasi eller invasivt karsinoid hos mennesker. Dette budskapet savner derfor etter vår mening dokumentasjon både i artikkelen og i litteraturen for øvrig. Hvis Brørs har slik dokumentasjon, bør den snarest komme det medisinske miljø til gode.

Det tredje hovedbudskapet er at «bruk av protonpumpehemmere for å redusere syresekresjon bør skje ved individuell dose-tilpasning basert på effekt på pH i mageinnhold eller kromogranin A i blod». Disse utsagn ligger svært langt fra klinisk praksis. Doseringen bør skje ut fra klinisk respons på symptomer. Monitoreringen av intragastrisk pH krever spesielle pH-sonder, og oss bekjent finnes ingen studier om reflukssykdom som underbygger forfatterens syn når det gjelder dosetilpasning basert på bestemmelse av kromogranin A.

Det siste hovedbudskapet er at «genotyping av CYP2C19 kan grovt forutsi dosebehovet av protonpumpehemmere hos raske, intermediære og langsomme omsettere». At CYP2C19-polymorfisme kan influere på den syresekresjonshemmende effekt av protonpumpehemmere, er riktignok vist i korttidsstudier, men oss bekjent er det ikke noen studier som har vist at genotyping har hatt betydning for dosering ved reflukssykdom. Hvorvidt en slik praksis er kostnadseffektiv, er heller ikke problematisert.

Brørs angir videre en anbefaling om at

pasienter med milde symptomer, refluks uten øsofagitt eller mild øsofagitt først bør prøve H₂-blokker. Dette er også et forlatt syn som verken deles av Kunnskapssenteret (2) eller som gjenspeiles i de foreslåtte reglene for refusjon for medikamenter ved reflukssykdom.

Artikkelen er ikke bare ubalansert, det må også vurderes om den ivaretar et nødvendig krav til varsomhet. Vi får en rekke henvendelser fra pasienter hver gang det hevdes i mediene at protonpumpehemmere fører til kreft.

**Knut E.A. Lundin
Kjell Kett**

Medisinsk avdeling
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Litteratur

1. Brørs O. Dosering av protonpumpehemmere. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2397–9.
2. Vurdering av forskjeller i effekt av legemidler til behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS). Oslo: Kunnskapssenteret, 2006.

O. Brørs svarer:

Knut Lundin & Kjell Kett griper fatt i teksten i hovedbudskapsruten, som er en sterkt forenklet fremstilling. Jeg må gi dem rett i at formuleringen om økt kreftrisiko i oesophagus er uheldig. Det fremgår i selve artikkelteksten at det har vært reist *mistanke om økt risiko for kreft i oesophagus*, men dette er ikke tilstrekkelig dokumentert. Når det gjelder ventrikkelkreft, anser jeg det verken for bevist eller motbevist at protonpumpehemmere gir kreft hos menneske. Når protonpumpehemmere kan gi kreft hos rotter, som er en av de dyreartene som brukes i preklinisk toksikologisk testing, og virkningen er assosiert med hypergastrinemi, er det etter min mening meget god grunn til å være forsiktig med *unødvendig høye* doser av protonpumpehemmere, fordi dette øker gastrinnivået. Hvis det er tilstrekkelig effekt av H₂-antagonister, er dette et aktuelt terapialternativ.

Lundin & Kett hevder videre at protonpumpehemmere doseres etter effekt. Det er strålende hvis de gjør dette, men jeg tror relativt få leger driver med systematisk uttesting av protonpumpehemmere (eller andre medikamenter for den saks skyld) for å se om lavere dose enn den anbefalte standarddose er tilstrekkelig. Det er ennå altfor liten forståelse av at dosebehovet ved medikamentell behandling er individuelt. Kunnskapssenterets gjennomgang av dokumen-

tasjon (1) er en analyse av utprøvinger med preparatsammenlikninger og ikke undersøkelser av optimal dosering til enkeltpasienter, noe som er hovedfokus i min artikkel.

Genotypebestemmelse av CYP2C19 er ikke veldig dyrt, spesielt hvis man tar i betraktning at kostnadene til medikamentell langtidsbehandling kan reduseres hos en betydelig andel av pasientene. Bruk av unødvendig høye doser øker kostnadene i tillegg til at de biologiske effektene er uklare.

Det hevdes at mer varsomhet er på sin plass for ikke å skremme pasientene. Den tvil som angår sikkerhet av protonpumpehemmere, særlig i høyere dose enn nødvendig, bør ikke skjules for pasientene.

Odd Brørs

Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Vurdering av forskjeller i effekt av legemidler til behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS). Oslo: Kunnskapssenteret, 2006.

Generika – udokumentert virkning?

