

har rett i at vi ikke presenterer data på de virkelig viktige kliniske endepunktene ved behandling, men vi vil gjerne presisere at artikkelen ikke var ment som et innlegg i den fortsatt uavklarte debatten om beste behandling for reflux. Vårt beskjedne mål for en retrospektiv «kvalitetskontroll» var å vurdere om injeksjonsbehandling i tilfredsstillende grad opphevet reflux på kort sikt (tre måneder) og om resultatene var blitt vesentlig endret etter at vi skiftet injeksjonssubstans. For oss «injektører» er dette viktig å vite, ikke minst for å dempe urealistiske forventninger hos pasienter og pårørende. Som anført tror vi at det også kan være av interesse for henvisende leger å vite i hvilken grad opphør av reflux kan forventes dersom denne behandlingsformen blir valgt *hos oss*.

Undersøkelserresultatene egner seg heller ikke til å gi generelle retningslinjer for utredning av urinveisinfeksjoner. At vi lot oss friste til å komme med mer offensive anbefalinger enn Norsk barnelegeforening (1, 2), skyldes at vi ofte ser at ultralyd ikke er godt nok til å utelukke alvorlig urinveispatologi samt at de fleste i det selekterte materialet av refluxpasienter som henvises til barnekirurgisk vurdering, ville vært tjent med bedre utredning tidligere i forløpet.

Det bør også nevnes at manuskriptet vårt ble sendt til vurdering allerede i november 2004, og diskusjonen er siden ikke oppdatert.

Eilif Dahl
Martin Polacek
Trine Sæther Hagen
Sigvald Refsum
 Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Litteratur

1. Bjerre A, Aksnes G. Vesikoureteral reflux. I: Veileder i generell pediatri. Oslo: Norsk barnelegeforening, 2006.
2. Bjerre A, Bangstad HJ, Krogvold L et al. Urinveisinfeksjon. I: Veileder i akutt pediatri. Oslo: Norsk barnelegeforening, 2007.

Feilaktige opplysninger om forskningsprosjekt

Peder Heyerdahl Utne tar med bakgrunn i boken *Varsleren* i Tidsskriftet nr. 7/2007 opp viktige generelle forhold knyttet til planlegging, godkjenning, gjennomføring og oppfølging av forskningsprosjekter (1). Den konkrete saken er imidlertid ikke et eksempel på ureglementert forskning. Det forskningsprosjektet som boken omtaler var planlagt, godkjent og gjennomført i samsvarende med regelverket slik det også er i dag.

Utne hevder at stipendiaten var «tatt opp i et doktorgradsprogram, mens finansieringen gikk via helseforetaket.» Dette er ikke korrekt. Stipendiaten hadde doktorgradsstipend fra Norges forskningsråd (NAVF). Disputas fant sted i 1995, mens

doktorgradsprogrammet ved Det medisinske fakultet i Oslo først ble etablert 1.1. 1999.

Denne saken har fått betydelig publisitet i Tidsskriftet, der sakens korrekte fakta har vært trukket frem (2, 3). Likevel dukker det altså stadig opp nye og gale påstander. Samtidig gjentar man tidligere feilaktige påstander til det kjedsommelige. Det er på tide at autoritetene i saken uttaler seg. Jeg tenker da på Universitetet i Oslo, som etter en nøye granskning ikke fant holdepunkter for at påstandene om uetisk virksomhet var riktige, og at problemstillingen ikke hadde noen relevans til stipendiatens forskningsprosjekt. Disputasen ble derfor gjennomført, nåværende leder av Rådet for legeetikk var for øvrig en av opponentene. Jeg tenker også på Fylkeslegen i Oslo, som, fordi «varsleren» gjentok sine påstander til stadighet, gjennomførte en grundig granskning av saken på initiativ fra Rikshospitalet. Heller ikke Fylkeslegen fant holdepunkter for at dødsfallet var knyttet til «ureglementert» forskning. Jeg tenker også på Norges forskningsråd, som gransket påstandene om at «varsleren» selv hadde vært involvert i forskningsfusk og som konkluderte med at «varslerens» utelatelse av pasienter fra en studie var «et avvik fra god vitenskapelig praksis». I tillegg bemerket man, med relevans til de problemstillinger Utne trekker frem (1): «Man kan ikke utelukke at pasienter, for hvem det forelå informert samtykke om behandling, likevel ikke ble behandlet.» Fordi disse konklusjonene ikke synes å ha nådd frem, burde disse autoritetene, for sakens beste, komme på banen og bekrefte/redegjøre for fakta.

