

schaftliche Beirat Psychotherapie består av sex läkare (specialister i psykiatri och psykoterapi m m) samt sex psykologer/psykoterapeuter (för barn, ungdom och vuxna) utsedda av Bundesärztekammer respektive Bundestherapeutenkammer tillsatta enligt en särskild lag (§ 11 des Psychotherapeutengesetzes) för att vetenskapligt granska olika psykoterapiförfaranden. Den som är intresserad och behärskar tyska kan läsa dess ställningstagande på nätet <<http://www.wbpsychotherapie.de>>. (Klicka på »Veröffentlichungen«, sedan »Stellungnahmen und Gutachten zu Psychotherapieverfahren«, sedan »Stellungnahme zur psychodynamischen Therapie bei Erwachsenen«.)

Ett av den psykologiska forskningens mest väsentliga fynd är att, hur banalt det än kan verka, människor är olika, patienter lika väl som terapeuter. Människor skiljer sig systematiskt åt, inte bara slumpmässigt. Med sin inskränkta syn på psykoterapi och på vetenskaplig metod pläderar SBU för en »one-size-fits-all«-strategi som, om den fullföljs i den psykiska hälsovården, kommer att passa många patienter illa, även om vi gärna medger att de behandlingar som rekommenderas antagligen också passar många bra.

Men den moraliska rättvisan måste kräva att var och en som söker vilket slags vård som helst erbjuds den behandling som bäst passar hennes eller hans individuella förutsättningar. Det är, menar vi, detta som åsyftas i definitionen av evidensbaserad praktik som »the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values« [5, p. 147; vår kursivering].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:* Inga uppgivna.

REFERENSER

1. SBU. Behandling av ångestsyndrom. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2005. SBU-rapport 171/1+2.
2. 2005 Presidential Task Force on Evidence-Based Practice American Psychological Statement. Draft policy statement on evidence-based practice in psychology. February 25, 2005 (opubl).
3. Wampold BE. The great psychotherapy debate. Models, methods, and findings. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc US; 2001.
4. Norcross JC, Beutler LE, Levant RF, editors. Evidence-based practices in mental health. Debate and dialogue on the fundamental questions. Washington, DC: American Psychological Association; 2006.
5. Committee on quality of health care in America, Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Replik:

Behov av randomiserade kontrollerade studier av psykodynamisk terapi

Ett av flera viktiga syften med SBUs rapport om behandling av ångestsyndrom är att identifiera angelägna forskningsbehov. Ett sådant är utan tvivel randomiserade kontrollerade studier som belyser effekten av psykodynamiska metoder för olika ångestsyndrom. För kognitiv beteendeterapi finns redan evidens.

Rolf Sandell och Tomas Böhm tar SBUs rapport om behandling av ångestsyndrom [1] som utgångspunkt för en diskussion kring vad som krävs för att en terapi skall räknas som väldokumenterad. Vi vill för det första slå fast att de kvalitetskrav som används av SBU är de som används internationellt och har hög acceptans.

Jämfört med kontrollerade studier ger randomiserade, kontrollerade studier (RCT) ett säkrare svar på frågeställningar eftersom studiedesignen medger att faktorer som kan störa ett samband ba-

lanseras ut. Värde av att studera effekten av psykologiska metoder med RCT har debatterats flitigt de senare åren. Samtidigt har myndigheter och andra aktörer som t ex försäkringsbolag börjat fästa uppmärksamheten på vilka behandlingar som har evidens för effekt och som därmed är ersättningsbara. Bristen på randomiserade, kontrollerade studier av psykodynamiska metoder slår därmed tillbaka på dess utövare.

Diskussionen om samsjuklighet vid ångestsyndrom förs i rapporten och behöver inte kommenteras utförligt här. Kortfattat kan sägas att det krävs studier med hög intern validitet för att visa effekt (»efficacy-studier«). Sådana studier använder en välavgränsad patientpopulation och förlorar därmed i generaliserbarhet. Behandlingar som väl visat effekt, bör därefter studeras i bredare patientgrupper med t ex flera samtidiga sjukdomar för att visa effekt generellt (»effectiveness-studier«). För ångestsyndrom saknas sådana studier fortfarande i stor utsträckning. SBU pekar således på behovet av fortsatt forskning på området i sammanfattningen av rapporten om behandling av ångestsyndrom [1].

Vi ställer oss frågande till Sandells och Böhms påståenden att behandlingar som visat effekt i randomiserade studier sällan praktiseras och att »man inte vet något alls« om de långsiktiga effekterna. Det finns flera studier med årslånga uppföljningar. Vi vill också gärna hänvisa till Fava och medarbetare som följde upp effekten av kognitiv beteendeterapi (KBT) som återfallsprevention vid depression efter sex år [2]. Av patienterna i behandlingsgruppen hade 40 procent återfallit under perioden att jämföra med 90 procent i kontrollgruppen.

Den arbetsgrupp (»task force«) inom det amerikanska psykologförbundet, APA, som Sandell och Böhm hänvisar till, initierades av dåvarande presidenten Ronald F Levant (<http://www.apa.org/monitor/feb05/pc.html>) eftersom för-



LARS VON KNORRING

professor, institutionen för neurovetenskap, psykiatri, Uppsala universitet



MATS FREDRIKSON

professor, institutionen för psykologi, Uppsala universitet



AGNETA PETERSSON

projektledare, SBU
petersson@sbu.se

bundet kände ett behov av att definiera »evidence-based practice in psychology, EBPP«. En viktig anledning var att Society for Clinical Psychology presenterat en lista på behandlingar som anses ha empiriskt stöd. Det har resulterat i att flera myndigheter och privata försäkringsbolag begränsat sig till att lämna ersättning till behandlingsmetoder som har evidens för effekt.

