

Läkemedelsvärdering - i vems intresse?

Distriktsläkare Peter Olsson deltog på den traditionella utbildningen i läkemedelsvärdering som Norrbottens läkemedelskommitté anordnar tillsammans med Läkemedelsverket. I denna artikel ställer Peter frågan vad läkemedelsvärdering egentligen innebär och vem som kan värdera.

Som distriktsläkare möter vi ofta patienter som trots många läkemedel ändå inte når upp till målvärden. Det patientfall som presenterades på utbildningen, och som något förkortat beskrivs här intill, är därför realistiskt.

Patientfall vid kursen Kritisk läkemedelsvärdering

55-årig kvinna. BMI 31. Klarar inte hålla viktnedgång, BT 128/78, krea 80, HbA1C 7,0 (med svensk metod), lever ua, ingen mikroalbuminuri. Självtest fastevärden 6,1-7,8.

Motionerar 30 min /dag.

Läkemedel: Metformin 1g x 2, Glipizid 10 mg x 2, ASAx1, Simvastatin 20 mg x 1.

Heriditet: Tidig stroke i familjen. Patienten vill ha råd om sin hantering av diabetes som debuterade 2006.

Lämplig behandling? Basera på publicerad litteratur, erfarenhet, guidelines och andra källor.

Flera nya diabetesmedel (exanitid, sitagliptin) har kommit ut på marknaden och kan kanske vara till hjälp? Kursen om kritisk läkemedelsvärdering kändes extra intressant med tanke på den spännande och ännu obesvarade frågan om glitazonerna (Actos och Avandia) ger en ökad dödlighet. (Se referens!)

Produktlansering

Kursen tog upp många komplicerade aspekter på luriga tricks vid presentation av studier. När det gällde de nya diabetesläkemedlen uppfattade jag förvånande nog dock endast presentation av företagsmaterial, som faktiskt inte gick att skilja från företagets reklam eller lansering via engagerade läkarkolleger. Men är de verkligen bra för min patient?

Att det behövs nya goda läkemedel är självklart. Mina enkla bondförnuftiga krav på nya läkemedel är: De ska ha god effekt på symtom, komplikationer eller livslängd (inte bara på ett laborievärde). De måste vara säkra och särskilt inte ha allvarliga biverkningar. Blotta misstanken om ökad dödlighet skulle starkt ifrågasätta hela min insats för patienten. Slutligen bör de ha ett rimligt pris för patient och samhälle. Behandlingen ska ju ofta pågå i 20-30 år.

Inte uppfattade jag som något av de nya medlen uppfyllde dessa basala krav. Man fascinerar istället av nya verkningsmekanismer.

Ska patienten ha fler preparat?

I diskussionen skulle kvinnan i fallbeskrivningen föreslås att öka antalet preparat från 6-7 till 8 kanske 10 eller fler för att påverka allvarliga riskfaktorer som vikt, blodtryck, socker, lipider mm! Det kändes lite främmande för en enkel distriktsläkare. Är maximalt verkligen optimalt? (Som av en händelse fick dagen efter kursen den stora diabetes-studien ACCORD avbryta den intensivbehandlade armen på grund av ökad mortalitet.)

Jag försöker förstå hur man på Läkemedelsverket (LV) tänker om man läser studier som jämför två eller flera läkemedel mot olika tillstånd dagarna i ända. Upparbetar man en farmakologisk reflex;

att det för varje tillstånd eller avvikelse finns ett piller? Till slut blir det kanske svårt att se att i valet mellan två dåliga läkemedel finns ett tredje alternativ: att helt enkelt avstå från förskrivning?

Sedan undrar jag om det verkligen är min uppgift att hitta "ni-scher" för oprövade medel. Jag påpekade att kvinnan ju faktiskt inte var (eller har varit) sjuk, men väl hade uppmätta avvikelser och redan var intensivt behandlad.

