

melding for et residiv av blærekreft nylig så jeg i den elektroniske pasientjournalen fire tidligere sendte meldinger på samme krefttilfellet. En henvendelse til Kreftregisteret bekreftet min anelse om at melding ved residiv av blærekreft ikke er nødvendig. Man ser for seg et misbruk/unødvendig forbruk av legetimer, kanskje spesielt for urologer, siden kreft i blære og prostata ofte fordrer transurethrale inngrep ved residiv og for palliasjon. Hvor lenge har dette misbruket foregått og hvor stort er omfanget?

I 2005 var prevalensen for prostatakreft 21 588 og for kreft i ureter/blære/urethra 10 078 (1). Hvis hver av disse pasientene får et residiv som må opereres, og den (mal)praksis som her beskrives er allmenn i Norge, må det skrives ca. 31 500 unødvendige kreftmeldinger bare for disse to diagnosene. Det kan tilsvare seks urologstillinger årlig. I mitt tilfelle fant jeg en «residivmelding» datert i 2004. Det er grunn til å anta at dette har foregått i årevis.

Vi må gå ut ifra at Kreftregisteret ekskluderer residivmeldingene når de beregner insidenser (?). Hvorfor har man ikke for lenge siden gjort meg og mine kolleger oppmerksom på at meldinger ved residiv ikke kreves? Hvor mange skoer med ubrukelige skjema må fylles opp for noen våkner og sier: «Dette har vi ikke bruk for, dette arbeidet kan dere slippe!»

Børge Ytterstad

Universitetssykehuset Nord-Norge, Harstad

Litteratur

1. Cancer in Norway 2005. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence. www.kreftregisteret.no/ramme.htm?start.htm [29.11.2007].

Kreftregisteret svarer:

Kreftregisteret har en hoveddatabase fra 1953. Den skal inneholde data basert på kopi av aktuelle patologiremisser og klinisk meldingsskjema om blant annet stadium og behandling ved primærtidspunktet. Gjennom 20 år har Kreftregisteret hatt som høyeste prioritet å bygge opp behandlingskvalitetsregistre for hver kreftform med bl.a. særskilt egnede skjemaer ved residiv og progrediering av hver kreftsykdom. Vi er dessverre ikke kommet langt nok i denne prosessen. Men hva angår hoveddatabase, har Kreftregisteret aldri bedt om klinisk meldingsskjema utover primærdiagnosetidspunktet.

Når det er sendt én melding fra kliniker på et krefttilfelle, er dette tilstrekkelig. Det er bare ved ny primærtumor eller endring av diagnose det skal sendes ny melding. Det er kun patologilaboratoriene som sender kopi av histologirapport ved residiv og metastase. Laboratoriene holder selv oversikt over sin meldeplikt for alle krefttilfeller ved å påføre teksten «Meldt Kreftregisteret» på hver enkelt remisse hvor kreft eller forstadier til kreft er angitt. Det er den lokale IT-leverandøren og legene/sykehuset selv som

er ansvarlig for at «Meldt Kreftregisteret» utløser kaskaden. Denne teksten er ikke ment som en påminnelse til klinikerne. Residivmelding er altså et begrep som ikke eksisterer for klinikerne med hensyn til hoveddatabase.

Kreftregisteret antar at leverandører av journalsystemer enkelte steder ennå ikke har organisert systemet slik at det holder oversikt over tidligere utfylte meldinger. Systemet bør gi oversikt over hva som allerede er innsendt til Kreftregisteret. Hvis kreftsykdommen er rapportert tidligere, bør det være en opsjon for å kunne bekrefte dette og dermed ikke fylle ut nytt skjema. Beregning av insidens er selvsagt basert på krefttilfellene og ikke antall meldinger. Det er viktig at sykehusene og den enkelte lege kommuniserer med egen IT-leverandør for å forbedre rutineene. Regnestykket om antall kliniske residivmeldinger er meget langt fra realiteten og tyder på at Harstad har et svakt punkt i sin pasientjournallogistikk.