Arbetsgruppen presenterade sin rapport i juli 2005 (<http://www.apa.org/practice/ebpreport.pdf>). EBPP definierades där som »the integration of the best available research with clinical expertise in the context of patient characteristics, culture and preference«, dvs den definition som SBU använder!

Arbetsgruppens bedömning är vidare att: »Randomized clinical trials and their logical equivalents (efficacy research) are the standard for drawing causal inferences about the effects of interventions (context of scientific verification).« Denna uppfattning delas av SBU och projektgruppen för ångestsyndrom!

Sandell och Böhm refererar också till Wissenschaftliche Beirat Psychotherapie (<http://www.wbpsychotherapie.de>). WBP granskar bl a dokumentationen för olika terapiformer som underlag för beslut om vilka indikationer en terapi är vetenskapligt belagd för. WBPs slutsatser och rekommendationer finns på webbplatsen. Beslutsprocessen är dock olika detaljerat beskriven. För t ex samtalsterapi redogör rådet för vilka studier som ingått i granskningen och hur de värderats. För psykodynamiska metoder å andra sidan, nöjer sig rådet med att konstatera att det finns nio olika indikationsområden. Bristen på transparens är slående, och det går inte att från rådets rekommendation avgöra hur beslutsunderlaget ser ut och vilka studier som ingått.

Noteras kan för övrigt att WBP anser att dokumentationen av psykoterapi är otillräcklig. WBP har därför krävt tillskott av resurser för att utvärdera olika metoder, och fick 2004 gehör av tyska forsknings- och utbildningsministeriet för ett forskningsprogram om psykodynamiska terapiers verkan på specifika störningar.

Rolf Sandell och Tomas Böhm tar också upp ett bokkapitel av Wampold [3], vilket är intressant. Wampold har under flera år ägnat sig åt metaanalyser för att

försöka värdera hur stor del av variansen i behandlingsresultat som kan förklaras av olika komponenter. Det logiska misstag som Wampold gör är att isolera specifika behandlingseffekter (utifrån teknik) från icke-specifika (t ex »common factors«). Dessa går inte att särskilja eftersom det inte finns experimentella studier som isolerat dem. I den senaste publicerade studien [4]

kommer man därför fram till, efter att ha inkluderat 6 146 patienter som behandlats naturalistiskt av 581 terapeuter, att terapeuten förklarar 5 procent av variationen i utfall.

Problemet är alltså att det saknas välgjorda, randomiserade, kontrollerade studier som skulle kunna användas

som underlag för att beräkna effektstorleken av olika komponenter i psykoterapistudier. Denna brist påtalas även av Leichsenring [6] i hans översikt av randomiserade, kontrollerade studier med psykodynamiska metoder. Leichsenring har funnit endast två RCT inom området ångestsyndrom: en för social fobi (endast kongressammanfattning) och en för posttraumatiskt stressyndrom!

Ett av flera viktiga syften med SBU:s rapport om behandling av ångestsyndrom är att identifiera angelägna forskningsbehov. Ett sådant är utan tvivel RCT som belyser effekten av psykodynamiska metoder för olika ångestsyndrom, något som även poängterats av American Psychological Association och Wissenschaftliche Beirat Psychotherapie. För kognitiv beteendeterapi finns redan evidens.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna*

REFERENSER

1. SBU. Behandling av ångestsyndrom. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2005. SBU-rapport 171/1+2.
2. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:1872-6.
3. Wampold BE. The great psychotherapy debate. Models, methods and findings. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc US; 2001.
4. Wampold BE, Brown GS. Estimating variability in outcomes attributable to therapists: a naturalistic study of outcomes in managed care. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:914-23.
5. Leichsenring F. Are psychodynamic and psychoanalytic therapies effective? *Int J Psychoanal* 2005;86:841-68.

Mer än 1 av 100 får hjärtinfarkt och slaganfall av enalapril – effekt av bipacksedlar?

Genomförandet av generikareformen (generisk substitution) år 2002 gjordes med syftet att få bukt med till synes skenande läkemedelskostnader. Utvärderingar tyder på att besparingar gjorts genom ökad prispress. Men det ökade antalet generikapreparat har också medfört vissa komplikationer såsom ökad risk för feldosering samt att patienter inte känner igen den medicin som Apoteket levererar [1, 2].

Ytterligare en faktor som bidrar denna förvirring är diskrepansen mellan Fass-text och bipacksedlar. Ett exempel på detta drabbade mig och en av mina patienter nyligen:

Patienten som har diabetes och högt blodtryck hade fått Enalapril Sandoz utskrivet (då lägsta dagspris) och upplystes om att denna typ av blodtrycksmedicin var fördelaktigt vid diabetes och att biverkningarna var få förutom en viss risk att få rethosta. Jag blev senare uppringd av patienten som uttryckte en tveksamhet inför mitt val av läkemedel samt en rädsla för att ta preparatet eftersom hon i bipacksedeln läst följande om biverkningar:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 användare): Dimsyn, yrsel, hosta, illamående, kraftlöshet.