En tickande bom

I våra medvetanden verkar det finnas en föreställning om patienten som en bomb som när som helt kan brisera. Kvinnan hade fyra gånger ökad risk för hjärtkärlöd, fick vi lära oss av LV. Någon nämnde tolv års förlorad livslängd. Tänk vad "obehandlade risker" kan sprida skräck, skuld och skam. Rädsla är förutsättningen för vår beredskap till förskrivning även av nya läkemedel.

Jag lyckades hitta referensen från Socialstyrelsens folkhälsorapport år 2005: "att dödligheten för kvinnliga diabetiker inte säkert går att skilja från de utan." Detta avfärdades med att det gällde behandlade patienter. Mitt ifrågasättande av, det som jag ser som okritisk polyfarmaci, tillrättavisades som "en livsfarlig strategi"

Hur blir det om fallet testas i www.inlinedss.se/evibase/. Det är en risk-kalkylator som grundar sig på "Förebyggande av atherosclerotisk hjärtkärlsjukdom".

Förutsatt följande värden på lipider, Kol:5 TG 1,2 HDL 1,0 (patienten var statinbehandlad), blir den femåriga risken för hjärtkärlöd 4 %, det vill säga endast medelhög trots att uppgiften om diabetes inkluderar LV:s fyrdubbling av risken. Denna överdrivna risk har aldrig varit giltig för svenska kvinnliga diabetespatienter.



I vems intresse, undrar Peter Olsson

I vems intresse?

Det finns en obönhörlig logik i systemet: De främsta specialisterna samarbetar med industrin i prövningar och lansering av nya preparat. De sponsrade specialistföreningarna sätter upp "ambitiösa" målvärden som är svåra att uppnå. Detta registreras i nationella register som i öppna jämförelser visar låg procentuell måluppfyllelse.

Vad gör vi då när vi sitter där med vår patient som ligger över målet i någon aspekt? Ska vi följa LV:s lansering och välja bland de nya preparaten som inte uppfyller ens de enklaste krav? Är detta i den fullt informerade patientens intresse?

Hur skulle jag ha gjort?

Enligt våra lokala traditioner hade jag nog, efter att hört patientens syn, frågat om rökning, föreslagit att avsluta SU och ASA, kanske ifrågasatt statinen (?), informerat om eventuellt insulin framöver och varit nöjd med blodtrycket.

Jag hade föreslagit patienten en fortsatt strukturerad uppföljning enligt Länsgrupp diabetes HÖK, med årliga väl förberedda besök hos läkare och sköterska. Förhoppningsvis med stöd av en användbar diabetsöversikt i VAS.

Man bör naturligtvis ifrågasätta om insulinbehandling är bra enligt kraven ovan. Men kursen skulle handla om nya läkemedel. Jag har också förstått att tvekan idag utmärker oss enkla praktiker medan vetenskapsmannen, och försäljarna, lever i förväntan att de nya medlen och polyfarmaci ska vara bra.

Peter Olsson

Distriktsläkare, Jokkmokk

REFERENS

(1)Håkansson Jan, Glitazoner vid typ 2-diabetes - belagda risker, osäker nytta
Sjöholm Åke Glitazoner är mer än bara blodsockersänkare vid typ 2-diabetes.
2007 nr 43 sid 3198-205

Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta

I december 2007 publicerades Läkemedelsverkets nya riktlinjer för behandling av neuropatisk smärta. Med anledning av detta anordnades i februari en informationsdag för läkemedelskommittéerna i Sverige där Per Hansson, överläkare vid smärtenheten Karolinska sjukhuset Solna, höll en mycket givande föreläsning.

Enligt en ny överenskommelse definieras neuropatisk smärta som "Smärta som uppstår som en direkt konsekvens av en lesion eller sjukdom som påverkar det somatosensoriska systemet". Därmed utsluts fibromyalgi, komplext regionalt smärtsyndrom typ 1, colon irritabile och vissa typer av ländryggssmärta. Orsaken är att de studier av neuropatisk smärta, som hittills publicerats, grundas på säkerställda eller högst sannolika lesioner av nervsystemet.

