

# ?RELIS

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Sentrene besvarer spørsmål om legemiddelbruk fra helsepersonell som leger, tannleger og farmasøyter.

RELIS er foreløpig opprettet i helseregionene Sør, Vest, Midt-Norge og Nord-Norge, og legemiddelmiljøene ved regionsykehusene samarbeider om virksomheten. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

RELIS Sør (Rikshospitalet) tlf: 23 07 53 80

RELIS Vest (Haukeland sykehus) tlf: 55 97 53 60

RELIS Midt-Norge (Regionsykehuset i Trondheim) tlf: 73 55 01 58

RELIS Nord-Norge Regionsykehuset i Tromsø) tlf: 77 64 58 92

## DHEA - veien til evig ungdom?

DHEA (dehydroepiandrosteron) er et steroidhormon som produseres i binyrebarken. DHEA syntetiseres fra kolesterol og på samme måte som for kortisol stimuleres syntesen av adrenokortikotrop hormon (ACTH). Stoffet produseres imidlertid i langt større mengder enn kortisol, ca. 15 mg daglig. Stoffets fysiologiske funksjoner er stort sett ukjent. Den endogene produksjonen når en topp i tenårene og synker deretter gradvis gjennom hele livet. Etter puberteten har kvinner gjennomgående noe lavere konsentrasjoner enn menn.<sup>1-3</sup>

Det har vært spekulert i om sykdommer som er vanlige hos eldre kan skyldes reduserte nivåer av DHEA. Lave nivåer av DHEA har blant annet vært satt i sammenheng med osteoporose, kreftutvikling, nedsatt immunforsvar, demens, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi og utvikling av arteriosklerose.<sup>1-3</sup> På denne bakgrunn har stoffet blitt lansert som et middel som bremser aldringsprosessen (se figur 1). Tanken er at man skal dosere stoffet slik at man oppnår de samme nivåene av DHEA som man har i tidlig voksen alder. I USA selges DHEA fritt som kosttilskudd, og det er en betydelig markedsføring av stoffet blant annet på Internett (se figur 1). I Norge er DHEA klassifisert som et legemiddel.

Til tross for at DHEA markedsføres som et universalmiddel mot ulike alderdomsprosesser og aldersrelaterte sykdommer, er svært lite dokumentert i kontrollerte kliniske studier. Epidemiologiske studier har vist assosiasjoner mellom lave nivåer av DHEA og ulike aldersrelaterte sykdommer, men man kan ikke på bakgrunn av disse studiene konkludere med at lave nivåer av DHEA fører til disse sykdommene. Assosiasjonene kan i prinsippet like gjerne skyldes at det er sykdommene som forårsaker de lave DHEA-nivåene eller at det er felles, bakenforliggende faktorer som forårsaker både sykdommene og de lave DHEA-nivåene. Det meste av dokumentasjonen er fra studier utført in vitro og i dyremodeller.<sup>1-3</sup>

### DHEA

**Power Packed DHEA is being hailed as one of the breakthroughs of the decade**

**FEEL  
YOUNGER AND SEXY WITH THIS  
AMAZING ANTI-AGING PILL**

**Dehydroepiandrosterone**

**An amazing new pill is being hailed as the most useful all natural nutritional supplement in the battle against aging.**

**Many top medical experts enthusiastically report that this safe, power packed substance called DHEA has become the most important medical advance of the decade.**



*Eksempel på markedsføring av DHEA på internett*

Den påståtte immunstimulerende effekten er ikke vist hos mennesket, og nyere studier støtter ikke hypotesen om at lave nivåer av DHEA er assosiert med Alzheimers sykdom eller at DHEA kan bedre kognitiv funksjon. Den foreslåtte effekten mot osteoporose bygger fremfor alt på in vitro-studier der man har påvist mulige effekter på kalsiumhomeostase og osteoklastaktivitet. Dessuten metaboliseres DHEA til østradiol i osteocytter. I en placebokontrollert, dobbelt-blind studie var en positiv effekt på benmarkør bare tilstede i visse subgrupper.<sup>3</sup> Den mulig hemmende effekten på kreftutvikling som har vært sett i studier på mus og rotter kan ikke uten videre overføres til mennesket, blant annet fordi dosene av DHEA har vært ekstremt høye og fordi gnagere fysiologisk sett har en annen kortisol/DHEA-balanse enn det mennesket har. Enkelte studier har vist at DHEA kan øke insulinsensitiviteten, men resultatene har generelt sett vært motstridende, og det kreves flere studier før en eventuell positiv effekt hos pasienter med diabetes mellitus kan fastslås. Det finnes undersøkelser som antyder at DHEA kan påvirke enkelte risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, som høye kolesterol- og triglyseridnivåer, men disse studiene er ikke utført på mennesker. Kontrollerte kliniske studier har også blitt gjennomført hos pasienter med systemisk lupus erytematosus og depresjon, og

DHEA har også vært forsøkt for å fremme re-epitelialiseringen etter hudtransplantasjoner.<sup>3</sup> Felles for disse studiene er at pasientantallet har vært svært lite og de positive effektene usikre.

