

unntak er feil i hjertets utløpssystem, fordi en forholdsvis stor andel av disse feil skyldes en slik kromosom 22-delesjon. Laboratoriemessig syndromscreening for å utelukke et syndrom (som del22q11-syndrom, fragil X-syndrom mfl.) kan bli en sovepute fordi man gjerne tror at den årvåkne kliniske observasjonsevne kan erstattes av laboratorietester. Det er også dårlig samfunnsøkonomi å utføre dårlig begrunnede tester (trygderefusjonen for en del22q11-test er 1489 kroner).

Leger som er i tvil om en genetisk undersøkelse bør gjøres eller ikke, oppfordres til å ta en telefon til den regionale genetiske avdeling på forhånd. I mange tilfeller vil legen da få forslag til videre utredning.

Bergen

Gunnar Houge

Senter for medisinsk genetik
og molekylærmedisin
Haukeland Sykehus

Litteratur

1. Klingenberg C, Fossen K, Tranebjærg L. Sticklers syndrom – en underdiagnostisert tilstand? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3172–5.
2. Græsdal A, Surén P, Vadstrup S. DiGeorges syndrom – en underdiagnostisert sykdomsgruppe med mange fremtredelsesformer. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3177–9.

A. Græsdal og medarbeidere svarer:

Vi er enig i at terskelen for å teste for DiGeorges syndrom bør være lav, og at mistanken om syndromet bør være begrunnet før genetisk test rekvireres. De fleste pasienter med DiGeorges syndrom vil ha kombinasjoner av symptomer og funn som gir grunnlag for å mistenke diagnosen. Det kan derfor diskuteres i hvilken grad enkeltfunn bør medføre gentest. Hvis diagnosen mistenkes, bør det uansett foretas en klinisk totalvurdering før gentest rekvireres. Blant de vanligste funn som leder til diagnosen, er hjerte-feil, utviklingshemning og øre-nese-hals-sykdommer og -defekter. Hos pasienten vi omtalte i vår artikkel, var det hypokalsemi og påfølgende epileptiske anfall som var presenterende symptom, og dette er en lite vanlig årsak til at diagnosen stilles (2).

Hovedhensikten med artikkelen var å øke bevisstheten om DiGeorges syndrom som diagnostisk mulighet, slik at best mulig behandling kan gis til denne pasientgruppen. Når syndromet er aktuelt som differensialdiagnose, er det, som Gunnar Houge anfører, fornuftig å ta kontakt med regional genetisk avdeling for videre veiledning.

Oslo/Namsos/Slagelse

Asgeir Græsdal

Pål Surén

Steen Vadstrup

Litteratur

1. Græsdal A, Surén P, Vadstrup S. DiGeorges syndrom – en underdiagnostisert sykdomsgruppe med mange fremtredelsesformer. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3177–9.

2. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. Genet Couns 1999; 10: 3–9.

Bivirkninger av COX-2-hemmere

I en kort kommentar om selektive COX-2-hemmere (coxiber) i Tidsskriftet nr. 27/2001 (1) omtaler Pernille Harg & Steinar Madsen de kardiovaskulære bivirkningene av COX-2-hemmere. Denne gruppen medikamenter har fått betydelig anvendelse ved artrose og leddgikt, men kan også komme til å få en anvendelse som kreftforebyggende medikamenter, i alle fall hos høyrisikopasienter (2). Artikkelen som Harg & Madsen baserer seg på, ble nylig publisert i JAMA (3). Innlegget til Harg & Madsen inneholder en del feil og misforståelser.

Mukherjee og medarbeidere fant ingen økt tendens til kardiovaskulære bivirkninger for celecoxib (hjerterinfarkt, cerebrovaskulære hendelser eller hjerterestans) eller til plutselig uventet død sammenliknet med ibuprofen/diklofenak (3). Derimot forelå det en statistisk signifikant forskjell mellom rofecoxib og naproksen når det gjelder forekomst av hjerterinfarkt. Hvorvidt dette skyldes en bivirkning av rofecoxib eller en gunstig effekt av naproksen, er ikke endelig avklart. «Kontrollgruppen» som Harg & Madsen omtaler, er fra en tredje studie – en metaanalyse av fire randomiserte studier (4), hvorav to blant annet er karakterisert av en begrenset andel røykere. Å sammenlikne behandlingsgruppene i CLASS-studien (5) og VIGOR-studien (6) med placebogruppene i fire andre studier, hvor sammensetning av pasienter og endepunkter er forskjellig, kan neppe forsvares fra et statistisk synspunkt.

Når man tar i betraktning det store forskrivningsvolumet coxiber har fått de siste to årene, og den forholdsvis korte perioden disse medikamentene har vært i utbredt klinisk bruk, er det all grunn til å være på vakt mot kardiovaskulære, nefrotoksiske og andre bivirkninger. Det er for eksempel grunn til å trekke i tvil riktigheten av den utbredte oppfatningen at COX-2 stort sett ikke er konstitutivt uttrykt, men bare til stede i patologisk endrede vev. For å få en klarere forståelse av hvorvidt og eventuelt i hvilken grad slike bivirkninger forekommer, kreves det bedre utførte studier enn det Mukherjee og medarbeidere rapporterer i JAMA.

Oslo

Jon Sudbø

Avdeling for onkologi
Det Norske Radiumhospital

Litteratur

1. Harg P, Madsen S. COX-2 hemmere og kardiovaskulære bivirkninger. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 27: 3190.
2. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace

- MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342: 1946–52.

3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954–9.
4. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. Heart 2001; 85: 265–71.
5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284: 1247–55.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1520–8.

P. Harg & S. Madsen svarer:

Vår korte kommentar bygger på artikkelen til Mukherjee og medarbeidere (1) og de originale publikasjonene (2, 3), samt tilleggsdata som er mindre kjent (4). Vi summerer kort følgende:

I både CLASS-studien (2) og VIGOR-studien (3) er det en reduksjon i gastrointestinale bivirkninger, men ingen reduksjon i totalt antall bivirkninger. Ergo: Når forekomsten av én type bivirkninger er redusert, er forekomsten av andre økt. En av de typer bivirkninger som øker er – som vi helt korrekt har anført i vår kommentar – de kardiovaskulære. Økningen er signifikant i VIGOR-studien, men ikke i CLASS-studien.

Sudbø er kanskje ikke klar over følgende: De publiserte data fra CLASS-studien (2) er ikke komplette. Publikasjonen inneholder data fra de første seks måneder, mens det foreligger data også etter ca. ett år. Publisert forekomst av alvorlige bivirkninger i CLASS-studien er 4,3 % og 4,2 % (celecoxib og tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler), for hele materialet 6,7 % og 5,8 %. Tendensen til overhyppighet av bivirkninger forsterkes med tiden i denne studien, på samme måte som i VIGOR-studien.

«Kontrollgruppen» Sudbø refererer til, omtales i artikkelen i JAMA (1). Om man kan gjøre en pasient-kontroll-studie på dette grunnlag, kan selvsagt diskuteres. Artikkelen har vært gjennom den vanlige granskingsprosess i JAMA, og resultatene er blitt funnet publiseringsverdige. Kritikkk må i så fall rettes mot JAMA og ikke oss.

Sudbø mener til slutt at det er grunn til å være på vakt mot kardiovaskulære og nefrotoksiske bivirkninger av COX-2-hemmere – noe vi er helt enige i.

Budskapet vårt er at det i to store kliniske studier er vist at celecoxib og rofecoxib to-