

Vilseledande grund för marknadsföring av Ciprallex

II I sitt svar till psykiatern Hans Bendz om Ciprallex (Läkartidningen 20/2002, sidorna 2321-2) påpekade Lars Djärv att det inte är lätt att visa signifikanta resultat av antidepressiva läkemedel i jämförelse med placebo.

En genomgång antyder att placeboeffekten ökat, kanske för att man de senaste 20 åren inkluderat allt friskare personer [1]? Genom enantiomeren escitalopram, Ciprallex, skall vi nu övertygas om att vi fått något som är bättre än tidigare.

Studien som man hänvisar till

I bakgrundmaterialet finns en studie, som debattörerna refererar till och som visas i annonserna [2]. Studien beskrivs i ett supplement till CNS Spectrums, varför vi kan utgå från att den inte blivit referentbedömd. Det är en poolning av resultat från tre likartade studier med escitalopram, citalopram och placebo. De individuella studierna presenteras inte i detalj, varför de är omöjliga att bedöma för utomstående, referenser till dem saknas.

1 321 patienter

Antalet randomiserade var 1 321, fördelade mellan placebo (n=398), escitalopram (n=520) och citalopram (n=403). Medelåldern var 42 år, ca 2/3 var kvinnor, de var öppenvårdspatienter med

diagnostiska tecken på »major depressive episode« med minst 22 poäng vid bedömning enligt MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale).

Efter en veckas singel-blind placebo-behandling fortsatte studierna i 8 veckor. Depressionsgrad skattades med tre skattningsskalor, MADRS, MADRS »inner tension item« och CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement). Mätningar utfördes efter 1, 2, 4, 6 och 8 veckor. Primär effektvariabel var medelförändringen i MADRS-poäng från start till slut.

I den första studien användes fixa doser. En grupp patienter fick en låg dos under hela studietiden, medan dosen i de övriga studierna höjdes efter 1 till 4 veckor.

Det som förvånar

Det förvånande är redovisningen och beräkningarna. Det man bort redovisa är förändring i MADRS-poäng från start till vecka 8. Sedan hade man behövt diskutera den kliniska betydelsen av eventuellt uppkomna skillnader.

De interimistiska resultaten vid fyra andra mättillfällen innebär en övertolkning. Om avsikten varit att undersöka om det ena preparatet var bättre än det andra efter en viss tid – 1 à 2 veckor efter start (en tveksam tidpunkt i sig med

tanke på sluteffekterna) – skulle respektive studie förstås designats för det.

Att man som här utfört en mängd statistiska beräkningar – man kan komma upp till 180 möjliga i det här materialet – strider mot sunda tolkningsmetoder av prövningar och ger inga säkra uppgifter om studieresultatet.

Den del av marknadsföringen av Ciprallex som grundar sig på artikeln av Gorman och medarbetare är kraftigt vilseledande.

Hans Liedholm

docent, överläkare,

hans.liedholm@smi.mas.lu.se

Agneta Björck Linné

med dr, apotekare; båda vid

Universitetssjukhuset MAS, Malmö

agneta.bjork-linne@smi.mas.lu.se

Referenser

1. Walsh BT, Stuart N, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. JAMA 2002;287:1840-7.
2. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. CNS Spectrums 2002;7(Suppl 1):40-4.

Replik:

Vi hoppas på fortsatt seriös dialog när fler data blivit tillgängliga

II Hans Liedholm och Agneta Björck Linné debatterar i sitt inlägg en studie, vilken ligger till grund för en Ciprallex-annons. Några av deras påståenden är tydligen ägnade att ge läsarna intrycket av att undersökningen redovisats på ett oseriöst sätt. Man gör detta genom att misskreditera såväl data som den statistiska metoden.

Inledningsvis nämns att placebo-kontrollerade undersökningar med antidepressiva i en relativt stor omfattning inte påvisat säkerställd effekt. Detta är riktigt, men att påstå att allt friskare patienter inkluderas jämfört med för 20 år sedan är att dra vittgående slutsatser. Både diagnostik och klinisk prövningsmetodologi har genomgått stora förbättringar under denna tid.

