

Vid JUPITER! Sjukdomsmångleri!

AstraZeneca måste bevisa att Crestor (rosuvastatin) är bättre än det mycket billigare simvastatin innan vi kan tänka oss att skriva ut det. Behandlingsvinsterna är begränsade och måste vägas mot riskerna för biverkningar och den högre kostnaden.

AstraZeneca har i sitt letande efter indikationer för behandling med rosuvastatin (Crestor) hittat några områden där man kan jämföra med placebo i en randomiserad, stor resultatmåttstudie. Risken är ju annars att man »för-lorar« om man måste jämföra med etablerad statinbehandling i stället för placebo. Ett tidigare försök var att jämföra rosuvastatin med placebo på patienter med hjärtsvikt orsakad av ischemi [1]. Studien visade ingen effekt av rosuvastatin på det primära resultatmättet jämfört med placebo.

Man har nu hittat en frisk grupp män och kvinnor med normalt LDL-kolesterol (<3,4 mmol/l) och C-reaktivt protein (CRP) $\geq 2,0$ mg/l mätt med högsensitiv metod (som inte används i rutinsjukvård; på vårt laboratorium, Unilabs, f d Capio Diagnostik, är CRP <5 normalt) där man jämfört 20 mg rosuvastatin/dag med placebo [2].

Studien, kallad JUPITER, avbröts i förtid eftersom signifikant färre i rosuvastatingruppen drabbades av det primära resultatmättet (hjärtinfarkt, stroke, instabil angina, revaskularisering, kardiovaskulär död) jämfört med placebogruppen, 142 (1,6 procent)

LENNART WELIN
docent, överläkare
MAGNUS PETERSON
överläkare; båda vid medicinkliniken, sjukhuset i Lidköping
lennart.x.welin@vgregion.se

vs 251 (2,8 procent). Man kan också beskriva resultaten så att i rosuvastatingruppen var incidensen av det primära resultatmättet 0,77 fall/100 personår (0,77 procent) och i placebogruppen 1,36 fall/100 personår (1,36 procent), dvs en relativ riskreduktion på 44 procent.

Det låter ju imponerande tills man tittar på den absoluta riskreduktionen som är endast 0,6 procent (1,36-0,77). Enligt författarna måste man behandla 95 individer i två år (number needed to treat, NNT) för att en ska slippa det primära resultatmättet. Med en kostnad på 12,69 kr/tablett blir priset för att rädda en individ från något av resultatmåtten = $95 \times 2 \times 365 \times 12,69$ = ca 880 000 kr. I USA är kostnaden högre, ca 2 025 000 kr (3,65 dollar = 29,20 kr/tablett).

Vinsten ska vägas mot riskerna, bli en 25-procentig ökad relativ risk att drabbas av diabetes om man tar rosuvastatin jämfört med placebo. I ärlighetens namn är den absoluta riskökningen bara 0,6 procent (3,0 vs 2,4 procent), dvs det blir en perfekt balans mellan nytta och risk (0,6 procent mot 0,6 procent). NNH (number needed to harm) blir $100/0,6 = 167$, dvs 167 deltagare måste behandlas under i genomsnitt 1,9 år för att ytterligare en ska få diabetes.

Som vanligt försöker man slingra sig undan biverkningsresonemanget (att diabetes skulle kunna vara en biverkan av rosuvastatin) eftersom fynden kan vara slump-

fynd och bygger på prövarrapporterade fall. Någon oberoende resultatmåttskommitté har ju inte granskat dessa rapporter. Man skriver också att: »further study is needed before any causative effect can be established or refuted«. Det ordvalet används sällan när man vill visa på nyttoeffekten.

Av författarna har tio erhållit bidrag från de flesta företagen i lipidsänkarbranschen. Det gör att objektiviteten i artikeln [2] kan ifrågasättas. Endast tre av författarna verkar inte ha några bindningar till läkemedelsindustrin, därav de båda kvinnorna. Huvudförfattaren har också patentrelaterade till användandet av högsensitiv C-reaktivt protein (CRP).

JUPITER är också ett vackert exempel på sjukdomsmångleri, dvs att förflytta gränser för vad som är normalt (här till LDL-kolesterol <3,4 och CRP ≥ 2) så att så många som möjligt kan stämplas som sjuka eller anses ha ökad risk att bli sjuka och därmed potentiellt läkemedelskrävande – till stor glädje och profit för läkemedelsindustrin. Vi doktorer har ju också sysslat med detta i många år, t ex när det gäller

hypertoni. På det glada 60-talet var hypertoni ett blodtryck på 180/110 eller mera. Sedan dess har gränsen successivt sänkts till 140/90 (för annat om sjukdomsmångleri, se: <www.diseasemongering.org>).

