

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.

Glukosamin og interessekonflikter

I Tidsskriftet nr. 16/2007 hævder Roland og medarbejdere at dokumentationen af peroralt glukosamins virkning på artrose bør afvises, fordi effekten hovedsageligt er dokumenteret ved producentfinansierede studier (1). Men for det første, er denne ensidige fokusering på industri-bias yderst uheldig, fordi den kan medføre at nogle af de største og nyeste velkontrollerede undersøgelser enten bliver negligeret (2) eller som det er tilfældet i kronikken af Roland og medarbejdere, slet ikke omtalt. For det andet, er der andre gode grunde til at producentfinansierede studier af glukosamin ofte er mere positive end uafhængige studier (3).

Sagen omkring sammenligning af de forskellige undersøgelser af glukosamin er kompleks (4), hvilket ofte fører til forvirring omkring vurderingen af den foreliggende evidens. Eksempelvis kan resultater afhænge af, om man har brugt præparater der er udviklet og godkendt som lægemiddel (EU) eller som kosttilskud (USA) og dermed produceret uden samme kvalitetskontrol (3, 4). Og det er netop på lægemiddelpræparater at der er påvist en effekt.

Man bør også notere sig, at når producenter støtter et studie, er det oftest fordi, at der allerede i forvejen er undersøgelser der indikerer den eller de virkninger, man er interesseret i og dette er i høj grad med til at forklare den positive tendens (5).

Endvidere har alle forskere forskellige økonomiske, faglige eller personlige interesser der går ud over det rent forskningsmæssige. Derved adskiller uafhængige forskere sig ikke fra andre der udfører producentfinansierede studier. Man bør derfor fokusere på en sammenholdelse af studiers konklusioner, data og metodisk elimination af bias, i stedet for at afvise dem alene på baggrund af mulige interessekonflikter. For læsere der ønsker en mere afbalanceret diskussion, kan metaanalysen af Vlad og medarbejdere (2) og Reginsters kommentarer (3) i samme nummer af *Arthritis and Rheumatism* anbefales.

Peter Storm-Henningsen
Forskningsafdelingen
Pharma Nord ApS
Vejle
Danmark

Litteratur

1. Roland PH, Bjordal JM, Klovning A et al. Glukosamin – den store sukkerpillebløffen. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2121–2.
2. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE et al. Glukosamin for pain in osteoarthritis. Why do trial results differ? Arthritis Rheum 2007; 56: 2267–77.
3. Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. Arthritis Rheum 2007; 56: 2105–10.
4. Altman RD, Abramson S, Bruyere O et al. Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14: 963–6.
5. Palmer RH. Results of clinical trials sponsored by for-profit vs nonprofit entities. JAMA 2003; 290: 3070.

P.-D.H. Roland og medarbejdere svarer:

Vi stiller oss bak Peter Storm-Henningsens anbefaling av Vlad og medarbejders analyse av de placebokontrollerte, randomiserte kliniske forsøkene med glukosamin ved artrose (1). Forfatterne viser at det er forskjeller mellom resultatene fra dem med økonomiske interessekonflikter i glukosaminfeltet (som gjennomgående finner at midlet har effekt) og fra dem uten slike interessekonflikter (som ikke påviser klinisk relevante effekter). De industrifinansierte studiene oppviser en heterogenitet som ikke kan forklares ut fra tilfældighetenes spill – her er det altså «ugler i mosen».

At vi ikke refererte til studien av Vlad og medarbejdere (1), skyldes det enkle faktum at vi sendte inn vårt manus til kronikken (2) i februar 2007, mens artikkelen til Vlad og medarbejdere (1) ble publisert i juli 2007. Kommentarene fra Reginster (3) og fra Altman og medarbejdere (4) tilfører lite nytt. Påstanden om at vi avviser studier «alene på baggrund af mulige interessekonflikter» er direkte gal. I vår kronikk omtalte vi bl.a. flere studier fra industriaktører (2). Storm-Henningsens innlegg viser på en fortreffelig måte hvordan det ofte går når de som lever av å selge et produkt, selv skal vurdere dets vitenskapelige dokumentasjon. Vi er ellers enig med Storm-Henningsen i at man bør «fokusere på en sammenholdelse af studiers konklusioner». Da må man også forholde seg til det faktum at de metaanalysene som foreligger, entydig viser at glukosamin ikke har effekt.

Pål-Didrik Hoff Roland
RELIS Midt-Norge
Jan Magnus Bjordal
Atle Klovning
Lars Slørdal

Litteratur

1. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE et al. Glukosamin for pain in osteoarthritis. Why do trial results differ? Arthritis Rheum 2007; 56: 2267–77.
2. Roland PH, Bjordal JM, Klovning A et al. Glukosamin – den store sukkerpillebløffen. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2121–2.
3. Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. Arthritis Rheum 2007; 56: 2105–10.
4. Altman RD, Abramson S, Bruyere O et al. Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14: 963–6.

