

behandling og retningslinjer for behandlingsoppstart. Derimot foreligger det ingen anbefalinger for hvordan behandlingseffekten skal evalueres. Problemstillinger er bl.a. mulighetene for nedtrapping eller avslutning av behandlingen, om andre biologiske midler bør prøves og om man skal forsøke med tilleggsbehandling. Manglende eller sviktende behandlingsrespons og vanlige bivirkninger vil det ikke være problematisk å oppdage. Derimot kan delvis opphør av behandlingsrespons og lette og uspesifikke bivirkninger være vanskelig å vurdere.

Det hersker altså betydelig uklarhet om hvordan oppfølgingen bør foregå og om varighet av behandlingen. Det finnes i dag to registrerte preparater til inflammatorisk tarmsykdom, infliximab (med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom som indikasjon) og adalimumab (med Crohns sykdom som indikasjon). Infliximab gis normalt som infusjon hver 2. måned i sykehuspoliklinikk, adalimumab gis ved subkutane injeksjoner hver annen uke. Subkutane injeksjoner kan gis utenfor sykehus – enten av pasienten selv eller hos fastlege. Man vil ved behandling utenfor sykehuspoliklinikk miste noe av muligheten til en fortløpende evaluering, slik man til nå har hatt ved å gi infliximab i sykehuspoliklinikk i oppstartsfasen, med tett oppfølging. Man kan også miste noe av vurderingsgrunnet videre og muligheten til å trappe ned eller stoppe behandlingen. Det vil også kunne bli vanskelig å vurdere pasienterlevelsen og om de bruker riktig injiseringssteknikk. Grundig oppfølging med tanke på langtidsbivirkninger har allerede vist seg nødvendig. Kontrollavtaler med tilpassede intervaller kan gjennomføres hos spesialist utenom de regelmessige subkutane injeksjonene. Om dette vil kompensere for den tette oppfølgingen vi inntil nå har hatt hos infliximabbehandlede pasienter med Crohns sykdom, den gruppen vi har lengst erfaring med, er derimot tvilsomt. Hvilke fremtidige konsekvenser for pasientikkerhet og økonomi dette vil få, er derfor usikkert.

Myndigheter og fagpersonell oppfordres herved til i samarbeid raskt å utarbeide retningslinjer for oppfølging og kontrollrutiner, inkludert kriterier for å evaluere behandlingsresultater. Dermed kan våre pasienter tilbys en svært virksom behandling og unngå ineffektiv og potensielt risikofylt langtidsbehandling eller eventuelt forsøk med andre behandlingsalternativer. Dette kan også bidra til å redusere de store utgiftene denne terapiformen vil generere.

Bjørn Moum
Aker universitetssykehus

Marevan og blodplatehemmere ved kirurgi

Sammen med Tidsskriftet nr. 17/2007 ble det sendt ut et innstikk med tittelen *Marevan og blodplatehemmere ved kirurgi* (1). Under avsnittet *Blodplatehemmere og kirurgi* står det å lese: «Octostim (desmopressin) gitt som 0,3 µg/kg s.c./i.v. 1 time før inngrep med forventet økt blødning (evt. under/etter inngrep med økt blødning) kan i stor grad nøytralisere effekten av ASA og bidra til bedret hemostase. Dette gjelder *antagelig* (min utheving) også hos pasienter som bruker Plavix/Ticlid.»