Froydis Langmark

Tom Børge Johannesen
Kreftregisteret

Vaksinasjonsstrategien for kikhoste bør revurderes

I 1997 startet et større utbrudd av kikhoste i Norge, særlig blant ungdom og voksne (1). Økningen sammenfalt med innføring av serologisk diagnostikk, som er betydelig mer sensitiv enn dyrking. Mer oppmerksomhet rundt sykdommen har nok også bidratt til at flere tilfeller er diagnostisert og innrapportert, men det er liten tvil om at vi nå har et reelt utbrudd av kikhoste med klassiske svingninger og epidemiotopper (2). I 2004 hadde Norge den høyeste forekomsten av kikhoste i Europa (1).

Norge har hatt en vaksinasjonsdekning på over 90 % (3). Vaksineeffekten mot kikhoste varer imidlertid kun i 6–10 år, og flest antall tilfeller forekommer nå i aldersgruppen 10–19 år (1). Norske helsemyndigheter har innført en boosterdose for norske sjuåringer fra 2006, delvis begrunnet i at barn angivelig skal være viktigst som smittespredere til uvaksinerte spedbarn (2). Det er holdepunkter for at denne antakelsen ikke stemmer. En fransk studie fant at aldersgjennomsnittet til smittekilden avhenger av vaksinasjonsdekningen (4). I Paris, med 91 % vaksinasjonsdekning, var gjennomsnittsalderen til smittekilden 23,3 år, mens den i Marseille, med 61 % vaksinasjonsdekning, var 7,4 år (4). I en tysk studie fra et område med svært lav vaksinasjonsdekning var barn smittekilden i flesteparten av tilfellene (4), mens foreldrene var den hyppigste smittekilden i nyere studier fra Storbritannia og USA (1, 5, 6).

Innføring av en boosterdose til norske

sjuåringer er et viktig tiltak for å hindre smitte til uvaksinerte spedbarn, men spørsmålet er om dette er tilstrekkelig. Med den gode vaksinasjonsdekningen i Norge er det grunn til å ta høyde for at også voksne, spesielt foreldre, kan være en viktig smittekilde. Faye-Lund og medarbeidere har nylig rapportert at mor og søsken var de hyppigste smitekilder til kikhoste blant 73 spedbarn ved Ullevål universitetssykehus (3).

I en del land har man innført en boosterdose til ungdom i vaksinasjonsprogrammet, og det diskuteres om også voksne bør revaksineres (1, 6). Også norske helsemyndigheter bør vurdere å innføre revaksinasjon blant ungdom og voksne (1). Norske helsemyndigheter bør vurdere å innføre revaksinasjon også blant ungdom og voksne.

Marius Trøseid

Martin Steinbakk

Akershus Universitetssykehus

Litteratur

1. Dudmann S, Trøseid M, Jonassen TØ et al. Kikhoste – et økende problem i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 305–8.
2. Nøkleby H. Kikhoste – gammel sykdom med ny aktualitet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 295.
3. Faye-Lund A, Syversen G, Wathne K-O. Kikhoste hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1938–40.
4. Grimpel E, Baron S, Levy-Bruhl D et al. Influence of vaccination coverage on pertussis transmission in France. *Lancet* 1999; 354: 1699–1700.
5. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann RN. Infant pertussis – who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 985–9.
6. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 293–9.

Bytte mellom legemidler – nok en gang

I Tidsskriftet nr. 22/2007 påpekte jeg at Statens legemiddelverk åpner for reduserte krav til likeverdighet ved bytte mellom legemidler (1). Når denne endringen har skjedd på tvers av politiske, juridiske, forvaltningsmessige og faglige forutsetninger, forventet jeg at Legemiddelverket hadde klarlagt forholdene rundt endringene og informasjonsvikten. I sitt tilsvare gir imidlertid ikke Madsen & Holmboe noen forklaring på hvorfor ikke helsepersonell ble informert om endrede krav i 2006 (2). De gir heller ingen troverdig avklaring på hva som nå skal legges til grunn når det ikke kreves bioekvivalens. Først henviser de til at bioekvivalensstudier ikke er nødvendige for perorale oppløsninger og intravenøse legemidler (det siste er jeg selvfølgelig enig i), dernest viser de til andre måter å vurdere byttbarhet på: «Det finnes legemidler der kunnskapen om opptaket i kroppen bare er basert på publisert litteratur (bibliografiske søknader), og det finnes legemidler der likeverdighet er påvist gjennom kliniske effektstudier» (2). Slike baserer seg neppe på sammenliknende undersøkelser av legemidlene, siden bioekvivalens ikke nevnes. Sammen-

liknende undersøkelser må kreves for å sikre en generisk likeverdighet (bioekvivalens) som gir pasient og lege tillit til at byttet ikke resulterer i endret virkningsprofil.