Vanliga: (fler än 1 av 100 användare) Huvudvärk, depression, lågt blodtryck (kan upplevas som svimningskänsla då man hastigt reser sig upp), svimning, hjärtinfarkt, slaganfall, bröstsmärtor, förändringar i hjärtrytm, kärlkramp, snabb puls, ökning av kalium och kreatinin i blodet, andnöd, diarré, magsmärtor, smakförändringar, hudreaktioner, trötthet, allergiska reaktioner inkluderande svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg osv

Jag förstår hennes reaktion! Vem vill ta ett läkemedel som hos en av hundra bland mycket annat orsakar hjärtinfarkt och slaganfall?

En översiktlig genomgång av Fass-texter, Patient-Fasstexter och bipacksedlar för de olika enalaprilsynonymer- ➔

Annons

Annons

na (nio stycken) visar på betydande skillnader mellan de olika texterna när det gäller faktainnehåll, beskrivning och riskgradering av biverkningar. Som förskrivare vet man ju inte vilket preparat patienten får i slutändan och har därmed svårt att bemöta patientens frågor om biverkningar.

Förutom Fasstexten ligger behandlingsrekommendationer, vårdprogram och stora studier till grund för vårt val av läkemedel. Vanliga biverkningar beskrivs och vägs emot fördelarna med medicinen vid förskrivningen så att patienterna motiveras till att ta sina mediciner.

För att förbättra följsamheten bör den information som patienterna får via bipacksedel, Patient-Fass och apotekspersonal faktamässigt synkroniseras med Fass och dessutom uppdateras så att den ligger i linje med vad som är aktuell klinisk praxis. Biverkningar skall inte förstås men bör beskrivas så att de kan förstås av lekmän. En okritisk »översättning« av Fasstexten kan bli helt vilseledande och förödande för följsamheten, som i detta fall.

Jag undrar därför vem som ansvarar för samordning och utformning av denna information. Läkemedelsindustriföreningen (LIF) ansvarar för Fass under överinseende av Läkemedelsverket. Rimligen borde Läkemedelsverket också ha ett övergripande ansvar för att patientinformationen om läkemedel är korrekt.

I samband med att frågan om generisk förskrivning av läkemedel nu diskuteras av berörda myndigheter bör även behovet av kvalitetssäkring av läkemedelsinformation till patienter och förskrivare aktualiseras.

Herbert Sandström

docent, specialist i allmänmedicin,
allmänmedicin, institutionen
för folkhälsa och klinisk medicin,
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
herbert.sandstrom@fammed.umu.se

REFERENSER

1. Rosenberg P. Generisk förskrivning – för patientsäkerheten. Läkartidningen 2005;102:2588.
2. Nilsson-Bägenholm E. Inför generisk förskrivning! [ledare] Läkartidningen 2005;102:2449.

Kommentar 1:

Produktresuméer och bipacksedlar för enalapril har harmoniserats

Herbert Sandström ställer några frågor rörande den information som ges i bipacksedel och Fasstext. Den första frågan rör ansvarsfördelningen mellan Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och Läkemedelsverket (LV) när det gäller produktinformation i allmänhet.

Sedan Sverige blev medlem i EU har LV ansvar för produktresuméer (Summary of Products Characteristics, SPC) och bipacksedlar, vilka är de officiella europeiska dokumenten, medan LIF helt ansvarar för Fasstexterna. Bipacksedelns text måste följa SPCn.

I det aktuella fallet överensstämmer bipacksedelns information med SPC-textens såtillvida att hjärtinfarkt och stroke anges vara en vanlig biverkan. I SPC-texten står »Vanlig: hjärtinfarkt och cerebrovaskulär händelse möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatient«.

Bipacksedelns text är med nödvändighet komprimerad vilket förklarar skrivningen där. Det är förstås viktigt att be-

handlande läkare har tillgång till korrekt information, oavsett om källan är Fass eller SPC, så att patienten via läkaren kan få en mer fullständig bild. Det kan noteras att www.Fass.se har korrekt skrivning, medan pappersversionen av Fass 2005 ännu ej uppdaterats.

Den andra frågan gäller förhållandet att generika och originalläkemedel respektive generika sinsemellan inte alltid har identisk text. LV har drivit frågan om harmonisering av SPC-texter inom EU och också föreslagit möjliga lösningar på problemet. Aktuell lagstiftning ger inte utrymme för nationella åtgärder, däremot har ett harmoniseringsarbete på EU-nivå inletts, vilket innebär att problemet på sikt kommer att minska.

SPC-texter och bipacksedlar för enalapril har harmoniserats och i samband med detta uppdaterades biverkningsavsnittet.

Jane Ahlqvist Rastad
senior expert,
Läkemedelsverket

Kommentar 2:

Förändringar i Fass 2007

Jag delar Sandströms oro över hur olika bipacksedlarna är för »samma« läkemedel. Och det är likadant med Fasstexterna och produktresuméerna riktade till förskrivare. Orsaken är att olika myndigheter i EU godkänner olika generika. Om exempelvis Tyskland varit det första landet att godkänna ett generikum från en viss tillverkare, har den tyska myndigheten ansvaret för produkten och godkänner den med hänvisning till det tyska »originalet«. De tyska »originaltexterna« avviker ofta från de svenska.

För läkemedel som är godkända av andra länders myndigheter, får inte vårt svenska läkemedelsverk göra annat än att »erkänna« deras godkännanden. Så beroende på vilket land som godkänt olika generika blir texterna olika. Detta påpekades av LIF i samband med införandet av generiskt utbyte 2002, men ingen ansvarig har hittat en lösning på problemet.

