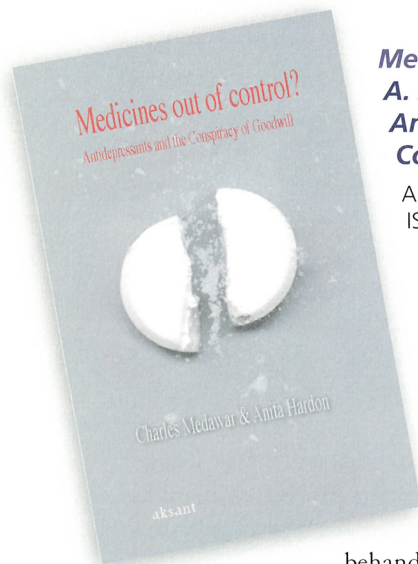


Legemidler ute av kontroll?

Antidepressiva og en konspirasjon av velvilje

AV KIRSTEN MYHR



Medawar C, Hardon A. Medicines out of control? Antidepressants and the Conspiracy of Goodwill

Aksant Academic Publishers 2004. ISBN 90 5260 134 8

Dette er tittelen på en fersk bok forfattet av Charles Medawar og Anita Hardon. Med utgangspunkt i hva som har skjedd etter at vi fikk en ny generasjon antidepressiva, som synes å ha senket terskelen for medikamentell behandling av dagliglivets problemer, og etter et engelsk TV-program som tok for seg Seroxat (paroksetin), det hyppigst brukte SSRI i Storbritannia, har forfatterene gått bak kulissene for å gi oss et innblikk i hvordan legemiddelmyndighetene håndterer problematiske legemidler, hemmelighetskremmeriet som registrering av et legemiddel er hyllet inn i og hvordan firma tilbakeholder data. Boken bruker antidepressiva for å argumentere for at legemiddelpolitikk ikke lenger har fokus på helse, og at det offentlige ikke tar ansvar. Den setter fokus på den rollen aggressiv markedsføring, slapp regulering, overforbruk av legemidler og bruk av legemidler som skal påvirke psyken har spilt i det de beskriver som en økende legemiddelkrise.

Medawar er grunnlegger og leder av Social Audit i England, etablert i 1972 som et organ med det formål å sørge for at alle organisasjoner tjener offentlighetens og forbrukernes interesse (www.socialaudit.org.uk). Han er medlem av WHO's 'Expert Panel on Drug Policies and Management'. Han har i årtier vært opptatt av legemidler og medikalisering, spesielt legemidler som kan gi avhengighet, og han ga i 1992 ut boken 'Power and Dependence: Social Audit on the Safety of Medicines'. Boka beskriver hvordan legemidler, fra opioidene via barbituratene til benzodiazepinene, har blitt lansert som ikke avhengighetsskapende, og hvordan firmaene har forsøkt å dekke over bevisene på dette da de kom. Noe av historikken er også med i denne boken.



Kirsten Myhr

er cand.pharm. og kandidat i folkehelsevitenskap. I dag er hun leder for RELIS Øst og er dessuten engasjert i et internasjonalt WHO-prosjekt om legemiddelpriser i fattige land. Tidligere har hun arbeidet som sykehusfarmasøyt i Tromsø og Trondheim, internasjonalt bl.a. i Botswana, Unicef og Albania. Hun har vært bivirkningsansvarlig hos Legemiddelverket og rådgiver i Helsetilsynet.

Charles Medawar og Anita Hardon (medisinsk biolog) har bl.a. villet vise at også nyere antidepressiva kan gi avhengighet, noe som har vært benektet av både firma og myndigheter. Ved å bruke en annen definisjon enn WHO har myndighetene i Storbritannia holdt på at det er forskjell på avhengighet og seponeringssymptomer, og at det er seponering som noen ganger er vanskelig for SSRIs og andre nyere antidepressiva, som venlafaksin (Efexor). Forfatterne mener at vi har vært for godtroende når det gjelder påståtte positive effekter av legemidler. Resultatene av ny vitenskapelig forskning er farget, siden nesten alt er finansiert av legemiddelindustrien som søker etter produkter som vil gi god inntjening. Hemmelighetskremmeriet er et annet problem. Selv på registreringstidspunktet forblir mye av forskningen unntatt offentlighet. Derfor er overvåkning etter markedsføring så viktig, for eksempel ble det da oppdaget at seponeringsreaksjoner på Seroxat forekommer hos 1 av 4 og ikke 1 av 500.

