

cates no clear relation between SSRIs and suicide, together with available robust evidence of efficacy of treatment with antidepressant drugs in the pharmacological management of moderate to severe unipolar depression, should encourage doctors to prescribe effective doses of these drugs in such patients» (2). Videre nevnes at SSRI-preparater, i likhet med trisykliske antidepressiver, kan indusere selvmordstanker eller selvmordsforsøk i den tidlige fasen av behandling. Det tilrådes videre god oppfølging, informasjon om seponerings-symptomer og fraråding av bruk til barn og ungdom, alt i tråd med EMEAs vurdering.

I det nevnte NRK-programmet så vi at en medisinsk professor var faglig alibi for en kritikk av vurderinger gjort av norsk og europeisk legemiddelkontroll. Denne kritikken baserte seg på en liten, selektert del av den samlede dokumentasjon. Både i 1993 og i 2005 har myndighetene sett på den samlede evidens fremfor å plukke likt og ulikt, løst og fast. Det holder ikke å forsøke å si at nye opplysninger nå kunne ha vært forutsett i 1993. I beste fall er det etterpåklokskap. Når det gjelder selvmord hos voksne, er det ikke noen samlet evidens verken i 1993 eller i 2005 til støtte for journalisten og professoren. Man må altså ty til datafisking for å finne det.

Olav Flaten
GlaxoSmithKline AS

Litteratur

1. European Medicines Agency. Questions and answers on paroxetine. www.emea.eu.int/humans/referral/list.htm (5.4.2005).
2. Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. Suicide, depression and antidepressants. *BMJ* 2005; 330: 373–4.

I. Aursnes svarer:

Jeg forstår ikke helt hva som ligger i beskyldningen om datafisking. Det er riktig at jeg la mest vekt på de placebokontrollerte undersøkelsene. Det er det også opplagt riktig å gjøre. Men la gå, la oss se på hele materialet.

I hele datamaterialet var det 40 tilfeller av selvmordsforsøk blant pasienter som fikk Seroxat. Dette skal sammenliknes med det tilsvarende antall selvmordsforsøk blant dem som fikk placebo. Antallet her var ett selvmordsforsøk. Selv om det var langt flere pasienter i Seroxat-gruppen, er statistikk unødvendig. Ser vi på hele materialet, er altså konklusjonen klar når det gjelder antall selvmordsforsøk under oppstart av behandling med Seroxat hos alvorlig deprimerede pasienter. Disse øker i forhold til placebo. Dette er også konklusjonene i to av publikasjonene i *BMJ* som Flaten refererer til.

Saken er at søkeren den gangen (nå representert av GSK) forleder leseren av rapporten til å tro at det ikke er ett, men seks tilfeller av selvmordsforsøk i placebo-

gruppen. Dette fremkommer ved å ta med fem ekstra pasienter med selvmordsforsøk under «run in»-perioden før randomisering til grupper. En av disse fem avventet randomisering til Seroxat eller placebo, mens de øvrige fire ikke hadde mulighet for å bli randomisert til placebo. Disse ventet på å bli inkludert i studier med et annet antidepressivum som kontrollgruppe eller studier uten kontrollgruppe. I en amerikansk rettsak ble GSK spurt om det var slik de hadde gjort det, hvilket ble besvart bekreftende. Firmaets representant fastholdt imidlertid at dette var en korrekt fremgangsmåte. Deretter fremstod det et sakkyndig vitne som naturlig nok fastslo det motsatte (1).

Hvis GSK trodde dette var en korrekt fremgangsmåte, hvorfor går det ikke da klart frem av søknadsdokumentasjonen hva som var gjort? Legemiddelverket har tydeligvis ikke forstått sammenhengen. For meg ser dette ut som en bevisst tildekking av den prosedyren som ble fulgt ved presentasjon av dataene i 1990. Mitt inntrykk er at det trengs økt mulighet for innsyn i forskningsresultater i forbindelse med registrerings-søknader. Jeg avfinder meg heller ikke med at Flaten karakteriserer de presenterte funn som etterpåklokskap. Min og statistiker Bent Natvigs konklusjon ut fra vår totale analyse, er at data som var tilgjengelig i 1990, burde ha gitt grunn til bekymring allerede den gangen.