Inför nästa års tryckta Fass (2007) erbjuder LIF alla generikaföretag att välja

en förkortad text med hänvisning till originalprodukten. Jag hoppas detta anammas av flera företag, men problemet kvarstår att bipacksedlarna är olika.

På det finns det dessvärre ingen lösning annat än att problemet försvinner med tiden. Sedan 1998 är det inte möjligt med nationella godkännanden för nya läkemedel, varför produktsortimentet gradvis kommer att harmoniseras.

Richard Bergström
VD,

Läkemedelsindustriföreningen (LIF)

Missvisande råd om kolesterolsänkning

Avsaknaden av dos-responseffekt av statiner på hjärt-kärlsjukdom visar att det inte är själva kolesterolsänkningen som är avgörande – tvärtom är ett högt kolesterol gynnsamt. Därmed faller också argumentet att behandlingsmålet ska vara en viss, låg kolesterolnivå.

»Lägre LDL-kolesterol är bättre«, skriver Anders G Olsson i en Medicinsk kommentar i Läkartidningen 1-2/2006 (sidorna 22-3). Beviset är en figur som visar sambandet mellan graderna av LDL- och incidensminskning i de kliniska statinstudierna. Till synes förefaller det vara ett solklart exempel på dos-respons, och följaktligen föreslår Olsson att vi sänker LDL-kolesterolet till 2 mmol/l.

Men de LDL-sänkningar som ses på figuren är medelvärden. Det är elementärt att det krävs individuella observationer för att kunna beräkna dos-respons. I de tre kliniska [1] och i 15 angiografiska statinstudier [2] där man gjort detta korrekt fanns inget dos-responsförhållande; effekten var lika stor vare sig kolesterolet minskade med 10 eller med 40 procent. Olsson borde känna till detta då han är huvudförfattare till en av studierna, där författarna understryker bristen på dos-respons [3].

Som bekant har statinerna en rad pleiotropa effekter som kan vara nyttiga för kärlsystemet hos patienter med hjärt-kärlsjukdom, och många menar därför att bristen på dos-respons för kolesterol beror på dessa andra effekter. Detta är emellertid helt osannolikt. Ett läkemedel som har gynnsamma effekter på kärlsystemet och samtidigt sänker blo-

Lägre LDL-kolesterol är bättre!

Sikta på 2 mmol/l i sekundärpreventiv behandling



ANDERS G OLSSON, professor, inlämning, Institutionen för medicin och vård, Hjärtcentrum, Universitetshuset, Linköping ando@nerv.ku.se

tagna incidenser i de båda grupperna kom man fram till ett deltagarsantal på 8 888. Man räknade med ett 774 händelse enligt omvärlden skulle behöva inträffa. Design och resultat har detaljbeskrivits i andra publikationer [3]. Medeluppföljningstiden var 4,8 år. De båda behandlingsgrupperna var mycket lika i utgångsvärden. Hos 21 procent av de i statinbehandlade grupperna

venezymertförläggningsträning den atorvastatinbehandlade grupp. Mycket förekom något öfre i atorvastatingruppen, men frekvensen av myokardinfarkt var låg i båda grupperna.

IDEAL-studien är en utlängsstudie, i en studie där en intensivare behandling jämförs med en redan etablerad och i och med att den är en sekundärpreventiv behandling.

Anders G Olssons artikel i Läkartidningen 1-2/2006.

dets halt av kolesterol – en substans som de flesta antar har en skadlig inverkan på samma system – borde tvärtom resultera i ett uttalat dos-responsförhållande för denna substans.

Även om kolesterolsänkningen skulle sakna betydelse borde det ha förelegat en dos-responsrelation, därför att graden av kolesterolsänkning rimligen är proportionell mot de gynnsamma, pleiotropa effekterna. Att det saknas dos-respons pekar i stället på att ett högt kolesterol är gynnsamt för hälsan, ett antagande som har stöd i provrörsförsök, djurexperiment, kliniska studier och epidemiologiska observationer [4]. Om detta är fallet kommer en sänkning nämligen att motverka dos-respons.

I varje fall visar absaknaden av dos-respons att det inte är själva kolesterolsänkningen som är avgörande, och därmed faller Olssons argument för att vi skall använda en viss, låg kolesterolnivå som behandlingsmål. Varför bryr sig om graden av kolesterolsänkning om det är ointressant hur mycket vi sänker värdet? Detta är också huvudkonklusionen i Olssons och medarbetares ovannämnda studie [3].

Allvarligare är det när Olsson skriver att det »inte förelåg någon skillnad beträffande frekvens av allvarliga biverkningar« i IDEAL-studien [5], den studie som tillsammans med TNT-studien [6] är hans tyngsta argument för de nya riktlinjerna. Med dessa ord döljer han det faktum att biverkningar förekom hos drygt 95 procent och allvarliga biverkningar hos drygt 47 procent [5]. Berättar Olsson för sina patienter att risken för allvarliga biverkningar vid statinbehandling är sex-sju gånger större än chansen att undvika en icke-dödlig hjärtinfarkt?

Man frågar sig också varför antalet biverkningar i IDEAL-studien [5] var så stort i jämförelse med TNT-studien [6],

som använde samma metodik och där mindre än 10 procent fick biverkningar? Kan förklaringen vara att man använt spökskrivare med andra motiv än de rent vetenskapliga?

