

ACCOMPLISH och riskerna med företagssponsrade kliniska prövningar

■ Heres och medarbetare [1] publicerade 2006 en analys av jämförande kliniska prövningar av andra generationens antipsykotiska läkemedel. Trettiofem var industrisponsrade. Nio av prövningarna jämförde olanzapin och risperidon. Rimligen borde resultaten ha varit likartade i de nio prövningarna, men så var inte fallet. Fem av prövningarna var sponsrade av Eli Lilly, tillverkare av olanzapin, och samtliga fem visade att olanzapin var bättre. Fyra av prövningarna var sponsrade av konkurrenten Janssen. Tre visade bättre resultat för risperidon. Man kan undra vad som gick snett i den fjärde Janssen-prövningen ...

Hur kan man förklara detta?

Man kan statistiskt utesluta slumpen som en förklaring. Därmed återstår två huvudanledningar till att företags-sponsrade kliniska prövningar gynnar den egna produkten. En väsentlig anledning är att prövningarna designas för att gynna den egna produkten, t ex genom val av icke ekvipotenta doser. Ett omdiskuterat exempel är jämförelsen mellan Losec 20 mg och Nexium 40 mg. Antingen ges jämförelsepreparatet i en suboptimal dos så att den egna/nya produkten gynnas vad gäller effekt, eller i en högre dos än den rekommenderade så att sponsorns produkt ger mindre biverkningar. Enligt en analys förekommer något av dessa båda alternativ i hälften av företagssponsrade prövningar [2].

Den andra förklaringen till att kliniska prövningar ofta ger ett positivt resultat för sponsorns produkt är att sponsorn kan ha ett avgörande infly-



Peter M Nilsson beskrev under Nytt rön i Läkartidningen 3/2009 (sidan 103) hur »behandling med kalciumantagonister vid hypertoni nu långt om länge fått en berättigad upprättelse«. Curt Furberg, som ledde ALLHAT-studien, ger här sin syn på saken.

tande över hur resultaten redovisas. Detta förhållande har belysts i artiklar av författare från Läkemedelsverket [3, 4]. Listan över oegentligheter är dessvärre lång: resultaten av vissa prövningar offentliggörs aldrig, vissa publiceras flera gånger, primära frågeställningar i protokollet försvinner, och i den publicerade artikeln dyker det upp svar på frågor som aldrig ställdes i prövningsprotokollet ...

I ACCOMPLISH använde sig sponsorn av den första »lösningen«. Klortalidon i dosen 25 mg är mer effektivt än amlodipin i full dos, vilket visats i ALLHAT-studien. Klortalidon är dubbelt så potent per mg som hydroklortiazid. Med andra ord borde man i ACCOMPLISH ha givit hydroklortiazid i dosen 50 mg/dag. Peter M Nilsson och andra har inte genomskådat sponsorns »bluff« med en suboptimal diuretikados.

Om man vill tillämpa evidensbaserad medicin gäller fortfarande att det är klokt att börja hypertoni-behandling med ett diuretikum. Om detta inte ger tillräcklig blodtrycks-kontroll är tillägg av en ACE-hämmare ett gott val när det gäller effekt, säkerhet och ekonomi.

Peter M Nilsson efterlyser början av en ny epok. För min del får denna nya epok gärna innebära ett minskat inflytande från läkemedelsföreta-

gen när det gäller design och rapportering av kliniska prövningar. Jag är inte ensam om denna uppfattning och kan varmt rekommendera läsning av en nyligen publicerad artikel av Marcia Angell, tidigare under många år redaktör för New England Journal of Medicine [5].

Curt Furberg

MD; medlem av Steering Committee, ALLHAT; professor, Public Health Sciences, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, USA
cfurberg@wfubmc.edu

REFERENSER

1. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: An exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163:185-94.
2. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med*. 1994;154:157-63.
3. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003;326:1171-3.
4. Melander H. Selektiv rapportering – större problem än selektiv publicering? *Läkartidningen*. 2005;102:224-5.
5. Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. *JAMA*. 2008;300:1069-71.

»Registergranska dem som söker vårdutbildningar«

■ En nynazist som avtjänat ett långt fängelsestraff efter att kallblodigt ha mördat en fackföreningsledare påbörjade medicinska studier vid Karolinska institutet hösten 2008. Han blev dock avstängd eftersom han förfalskat sina betyg. Samme person har nu kompletterat sina betyg och har därefter antagits på läkarlinjen på Uppsala universitet. Den 31 januari i år meddelas i Dagens Nyheter att efter det att dessa förhållanden blivit kända har Johan Carlson, chef för Socialstyrelsens tillsynsavdelning, förklarat att Socialstyrelsen inte kan vidta önskvärda åtgärder eftersom den aktuella studenten har skyddade personuppgifter om bl a kriminalitet.

