



Brev til redaktøren

Kommentarer på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes til tidsskriftet@legeforeningen.no

Forverrer bruk av alternativ medisin leveutsiktene ved kreft?

Terje Risberg og medarbeidere presenterer i Tidsskriftet nr. 5/2003 en studie om kreftoverlevelse hos brukere og ikke-brukere av alternativ medisin (1). Vi vil påpeke følgende forhold ved artikkelen:

911 pasienter ble forespurt om å delta i undersøkelsen, bare 421 ble inkludert i regresjonsanalysene. Et frafall på 54 % åpner for betydelig seleksjonsskjevhet, og forfatterne presenterer ingen analyse av pasientene som ikke deltok.

Ved studiestart hadde brukere av alternativ medisin i større grad fjernspredning enn ikke-brukere (65 % versus 53 %) og fikk i mindre grad behandling med kurativt siktemål (32 % versus 50 %). Pasienter med mer avansert kreft har vanligvis kortere overlevelsestid. Fordelingen av ulike kreftformer mellom de to gruppene presenteres ikke i artikkelen.

Etter å ha forsøkt å korrigere for forskjellene mellom gruppene ved studiestart fant forfatterne ingen statistisk signifikant forskjell i overlevelse mellom brukere av alternativ medisin (åtte forskjellige metoder nevnt i artikkelen) og ikke-brukere. Den eneste signifikante forskjellen ble funnet i én gruppe (ECOG-gruppe 0) av de seks subgruppene forfatterne presenterer i den engelske originalpublikasjonen (2): ECOG-gruppe 0, 1, 2 eller 3, pasienter med fjernspredning, pasienter med lindrende behandling.

Vi har altså en studie med 54 % pasientfradfall, hvor brukerne av alternativmedisin i utgangspunktet hadde dårligere leveutsikter, der heterogene terapier ble sammenliknet hos pasienter med heterogene kreftformer, hvor man ikke fant signifikant forskjell mellom gruppene i hovedanalysen, men der man ved seks posthocsubgruppeanalyser finner én eneste signifikant forskjell. Dette er intet utgangspunkt for spekulasjoner om årsakssammenhenger mellom alternativ medisin og kreftoverlevelse.

**Harald Johan Hamre
Gunver Sophia Kienle
Helmut Kiene**

Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie e. V.
Freiburg/Bad Krozingen

Litteratur

1. Risberg T, Vickers A, Bremnes RM, Wist EA, Kaasa S, Cassileth BR. Forverrer bruk av alternativ medisin leveutsiktene ved kreft? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 628–30.
2. Risberg T, Vickers A, Bremnes RM, Wist EA, Kaasa S, Cassileth BR. Does use of alternative medicine predict survival from cancer? Eur J Cancer 2003; 39: 372–7.

T. Risberg svarer:

Studien ble gjennomført i 1992 som en tverrsnittundersøkelse. Pasientmaterialet er beskrevet i detalj i referanse 8 (1) i artikkelen (2). Av 911 inviterte pasienter var det 682 som ville være med i undersøkelsen. Dette tilsvarer en responsrate på 70,5 %, noe som er akseptabelt. 40 pasienter ble ekskludert grunnet manglende skriftlig samtykke eller fordi det manglet opplysninger om alder eller diagnose. I tillegg ble 12 pasienter ekskludert – de hadde ikke oppgitt hvorvidt de var brukere av alternativ medisin eller ikke. Blant dem som ikke ønsket å delta, var det mange svært gamle samt pasienter preget av dårlig allmenntilstand.