Ivar Aursnes

Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. <http://www.socialaudit.org.uk/58094-DH%20to%20WELLER.htm> (6.4.2005).

Ytre vending ved seteleie

Artikkelen av Albrechtsen og medarbeidere i *Tidsskriftet* nr. 5/2005 (1), basert på blant annet en rapport fra Senter for medisinsk metodevurdering (2), er viktig. Den flytter noe av oppmerksomheten til problematikken ved seteleie, i seg selv en risikofaktor.

Jeg fremla for noen år siden et lite materiale med 361 pasienter, der 84,4 % i behandlingsgruppen ble forløst vaginalt (3). Disse barna hadde høyere fødselsvekt, bedre Apgar-skåre og færre overflyttinger til nyfødtafdeling enn dem i kontrollgruppen. Ved bruk av ultralyd, spesielt for å oppdage navlesnoromslugging, og riktig valg av tidspunkt i hvert tilfelle, var prognosen etter utvendig vending bedre enn ved fortsatt seteleie, uansett forløsningsmetode. Bruk av tokolyse øker andelen vellykkede vendinger (2). Likevel har et materiale der tokolyse ble anvendt, lavest andel vellykkede vendinger (27 %) (4). Jeg tror dette skyldes at vending ble utført for sent i svangerskapet, og at de som ble vendt før

termin, ikke ble kontrollert hyppig nok. Mange vendinger bør gjøres før termin. Hver pasient må så kontrolleres, helst ukentlig, til fødsel. Ukentlig kontroll fra 33. uke kan på landsbasis bety opp mot 10 000 kontroller årlig. Utføres konsultasjonene ved de avdelinger som har beredskap for keisersnitt og disponerer fargedopplerutstyr, kan hver avdeling klare jobben med én «omvendingsdag» i uken.

Jordmødre har delvis overtatt svangerskapsomsorgen og frigjort gynekologisk arbeidskraft. Omsorgen for seteleie i sensvangerskapet er et konkret faglig tiltak med åpenbar nytte og bør få økt oppmerksomhet. Forskningsmessig vil en landsomfattende samarbeid avdelingene imellom egne seg ypperlig for å belyse mange av de uavklarte faktorene ved seteleie.

Helge Jenssen

Oslo

Litteratur

1. Albrechtsen SB, Berge LN, Børdahl PE et al. Ytre vending av foster i seteleie til termin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 124: 589–90.
2. Fødsel av barn i seteleie til termin: assistert vaginal fødsel eller keisersnitt. SMM-rapport nr. 3/2003. Oslo: Statens senter for metodevurdering, 2003.
3. Jenssen H. Utvendig vending av seteleie med ultralydkontroll. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1979; 99: 83–6.
4. Fernandez CO, Bloom SL, Smullian JC et al. A randomized placebo-controlled evaluation of Terbutaline for external cephalic version. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 775–9.

Statiner og forebygging av slag

I en interessant artikkel i *Tidsskriftet* nr. 5/2005 diskuterer Arve Dahl & David Russell om statiner forebygging hjerneslag (1). Dog er det et klinisk viktig aspekt som forfatterne ikke tar opp, men som fortjener å bli drøftet. En sentral kilde for forfatterens analyse er den britiske *Heart Protection Study* (HPS) (2, 3). Hos pasienter med cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien gav statinbehandling ikke statistisk signifikant reduksjon av nye iskemiske episoder i hjernen. Derimot fremkom følgende interessante resultater:

- Pasienter som ble rekruttert til studien med utgangspunkt i cerebrovaskulær sykdom, hadde noe større risiko for at den neste hendelsen skulle bli et hjerteinfarkt enn for at den skulle bli et hjerne-slag.
- Statinene var like effektive i å redusere hjerteinfarkthypypigheten hos disse pasientene som hos pasienter som ble inkludert med bakgrunn i annen kardiovaskulær sykdom. Statiner reduserte også behovet for å gjennomføre invasive revasculariseringsprosedyrer hos pasienter rekruttert på basis av cerebrovaskulær sykdom.

