

Forskare som marknadsför sig – brist på omdöme eller ny tendens?

Denna artikel är en reaktion på det förkastliga i att en huvudförfattare till en välgjord och viktig klinisk blodtrycksstudie på universitetets brevpapper skriver ett personligt brev till uppskattningsvis 6 000 svenska läkare med en högst subjektiv tolkning av resultatens betydelse för behandlingspraxis. Inte nog med detta. Brevet skickas ut i neutralt kuvert utan företagsnamn eller annan avsändare, men det visar sig att läkemedelsföretaget MSD skött och finansierat distributionen. Till preses för Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet har brevets författare uppgett att han ej auktoriserat massutskicket utan endast skickat det till ett tiotal kolleger.

LARS WERKÖ
professor, Stockholm

ANDERS HERNBORG
distriktsläkare, Laholm

HANS LIEDHOLM
docent, överläkare, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
hans.liedman@smi.mas.lu.se

ARNE MELANDER
professor, chef för NEPI (Nätverk för läkemedelsepidemiologi), Malmö och Stockholm
arne.melander@nepi.net

II Ökande krav på evidensbaserad medicin har lett till att ett stort antal kliniska studier numera genomförs för att visa värdet med en viss terapi, inte minst inom det kardiovaskulära fältet. Detta är naturligt då det rör sig om vanliga tillstånd ledande till sjuklighet och för tidig död. Inom fältet finns numera flera mycket verk samma behandlingar, inte minst preventiva. Indikationerna kan vara högt blodtryck, hyperlipidemi, diabetes, angina pectoris samt tillstånd efter hjärtinfarkt, TIA eller stroke.

Ett flertal substanser har tagits fram av läkemedelsföretag som, för att få dem registrerade, måste både redovisa effekt och kartlägga biverkningar. Bevisen för effekt är numera ofta välgjorda randomiserade, kontrollerade studier i stora patientmaterial, utvalda enligt bestämda kriterier och med betydelsefulla kliniska händelser som effektmått.

Studier och klinisk verklighet

Av naturliga skäl är emellertid varje sådan studie utförd med ett läkemedel, eller undantagsvis med en definierad kombination av två. Men i den kliniska verk-

ligheten har patienter ofta flera tillstånd samtidigt. Detta medför behov av flera läkemedel, minst ett för varje tillstånd. I extrema fall hos multisjuka äldre kan det bli fråga om upp till tio läkemedel, vart och ett för sig välmotiverat.

Dessa vanliga kombinationer av läkemedel har emellertid inte varit föremål för kontrollerade studier, och sådana torde knappast vara möjliga att genomföra på samma sätt som med enskilda substanser. Kombinationen av flera läkemedel måste därför bli en fråga om klinisk blick, omdöme och erfarenhet, eller kalla det sunt förnuft.

Ändring av praxis

Förr, när vi hade ett mindre antal effektiva läkemedel, var det en gyllene regel att främst använda dem som man kände till väl, både i fråga om önskade effekter och biverkningar. Man avråddes från att ta till något nytt medel som inte var lika väl utprovat som de tidigare.

Dagens utveckling ger oss nya effektiva substanser i en allt snabbare takt. Vår medieintensiva värld medför att de också presenteras för allmänheten. Det har blivit allt vanligare att specialister hänvisar till presentationer vid den senaste internationella specialistkongressen. Där har man rekommenderat ett nytt läkemedel utifrån positiva resultat i en stor randomiserad studie. Har studien dessutom publicerats i Lancet, JAMA eller N Engl J Med anser de mest pådrivande, som ofta har goda och nära relationer till industrin, att tiden är mogen att ändra behandlingsrutinerna.

Eftersom sådana studier med olika läkemedel – men ofta mot samma tillstånd – nu publiceras i en allt ökande frekvens, innebär det att ingen ny terapi hinner »sätta sig« innan en ny står runt

hörnet. Någon erfarenhet av kombinationen med alla andra medel som patienten redan står på hinner inte konsolideras förrän nya möjligheter till ännu effektivare (?) behandling tycks öppna sig.