I den aktuelle analysen valgte vi å ekskludere personer over 75 år (når man følger pasienter i så mange år, synes dette fornuftig) samt dem med dårligst allmenntilstand (ECOG 4). Som tabell 1 i artikkelen viser (2) var datasettet vårt for de 515 mulige pasientene ganske komplett, med unntak av faktoren behandlingsintensjon, der vi manglet 10 % av data. Denne faktoren er inkludert i hovedanalysen grunnet overhyppighet av lindrende behandling blant brukerne. I den engelske versjonen (3) gjengis også en analyse der behandlingsintensjon ikke er tatt inn i regresjonen, grunnet manglende data. Denne analysen styrker sammenhengen mellom død og bruk av alternativ medisin ($p = 0,026$, hasardratio = 1,33; $n = 480$). I analysen er altså 480 av 515 tilgjengelige pasienter (93 %) benyttet med fulle datasett, noe vi sier oss svært fornøyd med.

Det er velkjent at brukere av alternativ medisin oftere lider av mer alvorlig sykdom enn ikke-brukere. Dette er beskrevet i referanse 8 (1) samt i tabell 1 i den aktuelle artikkelen (2). Denne forskjellen er selve årsaken til at materialet er analysert ved hjelp av multivariabel analyse (Cox' proporsjonal hasard-modell). Ulikhetene er således tatt hånd om i den matematiske modellen Vickers og undertegnede benyttet ved analyse av materialet.

Det virker nokså innlysende på underteg-

nede at alvorlige prognostiske tegn som langtkommet sykdom, dårlig allmenntilstand og kun lindrende behandling var sterkere prognostiske faktorer enn bruk av alternativ medisin. Det interessante i studien er derfor at bruk av alternativ medisin er et dårlig prognostikum blant dem som ble oppfattet som de friskeste (ECOG 0).

Vi er uenige i at studien er preget av et stort pasientfradfall. Sammenliknet med det meste innen internasjonal litteratur presenterer vi en studie med meget høy datakvalitet. Blant annet har vi ingen frafall blant de 515 pasientene i løpet av undersøkelsen, bortsett fra ved død.

Terje Risberg

Universitetssykehuset Nord-Norge

Litteratur

1. Risberg T, Vickers A, Bremnes RM, Wist EA, Kaasa S, Cassileth BR. Forverrer bruk av alternativ medisin leveutsiktene ved kreft? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 628–30.
2. Risberg T, Lund E, Wist E, Dahl O, Sundstrom S, Andersen OK et al. The use of non-proven therapy among patients treated in Norwegian oncological departments. A cross-sectional national multicentre study. Eur J Cancer 1995; 31A: 1785–9.
3. Risberg T, Vickers A, Bremnes RM, Wist EA, Kaasa S, Cassileth BR. Does use of alternative medicine predict survival from cancer? Eur J Cancer 2003; 39: 372–7.

Iscador – alternativ medisin?

Vi har med interesse lest om alternativ behandling blant kreftpasienter i Tidsskriftet nr. 5/2003 (1–3). Artiklene vil forhåpentligvis åpne for økt interesse og kunnskap og inspirere til metodisk gode undersøkelser innenfor feltet.

Alternativ medisin er i artiklene definert som «enhver udokumentert kreftbehandling som ikke er startet av lege» (2) og «ikkekokumenterte terapier anbefalt som behandling av selve kreftsykdommen, ofte som alternativ til konvensjonell behandling av kreft» (3), og mistelteinpreparatet Iscador beskrives som alternativ behandling (1–3). Ved en slik plassering gis et feilaktig inntrykk av legemidlet Iscador. Det later ikke til at forfatterne kjenner til eksisterende dokumentasjon om Iscador, som er tilgjengelig både via Cochrane-databasen og PubMed.

I vår allmennpraksis har vi brukt Iscador som komplementær behandling i mange år. Iscador-behandling må startes og administreres av lege, og det må søkes på spesielt