För att återgå till JUPITER så behöver AstraZeneca ävenledes bevisa att rosuvastatin är bättre än det mycket billigare simvastatin innan vi kan tänka oss att skriva ut det.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Båda författarna har varit och är prövare av olika studieläkemedel åt olika läkemedelsföretag. Vi har inte mottagit arvoden för föreläsningar eller för konsultuppdrag åt något läkemedelsföretag de senaste sex åren. Lennart Welin har varit biverkningsansvarig på ett stort läkemedelsföretag.*

REFERENSER

1. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.

REPLIK:

JUPITER-studien ger ny viktig information

■ Under de senaste 10–15 åren har ett stort antal såväl sekundär- som primärpreventiva statinstudier publicerats. Resultaten talar entydigt för att ett förhöjt LDL-kolesterolvärde ökar risken för hjärtinfarkt; ju lägre LDL-kolesterol under behandling, desto färre kardiovaskulära komplikationer [1].

Welin och Peterson ifråga-

sätter varför man ska behandla subjektivt »friska« individer med »normalt LDL-kolesterol« under 3,4 mmol/l.

Detta värde speglar inte nödvändigtvis vad som är fysiologiskt normalt. Vid riskprevention strävar vi efter att sänka LDL-kolesterol till värden under 2,5 eller till och med under 2 mmol/l. Personerna i JUPITER-studien var

i genomsnitt 66 år; 38 procent var kvinnor. Medelvärde för LDL-kolesterol vid studiens start var 2,8 mmol/l. De hade ett lätt förhöjt hsCRP, en markör bl a för pågående aterosklerotiskt betingad inflammation i kärlen, samt även en eller vanligen flera kända riskfaktorer såsom behandlat blodtryck, rökning eller måttlig till kraftigt övervikt, och cirka 40 procent hade metabolt syndrom, ett förstadium till diabetes. Hälften av individerna hade även en medelhög risk, över 10 procent enligt Framingham's riskskala. Dessutom vet man från andra studier att ateroskleros och plack förekommer hos mer än 80 procent i denna åldersgrupp [2].

JUPITER-studien visade att rosuvastatin 20 mg halverade LDL-kolesterolvärdet till ca 1,4 mmol/l och att risken för hjärtinfarkt, stroke, instabil angina, hjärtoperationer och död av kardiovaskulära orsaker minskade med ca 50 procent. Den placebobehandlade gruppen insjuknade snarare tidigare och i högre frekvens än förväntat. Rosuvastatinbehandling började minska denna risk redan efter ett halvt år, och behandlingseffekten syntes så pass starkt signifikant redan efter 1,9 år att säkerhetskommittén och styrkommittén, helt enligt förutbestämda och publicerade regler, rekommenderade AstraZeneca att avbryta studien av etiska skäl. Cirka hälften av individerna (de som först randomiserades) hade då deltagit i studien i upp till fem år (maximum).

Den absoluta riskreduktionen var 2,8–1,6 = 1,2 procent (inte 0,6 procent som anges av Welin och Peterson). NNT (number needed to treat) omräknat till fyra respektive fem år, enligt konventioner [2], för att kunna jämföra olika behandlingsresultat, var då 31 respektive 25 för att undvika en primär händelse. Dessa data är de starkaste som publicerats av tidigare sk primärpreventiva studier.

Risken att drabbas av diabetes enligt läkarnas bedömning ökade signifikant, mycket sannolikt kopplat till en marginell HbA_{1c}-ökning. Där emot syntes ingen ökning i fastglukos eller i glukosutsöndring i urinen. Dessutom, vilket är synnerligen viktigt att påpeka, halverades de behandlade patienternas LDL-kolesterolvärden. Det torde innebära att behandling då redan uppnått de målvärden, klart under 2 mmol/l, som nu prioriteras i majoriteten av internationella och nationella riktlinjer för behandling av diabetespatienter.

Med dessa exempel vill AstraZeneca bidra med viktig medicinsk information som nu kommer att granskas av nationella och internationella myndigheter, vilka kan dra rimliga slutsatser om hur man bör föra denna nya kunskap om behandling av riskindivider vidare inom hälso- och sjukvården. Klart är att vi fortfarande ska prioritera utredning och behandling av de patienter som har högst risk, dvs prioritera sekundärprevention. Värdet av effektiv lipidsänkning är tydligast i en högriskgrupp, och vår åsikt är att patienter med uttalad kardiovaskulär risk tidigt bör få tillgång till kraftfull behandling.

Göran Walldius
specialist i kardiologi och medicin; adjungerad professor vid Karolinska institutet; medicinskt ansvarig för Crestor inom marknadsbolaget, AstraZeneca, Sverige

REFERENSER

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
2. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001;103:2705-10.