I Tidsskriftet nr. 19/2006 stiller Roar Dyrkorn seg helt uforstående til at noen krever å få se den vitenskapelige dokumentasjonen som viser effekten av generika, i dette tilfellet Fosamax versus annet alendronatpreparat (1).

Noen av oss mener det er selvsagt at slik informasjon skal være offentlig tilgjengelig så snart myndighetene har fattet en beslutning basert på premissene. At jurister finner en slik hemmeligholdelse velbegrunnet, må være et uttrykk for en juridisk villfarelse som de lovgivende myndigheter må rydde opp i. Det er å håpe at Sivilombudsmannen ikke vil uttrykke tvil om det.

Dyrkorn bør la helsepolitiske og økonomiske insinuasjoner ligge, inkludert uklare og irrelevante insinuasjoner mot en «nestor» og verbalt skuespill som «mener Falch at virkningen av to identiske molekyler er avhengig av hvem som produserer dem?». Dyrkorn bør heller etterstrebe en korrekt fremstilling av de vitenskapelige forhold. Det er vitenskapelig ukorrekt å påstå at «ekvivalens» i denne sammenhengen er *likhet* mellom medikamenter, slik Dyrkorn uttrykker seg: «inntak av samme mengde skal føre til like plasmaverdier, like

nivåer på virkestedet...» (1). Det er ikke likhet som er grunnlaget for å godkjenne generiske produkter. Godkjenningen baserer seg på at *avviket* med en viss statistisk sannsynlighet ligger innenfor visse grenser. Det foreligger ingen vitenskapelige metoder som kan vise likhet, av den enkle grunn at likhet aldri kan vises å foreligge. Godkjenningen av generiske produkter baserer seg på påvisning av et avvik mindre enn 25 % fra originalproduktet med $p < 0,05$. For meg, som ikke-farmakolog, fremstår dette som en enorm forskjell. Hvis pasienter får utlevert snart det ene og snart det andre generiske produktet, vil jo det i verste fall kunne gi en halvering eller dobling fra kvartal til kvartal. Dette er bekymringsfullt når man kjenner de relativt snevre grenser for optimal effekt av bisfosfonater. At de metoder som anvendes i vurdering av generika langt fra er fullkomne, er dokumentert ved at generika som epilepsipasienter har fått utlevert, ga tilbakefall. Vi tror ganske enkelt ikke på noen ufeilbarlighet i farmakologien og «fagmiljøer i en rekke andre europeiske land» og heller ikke på at de fagpersoner som er satt til å ivareta helseøkonomiske interesser, er uhildet.

Et annet poeng er at hvis man samarbeider med de miljøer i Norge som har detaljert kunnskap om forebygging av osteoporose, kan det tilrettelegges en enkel og billig vurdering av de generiske produkter som de aktuelle fagmiljøer vil betrakte som troverdige.

Arne Høiseith

Sentrum Røntgeninstitutt
Oslo

Litteratur

1. Dyrkorn R. Generika – udokumentert virkning? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2548.

R. Dyrkorn svarer:

Arne Høiseith kommenterer mitt innlegg med at jeg skulle stille meg helt uforstående til at noen krever å få se den vitenskapelige dokumentasjonen som viser effekten av generika, i dette tilfellet Fosamax (alendronat) versus annet alendronatpreparat.

Undertegnede synes, liksom Jan Falch og Høiseith, at studiene av biotilgjengelighet og bioekvivalens burde være offentlig tilgjengelig, og at det er viktig å tilstrebe full åpenhet om alle medisinske studier som skal ligge til grunn for behandlingsanbefalinger. Dette synet deler ikke Statens legemiddelverk, og det får de stå for, men det fratar jo ikke generiske produkter deres virkning.

Bioekvivalensstudier evaluerer både det originale og det generiske preparat i en og samme studie. Man sammenlikner altså to fordelinger, originalen og kopien, som hver har et gjennomsnitt og en spredning. Når gjennomsnittene og spredningen viser stor grad av sammenfall, regnes de to formu-

ringene som ekvivalente. EMEA har – med noen unntak – fastsatt at bioekvivalenskravet er oppfylt når ratio mellom de to formuleringenes areal under tid-konsentrasjonskurven med 90 % konfidensintervall faller mellom 0,8 og 1,25 (1).

Det finnes – i motsetning til hva som antydes i Høiseiths innlegg – ikke dokumentasjon for at variabilitet i innhold av virkestoff i bioekvivalente produkter kan medføre helserisikoer for brukere av generika. At Høiseith ikke tror på «farmakologiens ufeilbarlighet» er jo som det burde være. Meg bekjent er det ingen del av medisinen som er ufeilbarlig. Mitt hovedpoeng er, om det skulle være unngått, at bruk av bioekvivalente generika neppe kan kalles å gamble med folks helse, slik som enkelte synes å hevde.