skjema om registreringsfritak til Statens legemiddelverk. Iscador er det eldste og mest kjente av mistelteinpreparatene, som ble utviklet som terapi ved kreftsykdom på grunnlag av antroposofisk medisin. Injeksjoner med mistelteinpreparater har vært brukt komplementært til kjemoterapi, kirurgi og strålebehandling i 75 år, og utgiftene refunderes av trygdekassene i flere europeiske land. Det er gjennomført mange studier på bl.a. økt overlevelse, mindre bivirkninger av tradisjonell behandling og bedret livskvalitet ved bruk av mistelteininjeksjoner. Mange av studiene er blitt kritisert for metodesvakheter, og dette har ført til skjerpede krav når det gjelder forskning. En stor studie viste klinisk relevant forlenget overlevelsestid (ca. 40 %) for forskjellige typer kreft ved bruk av Iscador (4). Studien, som er en prospektiv kohortstudie, involverer 10 226 kreftpasienter, både randomiserte og ikke-randomiserte parmatchede pasienter. Studien er i sin helhet tilgjengelig via www.paam.net. En annen studie ble presentert ved fjorårets 25. kreftsymposium i Berlin (5), og fikk god omtale i tyske fagtidsskrifter. Blant 710 brystkreftererte sammenliknet med 732 kontrollpasienter viste Iscador-terapi reduserte bivirkninger og bedre Karnofsky-indeks ved samtidig konvensjonell anticancerterapi.

Slik Iscador anbefales brukt fra produsenten og brukes i praksis, må legemidlet ut fra definisjonene (1–3) betegnes som komplementær medisin.

Anette K. Bender

Arne Enge

Bengt Wedèn

Norske legers forening for antroposofisk medisin

Litteratur

1. Risberg T, Bremnes RM, Vickers A, Wist ES, Kaasa S. Forverrer bruk av alternativ medisin leve- utsiktene ved kreft? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 628–30.
2. Risberg T, Kolstad A. Psykiske plager og kreftpasienters bruk av alternativ behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 607–9.
3. Risberg T. Komplementære og alternative terapier ved kreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 664–6.
4. Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Alternative Therapies* 2001; 7: 57–78.
5. Boch PR, Hanisch J, Hoffmann J, Dierdorf RE, Werner M, Schürholz T et al. Efficacy and safety of the standardized mistletoe extract (Iscador) in the postsurgical therapy of patients with primary breast carcinoma: a multicenter, controlled, retrospective cohort study according to good epidemiological practice (GEP) guidelines. www.kukm.de/krebskongress2002/abstracts/a860.pdf (18.3.2003).

T. Risberg svarer:

Hvorvidt Iscador skal betraktes som alternativ eller komplementær behandling, er det like delte meninger om som det er spridende resultater i de mange undersøkelsene som er offentliggjort. I tillegg til varierende

publiserte effekter benyttes mistelteinpreparater med både lindrende, styrkende og helbredende intensjon.

Den moderne bruken av Iscador startet med Rudolf Steiner (1861–1925), grunnleggeren av den antroposofiske medisin (1), og som kur mot kreft dateres bruken av Iscador til siste del av forrige århundre. Planten misteltein vokser som en saprophytt på andre planter, liknende en kreftsvulst, og så vidt jeg har forstått, var denne likheten (likt kurerer likt) hovedgrunnen til at Steiner mente midlet kunne brukes mot kreft.

Det å finne sannheten vedrørende effekten av misteltein virker som et veritabelt minefelt, ifølge Ernst, professor i alternativ medisin ved universitetet i Exeter, i hans redaksjonelle kommentar i *European Journal of Cancer* i 2000 (2). Han refererer der et femtital studier med mulig effekt og like mange der man ikke har kunnet vise mulig effekt. Studien Bender og medarbeidere refererer til, føyer seg inn i denne lange rekken av undersøkelser. Her beskrives klinisk relevant forlenget overlevelsestid (ca. 40 %) for forskjellige typer kreft ved bruk av Iscador (3). Dette er et merkelig resultat, som fyller de fleste av oss som ikke benytter preparatet, med vantrø. Arbeidet forfatterne beskriver, ble påbegynt i 1971. Man har samlet over 10 000 kreftpasienter fra tre større og et antall mindre studier fra hele Tyskland. Hovedmålet var å undersøke «psykosomatisk selvregulering og dets innvirkning på andre terapeutiske faktorer» – undersøkelsen av Iscadors innvirkning er kun en delstudie. Ifølge forfatterne er dette forklaringen på at man ikke har data som beskriver type mistelteinpreparat, doser gitt eller variasjoner i slike over tid, varighet av behandling eller avbrudd av denne.