Antidiabetikum med økt risiko for karsykdom

På bakgrunn av en svært omdiskutert metaanalyse (1) anbefaler Kristian F. Hanssen at «ingen pasienter i Norge bør begynne med glitazoner, og de som bruker slike midler, bør skifte til annen antidiabetisk behandling» (2).

Hanssens konklusjoner går langt utover tilgjengelige data. Å ta medisinene fra velbehandlede pasienter innebærer en risiko og bør ikke gjøres uten god dokumentasjon.

Rådgivningskomiteen i Food and Drug Administration (FDA) konkluderte 31. juli i år med at metaanalyser tyder på en viss risiko for iskemiske hendelser med rosiglitazon, men anbefalte at medisinen fortsatt bør være på markedet. Den fant det ikke bevist at risikoen for iskemisk hjertesykdom var økt når behandlingsregimer med rosiglitazon ble sammenliknet med kontrollregimer med metformin eller sulfonylurea (3).

I ADOPT, en dobbeltblindet, randomisert studie over fem år viste man bl.a. at risiko for iskemisk hjertesykdom med rosiglitazon (2,14 hendelser/100 pasientår) var sammenliknbar med metformin (2,26 hendelser/100 pasientår) og glibenklamid (1,93 hendelser/100 pasientår) (4).

Rosiglitazon ga dessuten en relativ risikoreduksjon for monoterapivikt på 63 % i forhold til glibenklamid og 32 % i forhold til metformin.

Andre datakilder viser at den kardiovaskulære sikkerhetsprofilen til rosiglitazon er sammenliknbar med andre perorale antidiabetika, når man ser bort fra hjertesvikt (3, 5). Det er økt forekomst av hjertesvikt hos pasienter som bruker glitazoner, men en metaanalyse tyder på at dette ikke gir økt risiko for kardiovaskulær død (6).

Pasientsikkerhet har høyeste prioritet i GlaxoSmithKline. Sikkerhet og effekt av

rosiglitazon er dokumentert gjennom det største forskningsprogram som er gjort på noe enkelt antidiabetisk legemiddel. 52 000 pasienter har vært inkludert i studier på rosiglitazon.

GlaxoSmithKline har full tillit til rosiglitazons sikkerhetsprofil når det blir brukt i henhold til preparatomtalen. Rosiglitazon er et viktig alternativ for leger som skal behandle en kronisk, progredierende og livstruende sykdom.

Erik Hjelvin
GlaxoSmithKline

Litteratur

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
2. Jacobsen G. Antidiabetikum med økt risiko for karsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2355.
3. FDA Briefing Document. Division of Metabolism and Endocrine Products and Office of Surveillance and Epidemiology. Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee July 30, 2007. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-background.pdf [23.10.2007].
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–43. Rettelse: *N Engl J Med* 2007; 356: 1387–8.
5. McAfee AT, Koro C, Landon J et al. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 711–25.
6. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129–36.

K.F. Hanssen svarer:

Det er ikke overraskende at en representant for et legemiddelfirma har en annen oppfatning av et legemiddel enn en som først og fremst skal ivareta pasientens interesse.

Mitt standpunkt er bygd på fem premisses:

- Rosiglitazon er ikke særlig effektivt til å senke HbA_{1c}
- Rosiglitazon er vist å kunne utløse hjertesvikt
- Rosiglitazon øker bruddforekomsten
- Rosiglitazon har ikke gunstig/ugunstig virkning på hjerte- og karsykdom
- Rosiglitazon er dyrt

Rosiglitazon ville aldri blitt registrert hvis disse forholdene hadde vært kjent på registreringstidspunktet.

ADOPT-undersøkelsen var ikke laget for å studere hjerte- og karsykdom. En ny og grundigere metaanalyse av rosiglitazon bekrefter økt hjerte- og karsykkelighet etter bruk av rosiglitazon (1).

Mye viktigere enn denne diskusjonen hvor man vektlegger enkeltundersøkelser ulikt, er debatten om fremtidig legemiddelutprøving hvor man bør ha harde endepunkter (død, hjerteinfarkt, nyreskade osv.)

istedenfor surrogatendepunkter som f.eks. HbA_{1c}. En slik utprøving ville etter all sannsynlighet avslørt rosiglitazons svakheter tidligere.

Jeg slutter meg til den ledende amerikanske diabetologen David Nathans ord i en lederartikkel i *New England Journal of Medicine* nylig: «Physicians may find it difficult to explain to patients why they are starting treatment with a potentially dangerous drug when other choices with longer and better safety records are available. (...) The jury may still be out with regard to the cardiotoxicity of rosiglitazone but when it comes to patient safety, first, do no harm should outweigh any presumption of innocence» (2).