DHEA kan muligens ha en prestasjonsfremmende effekt hos idrettsutøvere.<sup>3</sup> Stoffet har en antikatabol effekt, og fordi det metaboliseres til testosteron vil man også kunne få en anabol effekt. DHEA har vært dopingklassifisert av Den Internasjonale Olympiske Komité (IOC) siden 1997. Til tross for dette markedsføres DHEA på Internett som et prestasjonsfremmende middel og det brukes sannsynligvis fortsatt i relativt stor utstrekning på nivåer og i miljøer der dopingtester ikke gjennomføres.<sup>4</sup>

De vanligste bivirkningene av DHEA er tett nese, hodepine, tretthet, akne og hirsutisme<sup>2,3</sup>, men også hjertearytmier er rapportert etter inntak i høye doser. Inntak av DHEA vil øke produksjonen av andre steroidhormoner, inklusive testosteron og østradiol, noe som vil gi bivirkninger i form av en maskulinisering hos kvinner og i verste fall en økt risiko for utvikling av hormonsensitive kreftformer hos begge kjønn.

### Konklusjon

Det er en mangel på kontrollerte kliniske studier som dokumenterer positiv effekt av DHEA ved ulike sykdomstilstander. Før slike effekter er entydig dokumentert og før bivirkningsrisikoen er kartlagt nærmere kan ikke bruk av DHEA anbefales. Stoffet er klassifisert som et dopingmiddel av IOC, men er likevel fritt tilgjengelig som kosttilskudd i USA.

*Av overlege Olav Spigset, RELIS Midt-Norge, Avdeling for legemidler, Regionsykehuset i Trondheim*

### Referanser

1. Watson RR, Huls A, Araghinikou M, Dhung S. Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996; 9: 274-91.
2. Kroboth PD, Salek FS, Piottenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 327-48.
3. Pepping J. DHEA: dehydroepiandrosterone. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 2048-56.
4. Corrigan AB. Dehydroepiandrosterone and sport. *Med J Aust* 1999; 17: 1206-8.

# NSAM

## Norsk selskap for allmennmedisin

The Norwegian College of General Practitioners

### Vurdering av Forsøksprotokoll for AstraZenecas studie med sammenlikning av to administrasjonsmåter av Esomeprazol og ranitidin

Forsøksprotokollen er vurdert i henhold til NSAMs punkter for vurdering av forsøksprotokoller. AFU er skeptisk til det store antall pasienter som inkluderes i denne studien ved at kravet til styrke i studien er identisk med kravet til signifikans, og at effektstørrelsen er liten. Vår oppfatning er at dette ikke er forskningsetisk akseptabelt. Vi ser også at studiedesign har innebygde svakheter og biasmuligheter som gjør konklusjonene usikre. Med et åpent design kan de små effektstørrelser som ønskes demonstrert være uttrykk placebo-, forventnings- og systematiske feilregistreringseffekter. Det er dessuten en fare for at konklusjonen er gitt på forhånd i og med at pasientene er selektert som respondere på protonpumpehemmere. Selskapet henviser til internasjonal klinisk konsensus for å rettferdiggjøre dette designet, men det kan vanskelig rettferdiggjøres metodisk hvis en vil foreta en reell kostnadseffektivitets-sammenlikning mellom protonpumpehemmer og alternativ behandling med H<sub>2</sub>-blokkere. Dette er bakgrunn for at vi ikke kan anbefale norske allmennpraktikere å bidra til studien.

### Formoterol – Klinisk utprøving – studiekode: SD-037-0699 (RELIEF)

Allmennmedisinsk forskningsutvalg har hatt denne studien til vurdering, og ba utprøveren om avklaring på en del viktige områder: Vi hevdet overfor selskapet at primærendepunktene var svært sjeldne, og at sammen med en uvanlig høy statistisk styrke (95%) medførte dette at et uforholdmessig høyt antall pasienter måtte inkluderes. Forskningsutvalget uttalte at det dreier seg om en studie som er relevant for allmennpraksis. Studien har et åpent forsøksdesign med de betydelige validitetsproblemer som er knyttet til et slikt forsøksdesign. Det var heller ikke avklart ansvarsforhold omkring publisering. I det svar utprøveren har kommet med den 11.10. besvares noen av punktene tilfredsstillende. Vi har imidlertid ikke blitt tilfredsstillende informert om ansvarsforhold omkring publisering og hva som motiverer den høye statistiske styrke i studien. Vi mener at det siste punkt er viktig å få avklart med den regionale og den nasjonale etiske komite. Vi har gjort en henvendelse til Den nasjonale forskningsetiske komite for medisin med en forespørsel om at denne må etablere etiske retningslinjer for å hindre at kravet til antall deltagere i studier blir så stort at det ikke er akseptabelt hverken etisk eller samfunnsøkonomisk.

Det er imidlertid lite tilfredsstillende at utprøveren skal vente på en slik avklaring. AFU godkjenner derfor studien, og anbefaler norske allmennpraktikere å delta.