Önskemål från läkemedelsmyndigheter

»Genom enantiomeren escitalopram, Ciprallex, skall vi nu övertygas om att vi fått något som är bättre än tidigare«, påstår Liedholm och Björck Linné. Det

finns principiella önskemål från läkemedelsmyndigheter att i möjligaste mån ersätta racemiska läkemedel med aktiva enantiomerer. Genom att ersätta racemiska blandningar kan man vinna effekt- eller biverkningsfördelar, vilka är till nytta för en rationell läkemedelsterapi. Därför har det varit Lundbecks ambition att utveckla escitalopram eftersom denna s-enantiomer av citalopram står för återupptagshämningen av serotonin, som anses vara den primära farmakologiska effekten av SSRI.

Sammanlagning av tre studier

Den studie som kritiseras är en sammanlagning (pooling) av data från tre studier med escitalopram, citalopram och placebo. Samtliga studier har en mycket likartad uppläggning varför förfarandet får anses vara en helt adekvat statistisk metod.

Orsaken till att man valt att slå samman data är att få en större styrka än vad som uppnås i varje enskild studie. I det

aktuella fallet var de enskilda studierna inte tillräckligt stora för att kunna påvisa signifikanta skillnader mellan de aktiva behandlingarna. Sammanlagningen av data gjordes för att ytterligare analysera de effekter eller trender som sågs i de tre studierna.

Resultaten är av explorativ karaktär, vilket också nämns av författaren: »These data support the effectiveness of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder, and suggest (vår kursivering) escitalopram may have a faster onset and greater overall magnitude of effect than citalopram in improving symptoms of depression and anxiety in patients with major depressive disorder.«

Förstår inte deras påstående

Vi kan därför inte förstå Liedholms och Björck Linnés påstående att redovisningen och beräkningarna skulle vara förvånande. De menar att den primära effektvariabeln (förändring i MADRS-

poäng från start till vecka 8) skulle redovisas, vilket är just vad man gör i artikeln! Beräkningarna finns med för både de observerade skattningarna (OC analys – observed cases) och för alla som skattats vid något tillfälle under studien (LOCF analys – last observation carried forward).

Analyserna definierade i förväg

Liedholm och Björck Linné anser att redovisningen av mätresultaten från skattningarna vid vecka 1, 2, 3, 4 och 6 ger möjlighet till att övertolka resultaten. Man skall naturligtvis redovisa resultat från samtliga skattningar för att ge en rättvisande bild av symtomförbättringens förlopp.

I sin ambition att misstänkliggöra resultaten hävdar Liedholm och Björck Linné att det går att genomföra 180 olika beräkningar, något som faller på sin egen orimlighet. De analyser som redovisats, är definierade i förväg i respektive studie. Viktigast av dessa är den primära analysen – förändring av MADRS poäng från start till vecka 8.

En annan studie

Enligt Liedholm och Björck Linné borde studien också lagts upp på ett annat sätt om avsikten var att påvisa en skillnad mellan läkemedlen vid en viss tidpunkt. Det är i och för sig riktigt, men detta är en helt annan frågeställning – den aktuella artikeln är inte en konfirmerande prospektiv studie utan en presentation av explorativa analyser genomförda på ett större material för att skaffa mer kunskap om escitaloprams effekter.

Effekt av escitalopram och citalopram

Det är skillnader i effekt mellan escitalopram och citalopram som påvisats i artikeln av Gorman och medarbetare. Dessa skall naturligtvis inte betraktas isolerade utan vägas samman med andra resultat, inte minst jämförelser med andra antidepressiva läkemedel, för att kunna ge en helhetsbild av escitaloprams framtida roll i behandling av depression.

Vi hoppas på en fortsatt seriös dialog när ytterligare kliniska data blir tillgängliga.