Jeg tar med at jeg har vært med i en rådgivningsgruppe (advisory board) for GlaxoSmithKline, som markedsfører Avandia (rosiglitazon), og har laget en pasientbrosjyre for Eli Lilly, som markedsfører Actos (pioglitazon).

Kristian F. Hanssen
Endokrinologisk senter
Aker universitetssykehus

Litteratur

1. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189–95.
2. Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity: weighing the evidence. *N Engl J Med* 2007; 357: 64–6.

Bytte mellom legemidler – bioekvivalens ikke nødvendig?

Generiske legemidler (kopipreparater) åpner for rimeligere alternativer til originale legemidler. Apotekene kan nå under bestemte forutsetninger bytte forskrevet preparat med et billigere alternativ.

Bytteordningen forutsetter at alternativet er generisk likeverdig med det originale legemidlet. Likeverdighet tilsier samme kjemiske substans, mengde og farmasøytiske kvalitet. Farmasøytisk formulering av legemidlet (f.eks. en vanlig tablett) er avgjørende for effekten ved å påvirke hvor mye og hvor fort legemidlet tas opp (biotilgjengelighet). Preparater med samme mengde aktiv substans kan gi ulik terapeutisk effekt og sideeffekt hvis formuleringen ikke er tilnærmet lik. Statens legemiddelverk poengterte fra starten at generika og originale legemidler i bytteordningen er bioekvivalente, vist med biotilgjengelighetsstudier. Krav til bioekvivalens (innenfor 80 % og 125 % sammenliknet med det originale midlet) var fastsatt av EUs organ for legemidler (EMA). Dette har bidratt til at leger kan føle seg relativt sikre i en forskrivningssituasjon og at pasienten ikke opplever endret effekt ved bytte.

På sine hjemmesider beskrev Statens

legemiddelverk nevnte krav til legemidler på byttelisten under «Bytte mellom likeverdige legemidler». Våren 2006 introduserte Legemiddelverket i dette avsnittet – under samme overskrift og tilsynelatende uendret innhold – to nye setninger uten å kommentere endringene: «Dokumentasjon av bioekvivalens vil likevel ikke alltid være nødvendig for å kunne anse legemidler som medisinsk likeverdige. Statens legemiddelverk foretar en grundig faglig vurdering av alle legemidler som føres på byttelisten, og også legemidler som ikke er vist bioekvivalente kan etter en slik vurdering komme inn på listen» (1).

Legemiddelverket åpner her for at egne og Odelstingets forutsetninger om dokumentert bioekvivalens for bytte kan fravikes (2). Det er ikke presisert hvilke vurderinger som gjøres når legemidler anses *likeverdige i en byttesituasjon* når bioekvivalens ikke er dokumentert.

Det er på tide at Legemiddelverket informerer om de endrede krav til byttelisten og om hvordan likeverdigheten bedømmes i en byttesituasjon. Når endrede krav hittil ikke er nærmere kommentert, er det nærliggende å mistenke at vurderingen som foretas best kan betegnes som ikke-kvantitativ «synsing» om likeverdighet.

Uten sammenliknende kvantitativ bestemmelse av likeverdiget mellom to legemidler kan pasientene ved et bytte erfare endret effekt. Uten å klargjøre dette nærmere har Legemiddelverket nå ansvar for en bytteliste som etter dette vil omfatte legemiddelgrupper med og uten dokumentert bioekvivalens.

Legemiddelverket har ved å introdusere vesentlige endringer i krav til legemidler på byttelisten på en tilsørt måte sviktet sitt forvaltnings- og informasjonsansvar. Dette vil skape usikkerhet ved hele bytteordningen. I praksis må helsepersonell og pasienter nå bli delaktige i den usikkerhet ved bytteordningen som er skapt ved endrede krav. Det kan føre til at legen pga. usikkerheten oftere må reservere seg mot bytte.

Sten Jacobsen
Oslo

Litteratur

1. Statens legemiddelverk. www.legemiddelverket.no/upload/22297/Info%20til%20helsepersonell%20bytteliste%20-%20oppdatert%20april%202006.pdf [22.10.2007].
2. Ot.prp. nr. 16 (2002–03). Om lov om endringer i legemiddeloven og apotekloven. www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/20022003/Otprp-nr-16-2002-2003-.html?id=171074 [3.10.2007].

Legemiddelverket svarer:

Ordningen med likeverdig (generisk) bytte ble innført i 2001. Etter hvert som man har fått mer erfaring med ordningen, er den utvidet til å omfatte nye legemidler og legemiddelformer. Den samme utviklingen har