



Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforeningen.no
Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Bør jeg statinbehandles likevel?

Arne Svilaas og medarbeidere har i Tidsskriftet nr. 20/2004 kommentert mine refleksjoner omkring såkalt forebyggende statinbehandling av friske personer som etter bestemte kriterier har økt risiko for å få hjerte- og karsykdom (1, 2). Uten å ta standpunkt til mulige helseøkonomiske gevinster ville jeg personlig – hvis jeg var i den definerte risikosonen – avstått fra deltakelse. Det tror jeg mange andre også ville dersom de ble informert om sannsynligheten for at de tok statiner uten å ha nytte av det. I sin kommentar går ikke Svilaas og medarbeidere inn på mitt individualperspektiv, de velger igjen å se det på makro-nivå: Av 100 000 «risikopersoner» som behandles med statin i ti år, vil 6 000 unngå å få hjerte- og karsykdom. Noe som innebærer at 94 000 vil ta sin daglige tablett atorvastatin forjeves.

Det betyr altså at et antall som tilsvarende alle norske menn i alderen 60–64 år må huske på å ta en tablett daglig i ti år, en tablett som – muligens forbigående – ifølge Felleskatalogen kan gi følgende plager (3): «Gastrointestinale: Obstipasjon, flatulens, dyspepsi, abdominalsmerter, diaré, kvalme. Hud: Utslett, kløe. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, artralgi. Neurologiske: Hodepine, svimmelhet, parestesier. Psykiske: Søvnløshet. Øvrige: Asteni, brystmerter, ryggmerter, perifert ødem, allergiske reaksjoner.» Opptil 100 av dem vil kunne få hepatitt, kolestatisk icterus, myositt eller rabdomyolyse. Bare 6 % vil altså ha nytte av behandlingen. Medikamenter utgjør for til sammen 3 milliarder kroner vil være bortkastet (dvs. bare 1,5 milliard hvis man lurer Pfizer ved å dele 40 mg-tabletten i fire).

Det må være mulig å snevre inn inklusjonskriteriene slik at betydelig færre får slik behandling og forholdsvis flere har nytte av den. Jeg har forstått at ni av ti hjerteinfarkttilfeller kan tilskrives kjente faktorer. Man kunne jo ta utgangspunkt i dem. Personlig vil jeg sette en grense på 50 % nytteeffekt for å være med.

Det finnes mer attraktive alternativer for oss i moderat risikosone, for eksempel endring av livsstil i retning av det gode liv man lever i middelhavslanene (4). Svilaas og medarbeidere hevder at det er «bare noen få som greier å holde en omhyggelig og konsekvent livsstil». Jeg tror tvert imot

at mye kan oppnås med en intens og intelligent markedsføring. Her har vi mye å lære av en ressurssterk legemiddelindustri.

Jens-Gustav Iversen
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Iversen JG. Bør jeg statinbehandles? Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2662.
2. Svilaas A, Kjeldsen SE, Midtbø K et al. Bør jeg statinbehandles? Tilsv. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2662–3.
3. Felleskatalogen. 45. utgave. Oslo: Felleskatalogen AS, 2003: 808–10.
4. Knoop KTB, deGroot LCPGM, Kromhout D et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA 2004; 292: 1433–9.

A. Svilaas og medarbeidere svarer:

Det er nok fortsatt en liten uenighet mellom Jens-Gustav Iversen og oss. Vi vil presisere at med individuell og omhyggelig risikovurdering, hvor både tradisjonelle faktorer, inklusive måling av blodtrykk og kolesterolnivå (også hos Iversen), og «nyere» faktorer inkluderes, kan man komme langt i den ofte vanskelige vurderingen om lipidsenkende medisin skal tas i bruk. Som vanlig vil det ved medikamentell intervensjon bli en avveining mellom forventet klinisk effekt og risiko for bivirkninger (i ASCOT-studien på placebonivå med atorvastatin 10 mg daglig) (1) som kan redusere behandlingsgevinsten. Dette er klinikerens daglige utfordring. Vi gir råd, og pasienten avgjør. Også for tiazider, som myndighetene har pålagt oss å starte blodtrycksbehandling med, «enkelt og trygt», finner vi ramset opp en lang rekke bivirkninger, interaksjoner og forsiktighetsregler (2).

Selv om vi kanskje av noen oppfattes som ivrige medisinforskrivere, er vi blant de fremste tilhengere av sunn livsstil, inkludert et hjertevennlig kosthold, gjerne representert ved «middelhavskostholdet». Vi har arbeidet mye med å dokumentere dette i vitenskapelig sammenheng (3). Vi støtter derfor god og oppfinnsom markedsføring av riktig livsstil. Som vi tidligere har anført kan sunn livsstil faktisk konkurrere med de beste resultater av medikamentell behandling (4, 5). Vår reservasjon på dette punkt ligger i det faktum at selv med iherdig innsats fra legen vil mange pasienter enten trenge tid til å endre livsstil eller ikke

lykkes i den grad at medikamentell behandling blir unødvendig. Hvis de ikke lykkes, er det vårt ansvar å tilby behandling i samsvar med den dokumentasjon som til enhver tid foreligger. Da må man ofte gripe til reseptblokken for å forebygge hjerte- og karsykdommer, som omtrent halvparten av befolkningen dør av, mange for tidlig.

