

*B. Borch-Johnsen & A. Hauge
svarer:*

Vi er glade for at Finn Wisløff er enig med oss i vår hovedkonklusjon at jernpreparater bør reseptbelegges. Vi synes også at hans kommentarer angående et par av våre utsagn er berettigede.

Vi har brukt ordene *diagnose og underdiagnostisert* feilaktig. Personer som er homozygot for hemokromatosegenet uten å ha symptomer, er ikke syke. Det er ikke enighet om hvor høy genekspresjonen (penetransen) er for dette genet (bl.a. avhengig av alder og kjønn), og det er umulig å forutsi hvem som vil utvikle sykdommen hemokromatose. Et spesielt problem i denne sammenheng er at de første symptomene er vage og uspesifikke.

Screeningen i Nord-Trøndelag (HUNT) ble gjort etter fenotypiske kriterier (forhøyet transferrinmetning og serum-ferritinkonsentrasjon) med etterfølgende gentest. Primær hemokromatose har inntil nylig vært lite påaktet. Dette har ført til *feildiagnostisering* av individer med tydelige symptomer og kliniske tegn på hemokromatose. At så få som < 5% i HUNT var klar over sin tilstand, kan skyldes at fordi de tidligste symptomene er vage, har mange unnlatt å oppsøke lege. I tillegg kan en del ha fått feil diagnose. Vi kjenner sykehistoriene til pasienter som har gått 5–7 år før den riktige diagnosen ble stilt. Noen av dem fikk til og med råd om å ta jerntabletter! Dette er ikke enestående for vårt land. Liknende forhold refereres fra f.eks. USA.

Angående pasient 3 med serum-ferritin på 2 000 µg/l, spør Wisløff om hun har vært tappet 80–100 ganger. Dette ville ha tilsvart et opprinnelig jernlager på omkring 20 g, som hevdet i artikkelen. Denne mengden var basert på den tidligere antakelsen at 1 µg s-ferritin per liter tilsvarte 10 mg jern i lager, som senere ble forandret til 7–8 mg. Fra hennes lege har vi i ettertid innhentet følgende opplysninger: S-ferritin var 2 000 µg/l i 1993. Hun ble i starten tappet annenhver uke og hadde totalt 27 tappinger à 300 ml, dvs. 8,1 l. Allerede etter ett år var hennes s-ferritin 315 µg/l, og tapping ble avsluttet i 1995, da s-ferritin lå like under 100 µg/l, pga. fare for anemi. Hennes hemoglobinverdi lå omkring 12 g/100 ml. Mengde jern mobilisert ved tapping blir da 3,15 g, som er atskillig mindre enn hva vi hevdet. Det er mulig at denne pasienten i tillegg til en s-ferritinverdi som tilsvarer det reelle jernlageret, har hatt en enkeltstående «falskt forhøyet» laboratorieverdi pga. andre forhold.

Oslo *Berit Borch-Johnsen
Anton Hauge*

PET – allerede et nyttig klinisk verktøy

«PET fortsatt mest et forskningsverktøy» er den konklusjon Pål Gulbrandsen trekker i sitt referat (1) fra presentasjonen av en rapport fra Senter for medisinsk metodevurdering om positronemisjonstomografi (PET) (2). Denne konklusjonen trenger en kommentar.

Den fremlagte rapporten er basert på en rapport fra International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) fra 1999 (3) og på vitenskapelig materiale publisert etter denne rapporten. Utredningsgruppen konkluderer med «at PETs diagnostiske evne er like god eller bedre enn andre konkurrerende teknikker brukt innenfor de sykdomsgrupper som er vurdert». SMM-rapporten refererer enn rekke gode studier som viser at PET, utført med ¹⁸F-deoksyglukose (FDG), gir enklere og riktigere diagnostikk og dermed grunnlag for en mer presis behandling, spesielt innen onkologi, men også i kardiologi, nevrologi og psykiatri. Særlig viktig er PETs evne til å påvise viabelt vev, f.eks. til å skille tumorvev fra arrvev og nekrose (4) og til å avgjøre hvorvidt ikke-fungerende hjertemuskelvev er levende (5).

