

som oss: Preparatet er for dårlig dokumentert, det har farlige bivirkninger og det er for dyrt. Retningslinjer som nå publiseres i Europa og USA, er dessverre en sørgelig påminnelse om de altfor tette bånd som er knyttet mellom oss leger og legemiddelindustrien (2).

Det er i praktisk bruk, ikke i kontrollerte studier, at bivirkninger av nye legemidler melder seg med full tyngde. Dette faktum synes å bli underkjent av Høibraaten & Vangerow. Det er dessverre ingen tvil om at Xigris gir blødningstendens, noe som er godt dokumentert i FDAs materiale (3). Bare tiden vil vise hvor omfattende problemet er.

Endrede eksklusjonskriterier etter halv-gått løp hadde vesentlig innflytelse på resultatet i PROWESS-studien (4). Vi savner fortsatt svar på hvorfor det ikke er tatt hensyn til dette i preparatomtalen.

Høibraaten & Vangerow har helt rett i at posthocsubgruppeanalyse av randomiserte studier ikke kan gi grunnlag for konklusjoner, kun hypoteser. Dette er et sentralt budskap i vår artikkel. Det er derfor urovekende at nettopp slik subgruppeanalyse ligger til grunn for den europeiske preparatomtalen Høibraaten & Vangerow viser til. At Eli Lillys medarbeidere også åpenbart føler uro over at vi og andre (5) reflekterer over interessante observasjoner knyttet til heparin i både PROWESS-, KYBERSEPT- og OPTIMIST-studiene, er i seg selv interessant.

Et viktig poeng ved lanseringen av Xigris har vært at preparatet skulle hemme sepsis-indusert koagulasjonsaktivering (6). Det har imidlertid vist seg at terapeutiske doser av aktivert protein C likevel ikke har denne effekten (7), og det er følgelig uklart hvilke prosesser – om noen – preparatet påvirker i gunstig retning hos pasienter med alvorlig sepsis. Det store antall studier av ulike immun- og koagulasjonsmodulerende preparater som er gjennomført på pasienter med sepsis, med negativt resultat, tilsier også at det statistisk er å forvente at det dukker opp slengere, dvs. studier med falskt positivt resultat (8).

Forskning omkring patogenese og behandling av sepsis er fortsatt en stor utfordring for norsk og internasjonal medisin.

Jon Henrik Laake
Jon Bragi Bergmann
Fridtjov Riddervold
Arvid Bjørneklepp
Pål Aukrust
Stig S. Frøland
 Rikshospitalet

Litteratur

- Harris G. Despite missteps, Lilly remains a hard stock to bet against. *New York Times* 25.2.2004.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858–73.

- Food and Drug Administration (FDA). Product approval information – licensing action – Drotrecogin alfa (activated), URL: <http://www.fda.gov/cder/biologics/products/droteli112101.htm> (19.4.2004).
- Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1027–30.
- Angus DC, Crowther MA. Unraveling severe sepsis: why did OPTIMIST fail and what's next? *JAMA* 2003; 290: 256–8.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
- Derhaschnig U, Reiter R, Knöbl P, Baumgartner M, Keen P, Jilma B et al. Recombinant human activated protein C (rhAPC; drotrecogin alfa [activated]) has minimal effect on markers of coagulation, fibrinolysis, and inflammation in acute human endotoxemia. *Blood* 2003; 102: 2093–8.
- Sterne JAC, Smith GD. Sifting the evidence – what's wrong with significance tests? *BMJ* 2001; 322: 226–31.

Klinisk erfaring og vitenskapelig evidens

Lars Slørdal & Tarjei Rygnestad sier i sitt tilsvare i Tidsskriftet nr. 3/2004 (1) til vår kommentar (2) til deres artikkel i Tidsskriftet nr. 22/2003 om steroidinjeksjoner (3): «Hvis man lar inntrykket fra behandling av enkeltpasienter bli bestemmende for hvordan man forholder seg til terapialternativer, unndrar man seg etter vår mening både faglig ansvar og det vitenskapelige fundament vi skolemedisinere ynder å påberope oss i andre sammenhenger» (1).

Men det er nettopp systematisert erfaring fra enkeltpasienter som danner grunnlaget for skolemedisinens empiriske forankring. En vitenskapelig basert intervensjon skal være utprøvd i et standardisert format der betingelsene kan reproduseres og resultatene testes for effekt og bivirkningsrisiko. For steroidinjeksjoner ved skulderlidelser er problemet at foreliggende studier er små og av varierende metodologisk kvalitet. I Cochrane-databasen understrekes behovet for effektstudier om betydningen av korrekt anatomisk injeksjonsteknikk, injeksjonshyppighet og dose (4). Flere av medlemmene i vår gruppe har lang erfaring med spesifikk diagnose og behandling med spesifikke injeksjonsteknikker og har bidratt til formidling av slik kunnskap til kolleger gjennom kurs. Slik praksis og erfaring kan danne grunnlag for den standardisering som gode kliniske studier forutsetter. Vi kjenner oss ikke igjen når Slørdal & Rygnestad bruker foreliggende empiri som grunnlag for å benekte effekten av kortisoninjeksjoner. Slike studier med lav statistisk styrke representerer risiko for type 2-feil, dvs. å overse en effekt som er til stede til tross for at den ikke kan dokumenteres i studien (5). Komplikasjonsrisikoen må også vurderes i forhold til standardisert metode. Vår erfaring er at velbegrunnet bruk av intraartikulære injeksjoner med

