



## Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes [tidsskriftet@legeforeningen.no](mailto: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 blodsukkernivå, 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