Dag Bratlid
 St. Olavs Hospital

Litteratur

1. Utne PH. Varsleren tar opp viktige problemstillinger. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 912.
2. Bratlid D, Farstad T. Varsleren – den andre versjonen. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 1622–3.
3. Lie SO. «Varsleren» er ingen vanlig varslar. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 1943–4.

P.H. Utne svarer:

I min kommentarartikkel ønsket jeg først og fremst å vise at Jon Hustads bok (1) trass i all negativ personifisering tar opp relevante problemstillinger (2). Jeg mener min tilnærming til en forståelig nok betent sak var så generell at den ikke ville påføre de berørte parter ytterligere belastninger utover det som nødvendigvis må følge av den åpen debatt om sentrale samfunnsinteresser. Det er derfor beklagelig at Dag Bratlid trekker mine betraktninger inn som et eksempel på hvordan faktum i saken er blitt fordreid. Til dette vil jeg bare kort kommentere at jeg (fremdeles) finner det legitimt å kunne reise generelle problemstillinger med henvisning til en konkret sak, selv i tilfeller der man bestrider fakta.

Når det gjelder eventuell feilinformasjon om den aktuelle stipendiatens tilknytning til Rikshospitalet og Det medisinske fakultet, så er ikke dette tilstrekkelig til å hevde at mine generelle vurderinger er feilslutninger. Noe helt annet er at jeg ikke ønsker å trekke konklusjoner rundt de faktiske forhold i saken. Dette ønsker jeg å tydeliggjøre overfor de berørte parter. Jeg mente å kunne se noen generelle problemstillinger, og det håper jeg også andre som leser Hustads bok gjør.

Peder Heyerdahl Utne
 Oslo

Litteratur

1. Hustad J. Varsleren. Oslo: Spartacus, 2006.
2. Utne PH. Varsleren tar opp viktige problemstillinger. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 912.

Kunnskapssenteret feilinformerer om multipel sklerose-behandling

Kunnskapssenteret for helsetjenesten har utarbeidet et notat om legemidlet natalizumab (Tysabri) ved behandling av multipel sklerose (MS) på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet (1). Notatet inneholder flere feil og bør ikke legges til grunn for bruken av legemidlet.

Ifølge notatet har natalizumab vist seg effektivt også hos pasienter der annen MS-behandling, for eksempel med betainterferon, har vært ineffektiv. Dette er fremstilt som et «konsistent funn», men påstanden mangler vitenskapelig grunnlag. Vurderingskomiteen ved National Institute of Clinical Excellence (NICE) kom nylig til motsatt konklusjon (2).

Kunnskapssenteret synes å ha ufullstendig kunnskap om den vitenskapelige litteraturen på området. Dette skyldes sannsynligvis at deres datasøk bare dekker sekundærkilder og ikke Pubmed/Medline. Studien de bygger sin konklusjon på (SENTINEL-studien), var publisert ett år før Kunnskapssenteret offentliggjorde sitt notat (3). Dette er den eneste publiserte studien som viser effekt av natalizumab hos pasienter med høy sykdomsaktivitet under annen behandling for multipel sklerose, og den omfattet bare pasienter som hadde brukt ett annet MS-medikament (Avonex). Resultater fra GLANCE-studien med natalizumab som tilleggsbehandling hos pasienter behandlet med glatirameracetat, er så vidt vi kjenner til ikke publisert. Denne studien er designet for å vise sikkerhet og ikke effekt. SENTINEL-studien ble avbrutt fordi to pasienter utviklet progressiv multifokal leukoencefalopati, en dødelig hjerneinfeksjon. Det er bemerkelsesverdig å utlegge resultatene fra denne ene studien som «konsistente funn» om behandling for multipel sklerose generelt.