TNT-studien var tillgänglig på New England Journal of Medicines hemsida redan den 8 mars 2005 trots att författarna enligt rapporten först fick tillgång till resultaten den 29 januari 2005. Att kontrollera alla siffror, utföra alla de statistiska beräkningar och analyser, skriva den elva sidor långa rapporten, få manuskriptet godkänt av alla elva författarna, och få artikeln referentbedömd och publicerad, alltsammans på mindre än sex veckor är helt enkelt ett fall för Guinness rekordbok. En mera sannolik förklaring är att utomstående haft ansvaret för innehåll och formuleringarna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Ravnskov U. Bör kolesterolet sänkas mera effektivt? Läkartidningen 2005;102:2583.
2. Ravnskov U. Is atherosclerosis caused by high cholesterol? QJM 2002;95:397-403.
3. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. Eur Heart J 2005;26:890-6.
4. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. QJM 2003;96: 927-34.
5. Pedersen T, Færgeman O, Kastelein J, Olsson A, Tikkanen M, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294:2437-45.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.

Nästa sida:
Anders G Olsson replikerar.



UFFE RAVNSKOV
docent, Lund
ravnskov@tele2.se

Replik:

Intensivare statinbehandling ger signifikant lägre LDL-kolesterolvärden och minskar kranskärslsjukdom

Ravnskov har tre invändningar mot min slutsats att LDL-kolesterolmålet vid sekundär kardiovaskulär prevention bör sänkas till 2 mmol/l. Han förnekar att det föreligger en dos-responsrelation mellan dosen av statin och effekten, han tycker att biverkningsfrekvensen av statinbehandlingen är för hög och han ifrågasätter om »spökskrivare« har använts för att författa rapporten – han förefaller avse TNT-studien. Då frågor uppkommit också från andra, framför allt vad gäller frekvensen av »adverse events«, kan ett ytterligare klarläggande vara på sin plats.

De kliniskt relevanta frågorna i TNT- och IDEAL-studierna var om ett lägre LDL-kolesterol i blodet än det som nås med 10 mg atorvastatin i TNT-fallet, typiskt för behandling i USA, eller 20–40 mg simvastatin i IDEAL-studien, typisk behandling i norra Europa, resulterar i färre ischemiska sjukdomsfall och är säkert. Det centrala har därvid varit att nå ett lägre kolesterolvärde än i gängse behandling, vilket åstadkoms med den effektivaste tillgängliga behandlingen vid tiden för studiernas planering – atorvastatin 80 mg dagligen. De kan därvid på sätt och vis kallas dos-responsstudier – givet de etiska regler som behandlingen måste underordnas, dvs någon placebo-grupp kunde ej inkluderas.

Resultaten av båda studierna visade att en intensivare statinbehandling ledde till signifikant lägre LDL-kolesterolvärden i blodet. Huvudresultaten visade också att kranskärslsjukdomen minskade i båda studierna. Studiernas resultat passar väl in i den metaanalys av genomförda interventionsstudier med statiner som publicerades endast några dagar före presentationen av IDEAL-studien.

Resultaten av TNT och IDEAL är på intet sätt sensationella. De bekräftar vad vi länge haft på känn från otaliga observationella studier: ett lägre LDL-kolesterol förhindrar ytterligare påspädning av aterosklerossjukdomen. IDEAL-studien kan ses som en förlängning av 4S, där

den aktiva behandlingsdosen i den studien fick utgöra kontroll-behandlingsdosen i IDEAL. Det är nog så nära dos-respons man kan komma i dag beträffande effekten av kolesterolsänkningens betydelse för uppkomst av hjärt-kärlsjukdom.

Ravnskov vill använda MIRACL-studien som ett argument mot att ett lägre LDL-kolesterol skulle vara bättre. Den studien använde 80 mg atorvastatin till patienter med akuta koronara syndrom, och skälet att studien genomfördes var just att utröna om s k pleiotropa effekter kunde omedelbart gagna patienter med en för hjärtat kritisk ischemi. Glädjande nog fann vi att så synes vara fallet.

Att ingen relation mellan kliniskt utfall och LDL-kolesterolnivå framkom i det korta perspektivet vid akuta koronara syndrom stöder tanken på en s k pleiotrop effekt av statin, men motsäger givetvis inte att detta lipoprotein är avgörande i det längre perspektivet. Det går inte att på basen av MIRACL förkasta resultaten av ett flertal fleråriga interventionsstudier av patienter med stabil kranskärslsjukdom.

TNT- och IDEAL-studierna var emellertid nödvändiga, inte bara för att visa att man verkligen har kliniska vinster att göra med en ytterligare LDL-kolesterol-sänkning utan också av säkerhetsskäl.

Kan man inta 80 mg atorvastatin i årtal utan att riskera allvarliga biverkningar från lever, muskler etc? Säkerhetsaspekten fick ytterligare näring då TNT-studien redovisade numerärt, men inte signifikant fler icke kardiovaskulära dödsfall totalt och beträffande cancer och andra orsaker. Här kunde IDEAL-studien lugna opinionen, inga antydningar framkom tydande på att den höga atorvastatindosen skulle föra med sig ökad risk för icke-kardiovaskulär död. Vi kan därmed med stor övertygelse uttala oss om 5 års behandlings säkerhet med 80 mg atorvastatin dagligen.

När nya läkemedel och högre doser av ett läkemedel provas är det ytterst viktigt att monitorera alla former av möjliga biverkningar. Registrering av möjliga biverkningar i IDEAL-studien har skett i enlighet med EU-direktivet för kliniska prövningar 2001/20 samt enligt Läkemedelsverkets författningssamling

2003:6. En »adverse event« definieras som »en oönskad händelse i en studie oavsett samband med studieläkemedlet« och skall alltid registreras. Såväl förkylningar, fotvrickningar som leverenzymstegringar – allt registreras.