Påstanden om at desmopressin bidrar til bedre hemostase hos pasienter som er behandlet med acetylsalisylsyre synes å være opplest og vedtatt, men det er ikke lett å finne god dokumentasjon for at midlet faktisk gir redusert blødning i forbindelse med kirurgi hos acetylsalisylsyrebehandlede pasienter. Forfatteren av innstikket refererer til en studie gjort av Gratz og medarbeidere, som viste at behandling med desmopressin ga redusert postoperativ blødning hos en gruppe pasienter som var behandlet med acetylsalisylsyre før hjertekirurgi. Resultatene fra en tilsvarende norsk studie viste imidlertid at midlet ikke hadde noen blødningsreducerende effekt sammenliknet med placebo hos hjertekirurgiske pasienter som var behandlet med acetylsalisylsyre inntil 24–28 timer før inngrepet (2). Hjertekirurgi medfører i de fleste tilfeller bruk av hjerte-lunge-maskin, noe som i seg selv fører til en trombocyttdysfunksjon med økt blødningstendens de første timer postoperativt, og må således betraktes som en spesialsituasjon. Det er derfor tvilsomt om eventuelle positive resultater av desmopressin ved hjertekirurgi kan generaliseres til andre typer kirurgiske inngrep (3). Vitenskapelig dokumentasjon for påstanden i innstikket om at desmopressin *antakelig* også bidrar til bedret hemostase hos pasienter som er behandlet med klopidogrel eller tiklopidin mangler helt.

En metaanalyse publisert i *The Lancet* i 1999 viste at behandling med desmopressin i forbindelse med hjertekirurgi var assosiert med økt forekomst av perioperativt hjerteinfarkt (4). Å gi generelle råd om forebygging og behandling av acetylsalisylsyreutløst og/eller klopidogrelutløst blødning ved kirurgi med et legemiddel med tvilsom blødningsreducerende effekt og med potensielt alvorlige bivirkninger, kan ikke være riktig.

Hilde Pleym
St. Olavs Hospital

Litteratur

1. Brosstad F. Marevan og blodplatehemmere ved kirurgi. Asker: Nycomed, 2007. Annonsevedlegg til Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: nr. 17.

2. Pleym H, Stenseth R, Wahba A et al. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 578–84.
3. Porte RJ, Leebeek FWG. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62: 2193–211.
4. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940–7.

F. Brosstad svarer:

Mens desmopressin har en udiskutabel plass i blødningsprofylakse/terapi ved mild hemofili A og von Willebrands sykdom type 1, er den hemostatiske effekt ved acetylsalisyl- og klopidogrel-/tiklopidinindusert blodplatedefekt mer usikker, til tross for at midlet forkorter blødningstiden hos slike pasienter (1). Hilde Pleym har rett i at den postoperative blødningsreducerende effekt av desmopressin hos acetylsalisylsyrebehandlede pasienter som gjennomgår kirurgi er omdiskutert. I en metaanalyse i Cochrane Database of Systemic Reviews finner forfatterne således ingen bevis for at desmopressin gir redusert perioperativ allogen blodtransfusjon (2).

Denne metaanalysen omfatter 25 studier publisert i perioden 1986–2003, hvorav 20 omhandler hjertekirurgi. Samtlige studier er så små (< 76 pasienter) at de ikke enkeltvis har tilstrekkelig statistisk styrke til å vise eventuelle forskjeller i effekt mellom desmopressin og placebo. Det var betydelig variasjon studiene imellom med henblikk på hvilke HCT- og Hb-verdier som utløste blodtransfusjon. For bare fire av studiene kunne man kalkulere transfundert blodvolum, og bare 13 av dem inneholdt data for blodtap. Samtlige 25 studier ble fremstilt som randomiserte, men for 19 av dem (76%) ble randomiseringen bedømt av Cochrane-forfatterne som enten inadekvat eller manglende.

Hjertekirurgi er komplisert, og betydelig blodtap forekommer ofte. Man skulle derfor tro at denne form for kirurgi vil være vel-egnet for å studere hvorvidt desmopressin bidrar til økt hemostase. Når dette imidlertid er usikkert, kan det skyldes at desmopressinets hemostatiske potens kamufleres i en situasjon hvor samtlige av kroppens kaskadesystemer er kraftig provosert – som nettopp ved hjertekirurgi. Manglende målbar hemostaseeffekt av desmopressin ved denne type inngrep kan derfor ikke ukritisk overføres til annen type kirurgi. Pleym's bemerkning om at desmopressin i forbindelse med hjertekirurgi er assosiert med økt forekomst av perioperativt hjerteinfarkt, blir imøtegått av en tidligere metaanalyse som omfatter 16 hjertekirurgiske studier med desmopressin versus placebo (3).

