

behandling. Det synes vi er en stor nok forskjell til at statinbehandling kan forsvares hos målgruppen.

Iversens beskrivelse av egen risikoprofil er mangelfull. Blodtrykks- og blodsukker-nivå, lipidprofil inkludert HDL-kolesterol-måling, samt familiebelastning for kardiovaskulær sykdom er sentrale og godt dokumenterte risikofaktorer. Ni av ti tilfeller av koronarsykdom kan i dag forklares av kjente faktorer (5). Med individuell risikokartlegging, gjerne over tid, hvor både lege og pasient viser engasjement og ansvar, er behandlingsstrategi og behandlingsmål lettere å fastsette. Derved vil en eventuell medikamentell intervensjon også kunne gi større uttelling enn det studiene hittil forteller oss, både når det gjelder livskvalitet og overlevelse.

Arne Svilaas
Rikshospitalet

Sverre E. Kjeldsen
Kjell Midtbø

Arne Westheim
Ullevål universitetssykehus

Jan Otto Syvertsen
Moss

Litteratur

1. Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H et al. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle. Evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation* 2002; 105: 893–8.
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ* 2003; 326: 1419–23.
3. Millen BE, Quatromoni PA, Nam B-H et al. Dietary patterns, smoking, and subclinical heart disease in women: opportunities for primary prevention from the Framingham nutrition studies. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 208–14.
4. Law M. Lipids and cardiovascular disease. I: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ et al, red. Evidence based cardiology. London: BMJ Books, 1998: 191–205.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.

Neonatal alloimmun trombocytopeni

Vi takker for Terje Rootwelts kommentar i Tidsskriftet nr. 17/2004 (1) til vår artikkel i samme nummer (2) og hans tanker omkring generell screening av mødre med trombocyttype HPA-1bb.

Mange av innvendingene ble ikke diskutert i vår artikkel og er heller ikke aktuelle i denne situasjonen (2). Fra tidlig i 1970-årene er alle gravide med blodfaktor rhesus minus blitt screenet med tanke på rhesus-antistoff og mulighet for hemolytisk syndrom hos fosteret. Hva er da forskjellen mellom å screene for antistoff mot rhesus-faktor og trombocytffaktor HPA-1a? I begge situasjoner er det en risiko for fosteret. Når vi i dag vet at mødre med trombocytffaktor HPA-1bb er i risiko for å utvikle antistoff mot barnets blodplater,

har vi en plikt til å forebygge en mulig alvorlig hjerneblødning hos fosteret. Vi kan selvfølgelig ikke forhindre en intrauterin hjerneblødning, men ved det eksemplet vi har publisert (2), vil en planlagt forløsning kunne redusere en ytterligere blødning.

Når prosjektet om forekomst av neonatal alloimmun trombocytopeni i Norge er gjennomført i løpet av 2004, vil vi kunne forutsi hvilke mødre og hvilken mengde antistoff som utgjør en risiko for å få et barn med en uttalt trombocytopeni. I de tilfellene vil det være viktig å kunne forutsi om det vil være risiko for hjerneblødning og/eller risiko for alvorlig trombocytopeni, slik at en traumatisk fødsel i seg selv vil kunne være en risikofaktor. Så lenge vi har akseptert screening for rhesusantistoff, må vi se fremover for å kunne forhindre andre alvorlige hematologiske katastrofer, som for eksempel en alvorlig hjerneblødning. Dette er forebyggende medisin på et høyt nivå med mulighet for intervensjon i en etter hvert meget liten gruppe gravide i Norge bedømt etter erfaringene fra det pågående prosjektet.

Ville Rootwelt, som en ventende far, der det hos moren er påvist høye antistofftitre mot barnets trombocytter, avvente en normal vaginal fødsel med ev. komplisert, operativ forløsning med vakuumpompe og/eller tang? Eller ville han heller ha en kontrollert forløsning med beredskap av fortløpende trombocytter i beredskap, når vi vet at levetiden for transfunderede trombocytter er svært lav og at risikoen for blødninger og hypertransfusjon er til stede? Selv er jeg ikke i tvil om hva jeg ville ha valgt.

Rolf Lindemann
Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Rootwelt T. Neonatal alloimmun trombocytopeni. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2246.
2. Lindemann R, Svenningsen L, Kjeldsen-Kragh J et al. Tre spesielle graviditetsforløp til ettertanke. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2244–5.

T. Rootwelt svarer:

Jeg har fem barn, men hvis jeg likevel på nytt skulle bli en ventende far, ville jeg som Lindemann ha valgt sectio ved påviste høye antistofftitre. Men det er ikke det samme som at det er riktig å bruke (betydelige?) ressurser på å screene alle. Kanskje er det riktig, kanskje ikke.