Den enskilde provaren kan ha svårt att se mönster i sällsynta biverkningar, men genom en central registrering kan även oväntade, tidigare ej noterade händelser framkomma och klassas som relaterade till behandlingen och därmed klassas som biverkning. I IDEAL-studien valde vi att redovisa frekvensen av dessa »adverse events« under loppet av de 4,8 år som studien pågick. Frekvensen 95 procent kan synas hög men kan således förklaras.

Vi kunde konstatera att totalfrekvensen av »adverse events« och »serious adverse events« inte skilde sig mellan simvastatin och atorvastatingrupperna. Inte heller skilde sig någon särskild diagnos av det totala antalet mellan behandlingarna. Vi kunde således konstatera att atorvastatin 80 mg är en för den stora majoriteten av patienterna väl fördragbar dos.

Man måste sålunda skilja på begreppen »adverse event« och biverkan. I originalartikeln använder vi begreppet »adverse events« och kunde med ledning av dessa dra slutsatsen att atorvastatin 80 mg inte för med sig några oro väckande nya biverkningar.

Eftersom Ravnskov tar upp frågan om »spökskrivare« beträffande TNT-studien har jag frågat John LaRosa hur TNTs styrkommitté hanterade rapporteringen av studien. Tre personer ur styrkommitténs tog på sig uppdraget att skriva rapporten: John LaRosa, Scott Grundy och David Waters, alla drivna frontlinjeforskare i ämnet.

Jag har själv upplevt författandet av stora studier och angelägenhetsgraden av att viktiga rön snabbt kommer till allmänhetens och patienternas fromma: 4S, MIRACL och IDEAL. Författarna till TNT-rapporten har säkerligen arbetat under samma tidspress som vi själva gjorde.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit forskningsstöd från och/eller haft konsultuppdrag för Astra-Zeneca, Fournier, MSD, Novartis, Pfizer, Sankyo, Schering-Plough.*



ANDERS G OLSSON

professor, internmedicin, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet, Universitetssjukhuset i Linköping
andol@imv.liu.se

Goda skäl för läkare att tävla om administrativt ledarskap

Det är väl sunt förnuft att den ledarutbildade skall leda, och dessutom klokt i ett positivistiskt naturvetenskapligt paradigm att basera sitt agerande på vetenskap även inom området organisation. Läkare bör även fortsättningsvis tävla om det administrativa ledarskapet i vården.

Det pågår en debatt i Läkartidningen om ledarskap i vården och om hur läkare skall återta sin roll som ledare samtidigt med en debatt om en läkarroll i förändring. I Sjukhusläkarförbundets tidning »Sjukhusläkaren« har Marie Wedin framhållit att det inte finns något som talar för att sjuksköterskor skulle vara bättre chefer än läkare, ett uttalande som Dan Johansson berömde i Läkartidningen 3/2006 (sidan 148). Tvärtom vill jag hävda att det finns goda skäl att anta att många sjuksköterskor skulle vara bättre chefer än sina medarbetande läkare.

Läkare har av tradition en auktoritet som ledare inom sjukvården. Läkaren är också en naturlig ledare i det primära vårdarbetet, liksom sjuksköterskan är det gentemot exempelvis undersköterskor. Däremot är det inte självklart samma sak i det organisatoriska arbetet, och jag ser där regelbundet läkare som är exempel på motsatsen.

Det synes mig som om den viktiga distinktionen mellan det primära vårdarbetet och det sekundära organisatoriska arbetet ofta förbises i debatten. Givetvis finns många beröringspunkter mellan

primär och sekundär verksamhet i de flesta verksamheter, men föreställningen att primär och sekundär verksamhet kräver samma ledarskap tror jag är en felaktig slutsats.

Inom prehospitälvården har man numera på ett, enligt min mening, föredömligt sätt vänt sig ifrån den traditionella maktfördelningen i vården där den med högst medicinsk kompetens leder, och istället antagit principen »ledarutbildad skall leda«. Det är väl sunt förnuft att den ledarutbildade skall leda, och dessutom klokt i ett positivistiskt naturvetenskapligt paradigm att basera sitt agerande på vetenskap även inom området organisation.

I dagsläget har nyexaminerade sjuksköterskor, åtminstone på min utbildningsort, mer utbildningstid avsatt för studier inom organisationsteori, förändringsarbete och ledarskap än vad läkarstudenter har. Detta är ett skäl att tro att många sjuksköterskor faktiskt är bättre lämpade än läkare att leda inom sekundärt organisatoriskt arbete.

Det synes mig som om den viktiga distinktionen mellan det primära vårdarbetet och det sekundära organisatoriska arbetet ofta förbises i debatten.

Emellertid finns det goda anledningar för oss läkare att av fackliga skäl tävla om administrativt ledarskap i vården även fortsättningsvis. Visst är det bra för läkare att ha läkare i roller som administrativa ledare vilka kan driva egna intressen vid sidan av de mer självklara verksamhetsmålen. Därför är tidigare skribenters förslag om utbildning i ledarskap och administrativt arbete som del av läkarutbildning intressanta.

På så sätt kan även läkare i framtiden bli lämpliga som ledare utifrån principen »ledarutbildad skall leda«. Dessutom torde det vara av stort fackligt intresse att Läkarförbundets medlemmar också får en ökad förståelse för organisationsteori och förändringsarbete, då sådan förståelse mycket sannolikt skulle leda till ett ökat fackligt engagemang bland medlemmarna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

B-vitaminer och homocystein – dagens debatt behövs!