PET har i ca. 25 år vært et viktig forskningsverktøy for in vivo-studier av biologi og metabolisme. I de senere år har den kliniske bruk økt meget sterkt. Den amerikanske Health Care Financing Administration, som regulerer refusjoner fra Medicare og som setter meget strenge krav til indikasjonstillingene, har vedtatt å dekke utgiftene til PET-undersøkelser i anledning diagnostikk, stadieinndeling, terapikontroll og residiv ved mer enn 50% av alle krefttyper.

Antall kliniske PET-undersøkelser ble i USA mer enn fordoblet fra 1998 til 2000 (6). Tendensen er den samme i Europa, hvor det nå finnes mer enn 100 dedikerte PET-skannere. I Vest-Europa er det bare Island, Norge og Portugal som ikke har slike. De kliniske PET-undersøkelsene utgjør nå den helt dominerende del av PET-studiene. Så selv om PET fortsatt er et meget viktig forskningsverktøy, gir overskriften i Tidsskriftet (1) et galt inntrykk. PET er i dag et klinisk meget nyttig diagnostisk verktøy som mange steder i verden har en betydelig plass i den praktiske hverdag.

Oslo *Magne Aas
Lars Eikvar
Eivind Myhre
Otto A. Smiseth*
medlemmer i utredningsgruppen

Litteratur

1. Gulbrandsen P. PET fortsatt mest et forskningsverktøy. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 118.
2. Positronemisjonstomografi (PET) – diagnostisk og klinisk nytteverdi. SMM-rapport nr. 8/2000. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2000.

3. Adams E, Asua J, Loasagasti JC, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. Positron emission tomography: experience with PET and synthesis of the evidence. A joint project produced on behalf of: International Network of Agencies for Health Technology Assessment. <http://www.inahta.org/> (12.1.1999).

4. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar J, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. N Engl J Med 1999; 343: 254–61.

5. Schelbert HR. Metabolic imaging to assess myocardial viability. J Nucl Med 1994; 35 (suppl 4): 8S–14S.

6. Wagner HN jr. Lecture – clinical PET: role in diagnosis and management. J Nucl Med 2000; 41: 36N–42N.

P. Gulbrandsen svarer:

Aas og medarbeidere, deltakere i utredningsgruppen bak rapporten fra Senter for medisinsk metodevurdering (1), er alle høyt kvalifiserte eksperter med solid bakgrunn for å uttale seg om positronemisjonstomografi (PET). Deres entusiasme for den kliniske verdien av PET er forståelig, og det er vel mulig at PET kommer til å bli et viktig verktøy i klinisk diagnostikk.

I rapportens konklusjoner heter det likevel: «Bare innen kreft, neurologi og hjertesykdom antydes det at PET kan gi diagnostiske fordeler fremfor annen teknikk. Utredningsgruppen er enige i denne vurderingen/prioriteringen.» Aas og medarbeidere siterer fra styringsgruppens kommentar til utredningen. Hadde de fullført sitatet, ville folk kunnet lese: «Imidlertid er teknologien forholdsvis dyr og tidkrevende og derfor lite egnet som et klinisk rutineinstrument. Det mangler i hovedsak vitenskapelig dokumentasjon for PETs innvirkning på valg av behandling og pasientenes sykdomsforløp.»

Overskriften i referatet som har foranlediget kommentaren, må dermed sies å være dekkende for rapportens hovedbudskap.

Oslo *Pål Gulbrandsen*
Tidsskriftet

Litteratur

1. Positronemisjonstomografi (PET) – diagnostisk og klinisk nytteverdi. SMM-rapport nr. 8/2000. Oslo: Sintef-Unimed, 2000.

