

KLINISK - EPIDEMIOLOGISKE LÆRESTYKKE**kel**

Steinar Hunsb  r (f.1956) er professor i allmennmedisin ved Universitetet i Bergen og spesialist i allmennmedisin. Han er redakt  r for boka «Allmennmedisin» som kom i 1997. Ved Seksjon for allmennmedisin har dei vektlagt klinisk epidemiologi, EBM og kritisk litteraturvurdering i undervisninga si, og Hunsb  r vil med ujamne mellomrom gje eksempel for lesarane av UTPOSTEN.

Feiltolkning eller bevisst vinkling av kjend diabetesstudie?

Ogs   i godt designa og gjennomf  rte randomiserte studiar finst det sjanse for at konklusjonane vert p  verka av forskarane sine   nskjer og f  rehandshypotesar. «Never check a good story», heiter det i journalistikken, men farane er dei same for diskusjonsdelen av ein forskingsartikkel, og for den etterf  lgjande budskapet som blir spreidd gjennom f  redrag, reklame og allmenne media.

To nestorar innan EBM og kritisk artikkelanalyse, Trisha Greenhalgh og James McCormack, har i ein artikkel i BMJ(1) tatt f  re seg ein av dei mest kjende diabetesbehandlingsstudiane (UKPDS). Dei meiner att resultatane i studien er ukritisk blitt tatt som stadfesting av gjengse oppfatningar i staden for    bli tolka p   ein n  ytral m  te.

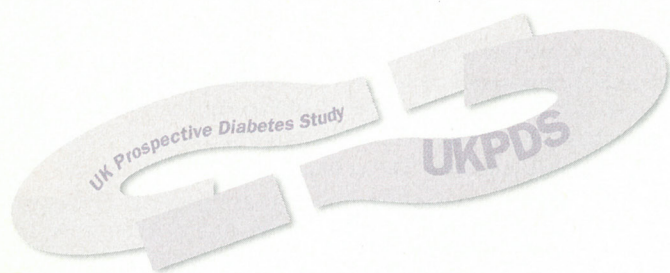
Den store britiske diabetesstudien UKPDS, UK Prospective Diabetes Study, hadde som m  l    samanlikne verdien av tre medikament: sulfonylurea, insulin og metformin hos pasientar med diabetes type 2. 21 utfallsvariablar vart definerte p   f  rehand. Studien gjekk over meir enn 20   r, og omfatta over 5 000 personar.

Budskapet vi har h  yrt gjennom fagartiklar og reklame, er at studien gir klare og konsistente bevis for at

- hyperglykemien er ein kontinuerleg og modifierbar risikofaktor for dei fleste kliniske utkomme ved diabetes
- reduksjon av glukoseniv  et betrar prognosen
- intensiv behandling nyttar

McCormack og Greenhalgh si gransking av resultatane resulterte mellom anna i f  lgjande p  standar:

- Etter ti   rs behandling av pasientar med type 2 diabetes viste verken sulfonylurea eller insulin statistisk signifikante effektar p   makrovaskul  r sjukdom, berre p   mikrovaskul  re endepunkt.
- Effektane fanst berre p   surrogatm  l som nettt  nnefor  ndringar og albuminuri, ikkje p   blindhet, synsstyrke eller nyresvikt.
- Metformin hadde klinisk viktig effekt p   sjukdom i store kar. Effekten ser ut til    vere up  verka av effekten p   glukoseniv  et.



- Verdien av hemoglobin A1c bør granskast nærare. Det er ikkje vist at pasientane får betre helse av redusert HbA1c-nivå.

I artikkelen drøftar dei årsaker til at tolkinga av studien etter deira mening har vore så einsidig. Dei har ei artig oppstilling av ulike bias som forskarar er utsette for når vi skal diskutere funna våre (eit eksempel: «What the hell can we tell the public? -bias»). «Det tok 20 år å samle inn og analysere data i UKPDS», seier Trisha Greenhalgh i ein kommentar. «I løpet av den tida hadde mange bygt opp store forventningar om at det no endeleg skulle bevisast kor bra legemidla er.» Ho meiner at sjansen er størst, her som i så mange andre sammanhengar, for at ein overdriv fordelane og legg mindre vekt på ulempene ved behandlinga.

Artikkelen har medført stor debatt (2). Saman med originalartiklane kan historia eigne seg godt for kritisk artikkelanalyse på eigenhand eller som innleiing om målsettingar for diabetesbehandling i eigen praksis, fordi ein her får argument og motargument som ein sjølv kan sjekke og ta stilling til. At det nye norske handlingsprogrammet for diabetes i allmennpraksis (3) har fått med seg UKPDS-studien og har ein nøktern omtale av resultatane (s.14) tener forfattarane til ære.