Egen erfaring med desmopressin som hemostatikum hos pasienter med økt blødningstendens av ulike årsaker er god, selv om erfaringen ikke er kunnskapsbasert på grunnlag av randomiserte, dobbeltblindede undersøkelser. Slike undersøkelser ville kreve et meget stort antall pasienter.

Frank Brosstad

Indremedisinsk forskningscenter
Rikshospitalet

Litteratur

1. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L et al. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986; 67: 1148–53.
2. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ et al. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD001884. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001884/frame.html> [3.10.2007].
3. Mannucci PM, Carlsson S, Harris AS. Desmopressin, surgery and thrombosis. *Thromb Haemostasis* 1994; 71: 154–5.

Uriktig forskningsformidling om SSRI-preparater

I sitt tilsvaret til mitt innlegg om SSRI-preparater i Tidsskriftet nr. 13–14/2007 (1) skriver Jørgen Bramness & Fredrik Walby bl.a.: «Det er usaklig og grenser mot personforfølgelse når Reseland hevder at ansatte på Folkehelseinstituttet mottar penger fra legemiddelindustrien. Dette er selvsagt ikke sant, til tross for Reselands gjentatte påstander», og «At Folkehelseinstituttet skulle delta aktivt i markedsføringen av nyere antidepressive legemidler, er en absurd påstand» (2). Jeg har aldri uttalt at ansatte i Nasjonalt folkehelseinstitutt har mottatt penger fra legemiddelindustrien og oppfatter derfor disse udokumenterte påstander som usaklige og krenkende.

Debatten bør imidlertid ikke overskygges av et utspill som tilsynelatende ikke har annet formål enn å trekke oppmerksomheten bort fra et meget viktig tema. Når Bramness & Walby i sitt tilsvaret hevder at det er SSRI-preparatet fluvoksamin som har bidratt til den omtalte selvmordsreduksjonen i Norge i perioden frem til 1994, er dette svært lite sannsynlig. Omsetningen av dette SSRI-preparatet, som først fikk markedsføringstillatelse fra 1990, var kun på 50 000 kroner (dvs. 0,075 DDD/1 000 innbyggere/døgn), hvilket innebærer at kun 317 personer inntok en såkalt normaldose av legemidlet dette året (dvs. 0,0075 % av befolkningen). Selv om omsetningen økte til 690 000 kroner i 1993, kan ikke dette ha bidratt til å redusere det totale antall selvmord i nevnte periode med opptil 150 per år.

Når jeg tillater meg å skrive at nevnte type forskningsformidling tilsynelatende kan oppfattes som markedsføring, er dette en relativt beskjeden kommentar, spesielt

når man vet at Food and Drug Administration (FDA) i USA omtrent samtidig gikk ut med en kraftig advarsel om at denne type preparater kan gi økt selvmordsrisiko – ikke bare hos barn og ungdommer, men også hos voksne (3).

Ifølge PR-bransjens antydninger om medieomtale og reklameverdi representerer Bramness & Walbys misvisende legemiddelomtaler en ikke ubetydelig markedsverdi (4).

Svein Reseland

Hosle

Litteratur

1. Reseland S. Uriktig forskningsformidling om SSRI-hemmere? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1811.
2. Bramness J, Walby FA. Uriktig forskningsformidling om SSRI-hemmere? Tilsvaret. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1811.
3. US Food and Drug Administration. Antidepressant use in children, adolescents, and adults. www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm (14.8.2007).
4. Solheim HC. – Medisinomtalen verdt en million. Kampanje. E-publisert 29.5.2007. www.kampanje.com/pr/article89982.ece (14.8.2007).

J.G. Bramness & F.A. Walby svarer:

På forsommeren i år mottok vi et innlegg til Tidsskriftets spalte Brev til redaktøren skrevet av Svein Reseland. Han kritiserte vår artikkel om sammenhengen mellom økninger i salget av antidepressiver og nedgangen i selvmordsfrekvens i Norge (1). Innlegget, slik vi ble forelagt det, ble avsluttet på følgende måte: «En av forfatterne av den nevnte studien har for øvrig mottatt betaling for foredrag som han har holdt på vegne av legemiddelfirmaer som selger SSRI-preparater. Folkehelseinstituttet, der han er ansatt, deltar m.a.o. tilsynelatende aktivt i markedsføringen av disse legemidlene.»