Ingen studie har undersøkt effekten av natalizumab som monoterapi hos pasienter med høy sykdomsaktivitet under annen MS-behandling. Pga. frykten for progressiv multifokal leukoencefalopati ved kombinasjon med annen behandling for multipel sklerose er natalizumab kun godkjent som monoterapi. Dette tilsier at annen MS-behandling i de aller fleste tilfeller bør prøves først – *til tross for* manglende dokumentasjon på effekten av natalizumab som monoterapi hos pasienter med utilstrekkelig effekt av annen MS-behandling.

Kunnskapssenteret røper mangelfull kjennskap til multipel sklerose når de setter likhetstegn mellom høy sykdomsaktivitet under behandling og ingen effekt av behandlingen. Intet medikament fjerner sykdomsaktiviteten helt. Det er fullt mulig at pasienter med hyppige angrep under behandling hadde hatt enda høyere sykdomsaktivitet uten behandling.

Natalizumab er sannsynligvis mer effektivt enn de medikamentene vi allerede har mot multipel sklerose, og har vært etterlengtet både av pasienter og leger. Medikamentet er svært dyrt. Ett års behandling koster om lag 225 000 kroner. Det må gis intravenøst i sykehus og omfattes ikke av de samme refusjonsordningene som andre medikamenter mot sykdommen. Behandling med natalizumab har derfor vidtrekkelige implikasjoner, både for pasientene og for helsevesenet. Villedende informasjon om det vitenskapelige grunnlaget for hvem som bør behandles, bidrar til å forkludre de politiske beslutninger om finansieringen av behandlingen og i verste fall behandlingen av den enkelte pasient.

Trygve Holmøy
Elisabeth Gulowsen Celius
Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Aaserud M, Gjertsen MK. Natalizumab ved behandling av multipel sklerose. Notat mars 2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten, 2007.
2. National Institute of Clinical Excellence. Multiple sclerosis-natalizumab: Appraisal consultation document. <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=207025> [27.4.2007].
3. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.

Kunnskapssenteret svarer:

Kunnskapssenteret utfører kunnskapsoppsummeringer av publisert dokumentasjon om et tema eller spørsmålsstilling. Vi utarbeider ikke retningslinjer for behandling. Vårt notat var et hasteoppdrag bestilt av Sosial- og helsedirektoratet hvor hensikten var å oppsummere publisert oversiktslitteratur om natalizumabbehandling hos pasienter med multipel sklerose (MS) (1). Et slikt hasteoppdrag utføres innenfor rammen av 1–2 uker og vil ikke ha den samme grundig-

heten som en fullstendig systematisk kunnskapsoppsummering eller en omfattende medisinsk metodevurdering (health technology assesment, HTA). Vi henviser til Kunnskapssenterets håndbok, *Slik oppsummerer vi forskning*, for en fremstilling av våre produkter og hva som ligger i dem (2).

Vårt notat omhandler de to publiserte fase 3-studiene som lå til grunn for at natalizumab fikk markedsføringstillatelse i Europa. Den første studien dokumenterer effekt av natalizumab som monoterapi hos MS-pasienter (3). Den andre studien viser, slik Holmøy & Celius også beskriver, effekt av natalizumab hos pasienter med høy sykdomsaktivitet under en annen MS-behandling (betainterferon) (4). Kunnskapssenteret trekker ikke generelle konklusjoner om annen MS-behandling ut fra denne studien, men viser i vårt notat kun til immunmodulerende legemiddelbehandling (betainterferon), slik studien dokumenterer (4).

Den samlede publiserte dokumentasjonen for bruk av natalizumab til MS-pasienter er foreløpig begrenset til noen tusen pasienter. Kunnskapssenteret konkluderer med at videre forskning derfor er nødvendig (1). For å få et vesentlig bedre kunnskapsgrunnlag for bruk og finansiering av natalizumab konkluderer vi med at en grundigere HTA-utredning av effekt, sikkerhet og helseøkonomiske aspekter bør gjennomføres.