Diagnostiska kriterier: Smärteckning och anamnes där smärtans utbredningsområde kan kopplas till misstänkt lesion eller sjukdom och där statusfynden bekräftar misstanken. Ibland kan den kliniska undersökningen behöva kompletteras med neurofysiologisk undersökning.

Bakomliggande mekanismer: Dessa är fortfarande ofullständigt kända, men man har hittills funnit fyra mekanismer som anses vara av speciellt stor betydelse för behandlingsmöjligheterna:

1. Förändrat uttryck av Na-kanaler, som kan påverkas av karbama zepin, lamotrigin och antidepressiva.
2. Förändring av kalciumkanaler i synapserna, som kan påverkas av gabapentin och pregabalin.
3. NMDA -receptorn, som kan påverkas av opioider.
4. Nettofacilitering (ökad aktivering/minskad inhibering i nedåtgående banor), som kan påverkas av antidepressiva och tramadol.

Behandlingsrekommendationer

Perifer neuropatisk smärta: Förstahandsval är TCA och/eller gabapentin. Vid behandlingssvikt med den ena substansen, rekommenderas byte till eller tillägg av den andra. Andrahandsval är pregabalin som liknar gabapentin. I tredje hand väljs SNRI där duloxetins effekt är bättre dokumenterad, men där venlafaxin är mer använt och därmed är biverkningsprofilen bättre känd.

I fjärde hand, används tramadol där risk för beroende föreligger och därför rekommenderas i första hand depotberedning. Som femtehandsval kan stark opioid användas. Långtidseffekterna är ofullständigt klarlagda och därför ska substanserna användas endast i undantagsfall vid långvarig smärta. Det finns få studier kring kombinationsbehandling, men en studie har visat att morfin plus gabapentin var bättre än morfin respektive gabapentin var för sig och klinisk erfarenhet talar för att TCA och gabapentin kan kombineras för ökad effekt.

Central neuropatisk smärta: Förstahandsval amitriptylin och i andra hand lamotrigin, men efter ryggmärgsskada rekommenderas i första hand pregabalin alternativt gabapentin. Vid MS saknas evidens för effekt av godkända läkemedel, men det finns viss evidens för effekt av cannabinoider (licenspreparat).

Trigeminusneuralgi: Förstahandsalternativ är karbamazepin alternativt oxkarbazepin. Vid utebliven eller otillräcklig effekt ska patienten remitteras till neurokirurg.

Beröringsallodyni: Kan lindras med Lidocainplåster.

För all systemisk behandling med substanser enligt ovan gäller; att titrera upp dosen långsamt och det är oftast lämpligt att starta med en lägre dos än den som finns angiven i FASS.

Uppföljning och utvärdering

Det är också viktigt med en noggrann uppföljning för utvärdering av effekt och eventuella bieffekter. Smärtlindring kan vanligtvis ses inom några dagar, men för antidepressiva kan det ta upp till fyra veckor innan tillfredsställande effekt uppnås.

För alla angivna substanser gäller att, för adekvat utvärdering av läkemedelsbehandlingen, ska maximal tolerabel dos provas i 3-4 veckor oavsett effekt. Rekommendationen är att när lindrande behandling hittats, göra utsättningsförsök efter 3-6 månader, för att utvärdera långtidseffekten. Liksom vid inledning av behandling, ska man vid utsättning trappa ner dosen långsamt för att undvika obehagliga utsättningsymtom.

Denna korta sammanfattning kan förhoppningsvis vara till hjälp i den kliniska vardagen. För utförlig information rekommenderar jag läkemedelsverkets hemsida där det fullständiga materialet finns publicerat. (www.lakemedelsverket.se).

Birgitta Löthgren

Specialist i rehabiliteringsmedicin, Sunderby sjukhus.