



Brev til redaktøren

Kommentarer på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes til tidsskriftet@legeforeningen.no

Kolesterolsenkende midler og omega-3-fettsyrer

Atle Fretheim og medarbeidere har i en artikkel i Tidsskriftet nr. 23/2002 bl.a. drøftet behandling med kolesterolsenkende legemidler for profylakse av hjerte- og karsykdommer (1). I artikkelen omtales også kort omega-3-fettsyrenes betydning. En av oss (IA) påviste allerede i 1986 at infarktpasienter kunne ha underskudd på disse fettsyrene (2). Nå konkluderer imidlertid Fretheim og medarbeidere med at nytten av slike produkter ikke er overbevisende dokumentert i kliniske studier. De henviser til GISSI-Prevenzione-undersøkelsen og hevder at det der ble funnet en *liten*, men statistisk signifikant gevinst av 1 g omega-3-fettsyrer daglig (3).

Etter vår mening var det i denne undersøkelsen tvert imot betydelige og signifikante reduksjoner i flere kardiovaskulære endepunkter hos pasienter som ellers ble optimalt antiiskemisk behandlet. Ved studiens slutt brukte ca. 45 % kolesterolsenkende midler. *For primære endepunkter var funnene* (død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag): 12,3 % mot 14,6 % i kontrollgruppen (relativ risiko (RR) 0,85). *For sekundære endepunkter* var funnene slik: kardiovaskulær død 4,8 % mot 6,8 % (RR 0,70); hjertedød 3,8 % mot 5,8 % (RR 0,65); koronar død 3,5 % mot 5,3 % (RR 0,65) og plutselig død 1,9 % mot 3,5 % (RR 0,55).

Reduksjonen i plutselig død på hele 45 %, er sannsynligvis knyttet til en antiarytmisk effekt av omega-3-fettsyrer.

En fersk metaanalyse av 11 studier gav resultater i overensstemmelse med GISSI-Prevenzione-studien, idet dietetisk og ikke-dietetisk inntak av omega-3-fettsyrer signifikant reduserte død pga. hjerteinfarkt og plutselig død med 30 % (4).

I et korrespondanseinnlegg har Paal Røiri hatt en del kritiske bemerkninger til Fretheim og medarbeidere (5). I sitt tilsvarende (6) anfører disse at resultatene i en tidligere metaanalyse av Bucher og medarbeidere (7) var for upresise, og at man ikke kunne utelukke at omega-3-fettsyrer økte risikoen for å dø av hjertesykdom. I denne metaanalysen, som omfattet bare tre studier, var totaldød hos individer som fikk omega-3-fettsyrer signifikant redusert med 32 %, mens koronardød ble redusert med 56 % (RR 0,44; 95 % KI 0,18–1,07) (7).

Vi vil derfor konkludere med at omega-3-fettsyrer bør ha en sentral plass i behandlingen av høyrisikoindivider og hos pasienter

med etablert koronar hjertesykdom. Omega-3-fettsyrer er dessuten det beste antiarytmikum for pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt.

**Knud Landmark
Ivar Aursnes**
Oslo

Litteratur

1. Fretheim A, Bjørndal A, Oxman AD, Dyrdal A, Golding M, Ose L et al. Hvilke kolesterolsenkende legemidler bør brukes for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2287–8.
2. Aursnes I, Dørum H-P, Smith P, Arnesen H, Christiansen EN, Norum KR et al. Low and high risk coronary patients discriminated by blood platelet fatty acid composition. Scand J Clin Lab Invest 1986; 46: 115–20.
3. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447–55.
4. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002; 112: 298–304.
5. Røiri P. Uetisk artikkel om kolesterolsenkende legemidler. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2655.
6. Fretheim A, Bjørndal A, Oxman AD, Dyrdal A, Golding M, Ose L et al. Uetisk artikkel om kolesterolsenkende legemidler. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2655–6.
7. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 187–95.

A. Fretheim og medarbeidere svarer:

Vi takker Knud Landmark & Ivar Aursnes for kritiske kommentarer til våre retningslinjer.

I GISSI-studien ble gevinsten ved bruk av omega-3-fettsyrer overbevisende vist, og vi er enige i at vår beskrivelse av effekten som «liten» lyder litt lite entusiastisk (selv om risikoreduksjonen som ble oppnådd var betydelig lavere enn i statinstudiene). Den viktigste grunnen til at vi ikke la stor vekt på GISSI-studien, var at alle deltakerne hadde etablert hjertesykdom – våre anbefalinger omhandler primærforebygging av hjerte- og karsykdom.

Metaanalysen som det vises til, ble publisert etter at vi hadde avsluttet vårt arbeid (1). Resultatene styrker utvilsomt anbefalingen om at omega-3-fettsyrer bør tilbys pasienter med koronar hjertesykdom, men igjen er det slik at friske personer ikke har deltatt i noen av de inkluderte studiene.

