



Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforeningen.no
Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

COX-2-hemmere og tolking av data

Evensen og medarbeidere har i en artikkel i Tidsskriftet nr. 7/2005 konkludert med at «bruk av COX-2-hemmere bør unngås» (1). Min kritikk i Tidsskriftet nr. 15/2005 gikk på at det foreligger mange store, blindede, prospektive studier der man påviser god sikkerhet ved korttidsbruk av COX-2-hemmere, og at det faktisk er påvist enkelte signifikante fordeler (2). De samme forfattere tillegger ikke-signifikante data som er negative for COX-2-hemmere betydelig vekt, mens de bagatelliserer betydningen av signifikante, positive data og mangel på signifikante problemer (3). I tillegg ironiserer de med at undertegnede bør skjønne at 23 er et høyere tall enn 17. Når dette er antall kardiovaskulære komplikasjoner i to grupper på 9 000 pasienter hver, er dette ikke signifikant. Også i omtalen av studien til Aw og medarbeidere (4) begås samme feil – signifikante og ikke-signifikante blodtrykkseffekter tillegges samme vesentlige betydning, uten forbehold og presisering. Derimot velger forfatterne fra sitt ikke-kliniske ståsted å karakterisere en signifikant gjennomsnittlig forskjell i perioperativt blodtap på 150 ml som uten betydning. Jeg har referert til tre studier (ikke én) som viser at COX-2-hemmere gir mindre perioperativ blødning enn tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). Når gjennomsnittlig forskjell er 150 ml, betyr det at enkelte pasienter blør en god del mer og kan trenge blodtransfusjon eller reoperasjon – begge deler signifikant påvist og klinisk viktig.

Jeg kan heller ikke skjønne hvordan Slørdal og medarbeidere leser når de hevder at noen av de mange prospektive, randomiserte studiene viser forskjeller i alvorlige tromboemboliske hendelser de første 6–12 måneder etter daglig dosering. Unntaket er koronarkirurgi, som er en helt spesiell modell. Selv i VIGOR-studien går det minst seks uker før rofecoxib i det hele tatt viser forskjell og seks måneder før denne når signifikans (5). Man pålegges i slike FDA-tilpassede studier å være meget nøye med å registrere alvorlige bivirkninger. Epidemiologiske studier er i denne sammenheng mindre pålitelige, fordi det blant COX-2-brukere vil være flere skrøpelige pasienter som ikke tåler tradisjonelle NSAID-midler.

At COX-2-hemmere kan være sikre ved

korttidsbruk og mer risikable ved langtidsbruk, strider ikke mot vanlig fornuft, erfaring eller vitenskap. Det er mange eksempler i medisinen på at noe som er farlig ved langtidsseksponering, f.eks. høyt blodsockernivå, høyt kolesterolnivå, hypertoni, ikke gir påviselig fare ved eksponering i noen få dager.

Johan Ræder
Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Evensen S, Spigset O, Slørdal L. COX-2-hemmere – ett skritt frem og to tilbake. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 875–8.
2. Ræder J. Tilbakeskritt eller gangspærre? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2050–1.
3. Slørdal L, Evensen S, Spigset O. Gjelder ikke *primum non nocere* lenger? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2052–3.
4. Aw TJ, Haas SJ, Liew D et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med 2005; 165: 490–6.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A 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.

L. Slørdal og medarbeidere svarer:

Tallene 23 og 17 er ikke, som Johan Ræder skriver, «antall kardiovaskulære komplikasjoner» i TARGET-studien, men antall hjerteinfarkter hos pasienter som ble behandlet med lumiracoxib eller et klassisk ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID) i ett år. Totalfrekvensen av alvorlige kardiovaskulære komplikasjoner var nær tre ganger høyere enn antall infarkter i begge disse gruppene (1). Siden inklusionskriteriene i TARGET-studien minimaliserte risikoen for slike komplikasjoner, kan funnene ikke bagatelliseres. Ræders kullsviertro på p-verdiens betydning i sikkerhetsanalyser virker urokkelig og savner etter vår mening faglig grunnlag.

Ræder hevder å ha «referert til tre studier (ikke én) som viser at COX-2-hemmere gir mindre perioperativ blødning enn tradisjonelle ikke-steroid antiinflammatoriske midler». Han viser, i tillegg til den av oss omtalte studien av Hagi og medarbeidere (som for øvrig ikke berører transfusjonsbehov eller andre mer robuste endepunkter), til to studier der man sammenlikner et NSAID-preparat med henholdsvis placebo og morfin (2) og som derfor er fullstendig irrelevante i denne sammenhengen. Ræder bør heretter ta seg bryet med å lese egne

referanser. Det finnes ikke data som begrunner valg av selektive COX-2-hemmere fremfor klassiske NSAID-preparater på denne indikasjonen (3).