Lars Djärv

medicinsk chef, H Lundbeck AB

Hans Eriksson

leg läkare, med dr, medical adviser, H Lundbeck A/S

Bara positivt gensvar på min kritik mot sakkunnigläkare

II Tycho Tullbergs debattartikel i Läkartidningen 24/2002 (sidorna 2778-9) om Kalla faktas program om sakkunnigläkarna (TV4 16 juni) föranleder följande kommentar från min sida:

Stor gensvar

Gensvaret från allmänheten och många kolleger har varit omfattande och uteslutande positivt, vilket sannolikt tyder på att frågan berör och påverkar många. Den ligger rätt i tiden. En förändring är påkallad, till stor del betingad av beteen- den som Tullbergs i TV-programmet.

Men det finns också många goda sakkunnigläkare, vars medverkan i försäkringsärenden tyvärr blir allt mer sällsynta. Deras arbete och kunskap vill jag på intet sätt vill förringa och beklagar om de känner sig träffade.

Jag ser för övrigt ingen mening i att gå i debatt med Tullberg om vare sig TV-programmet eller sakkunnigläkarfrågan.

Lars Wallstedt

neurokirurg,

Karolinska sjukhuset, Stockholm

lars.wallstedt@ks.se

Replik:

Wallstedt gömmer sig undan offentlig debatt

II Det var ett kort och intetsärande svar som Lars Wallstedt lyckades prestera.

Vad i mitt beteende i TV som stör Wallstedt kan han inte förklara. Det är inte min stil att tycka något bara för att det »ligger rätt i tiden«, utan jag tycker något för att jag tror att det är sant.

Ynkligt kritisera men inte debattera

Det är ynkligt att kritisera sina kolleger i förklenade kommentarer men inte våga ta en seriös diskussion om de medicinska meningsskiljaktigheter som finns. Det är väl så att Lars Wallstedt känner att hans argument inte håller och därför fortsätter att gömma sig från en offentlig debatt.

Tycho Tullberg

sakkunnigläkare, ortoped, Spine Center,

Löwenströmska sjukhuset, Stockholm

tycho.tullberg@spinecenter.se

Avliva termen »återupplivning«!

II Beträffande arbetet och slutsatserna i Estelle Naumburgs artikel »Återupplivning med syrgas ökar risk för barnleukemi« (Läkartidningen 24/2002, sidorna 2745-7) har jag ingen kommentar, men jag vänder mig än en gång mot termen »återupplivning«.

Bred utbildning i hjärt-lungräddning

Cardiologföreningens Arbetsgrupp för hjärt-lungräddning har i två årtionden bedrivit ett förtjänstfullt arbete med att lära både lekmän och yrkesverksamma inom vårdens olika kompetensnivåer hur man på bästa sätt tar hand om en människa som drabbats av hjärtstopp. Idag kan mer än 1,5 miljon svenskar tillämpa dessa metoder.

Viktigt vad man kallar saker

Terminologin har redan från början varit viktig. »Hjärtstopp« används konsekvent i stället för »hjärt-/cirkulationsstillestånd«, och »hjärt-lungräddning (HLR)« eller »livräddning« i stället för »återupplivning«.

Motiveringen för det sistnämnda är logiskt och språkligt oantastligt. »Återupplivning« implicerar att livet flytt. Döden är definitionsmässigt irreversibel, och såvitt känt har ingen lyckats vända detta tillstånd efter det att en kringvandrande snickarson från Nasaret upphörde med sin verksamhet för knappt 2000 år sedan.

Tyvärr verkar det språkliga ogräset »återupplivning« vara lika seglivat som annat ogräs. Kan inte Läkartidningen hjälpa till med bekämpningen genom att konsekvent – gärna efter samråd med skribenterna – ersätta det med någon av de korrekta termerna ovan?

Bror Gårdelöf

överläkare, anesthesi-

och intensivvårdskliniken,

Universitetssjukhuset i Linköping,

konsultläkare i ambulansfrågor,

Landstinget i Östergötland

Bror.Gardelof@lio.se

Kommentar

Bror Gårdelöfs fråga överlämnas till redaktören för Läkartidningens språkspalt för bedömning.

red