Boken til Medawar og Hardon fokuserer bl.a. på

- Hvordan antidepressiva-«krisen» avslører begrensningene i dagens legemiddelkontrollpolitikk, basert som den er på dokumentasjon som ofte er svært farget og stort sett består av firma-sponsede studier gjort før legemidlene markedsføres.
- At legemiddelmyndighetene fortsatt ikke (offisielt) erkjenner risiko for avhengighet med antidepressiva når brukererfaringer tyder på det motsatte.
- At legemiddelmyndighetene nekter å ta hensyn til verdifulle utsagn fra brukere.
- At myndighetene ikke vurderer utbredelsen av iatrogen sykdom (skade grunnet medisinsk intervensjon), inklusive substansiell risiko fra medikalisering av daglig-livet.

Gjennom to TV-programmer i dokumentarserien Panorama har BBC nylig satt fokus på Seroxat. Seroxat er GSKs mestselgende legemiddel og det mest solgte SSRI i Storbri-

tannia. Panorama opplevde at det første programmet om Seroxat fikk høyeste seeropplutning noensinne og et høyt antall henvendelser i etterkant, bl.a. 1374 e-poster. Det ble laget et oppfølgingsprogram, høyst uvanlig, og et tredje program kom i oktober.

Medawar og klinisk farmakolog Andrew Herxheimer gikk gjennom disse 1374 e-poster, samt 862 henvendelsene sendt til Social Audit før programmet, der pasienter beskriver sine problemer etter å ha startet med Seroxat (1,2). Det dreide seg ikke bare om seponeringsproblemer som for eksempel elektriske støt (head shock, electric head), men om endret personlighet etter oppstart, suicidal tanker og selvskade (1,3). Medawar og Handon fikk også lov til å sjekke samtlige bivirkningsmeldinger innsendt på Seroxat til de engelske legemiddelmyndighetene i perioden og har gjort seg noen tanker rundt årsaken til at de problemene pasientene beskrev ikke fanges opp i spontanrapporteringssystemet (2). Dette er en spesielt viktig del. Slik spontanrapporteringssystemet fungerer i dag, legges det inn meldinger fra leger i form av symptomer som skal gjenfinnes i en terminologibase (MedDRA). Først skal pasienten forklare disse symptomene for legen, så skal legen omgjøre de til sin terminologi og til slutt skal myndighetene registrere disse. Sjelden fanges dette opp som ett bilde – en seponeringsreaksjon – bare som ett eller flere symptomer. Bare når legen har identifisert det som seponeringsreaksjon eller avhengighet vil dette bli registrert. Feiltolkninger kan også skje. For eksempel finnes det meldinger der pasientens opplevelse av elektriske støt i hodet er «oversatt» til at pasienten fikk elektriske støt i en stikkontakt! Forfatterne mener sikkerhetsarbeidet må inkludere pasientmeldinger, og disse kan gjerne analyseres på en annen måte for bedre å få frem hva det egentlig dreier seg om. Videre må rapporter i større grad analyseres, ikke bare puttes i en database. Pasientrapportering er også viktig som et supplement fordi pasienter ikke alltid blir tatt på alvor av behandlingsapparatet.

Hva kan vi lære av dette? For oss som jobber med bivirkningsregistrering burde dette lære oss å fokusere på annet enn rent regulatoriske krav som skal føre til endringer i en produktinformasjon som få leser. For deg som lege burde det føre at du lytter til pasienten og er våken for at legemidler kan ha bivirkninger, ikke tolke symptomer som manglende effekt og øke dosen eller skifte til eller legge på et antidepressivum til. Videre skal pasienten føle tillit ved å rapportere om slike problemer. Det er viktig å velge «riktig» SSRI. For pasienten vil det være behov for et sted å rapportere dersom ikke han/hun føler at behandlingsapparatet tar en på alvor.

Panoramaprogrammene og gjennomgangen av e-post fokuserte bl.a. på

- Betydningen av å lytte til pasienten. Når dette ikke ble gjort førte det bl.a. til underestimering av risiko for suicidal oppførsel.
- Den nære sammenhengen mellom suicidal oppførsel og plasmakonsentrasjon av paroksetin.
- Økt suicidal risiko, også senere enn de første dagene etter oppstart og når dosen endres opp eller ned.
- Dosetak for effekt syntes å være på 20 mg.

