

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 Rygnesstad sier i sitt tilsvaret 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 & Rygnesstad 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, Rygnesstad 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, Rygnesstad 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. Rygnesstad 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