Fluoksetin – trygt under graviditet og amming

Vi har med interesse lest artikkelen til Nordeng og medarbeidere i Tidsskriftet nr. 2/2001 om overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk (1). Ved amming kan det, slik forfatterne antyder, være rasjonelt å velge et middel som ikke gir nevneverdige plasmakonsentrasjoner hos barnet, med tanke på eventuelle doseavhengige bivirkninger. Det konkluderes med at fluoksetin ikke er førstevalg i ammeperioden, da barnets relative dose er høyere enn for andre

selektive serotoninreopptakshemmere. Videre konkluderes det med at kvinner som har brukt slike midler under svangerskapet bør, uansett preparat, kunne fortsette med dette også i ammeperioden. Vi ønsker i denne sammenheng å poengtere at ev. reservasjoner mot behandling med fluoksetin hos ammende ikke bør påvirke valg av middel ved graviditet. Hos gravide bør fluoksetin være førstevalg, ettersom dette medikamentet har en mer omfattende dokumentasjon enn noe annet, både når det gjelder fosterskadelige effekter og utviklingseffekter (2).

Også når det gjelder amming, foreligger det mest dokumentasjon ved bruk av fluoksetin sammenliknet med andre selektive serotoninreopptakshemmere (1, 3, 4). Basert på den kliniske dokumentasjonen er det ingen tungtveiende grunner til å foretrekke et annet middel fremfor fluoksetin. Ved henvendelser til RELIS Vest (regionalt legemiddelinformasjons-senter) har vi ved flere anledninger formidlet at dette medikamentet trygt kan brukes under amming, til tross for enkeltstående rapporter om ev. påvirkning av barnet (5, 6). I kasuistikken vedrørende kolikk (5) er analysen av barnets blodprøve trukket i tvil av andre forfattere (7, 8). Det tidsmessige forløpet av symptomene passer heller ikke med den lange halveringstiden til norfluoksetin/fluoksetin, som antas å være enda lengre hos nyfødte. I den andre rapporten (6) mente barnefaren (selv barnelege) at barnet var forbigående irritabelt i to uker etter terapistart. Moren og barnets egen lege mente derimot ikke at barnet viste tegn til legemiddelpåvirkning. Terapien ble fortsatt, barnet trivdes og utviklet seg angivelig normalt. Vi er ikke kjent med at det finnes andre publiserte kasuistikker der symptomer hos barnet med sikkerhet kan tilskrives eksponering for fluoksetin via morsmelk.

Bergen

*Erik F.O. Pomp
Ane Gedde-Dahl
RELIS Vest*

Litteratur

1. Nordeng H, Bergsholm YK, Bøhler E, Spigset O. Overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 199–203.
2. Goldstein DJ, Sundell K. A review of the safety of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. Hum Psychopharmacol 1999; 14: 319–24.
3. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. Pediatrics 1999; 104: e61.
4. Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, Grush LR, Robertson LM, Stowe ZN. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. Pediatrics 1999; 104: e11.
5. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, Flanagan P, Oh W. Case study: possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. J Am Acad Child Adol Psychiatr 1993; 32: 1253–5.
6. Isenberg KE. Excretion of fluoxetine in human breast milk. J Clin Psychiatry 1990; 51: 169.
7. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Fluoxetine in breast-milk and developmental out-

come of breast-fed infants. Br J Psychiatry 1998; 172: 175–9.

8. Gupta S, Masand PS, Rangwani S. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. Obstet Gynecol Surv 1998; 53: 733–6.

Tar Tidsskriftets redaktør forfatteres interessekonflikter på alvor?

I Tidsskriftet nr. 19/2000 pekte jeg på at redaksjonell spalteplass var åpen for forfattere med mer eller mindre klare interessekonflikter i forhold til temaet som skulle omtales (1). Redaktøren hevdet i sitt svar på åpenhet og en «minibiografi» var en brukbar løsning på dette dilemmaet. Men for leseren er det ikke tilfredsstillende at redaksjonelt stoff har forfattere med klare interessekonflikter.

Det var naturlig at Tidsskriftets redaksjon ville kommentere Molaug & Spigsets artikkel (2). I sitt arbeid bekrefter de antakelsen om at legemiddelinformasjonen til allmennpraktiserende leger fullstendig domineres av legemiddelinindustrien. Til min forundring velger redaktøren Legemiddelinustriforeningens direktør Lund til å kommentere undersøkelsen redaksjonelt (3). Direktør H. Lund har selvfølgelig direkte tilknytning til tema og aktører som omtales. Den redaksjonelle kommentar blir mer et partsinnlegg enn en fri redaksjonell kommentar. En ledende minibiografi presenterer bakgrunnen for interessekonflikten, men dette kompenseres ikke for redaktørens svikt når det gjelder å oppfylle leserens selvfølgeligste krav om mest mulig uavhengighet og objektivitet fra redaksjonelle forfattere.