En årsak til at paroksetin muligens er verre enn enkelte andre nyere antidepressiva kan ha å gjøre med stoffets relativt komplekse metabolisme samt at det ikke har aktive metabolitter (1). Paroksetin omdannes bl.a. over CYP2D6 og dette er viktigste nedbrytningsvei i lave konsentrasjoner unntatt hos de som er 'poor metabolisers' og har en genfeil som gjør at dette enzymet ikke oppfører seg normalt. Det gjelder ca 8 % av kaukasiere. I høyere konsentrasjoner hemmer paroksetin CYP2D6 og reduserer sin egen metabolisme slik at en doseøkning fører til en uforholdsmessig stor økning i plasmakonsentrasjonen. Seponering forårsaker en tilsvarende kraftig reduksjon i plasmakonsentrasjonen som delvis forklarer intensiteten av seponeringsreaksjonen. Metabolismehastigheten varierer sterkt; gjennomsnittlig plasmahalveringstid er i underkant av 24 timer, men kan gå opp til 3 dager. De 8 % kaukasiere som har en genfeil kan utgjøre mange av de pasientene som får alvorlige reaksjoner.

Hva har myndighetene gjort? For det ene avslører Medawar og Handon store forskjeller i kontrollen av legemidler i USA og Europa. I USA er det mye større åpenhet da man gjennom den såkalte «Freedom of Information Act» kan rekvirere all dokumentasjon om et legemiddel som er sendt myndighetene (riktignok over ett års ventetid). Den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) har også mye større ressurser til å følge opp legemidler, men rapportering av bivirkninger etter registrering kan ikke sies å være et forbilde. Signaler fanges vanskelig opp om ikke legemiddelfirmaet selv melder slike. I Europa er myndighetene mer opptatt av å spille på lag med firmaene, noe flere mener skyldes plasseringen av den europeiske legemiddelkontrollen (EMEA) under EU organet Director General Enterprise (som er opptatt av handel, ikke helse) (4) og at de nasjonale legemiddelkontrollene nesten utelukkende finansieres av avgifter fra industrien. Registrering er omfattet med mye hemmeligholdelse, og folkehelsen settes ikke i fokus. Både i USA og Europa er det interessekonflikter (4,5) og en vektlegger dokumentasjon fra de randomiserte kli-

Nedtrapping av antidepressiva

Pasienter som skal slutte med et antidepressivum bør gradvis trappe ned, ikke slutte brått (6). Hvis preparatet er brukt over noe tid, bør nedtrappingen vare i minst 4 uker. Hvis man mistenker seponeringsreaksjoner, bør nedtrappingen være spesielt langsom. I ekstreme tilfeller kan nedtrapping skje ved overgang til et tricyklisk antidepressivum. Det kan være nødvendig å kombinere dette med kognitiv terapi for å takle en ev. seponeringsfobi.

niske utprøvnings, som inngår i søknad om markedsføringstillatelse, fremfor etterkontroll. I mange av studiene som gjøres før registrering har det vist seg at en bruker for høye doser. Bivirkningsrapporteringen er ofte mangelfull slik at både av den grunn, og fordi alle problemer ikke kan oppdages i små studier med selekterte pasienter, endres ofte dosering og risikoprofil etter at legemidlet tas i generell bruk. Mange vil også mene at myndighetene, når problemer avsløres, ofte velger en lav profil i forhold til firma – altså at man i beste fall ber firmaet oppdatere preparatomtalen og overlater til forskriver å følge den.

Seponeringssymptomer med SSRIer og venlafaksin:

forverret humør, irritabilitet, agitasjon, svimmelhet, forvirring, hodepine, nervøsitet, gråtetokter, tretthet, emosjonell labilitet, søvnproblemer, drømmer, sinne, kvalme, amnesi, svetting, depersonalisering, muskelverk, ustø gange, panikk, såre øyne, diare, skjelving, muskelspenninger, frysninger. Ofte vanligere hos pasienter behandlet lenger enn 8 uker og med høyere doser. Vanligvis inntreer symptomene 3 dager (1–10 dager) etter seponering. Hvis preparatet reintrodueres, forsvinner symptomene som oftest innen 24 timer. Kan forveksles med ny depresjon. Til forskjell fra TCA ses problemer med balansen og følelsesmessige symptomer.

