

Gi respons på artikler gjennom artiklenes kommentarfelt på *tidsskriftet.no*.
 Innleggene publiseres fortløpende på Tidsskriftets nettside og et utvalg
 av innleggene publiseres også i papirutgaven i spalten «Brev til redaktøren».
 Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.
 Forfattere av vitenskapelige artikler har tilsvaretsrett, jf. Vancouver-gruppens regler.



Re: Veiledning av leger gir mindre bruk av antibiotika

I Tidsskriftet nr 5 2014 kommer undrende kollega B. Solheim med et relevant spørsmål: «Hvorfor er det slik at man ved kviser og follikulitt kan gi langvarig behandling med antibiotika, mens det for andre sykdommer ikke er ok, eller lovlig, herunder for eksempel borreliose?»

Jeg er gammel nok til at jeg var med som konsulent da dette spørsmålet ble diskutert i Statens Legemiddelkontroll, nå Statens Legemiddelverk, for adskillige dekadere siden. Jeg tror ikke at jeg røper noen hemmeligheter ved å opplyse om at dokumentasjonen av klinisk effekt var god, mens forklaringen på effekten, dvs. en langvarig suppresjon av visse mikroorganismer, heller var tynn – og selvfølgelig ble farene for resistensutvikling også diskutert. Klinisk effekt seiret over manglende forklaring og farene for resistensutvikling.

Dette var før vi visste noe om den store og viktige gruppen av enzymer som heter matrix metallo proteaser (MMP). Den første publikasjonen kom i 1984, og i skrivende øyeblikk et det over 37 000 treff i PubMed for de 28 ulike MMP-ene som hittil er påvist hos menneske. Nå tror man at effekten av små doser av for eksempel visse tetracykliner, både ved hudlidelser og periodontitt, skyldes at midlene virker på MMP og dermed hemmer inflammasjonen (1). I USA har Food and Drug Association for lengst tatt konsekvensene av dette og tillatt såkalte SDD (Subantimicrobial-Dose-Doxycycline)-preparater. Forskningsfrontene går nå ved at hemning av MMP-er kan være effektivt ved flere andre kroniske tilstander, som reumatisk artritt, type 2 diabetes, kardiovaskulære lidelser, en undergruppe av autisme osv. Også ved mer akutte tilstander, som postoperativt ved brokkoperasjoner, akilleseneruptur osv. rapporteres gunstige effekter (1, 2). Selvfølgelig vil dette kunne føre til at nytteeffekten av tetracykliner i behandlingen av infeksjoner blir ytterligere redusert på grunn av resistensutvikling. I sitt innerste vesen er dette et etisk-regulatorisk problem som nok burde utredes nærmere.

Så over til bakgrunnen for hjertesukket fra kollega Solheim: Langvarig bruk av antibiotika ved antatt nevroborreliose. Jeg tillater meg å forenkle: En kollega gir pasientene langvarig behandling med ceftriaxone og pasientene blir klart bedre, ja kan hende til og med friske. Dette forklares ved at midlet penetrer inn i visse celler og dreper de mikrobenes som antas å være gjemt der. Som ved akne: Observasjonene er sikkert riktige, forklaringen er mer usikker – og dermed reagerer autoritetene. Det er nettopp forklaringen som mange autoriteter ikke kjøper. Den forklaringen som nå diskuteres mest – og som etter min mening er mest sannsynlig – bygger på det faktum at visse betalaktam-antibiotika, særlig ceftriaxone, har en nevroprotektiv effekt ved å øke ekspresjonen av glutamattransportøren GLT1, som sørger for at neurotransmitteren glutamat inaktiveres i synapsene (3). Dermed har man en forklaringsmodell til klinisk effekt ved bl.a. nevroborreliose. Selvfølgelig er det satt i gang kliniske forsøk, og nesten like selvfølgelig er det blitt en debatt (4). Igjen er det kliniske observasjoner som står mot mulige forklaringsmodeller, og igjen er det grunn til å tro at begge parter har delvis rett. Ludvig Holbergs vise ord til kampaner som begge hadde oppfattet deler av en sannhet passer utmerket også på dagens norske situasjon: «Forlig Eder, I Skabhalse».

Tore Midtvedt
 tore.midtvedt@ki.se

Tore Midtvedt (f. 1934) er professor emeritus.
 Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Nissinen L, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2014; e-publiseret 14.3.2014.
2. Caton J, Ryan ME. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacol Res* 2011; 63: 114–20.
3. Rothstein JD, Patel S, Regan MR et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 2005; 433: 73–7.
4. Fallon BA, Petkova E, Keilp JG et al. Ongoing discussion about the US clinical Lyme trial. *Am J Med* 2014 Febr; 127.

Re: Å selge sykdom

Redaktør Charlotte Haug sparker til legemiddelindustrien i Tidsskriftet (1) og beskylder industrien for å stå bak organisasjoner og personer som bruker «maktmidler» mot redaktører i ulike tidsskrifter. Haug avslutter sin lederartikkel med å påstå at «vi har store nok problemer i medisinen når så godt som alle kliniske studier av legemidler og medisinsk utstyr finansieres av det selskapet som også vil ha direkte interesse av at det brukes». Dette er forhåpentligvis satt noe på spissen og fortjener en kommentar.

Det er et faktum at nær 100 % av alle de medikamenter og vaksiner som i dag brukes på norske pasienter (og som redder liv hver eneste dag) er utviklet og utprøvd av legemiddelindustrien, oftest i samarbeid med de store universitetssykehusene verden over. En slik utprøving kan ta 10–15 år og koster 10–12 milliarder norske kroner, fra et lovende molekyl oppdages til preparater er tilgjengelig på apotek for pasienter. Det nok slik at ingen sykehus eller akademisk/offentlig institusjon har kompetanse eller økonomi til å gjennomføre dette alene.

Alle studier som ligger til grunn for godkjenning av et legemiddel, er publisert i høyt ansette tidsskrifter og nøye gjennomgått av regulatoriske myndigheter både i USA, Europa og Norge. Etter 25 år i akademisk forskning og åtte år i legemiddelindustrien, er jeg overbevist om at det innen industrien finnes et minst like stort pasientfokus som innen academia og offentlig helsevesen.

Norge har de siste ti årene opplevd en dramatisk nedgang i kliniske studier fra industrien (2). Disse studier gjøres nå i andre land, ofte der det politiske klimaet overfor industrien er annerledes enn i Norge. Fortsetter denne trenden, vil vi oppleve at norske leger ikke lenger får delta i utprøving av nye og innovative legemidler og at norske pasienter blir stående langt bak i køen når nye medikamenter skal utprøves og tas i bruk. Jeg opplever at disse signalene blir tatt alvorlig av våre politiske myndigheter, og de vil åpenbart bli berørt når HelseOmsorg21, forsknings- og innovasjonsstrategien for helse- og omsorgssektoren, ferdigstilles om kort tid.

Haug avslutter sin leder med at forsøk på å etterprøve resultater bør oppmuntres. Jeg opplever at industrien er svært interessert i å etterprøve sine resultater, og fase 4 studier (real life data) er etterspurt av industrien. Nettopp her har Norge en unik mulighet til å bidra med sine gode nasjonale registre og biobanker. Det er et signal jeg tror norske myndigheter har merket seg.

Steinar Thoresen
 steinar.thoresen@abbvie.com

Steinar Thoresen (f. 1951) er lege og medisinsk direktør i Abbvie Norge
 Oppgitte interessekonflikter: Medisinsk direktør i Abbvie Norge.

>>>