Forskning viser at farmasøytiske egenskaper, spesielt for tabletter og kapsler, er avgjørende for et legemiddels kvalitative og kvantitative virkningsprofil. Litteraturen har mange eksempler på at manglende bioekvivalens ved bytte kan ha uheldige og alvorlige konsekvenser. Krav om generisk likeverdighet og bioekvivalens var derfor en selvfølge da apotekloven kom og da Legemiddelverket etablerte og informerte om bytteordning for legemidler. Dette reflekteres også i odelstingsproposisjon nr. 16 (2002–2003) og har nok også vært avgjørende for legemiddelmyndighetene i Sverige og Danmark som har opprettholdt kravet om bioekvivalens ved bytte (4).

Madsen & Holmboe har ikke presentert argumenter som gjør at pasienter og leger kan ha tillit til at krav om bioekvivalens ikke er nødvendig for bytte mellom legemidler. Krav om bioekvivalens ved bytte bør gjeninnføres spesielt for tablett- og kapselformuleringer. Helsepersonell og forbrukere må forvente at legemidler uten dokumentert bioekvivalens fjernes fra byttesten.

Sten Jacobsen
Oslo

Litteratur

1. Jacobsen S. Bytte mellom legemidler – bioekvivalens ikke nødvendig? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2972.
2. Madsen S, Holmboe A-B. Bytte mellom legemidler – bioekvivalens ikke nødvendig? Tilsv. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2972–3.
3. Statens legemiddelverk. Bytte mellom likeverdige legemidler. www.legemiddelverket.no/upload/26939/Info%20til%20helsepersonell%20bytteliste%20-%20oppdatert%20april%202006.pdf [27.11.2007].
4. 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].

S. Madsen & A.-B. Holmboe svarer:

I vårt forrige innlegg (1) påpekte vi at Sten Jacobsen ikke refererte Legemiddelverkets retningslinjer (2) på en tilstrekkelig utfyllende måte. Det er slett ikke slik at vi har gått bort fra bioekvivalens som det bærende prinsipp for å påvise likeverdighet. På den annen side kan vi ikke være bundet av et formalistisk krav når det ikke er riktig. Jacobsen prøver å gjøre en stor sak ut av noe som nærmest er en liten parentes – et unntak som brukes i noen få tilfeller. Når det gjelder dette innlegget fra Jacobsen påpeker vi følgende:

Spørsmålet om bioekvivalens har nettopp vært et sentralt spørsmål i en rettssak. Et legemidelfirma saksøkte staten fordi deres legemiddel – et glukosaminpreparat – var tatt opp på byttesten. Et sentralt argument

var at det ikke var gjort bioekvivalensstudier. I lagmannsretten var Jacobsen sakkyndig vitne for legemidelfirmaet. Saken endte med at legemidelfirmaet tapte saken fullstendig. Dermed faller Jacobsens juridiske og formalistiske argumenter bort. Det er juridisk avklart at Legemiddelverkets forvaltning av byttesten er korrekt.

Det er ikke riktig at det stilles et ubetinget krav om bioekvivalensstudier i Sverige og Danmark. Retningslinjene i disse to landene er nærmest identiske med retningslinjene i Norge. Et bevis på dette er at de samme glukosaminpreparatene – uten bioekvivalensstudier – er tatt opp på byttesten både i Norge, Sverige og Danmark. Hvilket ble grundig belyst i rettssaken.

Ingen legemidler tas opp på byttesten uten at det er gjort en nøye vurdering. Først når vi er sikre på at legemidlene er medisinsk likeverdige, blir de satt på listen. Legemiddelverket kommer ikke til å endre sine retningslinjer slik Jacobsen foreslår. Det ville i det lange løp bety et tilbakeskritt for norske pasienter. Legemiddelverkets oppgave er å sørge for trygge og rimelige legemidler. Den oppgaven tar vi meget alvorlig.