Jag har några synpunkter på debatten i Läkartidningen om B-vitaminer, nu senast replikväxlingen mellan Recip och Läkartidningen i 5/2006 (sidan 307).

Det är värdefullt att författare under Nya Rön försöker sätta in aktuella fynd i ett kliniskt perspektiv. Det hade då varit bättre för den fortsatta debatten om Anne Bergman och Britta Lewald i stället för sådana formalia som rubrik (lite misslyckad håller jag med om) och status för icke publicerat material hade diskuterat vetenskap och innehållet i metaanalysen. Men det är kanske inte deras uppgift.

Beträffande B-vitaminernas möjliga biverkningar vid kärlsjukdomar [1], så måste misstankarna vara lovliga att diskutera inom såväl läkarkåren som bland allmänheten – nyheterna har cirkulerat i massmedierna i minst ett halvår.

För att spä på det hela så finns det i vetenskapliga kretsar även en oro för biverkningar beträffande cancer och kognition. Här följer två exempel från epidemiologiska data.

I. Cancer. I en svensk fall-kontrollstudie bestående av 223 män med prostatacancer och 435 matchade kontroller från samma kohort i NSHDC (Northern Sweden Health and Disease Cohort), ett material i medicinska biobanken vid Norrlands Universitetssjukhus i Umeå, fann man att MTHFR 677C-T-polymorfism möjligen ökar risken för prostatacancer om den är kombinerad med höga folatnivåer [2].

II. Kognition. Hos 3 718 deltagare i åldern 65 år och äldre som följts mellan åren 1993 och 2002 i Chicago Health and Aging Project fann man indikationer på att de som haft högst folatintag också hade en snabbare nedgång i kognitiva funktioner, även sedan man justerat för multipla riskfaktorer. Nedgången var mer än dubblerad hos dem med högst intag jämfört med dem med lägst intag.

Sådana här problem måste vi få debattera fritt i dagens läge. Vi får hoppas att det om några år finns resultat från prospektiva interventionsstudier med ade-



MIKAEL LUDVIGSSON
AT-läkare, Linköping
Mikael.Ludvigsson@lio.se

kvata vitamindoser och bedömningsbara patienter (jfr [1]).

Jag föreställer mig att patienterna då från början är kliniskt friska, medicinfria, är i åldrarna 75–80 år, har homocystein 15–25 mikromol/l vid starten, och att uppföljningstiden är åtminstone två år.

Det kommer att bli mycket intressant att se vilka som får den gynnsammaste utvecklingen, de som får vitaminerna eller de som får placebo.

Hans Liedholm

docent, överläkare

Universitetssjukhuset MAS, Malmö

hans.liedholm@med.lu.se

REFERENSER

1. Schneede J. Hypoteser om homocystein – »jungfru men ikke fanatiker« [ledare]. *Rondellen* 2005;25. URL: <http://www.rondellen.net>
2. Van Guelpen BR, Wirén SM, Bergh ARJ, Hallmans G, Stattin PE, Hultdin J. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Eur J Cancer Prevention* 2006;15:46–50.
3. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, et al. Dietary folate and vitamin B₁₂ intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005;62:641–5.

Årets Fass väger tungt

När jag hämtade årets Fass på posten och öppnade paketet var min spontana reaktion: »Nej, nu får ni väl ge er!«

Boken har verkligen blivit alltför tung och otymplig. Redan förra året var det tveksamt, men nu har det definitivt gått för långt! Man orkar ju knappast lyfta den när man tar ut den ur bokhyllan.

Jag föreslår att Fass delas upp i minst tre band nästa år. Och då kanske uppdelat litet efter specialiteter. Typiska cellgifter m m i en avdelning. Rent internmedicinska i en avdelning. Psykiatri i en avdelning. Och så några sådana avdelningar i varje band. På så sätt slipper man ju att ta fram en bok med en massa preparat som man aldrig kommer i närheten av att använda.

Men för mig som psykiater är det viktigt att ha alla preparaten i ett band, ty för en jämförelse mellan t ex Cipramil och Zolofit skulle det annars med ren bokstavsordning fordra att jag först tog fram band I och sedan band III.

Sven Randén

psykiater, Södertälje

sven@randen.net

En ödesdiger »reform«

År 1970 genomförde den socialistiska majoriteten i riksdag och landsting den s k sjukvårdsreformen. Den innebar att sjukhusläkarnas och provinsialläkarnas privatmottagningar avskaffades. Tidigare hade dessa haft en grundlön för att finnas till hands och för vård av inneliggande patienter. Därutöver hade de som löneförmån rätt till privatpraktik på sin arbetsplats och betalade s k eth

(ersättning till huvudman) för lokal och personal som man utnyttjade för mottagningen. I fortsättningen skulle läkarna bli totalavlönade och inkomsten av mottagningen skulle inkasseras av landstinget.

Läkarförbundet lockades att godta avtalet genom att läkarnas grundlön höjdes avsevärt. Särskilt fäste man sig vid att

Fler debattinlägg på webben!

Intresset att debattera och komma med inlägg i *Läkartidningen* är glädjande stort. Därför öppnar vi nu även webben – www.lakartidningen.se – för debattartiklar, brev och övriga synpunkter. Rubrikerna och författarnamnen till artiklarna kommer att redovisas på tidningens debattsidor med hänvisning till att texten i sin helhet finns på webbplatsen. Artiklarna nedan är de första vi publicerar på denna nya debattavdelning.