Vi mener fortsatt at en overvekt av data tyder på at COX-2-hemmere gir økt kardiovaskulær risiko helt fra behandlingsstart (4). Ræder har rett i at en opphopning av umiddelbare kardiovaskulære komplikasjoner etter bruk av COX-2-hemmere hittil kun er dokumentert hos hjerteopererte, men dette bør i det minste mane til generell forsiktighet (5). Det er dessverre typisk at Ræders delvis uetterrettelige kritikkløshet korrelerer med hans erklærte interessekonflikter i form av diverse entrepriser for produsenter av COX-2-hemmere (2). Den korrelasjonen er kanskje heller ikke statistisk signifikant, men den er i alle fall ikke uproblematisk.

Lars Slørdal
Sigurd Evensen
Olav Spigset
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Litteratur

1. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 675–84.
2. Ræder J. Tilbakeskritt eller gangspærre? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2050–1.
3. Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Effect of preoperative COX-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. Acta Anaesth Scand 2005; 49: 601–13.
4. Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. Arthritis Rheum 2005; 52: 1968–78.
5. Jones SF, Power I. Postoperative NSAIDs and COX-2 inhibitors: cardiovascular risks and benefits. Br J Anaesth 2005; 95: 281–4.

Korrupt forskning kan skade folkehelsen

Jeg anbefalte i et innlegg i Dagens Næringsliv i 1998 at staten skulle fullfinansiere et forskningslaboratorium innen hvert medisinske fagområde og bruke dette som referanse i faglige spørsmål (1). Bakgrunnen for innlegget var uro over kommersielle aktørers samarbeid med fagpersoner hvis habilitet kunne bli påvirket. Utviklingen i Norge har dessverre gått i motsatt retning. Universitetene med fakultetene og deres institutter har kvittet seg med sitt demokratiske kontrollapparat (2) og i stedet ansatt ledere og

styrer med sterke kommersielle interesser. Dette åpner for økt korrupsjon, på bekostning av faglige prioriteringer. Norges forskningsråd har gått i samme retning, med økt vektlegging av næringspolitiske aspekter.

Innen medisinen har man nylig hatt skandalen med de såkalte COX-2-hemmerne, som skulle gi mindre bivirkninger, men som viste seg å gi økt forekomst av hjerte- og karsykdom. Rykter om disse komplikasjonene har versert i medisinske miljøer i mange år, men kom først nylig til overflaten. Det er også blitt skrevet mye om såkalte spøkelsesforfattere (ghost authors), dvs. forfattere av medisinsk litteratur som kun har signert en artikkel som kommer fra f.eks. et farmasøytisk firma (3, 4). Dette burde ha stått klart for alle for mange år siden, da man har sett en rekke oversiktsartikler med forfattere fra forskjellige land. Det er vanskelig å forstå hvordan og hvorfor disse skulle ha samarbeidet om å skrive disse artiklene, som i regelen har vært meget positive til bruk av medikamenter. Nylig ble det rapportert at «medisinske tidsskrifter er en forlengelse av legemiddelfirmaenes markedsføringsavdelinger» (5). Et meget anerkjent tidsskrift er for eksempel blant kolleger lenge blitt kalt *Journal of Positive Medical Studies*.

Selv har jeg i årevis arbeidet innen et felt der negative konsekvenser ved flere preparater er fremhevet. Det har som regel vært hard kamp å få disse artiklene publisert. Generelt har det i flere tidsskrifter vært motvilje mot å trykke manuskripter som kan ha negative konsekvenser for farmasøytisk industri. Etter min mening har man også sett noe av den samme holdningen innen Norges forskningsråd og fagmiljøene i Norge. Det heter seg i dag at norsk forskning kvantitativt skal bringes opp på et gjennomsnittlig vesteuropeisk nivå. Det hadde kanskje vært bedre for alle dersom vi hadde fortsatt med fri og selvstendig norsk forskning, men i mindre omfang?

Helge L. Waldum

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Litteratur

1. Waldum HL. Vil frikoble legene. Dagens Næringsliv 5.6.1998.
2. Waldum HL. Fagfolk settes på sidelinjen. Aftenposten (morgenutgaven) 4.11.2004.
3. Andersen NV. Medicinalindustri bruker spøkelsesforfattere. Ugeskr Læger 2005; 167: 1828–31.
4. Mowatt G, Shiirran L, Grimshaw JM et al. Prevalence of honorary and ghost authorship in Cochrane reviews. JAMA 2002; 287: 2769–71.
5. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. PLoS Med 2005; 2: 100–2.

Etter den søte kløe...

Det er ingen nyhet at kostholdsekspertene er uenige, men uenighet bør ikke slå ut i sjikane, slik Christian Drevons anmeldelse av vår bok *Sukker – en snikende fare* fremstår (1, 2). Han finner intet positivt å si om

noen av de 18 kapitlene. Vi hevder bl.a. at sukker kan hemme immunapparatet så kraftig at mange som tidligere ble smittet av poliovirus, fikk invalidiserende poliomyelitt. Dette påviste den amerikanske legen Benjamin Sandler for over 50 år siden, men Drevon mener at dette «ikke [kan] etterprøves i noen skikkelige medisinske artikler i nyere tid...». En rekke leger og medisinske forskere berømmer Sandler for å ha reddet tusenvis av liv ved å anbefale lavglykemiske matvarer til befolkningen. I nyere tid har i hvert fall én annen forsker støttet hans forskning (3). Ikke alle konsekvenser av høyt sukkerinntak og sykdom er avklart, men det er liten tvil om at sukker bidrar til mange sykdommer og helseplager.