Steinar Madsen
Aase-Britt Holmboe
Statens legemiddelverk

Litteratur

1. Madsen S, Holmboe A-B. Bytte mellom legemidler – bioekvivalens ikke nødvendig? Legemiddelverket svarer. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2972–3.
2. Statens legemiddelverk. Bytte mellom likeverdige legemidler. www.legemiddelverket.no/upload/26939/Info%20til%20helsepersonell%20bytteliste%20-%20oppdatert%20april%202006.pdf [3.12.2007].

Pasienter, patenter og profitt

Vi er overrasket over den tilsynelatende manglende forståelsen for sammenhengen mellom patentvern og innovasjon i Charlotte Haugs lederartikkel i Tidsskriftet nr. 22/2007 (1). Det er også bekymringsfullt at det settes spørsmålsteget ved nødvendigheten av dokumentasjon.

Alle legemidler som omsettes på ordinær måte i Norge, er godkjent av Statens legemiddelverk og har en såkalt markedsføringsstillatelse. Tillatelsen gis på grunnlag av en omfattende dokumentasjon av legemidlets kvalitet, sikkerhet og effekt. Innholdet er nedfelt i en preparatomtale (SPC) som fastsetter de egenskaper ved legemidlet som myndighetene vurderer tilstrekkelig dokumentert, og hvor legemidlet har en positiv nytte-risiko-profil. Preparatomtalen setter en absolutt yttergrense for all omtale av legemidlet fra produsentens side, som dermed ikke kan selge eller anbefale legemidlet på andre bruksområder. Markedsføringsstillatelse for en gitt indikasjon er et

generelt krav for at staten skal refundere utgiftene ved behandling på denne indikasjonen gjennom blåreseptordningen.

Haug peker på spørsmålet om hvilke dokumentasjonskrav som skal ligge til grunn for bruk og finansiering av legemidler i helseforetak (1). Selv om det godkjente bruksområdet gjenspeiler hvilken klinisk dokumentasjon myndighetene har evaluert, regulerer ikke dette legens bruk. Ansvar for bruken vil alltid hvile på legen. Muligheten til forskrivning utenfor godkjent indikasjon er nødvendig og viktig, ikke minst hvis det ikke finnes annen dokumentert og godkjent behandling. Dette bør imidlertid, slik vi ser det, være begrunnet med faglige, og ikke økonomiske, hensyn. Bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon må regnes som eksperimentell bruk og medfører økt risiko.

Vi mener systematisk bruk av legemidler utenfor godkjent bruksområde der det finnes vitenskapelig dokumenterte alternativer på markedet, svekker ordningen med offentlig godkjenning av legemidler og dermed kan utgjøre en trussel for folkehelsen. Det synes som et paradoks at legemiddelindustrien anklages for ikke å kjøre lange og store nok studier, samtidig som enkelte leger selv velger å bruke legemidler utenfor indikasjon fremfor vitenskapelige dokumenterte alternativer (2). Myndighetene stiller spesifikke krav til hvilke studier som må gjennomføres for at et legemiddel skal godkjennes på en bestemt indikasjon. Denne dokumentasjonen koster. Problemstillingen med stadig økende dokumentasjonskrav og utviklingstid versus kostnader av legemidler er gjenstand for økt fokusering internasjonalt, hvor myndigheter og industri arbeider sammen om løsninger (3, 4). Vi vet at små forskjeller i legemidlets kjemiske profil eller formulering kan gi store forskjeller i effekt, bivirkningsprofil og/eller brukervennlighet. Det er derfor viktig å anerkjenne også disse små trinnene som innovasjon. Betalingsvilje for innovasjon er nødvendig for å få langsiktig utvikling.

Helseforetakene har selv sagt en legitim rett og plikt til å søke å få mest mulig helse for pengene, og vi har forståelse for at ressurs situasjonen er vanskelig. Systematisk bruk av legemidler utenfor godkjent bruksområde med den hovedhensikt å spare penger der det finnes dokumenterte alternativer, er etter vår mening ikke en riktig eller trygg vei å gå.

Pål Christian Roland
Legemiddelindustriforeningen

Litteratur

1. Haug C. Pasienter, patenter og profitt. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2921.
2. Henriksen J. Udokumentert behandling ved Ullevål sykehus. Dagens Medisin 16.11.2007.
3. European Commission. Innovative Medicines Initiative. http://ec.europa.eu/research/health/imi/index_en.html [4.12.2007].
4. European Commission. Better regulation. http://ec.europa.eu/governance/better_regulation/index_en.htm [4.12.2007].