I artikkelen, som fyller 21 sider, er det mange funn man kunne kommentere. Et av de mest iøynefallende er effekten av «selvregulering» på overlevelse korrelert med pasientenes villighet til å delta i randomiserte undersøkelser eller ikke. Blant dem som nektet å delta i randomiserte undersøkelser, 75 % av den aktuelle populasjonen (546 av 732), fant man signifikant høyere overlevelse (3,87 år versus 2,46 år). I de tilfelle pasientene aksepterte å delta i randomiserte undersøkelser, var det ingen forskjell mellom brukere av Iscador og andre.

Usikkerheten vedrørende effekten av forskjellige typer av misteltein er fremdeles stor, og det må være riktig å undersøke planten videre.

Terje Risberg

Universitetssykehuset Nord-Norge

Litteratur

1. Bussinger A. Mistletoe: a story with an open end. *Anti-Cancer Drugs* 1997; 8 (suppl 1): 1.
2. Ernst E. Mistletoe for cancer? *Eur J Cancer* 2001; 37: 9–11.

3. Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Alternative Therapies* 2001; 7: 57–78.

Forstemmende om medikamentell terapi

Vi håper at Jarle Aarbakke & Knut Rasmussens artikkel *Medikamentell terapi* i Tidsskriftet nr. 4/2003 (1) ikke er representativ for den jevne norske legeskaper om legemiddelindustrien. Allerede i innledningen, hvor de skriver at «utgiftene til farmaka stiger raskere enn øvrige helseutgifter» (1), er de på tynn is. Offentlige legemiddelutgifter målt i prosent av offentlige helseutgifter har vært stabile på rundt 8 % siden 1990 (2). Det viser at legemiddelutgiftene stiger i *takt* med de øvrige helseutgiftene.

Farmakologisk grunnforskning er av opplagte grunner noe legemiddelindustrien kan en del om. Legemiddelindustrien forsøker å svare på helsebehovene som til enhver tid oppstår. Det koster over 800 millioner amerikanske dollar å utvikle ett nytt legemiddel (2). Når man også vet at bare seks av 1 000 screenede substanser resulterer i et legemiddel (3), trenger man ikke være økonom for å forstå at det som til slutt blir legemidler, også skal finansiere utgifter for arbeid som ikke når frem.

Hva gjelder humane farmakologiske forsøk, er det riktig at det er et etisk problem å avgjøre når studier skal stoppes. Dette er ikke legemiddelindustriens dilemma alene. Både styringsgrupper for studiene, Statens legemiddelverk og de regionale forsknings-etiske komiteene er i høy grad ikke bare medbestemmende, men sjågar avgjørende. De samme autoriteter gjør seg gjeldende hva gjelder studiedesign (4).

Så til påstanden om skjevhet i godkjenningsprosessen på grunn av at industrien utelater «negative studier som er startet, men ikke fullført eller ikke publisert» (1). Når man søker om godkjenning av et medikament, er man pliktig til å rapportere resultatene fra *alle* igangsatte studier til legemiddelmyndighetene som skal vurdere dataene. Det er ikke mulig å «gjemme bort» eller «glemme» negative studier, i den grad noen vil forsøke det.

Når det gjelder industriens kompetanse versus industriuavhengig kompetanse, godkjenning av nye medikamenter og markedsføring, skriver forfatterne feilaktig at «noen medikamenter blir lansert i TV uten at det foreligger adekvate kontrollerte forsøk» (1). Som om det var mulig. Og vedrørende refusjon på legemidler skriver de: «Her burde gode kostnad-nytte-analyser være obligatoriske» (1). Slike analyser har faktisk vært obligatoriske siden 1.1. 2001 (5).