Samlet sett var det således en betydelig gevinst ved statinbehandling hos pasienter som kom inn i HPS-studien på grunn av cerebrovaskulær sykdom. Det er verdt å reflektere over dette at hos pasienter som har hatt en cerebrovaskulær hendelse, består sekundærprofylaksen ikke bare i å beskytte mot nye hjerneslag. Sannsynligheten for at en eventuell ny hendelse vil være betinget i koronarsykdom, er temmelig høy. Akuttbehandling av slike nye hendelser vil ledes av andre typer spesialister enn nevrologer. Likevel må selvsagt sekundærpreven-sjon rettet mot å forhindre koronare hendelser ha prioritet hos slagpasienter.

Dahl & Russell påpeker og presiserer at iskemiske hjerneinfarkt er en heterogen sykdomsgruppe. Ved rekrutteringen til HPS-studien ble vide inklusjonskriterier benyttet. Således er det vel mulig at det ble inkludert pasienter med ulik bakgrunn for iskemisk slag. Det vil si at det ikke bare er veldefinert aterosklerose som er basis for inklusjonen, men eksempelvis også slag på grunn av småkarsykdom.

Til tross for sterke indikasjoner på nytte av statiner, slutter vi oss likevel til Dahl & Russells konklusjon om at man skal avvente med å gi sikre råd om statinbehandling i sekundærprofylakse etter hjerneslag når det ikke er påvist koronarsykdom. Ikke minst fordi det er behov for nærmere avklaring vedrørende statinbehandling i ulike aldersgrupper.

**Åsmund Reikvam
Knud Landmark**

Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Dahl A, Russell D. Kan hjerneslag forebygges med statiner? Tidsskr Nor lægeforen 2005; 125: 575–7.
2. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004; 363: 757–67.

A. Dahl & D. Russell svarer:

Vi takker for den relevante kommentaren fra Reikvam & Landmark.

Vi er enig i at slagpasienter kanskje har nytte av statiner selv om de ikke har konstatert koronarsykdom eller har risikofaktorer for aterosklerose, for å hindre koronare episoder i fremtiden. HPS-studien gir støtte for dette synet (1). Vi lot være å trekke frem denne problemstillingen, da vår hensikt var å diskutere nytten av statiner ved hjerne-slagsykdommen (2). Noen mulige forklaringer på den manglende profylaktiske effekten av statiner når pasienten hadde gjennomgått et cerebrovaskulært insult, er diskutert i publikasjonen fra HPS-studien

(1). Vi vil nok en gang poengtere at ingen av de statinstudiene som er gjennomført, har hatt som mål å vurdere nytten av statiner ved sekundærprofylakse mot hjerneslag. For å kunne gjøre dette tilfredsstillende, må hjerneinfarktene klassifiseres bedre med tanke på patofysiologi. En nylig publisert studie av Tirschwell og medarbeidere viste at 1 mmol/l økning i totalkolesterol økte risiko for iskemiske slag med 17 % (3). Ved slag knyttet til aterosklerose i store arterier var økningen hele 44 %, mens det for lakunære infarkter var en risikøkning på 26 % per mmol/l økning i kolesterolnivå. I den største gruppen pasienter var det ingen sikker mekanisme bak slaget. Risiko økte 16 % hos disse. Hos dem med hjerteemboliske slag steg risiko med 10 % per mmol/l økning i kolesterolnivå, en økning som ikke ble signifikant.