Vår bok er ikke basert på «udokumenterte påstander», slik Drevon hevder. Fremstillingen støtter seg på ca. 600 litteraturhenvisninger. Drevon mener imidlertid at den er «uetterrettelig» og at «en del av fremstillingen er preget av uklare og forvirrende tankerekke». Vi er glad for påvisning av feil, men vil gjerne vite *hvor* de er og hvilke av våre påstander som «ikke gir rom for skepsis og saklig tvil». Faglig uenighet er et gode fordi det bidrar til å drive forskningsprosessen videre.

Forskningen vi baserer oss på, er av varierende kvalitet, men i sum støtter den det generelle bildet som formidles i ledende vitenskapelige tidsskrifter. Hovedsporet i den forskningen Drevon representerer, har i 35 år vært overfokuset på fett som mulig sykdomsfaktor. Et slikt ensidig syn har kanalisert forskningsstøtte bort fra sukkeret, som stadig flere mener er en viktigere sykdomsfaktor enn fett. Vår hypotese er at vår virkelighetsforståelse, som er en annen enn Drevons, truer det meningshegemoniet han er en del av. Drevon og hans meningsfeller besitter sentrale stillinger innen ernæringsforskning og -forvaltning, hvor dette paradigmat beskyttes med nebb og klør. I hans øyne tar alle som hevder at menneskets naturlige føde består av lite karbohydrater og mest fett og protein feil. Stadig flere forskere baserer seg på et evolusjonært perspektiv på hva mennesket fra naturens side er best tilpasset til å spise (4), men dette vil Drevon ikke ta innover seg.

Iver Mysterud

Biologisk institutt
Universitetet i Oslo

Dag Viljen Poleszynski

Mat & Helse
Bærum

Litteratur

1. Drevon CA. Sukker er trøbbel. Anmeldelse av: Poleszynski DV, Mysterud I. Sukker – en snikende fare. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2044.
2. Poleszynski DV, Mysterud DV. Sukker – en snikende fare. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2004.
3. van Meer F. Poliomyelitis: the role of diet in the development of the disease. Med Hypotheses 1992; 37: 171–8.
4. Mysterud I. Mennesket og moderne evolusjonsteori. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2003.

C.A. Drevon svarer:

Forfatterne av boken *Sukker – en snikende fare* (1) misliker at jeg uttrykker et kritisk syn på deres fremstilling (2). De gjendriver kritikken er ved å komme med mer av det jeg har kritisert. I tillegg går de til personangrep og karakteriserer min forskning på en mildt sagt skjev måte, hvilket står helt i stil med deres lettvinde blanding av resultater og meninger i biomedisinsk forskning. Den som kan bruke Internett, kan gå inn på PubMed og sjekke min angivelige ensidighet, men det er nok for mye forlangt av sukkerforfatterne. Den mest fantasifulle hypotesen de fremsetter – at jeg føler mitt meningshegemoni truet – er jo såpass spesiell at den ligger i grenseland mellom det komiske og det tragiske. Til dem som er interessert i om denne hypotesen kan avkreftes ved å gå til kilden, kan jeg si at hypotesen er feil. Alt jeg er ute etter, er at det er skikkelig dokumenterbar kunnskap som kommuniseres, slik at kostholdet kan optimaliseres for flest mulig. Det er viktig at kunnskapsgrunnlaget er godt, ikke basert på meninger eller ønsker om hvordan saker forholder seg.

Christian A. Drevon

Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Poleszynski DV, Mysterud DV. Sukker – en snikende fare. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2004.
2. Drevon CA. Sukker er trøbbel. Anmeldelse av: Poleszynski DV, Mysterud I. Sukker – en snikende fare. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2044.

Kringlen tøver

Psykiater Einar Kringlen er ute i Aftenposten 12.8. 2005 og hevder at Richard Doll burde hatt nobelprisen i medisin (1). Dette er jeg hjertens enig i. Men i følgende sitat desinformerer han kraftig: «Ingen tviler lenger på at tobakken er hovedårsaken til lungekreft. Det som er mer uklart, er hvor stor virkningen er på andre sykdommer som til eksempel hjerteinfarkt. Man er heller ikke enige om virkningene av passiv røyking. Trolig har den vanlige helsepropaganda overdrevet skadevirkningene her» (1).

Det er menneskelig å ta feil, og i det enorme medisinske fagfeltet er det lov å kunne ta feil av og til. Noen medisinske sannheter er fortsatt usikre. Men mange er meget sikre, og i dag går det ikke an å være lege og ha mistet kunnskapen om de viktigste skadevirkningene av tobakk. Dokumentasjonen er enormt stor og anerkjent i WHO og blant vår toksikologiske og epidemiologiske ekspertise.

Jeg skal bare minne Kringlen om hvor skadelig passiv røyking er for astmatikere og personer med hyperreaktive luftveier. De kan få alvorlige astmaanfall, og for mange har deres handikap forårsaket sosial