injeksjonsteknikk uten berøring (no touch-teknikk) sjelden følges av infeksjoner. Enhver prosedyre som omfatter penetrasjon av hud innebærer imidlertid en teoretisk risiko for infeksjon. Prevalensen av dette er estimert til én per 14 000–50 000 injeksjoner (6).

Vi fastholder betydningen av videre studier basert på utvetydig anatomisk diagnose og standardisert injeksjonsteknikk. I mellomtiden ønsker vi å bidra til å utvikle en klinisk kompetanse om steroidinjeksjoner ved skulderlidelser som muliggjør systematisering av erfaringer fra enkeltpasienter under standardiserte rammebetingelser.

Satya Sharma

Referansegruppen for muskelskjelettlidelser
 Norsk selskap for allmenntilleggsmedisin (NSAM)

Litteratur

- Slørdal L, Rygnestad T. Er lokale steroidinjeksjoner effektive eller ikke? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 393.
- Sharma S. Er lokale steroidinjeksjoner effektive eller ikke? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 393.
- Slørdal L, Rygnestad T. Er lokale steroidinjeksjoner effektive eller ikke? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3224–5.
- Buchbinder R, Green S, Youd JM. Corticosteroid injections for shoulder pain (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, 1. utg. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- Alderson P. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 2004; 328: 476–7.
- Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop* 1983; 177: 235–63.

L. Slørdal & T. Rygnestad svarer:

Satya Sharma «fastholder betydningen av videre studier basert på utvetydig anatomisk diagnose og standardisert injeksjonsteknikk». Her er vi fremdeles helt enige (1). Sharma har ikke grunnlag for å tillegge oss forskningsfiendtlighet, og bør ikke ødsle ytterligere energi på å slå inn allerede åpne dører.

Vi forstår ikke helt hva Sharma mener når han skriver om «systematisert erfaring fra enkeltpasienter som danner grunnlaget for skolemedisinens empiriske forankring». Faget vårt flagger en vitenskapelig forankring, og vi blir til stadighet minnet om viktigheten av at våre terapeutiske anbefalinger tuftes på randomiserte og placebo-kontrollerte studier – og om at vi lett havner på viddene når dette kravet fravikes.

I denne saken må vi uansett forholde oss til følgende fakta: Trass i mange publiserte studier, hvor noen også har god kvalitet, er det ikke dokumentert vedvarende positive effekter av steroidinjeksjoner ved en rekke vanlige tilstander i eller nær skulder- og albueledd, og behandlingseffekten av intraartikulære eller leddnære steroidinjeksjoner er utilstrekkelig dokumentert. Det finnes dessuten for lite kunnskap om frekvensen og omfanget av bivirkninger knyttet til behandlingen (2). Det lille som

foreligger, er hovedsakelig basert på egen- eller spontanrapportering, som i andre sammenhenger underestimerer denne type problemer med en faktor på mellom 10 og 100. At man på denne bakgrunnen ufortrødent bekjenner en intensjon om å utvikle allmennmedisinsk kompetanse i denne type behandling, er etter vår mening oppsiktsvekkende.

Lidelser fra bevegelsesapparatet som er blitt forsøkt behandlet med lokale steroidinjeksjoner, er vanlig forekommende. Vi kan ikke synse oss frem til hvordan disse tilstandene skal behandles. Vårt råd til Satya Sharma og Referansegruppen for muskelskjelettlidelser i Norsk selskap for allmennmedisin er at man starter med forskningen. Hvis det – som i dette tilfellet – ikke er dokumentert at behandlingen virker, må man i det minste avvente forskning som avklarer spørsmålet. Det blir i en slik sammenheng meningsløst å komme trekkende med argumenter om type 2-feil, snarere bør det arbeides med å kvalitets-sikre oss bort fra en uheldig behandlingstradisjon. Hvis det på et senere tidspunkt kommer forskning som viser at behandlingen er effektiv og trygg, er tiden for å «utvikle en klinisk kompetanse» på feltet kommet – og da skal også vi hjelpe til i dette arbeidet. Hovedpoenget er at den forskningsbaserte kunnskapen må ligge til grunn for valgene. Slik vi leser Sharmas innlegg, snur han saken på hodet.