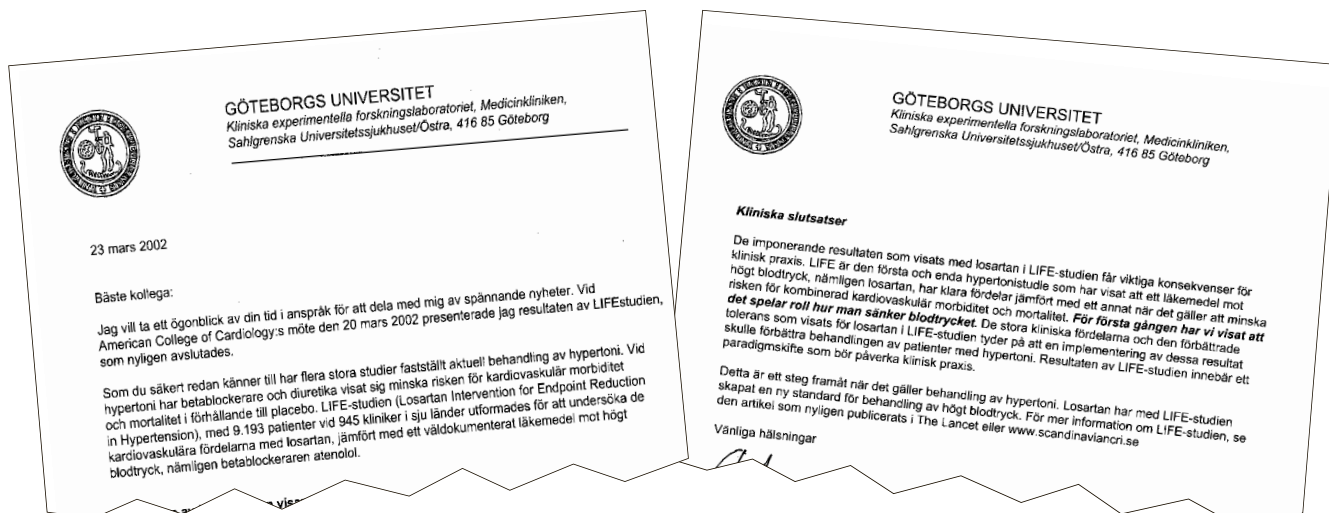
Detta är uppenbarligen orimligt. Varje självständig terapeut med intresse för sin verksamhet måste se till att det, innan ny terapi införs i den dagliga rutinen, inte bara finns en stor studie, hur bra denna än är. En vetenskaplig inställning fordrar att nya fynd i en studie konfirmeras av oberoende andra studier helst i ett något annorlunda material. Detta innebär inte en nedvärdering av den första studien. Det är endast en naturlig följd av den osäkerhet som alla studier på mänskliga material, och för den delen också utförda av ofullkomliga människor, är behäftade med.

Ett aktuellt exempel – LIFE-studien

Denna betraktelse är föranledd av den mycket väl utförda studie där losartan jämförts med atenolol (LIFE-studien) hos patienter med hypertoni och vänsterkammahypertrofi (LVH) [1, 2]. I jämförelsen av losartan med atenolol fick nio av tio patienter även diuretika i lågdos. Studien visade positiva resultat för losartan rörande slaganfall.

Utöver den signifikanta minskningen av slaganfall bör det noteras att losartan

Många läkare och även allmänheten har vant sig vid att företagen visar allt större uppfinningsrikedom i sina försök att övertyga sjukvården om vinsterna med de nya medlen. Vad som nu hänt tycks emellertid överträffa vad vi tidigare varit med om.



Brevet som – genom någons försorg – skickades till cirka 6 000 läkare.

minskade förekomst av vänsterkammars hypertrofi mer än atenolol. Det förelåg däremot inte någon skillnad beträffande förekomst av hjärtinfarkt, kardiovaskulär eller total mortalitet.

Författarna gör ett stort nummer av att frekvensen slaganfall skilde sig så markant och påpekar att det finns ett statistiskt samband mellan LVH och slag-anfall i flera epidemiologiska studier. Hur detta samband ser ut i patofysiologiska termer är oklart.