De från Socialstyrelsen framförda synpunkterna rimmar illa med kravet att medlemmarna i vårt samhälle är skyddade mot för dem farliga brottslingar som är olämpliga för vissa yrken.

För att förbättra samhällsskyddet föreslås därför att de som önskar genomgå olika utbildningar som läkare, sjuksköterska och olika typer av lärare måste ge sitt tillstånd till att deras olika register kan granskas. Ett nekande kan betyda att en sådan åtgärd kan avslöja att vederbörande är olämplig för aktuellt yrke.

Det är angeläget att den av Lars Leijonborg planerade utredningen angående lämplighetsfrågor tar ställning till hur samhällets intressen ska balanseras mot individens önskan om integritet.

Rolf Zetterström

professor emeritus, Acta Paediatrica, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
rolf.zetterstrom@actapaediatrica.se

Vibrationsexponerade ska erbjudas läkarundersökning

■ År 2005 infördes nya arbetsmiljöregler om vibrationer i Sverige baserat på ett EU-direktiv. Bland annat ställdes krav på att arbetstagare som exponeras för vibrationer över en viss nivå ska erbjudas läkarundersökning innan arbetet med vibrationer påbörjas och därefter periodiska kontroller vart tredje år. Enligt Arbetsmiljöverkets konsekvensbedömning skulle drygt 100 000 svenska arbetstagare omfattas av kontrollerna. Det är kanske för tidigt att bedöma ifall införandet av kontrollerna haft några hälsoeffekter, men på sikt förväntas arbetsskador på grund av vibrationer minska.

Vad som däremot förvånar är att införandet av vibrationsundersökningarna tycks ha fått ett relativt dåligt genomslag. På arbets- och miljömedicinska kliniken i Uppsala ser vi ingen ökning av frågeställningar kring vibrationer och heller ingen ökning av vibrationsutredningarna. Liknande erfarenheter meddelas från andra arbetsmedicinska enheter.

Företagshälsovården genomför flertalet vibrationsundersökningar, men ökningen av antalet undersökningar blev betydligt mindre än vad som förväntades när reglerna infördes. Förhoppningsvis kan kanske den planerade nationella kvalitetsdatabasen för arbetsmedicinska vibrationsutredningar ge information om följsamheten och omfattningen av dessa kontroller.

Vad beträffar remissflödet synes implementeringen av de nya vibrationskontrollerna ha passerat nästan obemärkt. Det är arbetsgivarens ansvar att ordna med dessa kontroller. På större industrier och verkstäder är reglerna oftast kända, men på mindre arbetsställen oftare inte kända.



Reglerna kring riskbedömning och hälsokontroller vid vibrationsexponering måste göras mer kända, anser författarna.

Foto: ImageState/IBL

Företagshälsovården har en viktig roll när det gäller att inventera behovet av och hjälpa till med riskbedömningar på arbetsplatser med vibrationsexponering. Ett problem är att många arbetsplatser saknar avtal med företagshälsovård och därmed är svåra att nå med information om regelverket. Exempelvis har gruppen byggnadsarbetare, vid de arbetsplatsbesök och informationsmöten som anordnats via arbets- och miljömedicinska kliniken, haft stora variationer i följsamheten av kontrollerna.

Arbetsmiljöverket, arbets- och miljömedicinska kliniker och företagshälsovården synes ha en stor pedagogisk uppgift i att göra reglerna kring riskbedömning och hälsokontroller vid vibrationsexponering mer kända.

Pia Rehfishch

dr med, ST-läkare
pia.rehfishch@medsci.uu.se

Robert Wålinder

med dr, överläkare;
båda vid arbets- och miljömedicinska kliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

REFERENS

1. Medicinska kontroller i arbetslivet. Arbetsmiljöverkets författningssamling 2005:6.

LÄS MER Se även sidan 439

När är ett positivt test sant?

■ Det var med stort nöje jag läste Attila Frigyesis artikel »Alla medicinare bör känna till resonemanget kring Bayes' sats« (LT 3/2009, sidorna 122-3).

Som författaren påpekar är det viktigt att kunna förstå att konsekvenserna av provtagning blir helt annorlunda när en person med symptom undersöks än när en population med låg prevalens av sjukdom föreligger. Jag hade behållning av utvecklingen av sannolikheten för hur ofta ett provsvar ändå är falskt positivt trots mycket god sensitivitet och specificitet vid undersökning av hela populationer.

Exemplet som användes gällde hur ofta ett positivt utslag av ett HIV-test betydde ett sant HIV-bärarskap om sensitiviteten var 99 procent, specificiteten var 99 procent och prevalensen av HIV-bärarskap i Grönköpings population var 0,5 procent. Beräkningen ledde fram till att positivt testresultat var »sant« i bara ca 33 procent av fallen.