Lars Slørdal
Tarjei Rygnestad

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Litteratur

1. Slørdal L, Rygnestad T. Er lokale steroidinjeksjoner effektivt eller ikke? Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 393.
2. Slørdal L, Rygnestad T. Er lokale steroidinjeksjoner effektivt eller ikke? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 3224–5.

Brukes som avtalt med legen

I mange tilfeller velger legene å skrive anvisningen for bruk av medisiner som «etter avtale» eller liknende i stedet for hvordan medisinen faktisk skal brukes. Hvorfor brukes dette i så stor grad? Det er forståelig hvis det er snakk om en veldig lang bruksanvisning, men svært lange forekommer ikke så ofte.

Ideelt sett burde vi på apoteket spørre kunden i hvert enkelt tilfelle om han vet hvordan han skal bruke medisinen hver gang legen skriver «etter avtale» e.l. Dette blir nok dessverre ikke gjort hver gang. Ofte er det travelt og man må kunne gå ut i fra at kunden vet hvordan han skal bruke medisinen. Jeg har erfart at dette ikke alltid er tilfelle.

Et eksempel fra virkeligheten: En dame ringte til apoteket i januar i år fordi hun har fått så vondt i magen. Hun fortalte følgende: I fjor sommer hadde hun problemer med en skulder og hadde fått Brexidol tabletter av legen sin. Det virket bra og smertene hadde gitt seg. Senere på høsten hadde hun fått de samme symptomene tilbake. Hun ringte legen sin som fakset en resept på 20 Brexidol tabletter til apoteket. Dette holdt ikke for damen, så hun ringte legen nok en gang, og denne gangen fakset legen en resept på 100 Brexidol tabletter. Damen hadde forsøkt med én tablett daglig, men det hadde ikke vært nok til å dempe smertene, så hun hadde tatt 2–3 tabletter daglig i ca. en måneds tid. På bruksanvisningen hadde det stått «som avtalt med legen», så hun hadde ikke visst bedre. Hun hadde ikke fått beskjed om å ta tablettene sammen med mat, så det hadde hun ikke vært nøye med. Nå hadde hun fått så vondt i magen og lurte på om det kunne skyldes tablettene.

Det sies at mange bruker legemidlene sine feil. Kanskje man kunne redusert dette antallet ved å unngå å signere «etter avtale»?

Caroline Guldhil

reseptar
Oslo

Dødelig rakefisk på Drevsjø i 1831?

Fylkeslegen i Hedmark, Hans Petter Schjønby, omtalte i Tidsskriftets julenummer i 2002 en interessant rapport om botulisme med dødelig utgang i Østerdalen i 1831 (1). Rapporten finnes i Statsarkivet på Hamar.

Denne beretningen er gjengitt i lokalbladet *Østerdølen*. De to kvinnene Dordi Sevaldsdatter, gift med Svend Pedersen Sørjoten, og Barbro Fredriksdatter Skancke, datter av hytteskriveren ved

Drevsjø smeltehytte, var naboer. Ifølge rapporten i Statsarkivet hadde begge spist bedervet fisk (rakefisk?). Dordi overlevde og ble en gammel dame, mens Barbro døde. I Engerdal bygdebok skriver Ottar Andersen (min far) at Barbro døde etter å ha spist bær av den giftige planten *Daphne mezereum* (tysbast). Jeg har gått ut fra at min far har opplysningen fra en kirkebok. Det var ikke vanlig at man skrev dødsårsaken i kirkebøkene den gang, ifølge statsarkivar Per Øivind Sandberg i Statsarkivet på Hamar. Han fant ikke Barbro i kirkeboken for Rendalen, som Drevsjø den gang hørte til. Drevsjø hadde ikke kirke før 1848, og noen ble også begravet i Sverige.

Jeg har søkt etter denne Barbro og fant løsningen ved Statsarkivet i Trondheim: I Røros kirkebok 681.A 08,1829–45 nr. 33 finnes innført som død 28. august 1831 og begravet 11. september samme år «Hytteskriver ved Drevsjøe Hytte, Frederich Schankes Datter Barbroe», 21 år fra Femund. Om dødsårsaken står det: «aad om Aftenen af Semen cocognidi, af Planten Daphne miserium; Kielderhals Bær; blev strax maalløs og blind og døde Morgenen derpaa».

Det står ingenting om botulisme i kirkeboken. Til orientering: Den giftige tysbast vokser også på Drevsjø.

Anna Andersen

Engerdal

Litteratur

1. Schønby HP. Botulisme i Østerdalen i 1831. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2860–2.

■ RETTELSE

Infrarød temporal temperaturmåling

Knut Dybwik
Erik Waage Nielsen

Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 3025–6

I ovennevnte artikkel i Tidsskriftet nr. 21/2003, side 3025 skal det stå i sammendrag og resultatdel: Temporalmålingen fanget opp feber hos 37 av disse pasientene...