Påverkade inte hjärtinfarkt eller död

Däremot måste det anses anmärkningsvärt att losartan som har en särskilt dokumenterad effekt på hjärtat – genom påverkan på LVH – inte påverkat det som för patienten är mycket viktigare, nämligen uppträdande av hjärtinfarkt eller död. Detta skulle kunna tolkas som att losartans effekt betyder mer för myokardiet än för de kranskärlsförändringar som oftast orsakar infarkt.

Under alla omständigheter är detta fynd så intressant att det behöver konfirmeras i ytterligare studier innan losartan godtas som den överlägsna blodtrycksmedicin som författarna till undersökningen vill göra den till.

Presentation för läkarkåren

Vid en tisdagssammankomst på Svenska Läkaresällskapet den 9 april presenterade den ledande författaren till LIFE-studien denna. Han ansåg att de resultat han lade fram borde föranleda omedelbar förändring av forskningsmönstret vid hypertoni – inte bara till de patienter som hade LVH utan överhuvudtaget.

Forskarens rätt att presentera

Det kan tyckas naturligt för en klinisk forskare som lagt ned mycket tid och energi på att genomföra en kvalitetsstudie att få dra egna slutsatser av detta arbete. Och även att framföra dem of-fentligt. Det måste stå enskilda forskare

fritt att framföra sådana åsikter i ett forum där andra kan modifiera uttalandena och där rekommendationerna kan diskuteras på ett sådant sätt att auditoriet får ta del av andra uppfattningar än dem som den stolte författaren av en stor studie framför. Innan åsikterna accepteras av andra måste de emellertid stötas och blötas i upprepade diskussioner, i synnerhet som resultaten kan behöva konfirmeras i uppföljande studier utförda av andra.

Det är därför anmärkningsvärt att samme författare i en rundskrivelse [3] till Sveriges alla allmänläkare och invärtesmedicinare – ett »Bäste kollega«-brev – gör reklam för studiens resultat på ett sätt som visar stort marknadsföringskunnande, men knappast vetenskaplig stringens eller ödmjukhet, med uttryck som »överlägsen effekt« och »paradigm-skifte som bör påverka klinisk praxis«.

Kardiovaskulär guldgruva

Det senaste decenniet har sett ökade möjligheter till behandling av en rad kardiovaskulära tillstånd. Många företag räknar med en hög och ökande inkomst från dessa ofta livslånga terapier, som nu marknadsförs med allt större kraft. Många läkare och även allmänheten har vant sig vid att företagen visar allt större uppfinningsriktighet i sina försök att övertyga sjukvården om vinsterna med de nya medlen.

Vad som nu hänt tycks emellertid överträffa vad vi tidigare varit med om. Det måste vara ett tecken på att kampen om marknaden för blodtryckssänkare är på väg att trappas upp när en klinisk forskare med hjälp av ett företag tappar om-dömet så totalt som detta exempel visar.

Att detta brev (se kopia ovan) dessutom är skrivet på Göteborgs universitets brevpapper och anges komma från medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra innebär ett tilltag som saknar motstycke. Är Göteborgs univer-

sitet och Sahlgrenska Universitetssjukhuset medvetna om vilka marknadsföringsaktiviteter man tycks ligga bakom? Vad säger LIF (Läkemedelsindustriföreningen) och Läkarförbundet?

Kan få internationell uppmärksamhet

Brevet kan dessutom få internationell uppmärksamhet. Under en tidigare chef hotade FDA (Food and Drug Administration) i USA att åtala kliniska provare som använde sin ställning för att marknadsföra läkemedel. Hur det är i dag känner vi inte till.

Enligt praxis ska numera författarna till artiklar i de stora medicinska tidskrifterna deklarerat sina ekonomiska bindningar till företag, genom ett så kallat »conflict of interest statement«. I den aktuella Lancetartikeln deklarerar under denna rubrik endast att en i författargruppen är anställd av Merck men ej hade rösträtt i den styrande kommittén. Det känns betryggande.

Referenser

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
2. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
3. Dahlöf B. Brev 2002, 23 mars.

Kommentar

Debattinläggen om LIFE-studien har tillställts berörda parter för kännedom och eventuell kommentar i följande nummer.

red