Vi har gjennomgående valgt å være

restriktive med å overføre resultater fra sekundærforebyggende studier til personer uten hjertesykdom. I hvilken grad det er rimelig å anvende resultater fra én gruppe pasienter på andre grupper, må vurderes skjønnsmessig. Hvis effekten ser ut til å være entydig positiv og risiko/kostnad er liten, kan det være grunn til å ha lav terskel for å overføre resultatene til en bredere gruppe.

Likevel, innen det foreligger positive resultater fra studier hvor friske personer har deltatt, velger vi å være tilbakeholdne med å anbefale daglige tilskudd av omega-3-fettsyrer til bredere lag av folket.

**Atle Fretheim
Arild Bjørndal
Andrew D. Oxman
Audun Dyrdal
Michael Golding
Leiv Ose
Åsmund Reikvam
Per Teisberg**
Oslo/Grimsstad

Litteratur

1. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002; 112: 298–304.

Analytisk epidemiologi – pasient-kontroll- og kohortstudier

Jeg reagerer på Geir Jacobsens artikkel i Tidsskriftet nr. 27/2002 (1). Selv om jeg synes at temaserien om forskningsmetoder er nyttig, og at artikkelen stort sett er god, må jeg kommentere noen feil.

Jacobsen kaller pasient-kontroll-studier retrospektive studier. Dette er feil. Pasient-kontroll-studier kan også være prospektive. I alle pasient-kontroll-studier inkluderer man syke (pasienter) og ikke-syke (kontrollpersoner) først. Hensikten er å studere tidligere eksponering for én eller mange faktorer og sammenhengen mellom sykdom og eksponering. Hvis observatøren befinner seg på et punkt i en tidslinje som er foran inklusjonen av pasienter og kontrollpersoner, er studien en prospektiv pasient-kontroll-studie. Hvis observatøren befinner seg på et punkt etter at eksponering og sykdom allerede har skjedd, dreier det seg om en retrospektiv pasient-kontroll-studie.

Det samme gjelder for det som Jacobsen kaller prospektive studier (kohortstudier).

En kohortstudie kan være enten retrospektiv eller prospektiv. I alle tilfeller velger observatøren først en gruppe (eller mange grupper) som er utsatt (eller ikke) for en faktor (eller mange faktorer). Hensikten er alltid å undersøke om sykdomsutvikling over tid. Hvis observatøren begynner studien før inklusjonen av de utsatte/ikke utsatte og følger dem etterpå over tid, er det en prospektiv kohort. Denne type studie er tydeligvis ofte tidkrevende. Hvis observatøren begynner studien etter at inklusjon og sykdom har skjedd, er det en historisk retrospektiv kohort. Faktisk er det slik at de fleste kohortstudier er «retrospektive» fordi de nettopp er enklere å gjennomføre.

Jacobsen kritiserer kolleger som «går gjennom og etterundersøker et klinisk materiale, skriver at de foretok en «retrospektiv studie»». Han sier at «det er både rett og galt». Ut fra det som er forklart ovenfor, er denne merknaden helt unyttig. Jacobsen skriver senere om intervensjoner, mens analytiske studier bare er observasjonsstudier. Dette er beklagelig og forvirrende når artikkelserien er ment å øke forståelsen for metodologiske prinsipper.

Jeg oppfordrer Tidsskriftet til en enda grundigere ekstern fagvurdering av innsendte manuskripter.

Emile Saad
Stavanger

Litteratur

1. Jacobsen G. Analytisk epidemiologi – pasient-kontroll- og kohortstudier. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2636–40.

G. Jacobsen svarer:

En rekke begreper er knyttet til ulike epidemiologiske design, noen mer detaljerte enn andre, men uten at det automatisk øker forståelsen for faget. Emile Saad reagerer på at jeg presenterer de analytiske design som retrospektive (pasient-kontroll) og prospektive (kohort) studier.

Med hensyn til måten data *samles inn på*, har Saad rett i at pasienter kan inkluderes etter hvert som de blir syke, i en pasient-kontroll-studie – altså prospektiv – og at man kan identifisere og klassifisere personer som eksponerte eller ikke ved å finne frem til hva de foretok seg lenge – eventuelt årevis – før en kohortstudie ble planlagt igangsatt. Førstnevnte omfattes i og for seg av det jeg beskriver som den kombinerte pasient-kontroll- og kohortdesign. Den andre valgte jeg å betegne som en historisk prospektiv (kohort) design i motsetning til Saad som foretrekker retrospektiv kohort. Begge betegnelsene har sine tilhengere og det er derfor ingen grunn til å reagere negativt i den grad han har gjort, eller rope opp om en «grundigere ekstern fagvurdering av innsendte manuskripter».

Jeg valgte retrospektiv versus prospektiv som betegnelse på de to design ut fra hvilke

spørsmål den enkelte studien er ment å besvare, dvs. måten data *analyseres* på. Pasient-kontroll-studien tar utgangspunkt i at et antall syke – samlet inn på en eller annen måte – holdes opp mot et antall friske kontrollpersoner i håp om å finne svar på spørsmålet: Hvorfor oppstod denne sykdommen? Og da må man nødvendigvis søke bakover i tid (retrospektivt) med tanke på mulige etiologiske eksponeringsfaktorer. Omvendt i kohortstudier – historiske eller samtidige – ønsker man å finne svar på spørsmålet: Hva kan denne eksponeringen med tiden føre til? – altså prospektivt. Annerledes er det ikke.