Ein konklusjon er at i diskusjon om kva som skal leggst til grunn for handlingsprogram, så er det viktig å vise kven som står bak både originalartiklar og meiningar. Forfattarar kan vere bundne av såvel fordommar som lojalitet til oppdragsgjevarar.

Steinar Hunsbæk

Litteratur:

1. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 320: 1720-3.
2. *BMJ* 2000; 321: 1078.
3. Claudi T, Cooper JG, Midthjell K, Daae C, Furuseth K, Hanssen KF. NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis. Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitets-sikring. Oslo: Norsk selskap for allmennmedisin, Den norske lægeforening, Norges Diabetsforbund, Statens institutt for folkehelse, 2000.

C Livial® «Organon»

Syntetisk steroid med vevsspesifikk effekt. ATC-nr G03D C05

TABLETTER: Hver tablett inneholder: Tibolon 2,5 mg, laktosemonohydrat, hjelpestoffer.

Indikasjoner: Symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner. Forebyggelse av knokkelmineraltap hos postmenopausale kvinner som er spesielt disponert for osteoporose.

Kontraindikasjoner: Kjente eller mistenkte hormonavhengige tumorer. Kardio- eller cerebrovaskulære forstyrrelser som tromboflebitt, tromboemboliske lidelser eller slike tilstander i anamnesen. Vaginalblødning av ukjent årsak. Alvorlige leverfunksjonsforstyrrelser. Graviditet.

Bivirkninger: Hyppige (>1/100): Urogenitale: Gjennombruddsblødninger eller spotting initialt. Øvrige: Hodepine, ødem. Sjeldne (<1/1000): Gastrointestinale: Magesmerter, kvalme. Sentralnervesystemet: Depresjon. Hud: Kløe, utslett. Urogenitale: Utløst. Øvrige: Brystspenning, vektøkning, svimmelhet, migrene, hirsutisme.

Forsiktighetsregler: Grundig generell og gynekologisk legeundersøkelse bør foretas før behandling starter og ca. 1 gang pr. år. Risiko og nytte av behandlingen bør veies mot hverandre hos kvinner som har eller har hatt leversykdom eller lipid- og lipoproteinforstyrrelser. Behandlingen bør seponeres ved tegn på tromboemboliske lidelser, ved unormale leverfunksjonstester eller gulsott. Initiale vaginalblødninger eller spotting kan skyldes resterende effekt av endogene eller eksogene østrogener. Blødning som oppstår etter tre måneders behandling eller vedvarende blødning krever adekvat diagnostikk. Preparatet har ingen kontraseptiv effekt.

Graviditet/Amning: Overgang i placenta: De farmakologiske effektene til tibolon indikerer at substansen kan være skadelig for fosteret. Tibolon er vist å gi postimplantasjonsavstøtninger i dyreforsøk og å være teratogent i kaniner. Tibolon er kontrainisert ved graviditet. Overgang i morsmelk: Opplysninger mangler. Tibolon bør ikke brukes ved amning.

eraksjoner: Fordi tibolon kan øke den fibrinolytiske aktivitet kan effekten av antikoagulantia forsterkes. Slik effekt har vært påvist med warfarin.

Dosering: Behandlingen bør ikke starte tidligere enn 1 år etter menopause. 1 tablett daglig kontinuerlig. Kvinner som går over fra et østrogensekvenspreparat anbefales å starte behandlingen etter at progestogenfasen er fullført. Symptomlindring oppnås vanligvis i løpet av få uker, men best resultat oppnås når behandlingen fortsetter i minst 3 måneder.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Overdosering kan forårsake kvalme, brekninger og evt. vaginalblødning hos kvinner. Behandling: Symptomatisk.

Pakninger og priser: Kalenderpakning:

28 stk. kr 221,40 - 3 x 28 stk. kr 594,00

(08/99)

Referanser:

1. Erel CM, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seyisoglu H, Ertunçalp E. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; Vol 69, No 5: 870-75.
2. Valdivia I, and Ortega D. Mammographic density in Postmenopausal Women Treated with Tibolone, Estriol or Conventional Hormone Replacement Therapy. *Clin Drug Invest* 2000; 20 (2): 101-07
3. Rosenberg RD, Hunt WC, Williams MR, Gilliard FD, West PW, Kelsey CA, et al.: Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998, 209:511-18.
4. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles G. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *The Lancet* 2000; Vol 355: 270-74.