Jeg vil gratulere Lindemann og medarbeidere med en vel gjennomført studie, som vi på Rikshospitalet med glede var med på, og som jeg ser frem til å se publisert. Den vil sikkert gi viktig informasjon. Det jeg er usikker på, er hvor stor helsegevinsten av screening av alle vil være, idet hjerneblødning rundt fødselen på bakgrunn av trombocytopeni trolig er meget sjeldent nå – jeg har ikke funnet noen tilfeller i de nyere studiene.

For bedre å kunne vurdere om det vil være riktig å innføre en generell screening, håper jeg at man også legger frem tall for ressursbruken forbundet med dette, inklusive ultralydkontroller, sectio og innleggelser i nyfødtavdelinger på grunn av «wet lung» og/eller prematuritet.

Terje Rootwelt
Rikshospitalet

Interessekonflikter ved terapianbefalinger

Statens legemiddelverk utgir jevnlig terapianbefalinger i tidsskriftet *Nytt om legemidler* og på Internett. Dette er prisverdig og riktig, men noen fallgruver må unngås. For det første bør dokumentasjonen som ligger til grunn for anbefalingene, komme tydelig frem. Her bør man velge en rigorøs tilnærming med uttømmende litteratursøk og gradering av evidens i henhold til internasjonale retningslinjer (1). Der terapianbefalingene er basert på tradisjon, patofysiologi eller andre alternativer til klassisk empiri, bør dette synliggjøres eksplisitt. For det andre må utvalget av eksperter som deltar i terapiverkstedene, være tilstrekkelig bredt og inneha den nødvendige uavhengighet. Dette er nødvendig for å sikre en kritisk gjennomgang av ulike terapeutiske virkemidler, særlig med tanke på at kommersielt motivert forskning opptar en stadig større plass.

Det har vist seg at det ofte er leger med betydelig industritilknytning som deltar i utarbeidingen av kliniske retningslinjer (2). Det kan dreie seg om fremragende forskere som har utført kliniske studier i regi av legemiddelfirmaer, og som deltar i terapiverkstedene. Det er ikke sikkert at disse kollegene er best skikket til å vurdere den praktiske kliniske betydningen av egen og andres forskning. Kanskje godt skolerte klinikere med noe mer avstand til legemiddelutprøving er å foretrekke?

Legemiddelverket har i samarbeid med svenske legemiddelmyndigheter nylig publisert terapianbefalinger ved sepsis (3). Disse oppfyller til en viss grad kravet om tydeliggjøring av evidensgrunnlaget, idet man har gradert verdien av foreliggende dokumentasjon. Redegjørelsen for litteraturløp er imidlertid svært mangelfull og utilfredsstillende, og det er påfallende at man i liten grad har reflektert over den kritikk som er fremsatt i kjølvannet av aktuelle kliniske studier.

Når det gjelder kravet om uavhengighet, har deltakerne i terapiverkstedet måttet oppgi potensielle interessekonflikter til legemiddelverkene i Sverige og Norge. Jeg har omsider fått tilsendt disse opplysningene (som burde vært publisert sammen med anbefalingene). Dessverre viser det seg at deltakerne i terapiverkstedet ikke har gitt

uttømmende opplysninger om sin befattning med legemiddelindustrien. Etter noen enkle søk i Pubmed-databasen finner jeg eksempler på at flere av deltakerne har utført forskning i regi av ulike legemiddelfirmaer, uten at det er opplyst om dette i oversikten over interessekonflikter. Dette kan gi grunnlag for å mistenke deltakerne for selv å ha vurdert hvilke industrikontakter som kan oppfattes som en interessekonflikt. Dette må i så fall bero på en misforståelse av hva en slik opplysningsplikt dreier seg om. Det er andre enn forfatterne som skal stå for vurderingen av hva som er mulige interessekonflikter eller ikke.

Jon Henrik Laake
Rikshospitalet

Litteratur

1. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493–8.
2. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002; 287: 612–7.
3. Statens legemiddelverk. Behandling av sepsis/septisk sjokk. Nytt om Legemidler 2004; 3: 1–9. www.legemiddelverket.no/terapi/2004/Sepsis/sepsis_29.04.pdf (25.8.2004).

Statens legemiddelverk svarer:

Statens legemiddelverk og det svenske Läke-medelsverket har i en årrekke samarbeidet om å arrangere terapiverksteder og utgi terapianbefalinger. Terapianbefalingene skal gi praktiske råd til praktiserende leger og spesialister, basert på tilgjengelig dokumentasjon, klinisk erfaring og meningsutveksling mellom deltakerne. De er ikke anbefalinger basert på det Jon Henrik Laake kaller «rigorøs tilnærming med uttømmende litteratursøk og gradering av evidens i henhold til internasjonale retningslinjer». Under disse forutsetningene har terapianbefalingene fungert etter sin hensikt og blitt verdsatt av brukerne.