Redaktørens tilbakevendende problem med å håndtere forfatteres interessekonflikter synliggjøres også i ikke-redaksjonelle innlegg, som påpekt av Skolbekken i kommentaren Potensforskning og markedsføring (4). Bakgrunnen var Vaaler og medarbeideres publisering av forskningsdata i massemediene og i Tidsskriftet (5) uten at det fremkom at produsenten hadde bidratt i finansiering av prosjektet og utnyttet resultatene i markedsføring før publisering i Tidsskriftet.

Med bakgrunn i disse og tidligere eksempler (6) etterlyser jeg igjen klarere holdninger, retningslinjer og vilje hos redaktøren til å håndtere forfatteres klare interessekonflikter på en mer rasjonell måte. Men jeg innser, med bakgrunn i andre aktuelle saker (7), at utfordringene når det gjelder å styre unna og håndtere interessekonflikter deler redaktøren med andre kolleger og tillitsvalgte. Kanskje bør redaktøren ikke bare diskutere problemområdet innad i redaksjonen, men ta det opp på bredere basis i Tidsskriftet. I siste instans er det et spørsmål om vår faglig troverdighet og etikk.

Oslo

Sten Jacobsen

Litteratur

1. Jacobsen S. Tidsskriftets redaksjonelle stoff – rom for interessekonflikter. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2331–2.
2. Molaug PO, Spigset O. Ett års skriftlig legemiddelinformasjon til en kommunelege. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 585–8.
3. Lund H. Legemiddelinformasjon fra produsenter. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 550.
4. Skolbekken J-A. Potensforskning og markedsføring. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 621.
5. Vaaler S, Løvkvist H, Svendsen KOB, Furu-seth K. Erekttil dysfunksjon hos norske menn over 40 år. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 28–32.
6. Rugstad HE. Cox-2 hemmere. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1398.
7. Hafstad A, Hultgren J, Enghaug P. Leger betalt av medisingsigant. Aftenposten (morgenut-gave) 10.3.2001.

Er manglende markedsføring også uheldig?

Det er i Tidsskriftet reist spørsmål om legemiddelinindustriens påvirkning av forskning og terapi, og det er fremmet ønske om større åpenhet om sponing og interessekonflikter (1, 2). Det er oftest de negative sider ved industriens sponing, markedsføring og produktinformasjon som omtales, men er manglende markedsføring også uheldig?

I Norge, som i de fleste andre land, er den vanligste behandling av infeksjon med *Helicobacter pylori* et trippelregime bestående av en protonpumpehemmer, klaritromycin og enten metronidazol eller amoxicillin (A). Disse regimene er omtrent like effektive. Hvis ranitidin-vismut-sitrat erstatter protonpumpehemmeren i kombinasjonen med klaritromycin og metronidazol, viser flere studier at det oppnås en bedre effekt uten mer bivirkninger og til en lavere pris (3–5). Likevel brukes nesten ikke slike regimer i Norge. I Felleskatalogen anbefales ranitidin-vismut-sitrat-regimer når andre eradikeringsregimer ikke har ført frem. Dette rådet er antakelig villedende, da ranitidin-vismut-sitrat-klaritromycin-metronidazol-kombinasjonen, som trolig er den mest effektive, er lite egnet ved behandling av feilslagere dersom klaritromycin er brukt ved første behandling, slik det er relativt vanlig i Norge. Kolleger angir manglende markedsføring som grunn for ikke å forskrive ranitidin-vismut-sitrat. Dette er heller ikke anbefalt i produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Jeg synes det er flaut hvis leger og myndigheter er blitt avhengige av industriens markedsføring for å tilby en god og billig behandling.

Trondheim

Per G. Farup

Interessekonflikt: Undertegnede har nylig avsluttet en medikamentutprøving støttet av produsenten av ranitidin-vismut-sitrat (4).

Litteratur

1. Molaug PO, Spigset O. Ett års skriftlig legemiddelinformasjon til en kommunelege. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 585–88.