Saad beklager seg til slutt over at jeg skiller mellom observasjonsstudier på den ene side og intervensjoner – som oftest er randomiserte kontrollerte undersøkelser – på den annen. Det må i hvert fall kunne hevdes som et akseptert skille av et samlet fagmiljø?

Geir Jacobsen
Trondheim

Metanolanalyser

I Tidsskriftet nr. 28/2002 omtaler Ragnar Bye metanolanalyser i sprit mistenkt for innhold av metanol (1).

Det gis ingen beskrivelse av hvordan analysen skal utføres, men det argumenteres for at dette bør offentliggjøres slik at den kan brukes som hurtigmatode ved akuttmottak o.l. for rask bekreftelse ved mistanke om metanolforgiftning.

Å offentliggjøre en slik metode som «alle» kan utføre, vil raskt åpne for «alternativ import» av sprit igjen. En diskret forsendelse av metoden til helseinstitusjoner, uten noe blest om saken, vil tjene hensikten uten å føre til gjenoppblomstring av spritsmuglingen.

Det vil etter min mening være en stor fordel for den samlede helse i den befolkningsgruppen som normalt lar seg betjene av «alternativ spritimport», at salget endres fra de store mengder smuglersprit vi har hatt de siste årene med de tilhørende problemer av alle slag, til den mer kontrollerte omsetning i de lovlige kanaler. Her er kvaliteten utvilsomt bedre.

En offentliggjøring av en brukbar metode for metanolanalyse vil åpne for mye «kjøkenkjemi» og rask økning i spritsmuglingen igjen. Kontrollmetoden brukt i disse miljøene vil heller ikke være så kvalitetssikret at den vil gi noe trygt vern mot nye metanoluhell.

En rask metanolanalyse brukt av fagfolk med opplæring i akuttmottak o.l. vi være fornuftig, men en offentlig tilgjengelig metode vil føre utviklingen i feil retning.

Svein Erik Strande
Gjøvik

Litteratur

1. Bye R. Metanolanalyser som «alle» kan utføre – diagnostisk hjelp eller etisk problem? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2728.

R. Bye svarer:

Jeg leser med tilfredshet at Svein Erik Strande i prinsippet er enig i at en slik metode bør bli tilgjengelig for fagfolk, men at vi er noe uenige om hvordan den bør publiseres.

Først en presisering av ordet «alle» (kan utføre analysen): Med dette mente jeg at verken spesielle kunnskaper eller instrumenter var nødvendig. Men visse kjemikalier er nødvendig, og disse kan ikke kjøpes over disk og er heller ikke lenger vanlige apotek-kjemikalier. Så allerede her vil det ligge en praktisk begrensning.

Jeg har mindre tro enn hva Strande har, på at en offentliggjøring vil «åpne for «alternativ import» av sprit igjen». Bortsett fra at den type import nok foregår kontinuerlig (men for tiden antakelig i mindre omfang enn før), vil den ganske sikkert nærme seg tidligere volum når den aktuelle saken har «lagt seg». Det er – etter min mening – andre faktorer som styrer volumet av illegal import. Imidlertid er det ikke vanskelig å være enig med Strande i at den samlede helse ville ha blitt styrket om alle «kunder» lot seg betjene av den kontrollerte omsetningen i de lovlige kanaler. Men jeg er vel ikke like optimistisk til realiteten i et slikt ønske.

I den nåværende situasjon, hvor det *fremdeles* meldes om nye metanolofre, får vi heller la de mer langsiktige helse- og sosialpolitiske sider av problemet ligge, og konsentrere oss om akutt hjelp for de metanolforgiftede. Metoden vil derfor bli beskrevet i et bransjetidsskrift i nær fremtid.

Etter at jeg skrev mitt innlegg i Tidsskriftet, har jeg kommet over en meget interessant publikasjon fra 1944 av daværende professor i farmasi, Bjarne Samdahl (1). I en 11-siders artikkel – «Rask påvisning av metanol» – i *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap* diskuterer Samdahl ulike enkle metoder for bestemmelse av metanol i sprit. Artikkelen, som var offentlig tilgjengelig, var tydeligvis spesielt beregnet for apotekene (som på denne tiden påtok seg enkle kjemiske analyser). Situasjonen i 1944 var åpenbart at folk drakk metanolholdig sprit, da som nå. Samdahl skriver: «...metanolforgiftninger er nå så å si blitt et samfundsonde, og alle krefter må settes inn for å bekjempe denne fare. Ved rettidig påvisning av metanol kan mangel tragedie forebygges».

Denne formulering er fullstendig dekkende for min egen mening.

Ragnar Bye
Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo
Oslo

Litteratur

1. Samdahl B. Rask påvisning av metanol. Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap 1944; 4: 1–11.