Medawar og Hardon kaller dette et triumvirat av konspiratører: den multinasjonale legemiddelindustrien, reguleringsmyndighetene og de profesjonelle institusjoner. De beskriver hvordan de multinasjonale legemiddelprodusenter er blitt så store at de kan håpe på å overleve bare ved raskt å etablere massemarkeder for «blockbusters» og livstilmedisiner. Et viktig middel er legemiddelreklame direkte til forbruker (DTCA), noe som hittil heldigvis bare er tillatt i USA og New Zealand.

Selvordstanker

En teori er at aggressivitet, selvordstanker og -oppførsel kan skyldes akatysi, men mest vanlige årsak er forverret depresjon. Akatysi skyldes dopaminreseptorblokade og er oftest assosiert med antipsykotika.

Medawar og Hardon gir i sin bok følgende anbefalinger

- Overhaling av det hemmelige og inadekvate legemiddelkontrollsystemet.
- Etablering av en legemiddelovervåkning etter markedsføring som er uavhengig av reguleringsmyndighetene, drevet av og på vegne av medisinbrukere.
- Oppnå at legemiddelmyndighetene forplikter seg til å stimulere til åpenhet i legemiddelregulering, der man bare tillater unntak fra offentlighet for å verne enkeltpersoner og firmaenes kunnskap om fremstilling av et legemiddel.
- Flytte europeisk legemiddelpolitikk fra DG Enterprise til DG helse og forbruker (Public Health Directorate).

- Øke tilbudet av uavhengig legemiddelinformasjon til leger.
- Forbedre pasientinformasjon, slik at den fokuserer på helse og ikke bare legemidler.

Seponeringssymptomer og avhengighet

Firmaene har ønsket å bruke betegnelsen «discontinuation reactions» da de mener «withdrawal» innbefatter avhengighet, men EU har insistert på at de skal kalles «withdrawal reactions» da disse ikke nødvendigvis innbefatter avhengighet.

Boken har minst to budskap: den tar for seg problemer knyttet til nyere antidepressiva og til medikalisering av dagliglivets problemer, og den behandler problemer rundt dagens legemiddelkontrollpolitikk. Dersom man ser etter informasjon om problemer med SSRI'er, kan referanse 1–3 dekke det behovet. David Healy's bok (6) kan også anbefales. Som et innlegg i debatten om internasjonal legemiddelpolitikk er boken til Medawar og Hardon imidlertid viktig og kan anbefales alle som ønsker en titt bak kulissene.

WHO's forståelse av avhengighet er et behov for gjentatte doser for å føle seg bra eller unngå å føle seg dårlig. Når en pasient må ta gjentatte doser for å unngå 'bad feelings', er vedkommende avhengig av legemidlet. De som har vanskeligheter med å slutte selv ved nedtrapping, bør anses avhengige hvis ikke årsaken er forverret depresjon. Generelt har alle ubehagelige seponeringsreaksjoner et visst potensial for å inducere avhengighet og risiko kan variere fra person til person. Med økt alvorlighetsgrad av slike seponeringssymptomer øker også sjansen for at avhengighet utvikler seg.

Referanser

1. Medawar C, Herxheimer A, Bell A, Jofre S. Paroxetine, *Panorama* and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int J Risk Safety Med* 2002; 15: 161-9.
2. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Safety Med* 2003/2004; 16: 5-19.
3. Breggin PR. Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): a review and analysis. *Int J Risk Safety Med* 2003/2004; 16: 31-49. www.breggin.com/31-46.pdf
4. Garattini S, Bertele V. Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. *Lancet* 2001; 358: 64-67.
5. Just how tainted has medicine become? *Lancet* 2000; 359: 1167.
6. Healy D. *Psychiatric Drugs Explained*. Churchill Livingstone 2004; 4th ed. ISBN 0443070180

Har du kommentarer, reaksjoner eller spørsmål om artikkelen? Inspirerer den deg til å skrive noe selv? Ansvarlig redaktør for denne artikkelen har vært Ola Nordviste. Kontakt ham på nord-ola@frisurf.no