Arne Svilaas
Rikshospitalet

Sverre E. Kjeldsen
Kjell Midtbø
Arne Westheim
Ullevål universitetssykehus

Jan Otto Syvertsen
Moss

Litteratur

1. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects who have average or lower-than-average cholesterol levels, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–58.
2. Felleskatalogen. 46. utg. Oslo: Felleskatalogen AS, 2004.
3. Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE et al. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. Am J Hypertens 1995; 8: 704–11.
4. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E et al. Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review. Med Sci Monit 2004; 10: RA193–8.
5. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000; 343: 16–22.

Misvisende om tiazider

Sverre Kjeldsen hevder i Tidsskriftet nr. 20/2004 at økt tiazidbruk vil føre til økt forekomst av hjerteinfarkt (1). Påstanden hviler på tolking av tall fra én enkelt studie fra 1970-årene, hvor høydosert tiazid ble benyttet.

I dag anbefales tiazid i lavere doser nettopp fordi høydosebehandling har liten eller ingen forebyggende effekt på koronar hjertesykdom, mens det motsatte er tilfellet når det gjelder lavdosert tiazid (2). Derfor er det meningsløst å henvise til en høydosestudie i denne sammenheng. Kjeldsen skriver dessuten om den aktuelle studien at «14 døde i tiazidgruppen og bare tre i ubehandlet gruppe» (1). De riktige tallene er at 21 døde i tiazidgruppen og 20 i ubehandlet gruppe, noe som også blir

understreket i publikasjonen det refereres til (3). Tallene Kjeldsen bruker representerer de dødsfallene som antakelig skyldtes koronarsykdom, basert på data fra dødsårsaksregisteret fem år etter at studien egentlig var avsluttet.

Påstanden om at «ingen andre studier noe sted i verden har kunnet vise at tiazider forebygger hovedproblemet ved mild til moderat, ukomplisert hypertensjon, nemlig hjerteinfarkt» forvirrer. Det er riktig at denne type undersøkelser stort sett er gjort med pasienter med svært høyt blodtrykk eller med tilleggslidelser som diabetes eller hjerte- og karsykdom, men dette gjelder for alle medikamentklassene. Kjeldsen *må* besvare følgende spørsmål: Hvilke medikamenter er vist å forebygge hjerteinfarkt hos pasienter med mild til moderat ukomplisert hypertensjon?

For å beregne gevinsten av antihypertensiv behandling er det vanlig å slå sammen data fra flere blodtrykksstudier, inklusive undersøkelser hvor deltakerne hadde tilleggslidelser. Resultatet blir da temmelig likt enten man ser på lavdosert tiazid, ACE-hemmer eller kalsiumkanalblokker: Risikoen for koronar hjertesykdom reduseres med anslagsvis 20 % sammenliknet med placebo (2, 4).

Kjeldsen skriver «60–70 % av pasientene må slutte med behandlingen i løpet av det første året hvis behandlingen gis som monoterapi» (1). Han refererer til én observasjonsstudie basert på amerikanske registerdata. Det er nedslående at han velger å legge mer vekt på en slik studie enn på randomiserte kontrollerte forsøk. En systematisk oversikt over sammenliknende studier tyder på at tiazider tolereres like godt eller bedre enn andre medikamentklasser (5).

Norske leger må stille seg kritisk til informasjon som formidles til dem, også fra toneangivende spesialister.

Atle Fretheim

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Litteratur

1. Kjeldsen SE. Sviktende begrunnelse for tiazidbruk. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2659–60.
2. Wright JM, Lee C, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a firstline drug? Can Med Assoc J 1999; 161: 25–32.
3. Leren P, Helgeland A. Coronary heart disease and treatment of hypertension. Some Oslo Study data. Am J Med 1986; 80: 3–6.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
5. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 1: Thiazide diuretics. Can Med Assoc J 2000; 163: 57–60.

S.E. Kjeldsen svarer:

Vi anbefaler de fleste pasienter lavdosert tiazid i kombinasjon i blodtrykksbehandling, fordi effekten av andre blodtrykksmedikamenter, særlig ACE-hemmere og AII-antagonister, potenseres (1), bivirkninger reduseres og kostnadene per mm Hg-reduksjon halveres.