Marianne Klemp Gjertsen
Morten Aaserud
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Litteratur

1. Aaserud M, Gjertsen MK. Natalizumab ved behandling av multipel sklerose. Notat mars 2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten, 2007.
2. Bjørndal A, red. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006.
3. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
4. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.

Når kan TNF- α -hemmere mot inflammatorisk tarmsykdom seponeres?

Antall pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt som får behandling med biologiske legemidler, bl.a. tumornekrosefaktor- α -hemmere, øker sterkt. Behandlingen kan kombineres med annen immun-suppressiv behandling. Behandlingsrespons må vurderes fortløpende på grunnlag av kliniske symptomer, men CRP- og kalprotektinmålinger kan gi nyttig tilleggsinformasjon. Pasienter som ikke har respondert etter induksjonsterapi, skal ikke fortsette

behandlingen, men kan forsøke en annen TNF- α -hemmer. Det er ikke indikasjon for å gjenta samme behandling senere hos dem som ikke responderer. Flere nye biologiske legemidler er under utprøving.

Man diskuterer nå om utvalgte pasienter med moderat sykdom også bør behandles for å hindre utvikling av komplikasjoner. Mens tidlige bivirkninger sjelden forekommer når dagens behandlingsretningslinjer blir fulgt, bl.a. med kontroll for tuberkulose og sanering av ev. infeksjoner, er sikkerheten ved langtidsbruk mer usikker. Det er til nå ikke vist økt forekomst av kreft, men det er mulig at kombinasjonsbehandling med immunsuppressiver kan gi økt risiko for lymfom hos yngre personer og økt infeksjonsfare. I så fall kan det være ønskelig å gi monoterapi med TNF- α -hemmer eller azatioprin, merkaptopurin eller metotreksat. Det innebærer at man må vurdere behandlingseffekten i hvert enkelt tilfelle. Det er imidlertid uklart hvem som har økt sannsynlighet for tilbakefall og når man kan forsøke å avslutte behandlingen. Til nå har vi følt at det er tryggest å fortsette behandling, gjerne med både TNF- α -hemmer og azatioprin i kombinasjon.

Det kommer nå data om langtidssikkerhet ved bruk av TNF- α -hemmere. I en rapport fra Leuven, Belgia avsluttet nesten en tredel av pasientene (29%) TNF- α -hemmerbe-handlingen uten å få tilbakefall (1). Dette kan forklares ved at pasienter etter initial sykdomsaktivitet gikk i varig remisjon, at behandlingen ga en immunmodulerende effekt, at sykdommen ble mindre aktiv eller en kombinasjon av dette (2, 3). Der man valgte å gi TNF- α -hemmer alene, var det ikke behov for doseøkning over tid eller å korte ned behandlingsintervallene. Det ble ikke påvist økt forekomst av lymfom, men noen pasienter fikk hudbivirkninger (1).

På grunnlag av slike data bør behandling med TNF- α -hemmere ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt vurderes avsluttet etter ett år, alternativt at behandlingsintervallene økes under nøye overvåking av eventuelle residivsymptomer. Der det gis kombinasjonsbehandling, bør overgang til monoterapi vurderes.

Bjørn Moum
Aker universitetssykeus

Litteratur

1. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 440 Crohn's disease patients: results from a single center cohort. *Journal of Crohn's and Colitis* 2007; 1 [Suppl 1]: 1–3.
2. Solberg IC, Jahnsen J, Vatn M et al. Clinical course in Crohn's disease: A prospective population based follow-up study in southeastern Norway from January 1990 to December 2004 (The IBSEN study). *Gastroenterology* 2006; 130: A85.
3. Solberg IC, Jahnsen J, Vatn M et al. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis (UC). A prospective population based study in South-eastern Norway from January 1990 to December 2004 (Ibsen study). *Gastroenterology* 2005; 128: A114.