Deltakere på terapiverksteder (og andre møter som Legemiddelverket arrangerer) skal oppgi mulige interessekonflikter. Legemiddelverket kontrollerer ikke at opplysningene som gis er riktige eller fullstendige. Vi er enig med Jon Henrik Laake om at åpenhet om mulige interessekonflikter er viktig, og at leseren skal gis mulighet til

å vurdere den enkelte deltakers uavhengighet. Leger som er i tvil om hva som er relevant, anbefales derfor heller å gi for mange enn for få opplysninger om sine kontakter med legemiddelindustrien.

Oppmerksomheten rundt interessekonflikter har økt betydelig den senere tiden. Det har også Statens legemiddelverk tatt konsekvensen av. For fremtidige terapiverksteder og ekspertmøter med etterfølgende terapianbefalinger, vil listen over eventuelle interessekonflikter bli offentliggjort sammen med terapianbefalingene.

Laake nevner i sitt brev spesielt terapiverkstedet om sepsis og skriver at «dessverre viser det seg at deltakerne i terapiverkstedet ikke har gitt uttømmende opplysninger om sin befattning med legemiddelindustrien». Vi vil derfor presisere at det som han vurderer som ufullstendige opplysninger, kun gjelder enkelte deltakere og ikke deltakerne på terapiverkstedet generelt. For de fleste deltakerne er egne opplysninger om mulige interessekonfliktene i samsvar med det Jon Henrik Laake kom frem til ved å søke i Pubmed-databasen.

Magnhild Berge
Steinar Madsen
Statens legemiddelverk

Atypiske antipsykotika og demens

I Tidsskriftet nr. 16/2004 besvarte Pfizer (1) kritikk fra Eivind Aakhus (2) vedrørende bruk av Zeldox hos eldre, demente pasienter med atferdsforstyrrelser. Pfizer henviste til sitt brev til norske psykiatere fra mars 2004, der oppmerksomheten ble rettet mot reseptorprofilen til alle fem atypiske antipsykotika registrert i Norge. Ut ifra «in vitro-påvirkningen» av 16 forskjellige reseptorer (uten å anføre hvorvidt det er snakk om stimulering eller inhibering!) ble det anført en rekke kliniske fordeler med Zeldox versus konkurrentene og konkludert med at «ziprasidon synes dog å være et sikkert og effektivt medikament hos eldre pasienter» (1).

Forhistorien til Pfizers brev var at to konkurrerende firmaer (i samråd med Legemiddelverket) hadde sendt brev til norske leger om økt insidens av cerebrovaskulære hendelser hos eldre pasienter med demens.

For risperidons vedkommende hadde dette sin bakgrunn i en firmaintern metaanalyse av seks placebokontrollerte studier, hvor det ble funnet cerebrovaskulære hendelser hos 3,4 % i gruppen som fikk aktivt middel versus 1,2 % hos kontrollpasientene. I vår sentrale database, som også omfatter ikke-placebokontrollerte studier på andre indikasjoner, var insidensen av cerebrovaskulære hendelser 0,025 %.

Slike tall må ses på bakgrunn av den «naturlige» insidensen av hjerneslag i Norge, som er beregnet til 0,47 % i aldersgruppen 65–75 år, 1,82 % i aldersgruppen 75–85 år og 3,04 % hos dem over 85 år (3). Demens hos eldre synes altså å disponere for cerebrovaskulære hendelser i noen grad. Å argumentere med in vitro-reseptorprofil i denne sammenheng fører galt av sted, ettersom den kliniske relevansen er ukjent. Det er godt mulig at også andre, hittil ukjente reseptorer/angrepspunkter spiller en rolle. I og med at de fem atypiske antipsykotika tilhører forskjellige kjemiske stoffklasser, blir det for snevert å relatere (bi)virkninger til kjente reseptorer alene. Preparatene har dessuten ulike metabolske virkninger (4), hvor for øvrig risperidon kommer best ut.

Det finnes få behandlingsmuligheter ved atferdsforstyrrelser og psykotiske symptomer hos demente pasienter, og risperidon er faktisk det eneste atypiske antipsykotikum som er godkjent i mer enn 30 land. I Norge er registreringssøknad inne til behandling ved Legemiddelverket. Når nytte-risiko-forholdet vurderes, må alvorlige symptomer som enten fører til at den demente pasienten lider eller er eller blir hjelpeløs eller er en fare for seg selv, veies opp mot den dokumenterte risiko ved behandling.

Even Sundal
Janssen-Cilag

Litteratur

1. Håkonsen Ø, Mæhlum S. Ziprasidon og demens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2156.
2. Aakhus E. Ziprasidon og demens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2155–6.
3. Ellekjær H, Holmen J, Indredavik B et al. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28: 2180–4.
4. Andreassen OA, Bentsen H. Metabolske og kardiovaskulære bivirkninger av moderne antipsykotika. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 181–2.