Metaanalyser av studier med *kombinasjonsbehandling* av unge og gamle, friske og syke viser at antall hjerteinfarkt reduseres med opptil 20 % i forhold til placebo. Hva er da problemet med tiazider? Problemet er at Helsedepartementet fra 1.3. 2004 for å tilfredsstille provenykravet innførte tvungen forskrivning av tiazid som førstevalg i behandlingen av «ukomplisert hypertensjon». For at tiazid i monoterapi skal virke blodtrykkssenkende i nevneverdig grad, må man gi minst 25 mg daglig, dvs. en dosering der de metabolske bivirkningene er tydelige (2). Dette er et begrenset problem hos eldre pasienter med isolert systolisk hypertensjon (3), men et betydelig problem hos det store antall middelaldrende pasienter med mild til moderat hypertensjon. Oslo-undersøkelsen viste at tiazidbasert behandling økte dødeligheten av hjerteinfarkt, mens totaldødeligheten var lik i de to gruppene (4). Store studier i utlandet viser ikke bedre resultater. Den store MRC-studien i Storbritannia viste at tiazid økte risikoen for koronare hendelser av forskjellige kategorier (5), i tråd med Oslo-undersøkelsen.

Hvis man appliserer en journalistisk fremstilling og ekstrapolerer fra den norske befolkningen, vil den foreslåtte behandlingen med tiazid i monoterapi øke dødeligheten av koronarsykdom, eller, hvis det brukes for små doser, unødvendig forsinke effektiv behandling. Begge deler kan unngås ved å bruke små doser tiazid riktig, dvs. la det inngå i kombinasjonsbehandling slik at de metabolske bivirkningene nøytraliseres (1). Helsedepartementet har fortsatt til gode å vise til én eneste studie som viser at tiazid forebygger hjerteinfarkt i den pasientkategori deres vedtak skal gjelde for. § 9 i etiske regler for leger sier at «en lege må ikke la seg presse til å bruke medisinske metoder legen finner faglig ukorrekte». Rikstrykdeverket sørger for en militant oppfølging av tiazidvedtaket, og mange norske leger er nå presset til å forskrive en medisin til sine pasienter som de selv ikke ville tatt.

Sverre E. Kjeldsen

Hjertemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Litteratur

1. Andrén L, Weiner L, Svensson A et al. Enalapril with either a «very low» or «low» dose of hydrochlorothiazid is equally effective in essential hypertension. J Hypertens 1983; 1: 384–6.
2. Jounela AJ, Lilja M, Lumme J et al. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. Blood Press 1994; 3: 231–5.

3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older subjects with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
4. Leren P, Helgeland A. Coronary heart disease and treatment of hypertension. Some Oslo Study data. Am J Med 1986; 80: 3–6.
5. Green KG. British MRC trial of treatment for mild hypertension – a more favourable interpretation. Am J Hypertens 1991; 4: 723–4.

Somatiske aspekter ved spiseforstyrrelser

I en artikkel i Tidsskriftet nr. 16/2004 tar Stein Frostad opp de somatiske aspektene ved alvorlige spiseforstyrrelser (1). Det er prisverdig at forfatteren har gjort dette på en så systematisk måte. Likevel mener jeg at enkelte sider ved den utredningen som anbefales er mangelfull, tatt i betraktning at de omtalte tilstander representerer alvorlig feilernæring eller underernæring over lang tid. Det finnes nå tilgjengelig meget gode biomarkører for status av inntak for en rekke ulike essensielle næringsstoffer, f.eks. de fettløselige vitaminene A, D, E og K (2, 3) og vannløselige vitaminer som f.eks. folat, vitamin B₆ og vitamin B₁₂ og de følsomme markørene for mangel som homocystein og metylmalonsyre (4, 5). Dessuten er serumferritin en klart bedre biomarkør for jernstatus enn hemoglobin (6).

I stedet for bare å anbefale inntak av en standardisert blanding av vitaminer kan man nå dosere de ulike næringsstoffene på en mye mer nøyaktig måte ved å følge plasmakonsentrasjonen over tid. Dette er spesielt viktig ved alvorlige mangeltilstander eller feilernæring, som spiseforstyrrelser kan føre til. Det vil representere et betydelig klinisk fremskritt om man også i diagnostikk, forebygging og behandling av mer vanlig forekommende feilernæring utnytter de muligheter som ligger i moderne og sensitive klinisk-kjemiske analyser av næringsstoffer og biomarkører for ernæringsstatus (6).

Christian A. Drevon

Avdeling for ernæringsvitenskap
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Frostad S. Somatisk utredning og behandling av spiseforstyrrelser. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2121–5.
2. Blomhoff R, Drevon CA. Fettløselige vitaminer i klinisk praksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 481–5.
3. Drevon CA, Henriksen HB, Sanderud M et al. Biologiske effekter av vitamin K og forekomst i norsk kosthold. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1650–3.
4. Ueland PM, Monsen AL. Hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiencies in infants and children. Clin Chem Lab Med 2003; 41: 1418–26.
5. Monsen AL, Refsum H, Markestad T et al. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. Clin Chem 2003; 49: 2067–75.
6. Bjørneboe GE, Drevon CA, red. Mat og medisin. Nordisk lærebok i generell og klinisk ernæring. Oslo: Høyskoleforlaget, 1999.