De statinstudier som til nå er gjennomført, må antas å ha en betydelig overvekt av slag knyttet til aterosklerose i store kar og viser derfor effekt av statinbehandling. Dersom man gir statiner til alle med hjerneinfarkt, er det grunn til å tro at statineffekten blir betydelig utvannet, i alle fall når det gjelder å forebygge nye hjerneinfarkter. Vi tror det er behov for studier som kan gi oss retningslinjer for en mer differensiert sekundær profylakse ved hjerneslagsykdommen, slik at vi ikke ukritisk setter pasienter på behandling som de ikke har dokumentert nytte av.

**Arve Dahl
David Russell**

Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet

Litteratur

1. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004; 363: 757–67.
2. Dahl A, Russell D. Kan hjerneslag forebygges med statiner? Tidsskr Nor lægeforen 2005; 125: 575–7.
3. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patients subgroups. Neurology 2004; 23: 1868–75.

Markedsføring – alendronat versus risedronat

For dem som ikke til daglig arbeider med osteoporose, men som må ta stilling til markedsføring, kan det kanskje være nyttig med følgende kommentarer som berører en pågående reklamekamp mellom alendronat og risedronat.

Det påstås, helt korrekt, at bruddreduksjon er det viktige, ikke endring i beintetthet (bone mineral density). Sammenlikning av bruddreduksjon i forskjellige studier er imidlertid vanskelig. De forskjellige bruddstudier er grunnleggende forskjellige. Ikke

minst har de gjennomsnittlige utgangsværdier for beinmineraltetthet variert mellom studier, noe som synes å påvirke den observerte bruddforebyggende effekten. Av den grunn er brudddata fra de kliniske utprøvinger ikke direkte sammenliknbare. Vanligvis planlegges bruddstudier til å gå over tre år og med forlengelse hvis interim-analyser viser at medikamentet har effekt. Men, hvis et medikament viser effekt, er det et etisk problem å holde pasienter på placebo. Av den grunn ble en placebokontrollert frakturstudie med alendronat stoppet etter vel fire år. Senere har man gjennomført bruddstudier i fem år. Det er bakgrunnen for å hevde at risedronat har lengre tids bruddobservasjoner enn alendronat.

De fleste bruddstudier er slik at de bare så vidt kan nå statistisk signifikans. Tillegger man «signifikans» beviskraft, kan man hevde at et medikament A reduserer brudd i hoften og i ryggen, mens et medikament B bare reduserer brudd i ryggen. Men med den svake statistiske styrken disse studier har, kan det være rimeligst å oppfatte slike forskjeller som tilfeldige.

I regresjonsanalyser «forklarer» økt beintetthet (og reduksjon i biokjemisk målt beinomsetning) kun 30–60 % av redusert bruddforekomst. Det gir anledning til å postulere andre bruddforebyggende faktorer. Fra et teoretisk mekanisk synspunkt er beinmineraltetthet et ufullkommen styrkeparameter; noe som kan forklare noe av den lave prosenten nevnt over. Men i mangel av sammenliknbare brudddata må endring i beinmineraltettheten anses som avgjørende for å vurdere et medikaments effekt. En direkte sammenlikning mellom de to nevnte medikamenter viser en vesentlig forskjell i effekten, både på beinmineraltetthet og også i beinomsetning (1).

«Beinkvalitet» er postulert som en risikofaktor som kan være viktigere enn beinmineraltetthet. The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) arrangerer sammen med andre vitenskapselige foreninger en konferanse i mai 2005 hvor spørsmålet er: «Bone quality: What is it and can we measure it?». Inntil man har noen svar på slike spørsmål, er det neppe velbegrunnet å anta at forskjellige bisfosfonater gir skjelett ulik kvalitet.

Arne Høiseeth

Sentrum Røntgeninstitutt
Oslo

Litteratur

1. Rosen CL, Hochberg MC, Bonnick SL et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized double-blind study. J Bone Miner Res 2005; 20: 141–51.