Kanske kan resultatet »empiriskt« lättare inses för dem som tidigare inte var insatta i Bayes' sats om man helt enkelt utgår från den första tabellen i artikeln och lägger till rad- och kolumnsummorna.

Totalsumman ska förstås bli Grönköpings befolkning (jag hade ingen aning om att befolkningen var så stor i lilla Grönköping!).

I Tabell I ser vi lätt att positivt testresultat erhålls för 298 individer, bland vilka endast 99 var HIV-bärare. Således $99/298 = 0,33$ eller 33 procent.

Denna situation är mycket vanlig. Screening för olika cancerformer, som cervixcancer, bröstcancer och – mycket aktuellt – prostatacancer, kan tas som exempel. I dessa fall består svårigheten i att beräkna »sann« sjuklighet också i att denna vanligen endast definieras utifrån testet. Vad som skulle behöva upptäckas är något helt annat eftersom många cancersjukdomar uppenbarligen aldrig under livstiden kliniskt skulle ha utvecklats till cancer.

Därför krävs andra studier för att verifiera att slutresultatet, överlevnaden, verkligen förbättras så mycket genom screeningupptäckten att olägenheten för dem med falskt positiva positiva kan vara motiverad.

Arne Wallgren
professor emeritus,
avdelningen för onkologi,
Sahlgrenska akademien
arne.wallgren@oncology.gu.se

TABELL I. Resultat av screeningundersökning bland sant sjuka (HIV) respektive friska (Ej HIV) individer vid sjukdom med låg prevalens. Andelen sant sjuka (99) bland alla som testat positivt (298) kallas positivt prediktivt värde.

Testresultat	HIV	Ej HIV	Summa
+	99	199	298
–	1	19 701	19 702
Summa	100	19 900	20 000

Utmanande
saklig

Läkartidningen

Överdrivet om det tyska inflytandet i Sverige

■ »I sekler har svenska intellektuella haft en positiv inställning till Tyskland och influerats av tysk kultur«, heter det i en artikel om svenska läkares förbindelser med medicinsk mönsterutbildning i Nazityskland (Läkartidningen 5/2009, sidorna 301-3). En långvarig för-
tjusning har lett till en ödesdiger förblindelse, är artikelns budskap. Något är det som inte stämmer här.

Länge var andra intellektuella impulser långt viktigare inom svenskt kultur- och samhällsliv än de som kom från Tyskland. Sveriges viktigaste bundsförvant under 1600- och 1700-talet hette Frankrike, som också subsidierade den svenska statskassan. När svenska riket gick in i trettioåriga kriget var det tyska kejsarriket huvudfienden. Svenska krigare plundrade Prag och andra tyska städer. Svenska ädlingar gjorde sina utbildningsresor till Paris och Rom.

Detta avspeglade sig i den förfinade smaken. Fransk kultur var alltid trendsättare. Efter 1648 blev Tyskland i praktiken uttraderat från den politiska kartan. Samhällets eliter konverserade med varandra på franska, om de inte rentav föredrog italienska; inom den lärda republiken var umgängesspråket givetvis latin. Tyska var i Östersjöområdet handels och hantverkets språk, ibland också stadsadministrationens.

Under den gustavianska epoken är franska ideal helt förhärskande i Sverige, och även efter det europeiska systemskiftet 1789 fortsätter det att vara så. Paris förblir operans, litteraturens, måleriets, alla de sköna konsternas huvudstad under hela 1800-talet.



Akademiväsendet – här exemplifierat av Svenska Akademien genom dess ständige sekreterare Peter Englund – är en fransk företeelse, icke en tysk, påpekar skribenten.

Foto: Anders Wiklund/Scanpix

Akademiväsendet är en fransk – i någon mån engelsk – företeelse, icke en tysk. I Sverige går Viktor Rydberg till angrepp mot tyskans undergrävande inflytande på svenskan som ett nordiskt språk. Studentskandinavismen riktades mot Tyskland.

Fäblessen för det franska håller i sig åtminstone fram till fransmännens nederlag i 1870 års krig. Då börjar frän-
defolksmyter – om det germanska, om det ariska – att cirkulera. Men detta är ett relativt nytt mode, också nu naturligtvis med en maktpolitisk bas. I ungefär femtio år blir mytologin bestående. Efter Tysklands krigsnederlag 1918 rullas den tillbaka. Svensk tyskvänlighet är fortsättningsvis restprodukter.

Det som behöver förklaras är inte att »en positiv inställning till Tyskland« existerade – med tyska som första främmande språk i läroverket, med tysk arbetarrörelse som förebild för svensk – utan att den visade sig så anmärkningsvärt kraftlös och politiskt betydelselös. Några särskilt många sekler på nacken hade den inte.

Anders Björnsson
historiker; chefredaktör
för tidskriften Baltic Worlds;
författare till boken
»I kunskapens intresse
– SACO:s första sex decennier«
andersbjornsson@bredband.net