

Caveat emptor!

Det har i den senere tid foregått en intens debatt omkring de nye selektive COX-2 hemmere, bl.a. i Tidsskriftet. Caveat emptor, altså advarselen om at kjøperen handler på egen risiko, synes å gjelde bruk av disse.

Det spesielle ved markedsføringen av selektive COX-2-hemmere er at man ikke reklamerer med forbedret effektivitet i forhold til tradisjonelle preparater, men med redusert gastrointestinal bivirkningsfare. Dette kan ha ført til at diskusjonen omkring COX-2-hemmerne er blitt noe snevert og ensidig fokusert på om denne reduksjonen er reell eller ikke.

COX-2-hemmere brukes i stort omfang av eldre pasienter, som ofte preges av polymorbiditet og polyfarmakologi. Om den mulige risikoreduksjonen når det gjelder gastrointestinale bivirkninger alene kan rettferdiggjøre økte medikamentutgifter, kan vel diskuteres. Derimot vil farmakokinetiske egenskaper, f.eks. adekvate doseringsintervaller, også ha betydning for valg av preparat (1).

Trombocyttagregasjonshemming ved uselektive COX-hemmere er at man ikke fordel hos pasienter med underliggende hjerte- og karsykdom, men en ulempe hos pasienter som behøver postoperativ smertelindring. Om det er vitenskapelig grunnlag for den kanskje noe spesielle anbefalingen i legemiddelhandboken at «Pasienter med risiko for tromboembolisk sykdom og hjertekarsykdom skal ved bruk av spesifikke koks-2 hemmere samtidig ha lavdose acetylsalisylsyre (platehemmer) hvis slik medikasjon er indisert», eller om man heller primært burde ha valgt billigere, uselektive COX-hemmere med «innebygd» platehemming, kan vel diskuteres.

Betydningen av COX-2-enzymet synes å være langt mer universell enn at man bare kan sette det i sammenheng med kroniske inflammasjonstilstander i muskel- og skjelettsystemet. COX-2-hemming vil affisere mange organsystemer. I tillegg til inflammatoriske prosesser er COX-2 involvert i regulering av cellyklus (deriblant programmert celledød), renale vasomotorreflekser samt angiogenese.

Basert på forskningsresultater bør man ved valg av COX-hemmere i fremtiden sannsynligvis ta hensyn til samtidig forekomst av minst fem sykdomsgrupper, nemlig

- kardiovaskulære sykdommer (inkludert nyreinsuffisiens (2))
- kolorektalcancer (3)
- (acetylsalisylsyreutløst) astma (4, 5)
- diabetes (6)
- Alzheimers sykdom (7)

Bortsett fra mulig økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner kan selektive COX-2-hemmere, iallfall teoretisk, ha gunstige bieffekter ved de øvrige sykdommene.

Kompleksiteten og diversiteten i virkingsmekanismen til COX-2 tilsier derfor at man bør avvende resultater fra større kliniske studier som inkluderer ovennevnte sykdommer i evalueringen. Først da vil man kunne gi retningslinjer for rasjonell bruk av selektive COX-2-hemmere basert på helhetlige kostnad-nytte-analyser.

Inntil videre altså: Caveat emptor!

Bergen

Jørn Schneede

Institutt for farmakologi
Universitetet i Bergen

Litteratur

1. Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the ideal COX-2 inhibitor: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (6 suppl 25): S59–62.
2. Harris RC jr. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89: 10D–17D.
3. Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nature Rev Cancer* 2001; 1: 11–21.
4. Pang L. COX-2 expression in asthmatic airways: the story so far. *Thorax* 2001; 56: 335–6.
5. Martin-Garcia C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, Garcia-Rodriguez R, Alfaya T et al. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. *Chest* 2002; 121: 1812–7.
6. Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchhof B, Koizumi K, Dohmen S et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. *FASEB J* 2002; 16: 438–40.
7. McMurray RW, Hardy KJ. Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. *Am J Med Sci* 2002; 323: 181–9.

Irritabel tarm – oppspinn eller gravalvor?

I to ledere i Tidsskriftet kommer det frem forskjellig syn på irritabel tarm-syndrom. Westin ser på syndromet som bagatellmessige normalplager og trekker paralleller til skallethet (1). Han sier at legemiddelindustrien har gjort tilstanden til troverdig sykdom for å tjene penger, og antyder dermed at pasientene ikke skal tas på alvor. Waldum derimot ser på symptomene som så alvorlige at de aktuelle organer må være undersøkt (helst i form av koloskopi) og funnet normale før diagnosen stilles (2). Han hevder også at irritabel tarm medfører et betydelig forbruk av helsetjenester.

Hvordan er det mulig å komme til så forskjellige konklusjoner? Meningene er ikke godt dokumentert med nye referanser, og jeg

tror ikke forfatterens egen forskning ligger til grunn. Sannsynligvis er uttalelsene basert på erfaring som sikkert er både omfattende og pålitelig ut fra det ståsted de har, henholdsvis allmennpraksis og universitetssykehus. Men er det riktig av Tidsskriftet på lederplass å presentere subjektive synspunkter på denne måten? Ledere i Tidsskriftet bør så langt mulig være nyanserte og underbygges av oppdatert kunnskapsbasert medisin (evidence based medicine).

Egen klinisk erfaring og forskning relatert til funksjonelle mageplager har lært meg at tilstanden irritabel tarm er reell, slik litteraturen sier. Syndromet ble beskrevet og diagnostisert (under forskjellige navn) lenge før legemiddelindustrien fattet interesse. Selv om de fleste pasienter med irritabel tarm-syndrom har bagatellmessige plager, gjelder det ikke alle, og vi plikter å ta våre pasienter på alvor uavhengig av grad av symptomer eller fare for alvorlig sykdom. Det er en legefeil ikke å henvise pasienter med irritabel tarm og spesielle sykdomsforløp eller nærmere definerte symptomer (ofte kalt «alarmsymptomer») til grundige undersøkelser for å utelukke annen sykdom. Men studier har også vist at utredning av pasienter med et godartet forløp og uten «alarm-symptomer» ikke avdekker sykdom hyppigere enn i normalbefolkningen (3). Disse pasientene trenger ikke noen grundig somatisk utredning. Saken har også et helseøkonomisk aspekt – irritabel tarm-syndrom er hyppig (15–20 % av befolkningen) og helseersursene begrenset. Gode veiledende retningslinjer for utredning og behandling er utarbeidet av British Society of Gastroenterology (4).

«Sannheten» om at irritabel tarm-syndrom genererer store helseutgifter, er hentet fra store henvisningssykehus i utlandet. Egne upubliserte data fra Norge støtter uttalelser fra Storbritannia om at disse data ikke kan ekstrapoleres til hele populasjonen (5). Mange pasienter er fornøyd etter en konsultasjon og en begrenset utredning hos en lege som tar deres problem på alvor og tar seg tid til å forklare om «funksjonelle» mageplager.

Trondheim

Per G. Farup

Litteratur

1. Westin S. Sykdomskremmere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1638.
2. Waldum HL. Funksjonelle mage- og tarmplager. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1178.
3. Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, Northcutt AR, Heath AT, Kapke GF et al. Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1279–82.