■ Det finns stöd för att psykodynamisk terapi har effekt vid ångestsyndrom
Peter Ankarberg

Slutreplik: SBU:s slutsatser kvarstår
Agneta Pettersson

■ Marie har fibromyalgi – bör hon få fortsatt sjukskrivning?
K G Henriksson

Replik: Är sjukskrivning en bra behandling eller ej?
Monika Engblom, Carl Edvard Rudebeck

■ Övertro på evidensbaserad forskning missgynnar värk- och smärtpatienter
Rolf Nilzén

Replik: Diagnosen Fibromyalgi har ingen egen position i ICD-10
Jörgen Malmquist, Christer Petersson

■ Hur skall barnpsykiatri kunna förbli en medicinsk specialitet?
Henning Beier

Replik: Misantropisk syn på läkarrollen
Niklas Borell

■ Är trauma en förutsättning för posttraumatiskt stressyndrom?
Tom Flou

Replik: Livet från den ljusa sidan
Per Borgå

■ Låt oss ge kolhydratsnåla kostråd till diabetiker
Annika Dahlqvist

Replik: De långsiktiga hälsofördelarna med lågkolhydratkost återstår att belägga
Ingrid Larsson, Elisabet Rothenberg

■ Ovetenskapligt och politiskt felaktigt om läkemedel
Robert Svartholm

Replik: Behandla andra som du vill bli behandlad själv
Marie-Louise Ekholm

■ Frågan kvarstår – varför drabbas bara vissa av gastrit/ulkussjukdom?
Ulf Sundequist

■ Tamoxifen och magnetfältspåverkan
Kjell Hansson Mild, Mats-Olof Mattson, Lennart Hardell, Myrtil Simkó

■ Tvättsäcksprojektet ett stolpskott i jämställdhetsdebatten
Lars Ettarp

Replik: Vår undersökning tycks ha träffat mitt i prick
Filippa Nyberg

■ Vi lever alltid, tills vi dör, Nils-Eric Sandberg!
Bror Gårdelöf

■ Daniel var 2 300 år före James Lind
Inge Axelsson

Replik: Men han fick i alla fall ett bibliotek uppkallat efter sig
Olav Thulesius

alla läkare nu skulle få likvärdiga villkor. Förut hade vissa specialiteter stora inkomster av mottagningarna, t ex otologerna, som snabbt kunde bestämma diagnos och terapi och hann med många patienter, medan t ex psykiatrerna måste ägna längre tid till varje patient och sålunda tjänade mindre.

Vad ingen tycks ha tänkt på var konsekvenserna för patienterna. Tidigare kunde envar ringa och beställa tid hos en sjukhusspecialist som man hade förtroende för, och fick i regel komma ganska snart. Hos provinsialläkarna gick man och satte sig i väntrummet, och doktorn arbetade tills detta var tomt.

Genom denna s k reform uppkom snabbt långa köer, ty läkarna tillämpade nu reglerad arbetstid och gick hem kl 17. Det fria läkarvalet försvann, ty vid landstingets mottagningar växlade läkarna ofta, och man kunde inte beställa tid hos någon man tidigare lärt känna och uppskatta. Den tidigare så värde-

Det är dags att rasera den andliga Berlinmur som har spärrat in sjukvården i en kommandoekonomi.

fulla läkar- patientkontinuiteten försvann till stor skada för patienten, som inte fick träffa den läkare hon lärt känna utan tvangs upprepa sin sjukhistoria igen för en ny doktor, men också till nackdel för läkaren, som inte kunde följa utvecklingen hos sin patient, vilket är en väsentlig del av det livslånga lärandet.

Kåsörer skämtade om sjuk-kronorsreformen. Vad betydde de »ronor», som de sjuka nu skulle begåvas med? Lustigheten kom av sig, när de sju kronorna snabbt blev 250 eller mer i takt med landstingens sviktande ekonomi.

Vi begåvas nu med vårdgarantier som innebär tillgång till specialist inom tre månader. Vad hinner hända med sjukdomen under den tiden? Berodde symtomen på en cancer som nu fått tid att metastasera? Eller på en hypertoni, som nu hunnit utlösa en cerebral insult? Etc.

Den gamle romaren Livius präglade uttrycket periculum in mora – fara i dröjsmål. Det gäller i högsta grad inom

sjukvården. Symtom eller oro för sjukdom skall omhändertas omedelbart, likaväl som alla andra önskemål som vi har i en fri ekonomi, där efterfrågan skapar tillgång. Inte väntar vi tre månader på att köpa en ny TV eller bil. Inte vi, men det fick man göra i de kommunistiska kommandoekonomierna.

I en fri ekonomi har man inga förbud mot privatmottagningar eller privat drivna sjukhus. Finns det kö till ortopediska operationer kommer driftiga personer att starta resurser för det, likaväl som det startats mottagningar för starr-operationer runt om i vårt och andra länder. Givetvis skall vi behålla en solidarisk betalning via Försäkringskassan – det kommer vi att tjäna in på kortare sjukskrivningar.

Det är dags att rasera den andliga Berlinmur som har spärrat in sjukvården i en kommandoekonomi.

Nils Brage Nordlander

med dr, pensionerad överläkare,
fd landstingspolitiker, Uppsala
nilsbrage@hotmail.com

Annons 176 x 120 mm