Roar Dyrkorn

St. Olavs Hospital

Litteratur

1. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf (10.10.2006).

Kolera og vaksine

I Tidsskrift nr. 16/2006 gir Gisle Schmidt i sin artikkel Da koleraen kom til Pibor (1) en leseverdige og livlig øyenvitneskildring av et kolerautbrudd. En ting må dog korrigeres. Schmidt påstår nemlig at «Det finnes heller ingen effektive vaksiner, men Ducoral (drikkbare vaksiner) ser ut til å ha en viss beskyttende effekt» (1).

Ingen bakterielle vaksiner gir 100 % beskyttelse, men Dukoral har i prøvinger i Bangladesh (2, 3) og Peru (4) vist en beskyttelseseffekt på omkring 85 % det første halvåret etter vaksinasjon. Ved et demonstrasjonsprosjekt i Beira, Mosambik i 2003/04, et samarbeid mellom WHO, Leger Uten Grenser, International Vaccine Institute (IVI), helsedirektoratet i Mosambik og SBL Vaccin AB, ga Dukoral en beskyttelseseffekt på 84 % – i en befolkning der man regner med at en firedel er hivsmittet (5). Også blant sudanske flyktninger i Uganda er fremgangsrike vaksinasjonskampanjer blitt gjennomført (6, 7). Dukoral har derfor en beskyttelseseffekt på nivå med eller over det som fås ved for eksempel tyfooid- og pertussisvaksiner.

Per Arne Parment

SBL Vaccin
Stockholm

Litteratur

1. Schmidt G. Da koleraen kom til Pibor. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2148–50.
2. Clemens JD, Sack JR, Harris J et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh. Lancet 1986; 2: 124–7.
3. Van Loon FP, Clemens JD, Chakraborty J et al. Field trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh results from 5 years of follow-up. Vaccine 1996; 14: 162–6.

4. Sanchez JL, Vasques B, Begue RE et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. Lancet 1994; 344: 1273–6.
5. Lucas ME, Deen JL, von Seidlein L et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mosambik. N Engl J Med 2005; 352: 757–67.
6. Legros D, Paquet C, Perea W et al. Mass vaccination with a two-dose oral cholera vaccine in a refugee camp. Bull World Health Org 1999; 77: 837–42.
7. Dorlencourt F, Legros D, Paquet C et al. Effectiveness of mass vaccination with WC/rBS cholera vaccine during an epidemic in Adjumani district, Uganda. Bull World Health Organ 1999; 77: 949–50.

Muskulær anspenhet i beina – et underkjent problem

Jeg er privatpraktiserende fysioterapeut som arbeider med psykomotorisk fysioterapi. Med denne behandlingsmetoden undersøkes hele kroppen mht. muskulær anspenhet og bundet pust. Pasientene er henvist fra leger, ofte pga. plager relatert til nakken og skuldrene. Ved generell palpasjon av muskulaturen finner jeg som oftest at anspenheten er minst like stor i beina som i den øvre del av kroppen. Pasientene er dessuten stive i beina og må gjerne sette seg for å få av og på bukser. Noen når nesten ikke ned til føttene for å ta av seg skoene. Ved nærmere undersøkelse av bevegeligheten i hoftene har de betydelig nedsatt bevegelighet. Denne stivheten skyldes i disse tilfeller ikke artrose i hofteledd eller knær. Når jeg forklarer og opplyser om anspenhet i beina, blir de fleste forundret. Dette hadde verken de eller legen tenkt på.

Når jeg spør om de har plager fra beina, nevner mange kramper i legger og fotsåler. Mange opplever å bli ekstra tungpusten når de går i trapper, bakker eller ulendt terreng. Noen stivner altfor raskt i beina når de er ute og går og har problemer med å holde tritt med andre når de går i følge. Likevel har de tenkt at dette er plager som muligens skyldes at de er blitt eldre, eller at de er i dårlig fysisk form. De har ikke trodd at det var mulig å få hjelp for dette. Flere leger har også sagt at de må trene mer. Mange har også prøvd å trene mer uten at dette har hjulpet. I løpet av undersøkelsen informerer jeg om at problemene med beina også kan skyldes muskulær anspenhet. Min erfaring er at omfanget av plager stemmer overens med graden av muskulær anspenhet.

Pasienten blir så forsøkt behandlet med massasje og øvelser. Ved omfattende muskulær anspenhet i hele kroppen behandles alt, selv om pasienten har mest plager fra nakke og skuldre. Hvor raskt en eventuell bedring kan skje, er avhengig av hvor lenge og hvor fastlåst de muskulære spenninger er. Ved vellykket behandling der anspenheten avtar generelt i kroppen, ikke minst i beina, merker pasienten ofte bedring både i pusten og i beina. Undersøkelse viser at