Til dette svarte vi bl.a.: «At Folkehelseinstituttet skulle delta aktivt i markedsføringen av nyere antidepressive legemidler, er en absurd påstand. Det er usaklig og grenser mot personforfølgelse når Reseland hevder at ansatte på Folkehelseinstituttet mottar penger fra legemiddelindustrien. Dette er selvsagt ikke sant, til tross for Reselands gjentatte påstander» (2). Stor var derfor vår undring da vi leste teksten i Reselands innlegg, som kom på trykk i Tidsskriftet nr. 13–14/2007: «En av forfatterne av den nevnte studien har for øvrig mottatt betaling for foredrag som han har holdt på vegne av legemiddelfirmaer som selger SSRI-preparater. SFF, der han er ansatt, deltar m.a.o. tilsynelatende aktivt i markedsføringen av disse legemidlene» (3).

Interessekonflikter er selvsagt et viktig tema og krever nøyaktighet. Med endringen i innlegget fremsto plutselig vårt tilsvaret som underlig og unøyaktig. Dette er beklagelig, fordi vi har forsøkt å holde et høyt presi-

sjonsnivå i en sak som krever nettopp det. Vi vet ikke hva som har skjedd. Har redaksjonen endret Reselands innlegg? Har Reseland endret sitt innlegg? Har Tidsskriftet da tillatt Reseland å gjøre denne endringen uten å informere oss? Er det i så fall god redaksjonell praksis? Når dagens debattinnlegg fra Reseland i tillegg inneholder setningen «Jeg har aldri uttalt at ansatte i Nasjonalt folkehelseinstitutt har mottatt penger fra legemiddelindustrien og oppfatter derfor disse udokumenterte påstander som usaklige og krenkende», begynner debatten å bli absurd, noe dette alvorlige temaet virkelig ikke fortjener. Hva han mener med «aldri uttalt», blir vanskelig for oss å forstå, da det vitterlig var det som sto i det opprinnelige innlegget vi ble forelagt.

Vi ønsker ingen krangel med Reseland, det ville være et enormt sidespor i noe vi oppfatter som et viktig forskningsfelt. Svarene til hans forsøk på økonomiske utlegninger om salg av antidepressiver og umuligheten i sammenhengen vi viste i vår artikkel, vil best besvares gjennom lesing av den opprinnelige artikkelen (1), der det naturligvis er redegjort for potensielle interessekonflikter.

Jørgen G. Bramness

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Fredrik A. Walby

Seksjon for selvmordsforskning og -forebygging
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Bramness JG, Walby FA, Tverdal A. The sales of antidepressants and suicide rates in Norway and its counties 1980–2004. *J Affect Disord* 2007; 102: 1–9.
2. Bramness JG, Walby FA. Uriktig forskningsformidling om SSRI-hemmere? Tilsvaret. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1811.
3. Reseland S. Uriktig forskningsformidling om SSRI-hemmere? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1811.

Redaksjonen svarer:

Alle manus innsendt til spalten Brev til redaktøren blir vurdert redaksjonelt og redigert. I dette tilfellet ble det gjort en rekke endringer i Svein Reselands innsendte manus, blant annet ble ordet «instituttet» byttet ut med «Folkehelseinstituttet». Redigert manus ble sendt Reseland for godkjenning og ble godkjent av ham per e-post. Denne versjonen av manus ble deretter forelagt Jørgen Bramness & Fredrik Walby for tilsvaret.

Da Reseland fikk korrektur på innlegget sitt, oppdaget han at det sto «Folkehelseinstituttet» istedenfor «instituttet» – mens det skulle vært SFF (som står for Seksjon for selvmordsforskning og -forebygging ved Universitetet i Oslo) – og rettet dette. Slike rettelser fra forfatter godtas vanligvis uten videre. I dette tilfellet medførte endringen at noe av meningsinnholdet i Reselands innlegg ble forandret. Redaksjonen