OM KI:S PSYKOTERAPEUTUTBILDNING:

Lite hederlighet vore klädsamt

■ Ordföranden för Karolinska institutets styrelse för utbildning, professor Jan-Olov Höög, besvarar docent David Clintons inlägg om psykoterapeututbildningen vid KI (LT 48–49/2008 (sidorna 3566-7) genom att kortfattat framhålla att det inte längre är försvarbart att ha två inriktningar vid psykoterapeututbildningen av »... organisatoriska, ekonomiska och praktiska skäl« och att »... det råder brist på terapeuter med KBT-inriktning och att utbildning med psykodynamisk inriktning redan finns i dag, bland annat på Stockholms universitet«.

KIs beslut grundar sig på en skrivelse undertecknad av prefekten för institutionen för klinisk neurovetenskap, Martin Ingvar, och sektionsschefen vid samma institution, tillika verksamhetschefen för Centrum för psykiatriforskning, Johan Franck. Skrivelsens innehåll har David Clinton i stort refererat i sin artikel. Skrivelsen är daterad den 11 juni 2008. Utbildningsstyrelsen fattade sitt beslut den 19 juni 2008, dvs sex arbetsdagar senare. Beslutet hölls sedan hemligt i drygt två månader (!), varefter det muntligen meddelades programdirektorn, som alltså är den som är ansvarig för psykoterapeututbildningen vid KI. Studentrepresentanten i utbildningsstyrelsen fick skrivelsen tre dagar före mötet.

Ingen i utbildningsstyrelsen besitter psykoterapeutisk kompetens vare sig i praktiken eller som forskare. Detta gäller även för skrivelsens avsändare. Det var alltså fullständigt omöjligt för utbildningsstyrelsens ledamöter att på denna korta tid sätta sig in i underlaget för beslutet och konsekvenserna av detsam-

ma. Utbildningsstyrelsen har blivit utsatt för en ideologiskt färgad kupp!

Argumenten gällande organisation och praktiska skäl är direkt felaktiga eftersom det har fungerat bra och till och med allt bättre med de två inriktningarna sedan starten hösten 2007. Både kursledning och studenter är relativt nöjda, och allt skulle kunna fungera ännu mycket bättre om inte KI hela tiden bidrog till att hindra utvecklingen och skapa konflikter inom utbildningen! Det ekonomiska argumentet är också missvisande eftersom den nya utbildningen kommer att bli mycket dyrare för KI än den befintliga.

Det sista argumentet, angående redan befintliga psykodynamiska utbildningar, är att tänja på sanningen. Den befintliga KI/PI-utbildningen, som alltså försvinner i och med KIs beslut, har varit den enda utbildningen i Stockholm med psykodynamisk inriktning för behandling av vuxna som Högskoleverket (HSV) godkände i sin utvärdering 2007. Nyligen godkändes ytterligare två med psykodynamisk och en med KBT-inriktning i Stockholm vid HSVs uppföljning. Dessa tre utbildningar drivs privat och innebär höga kostnader för de studerande. Den nämnda utbildningen vid Stockholms universitet är inte utvärderad eftersom den startade först 2007.

Den utbildningen, som Jan-Olov Höög hänvisar till, har precis en sådan struktur som KI avfärdar, dvs med två inriktningar. Den psykodynamiska grenen tar in 16 studenter per år och KBT-grenen tar in 20 studenter per år, alltså långt mer än de totalt 16 platser som KI ställer till för-

fogande. Det är ynkligt av KI att, i stället för att tillskjuta mer resurser till psykoterapeututbildningen, förstöra den kvalitetssäkrade befintliga utbildningen. Misstanken uppstår att KI egentligen inte vill ha någon psykoterapeut-

utbildning alls utan i stället vill ersätta den med t ex en utbildning i »evidensbaserade psykologiska behandlingsmetoder«.

Utbildningsstyrelsens oehderlighet solkar KIs namn och rykte. Smittorisken är

uppenbar eftersom utbildningsstyrelsen beslutar om alla utbildningar på KI.

Enda sättet att återupprätta förtroendet och ta sitt samhällsansvar vore att ändra beslutet och låta psykoterapeututbildningen fortsätta med

två inriktningar och dessutom helst ge hela utbildningen ökade resurser!

Sigmund Soback
verksamhetschef,

Psykoterapiinstitutet, Stockholm
sigmund.soback@sll.se

SLUTREPLIK:

KI stärker evidensbasen i psykoterapeututbildningen

■ Psykoterapiområdet är för närvarande under stark utveckling och förändring. Många moment inom psykoterapi saknar tillräcklig evidens, särskilt när det gäller skillnader mellan olika former av psykoterapi. Psykodynamisk psykoterapi kommer i det perspektivet fortsatt att vara föremål för forskning och utveckling. I ett sådant läge kan vi inte låta utbildningsprogram avgränsas av olika skolbildningar, utan det är nödvändigt att kraftsamla och se till att utbildningen inriktas mot de områden där det finns mest vetenskapligt underbyggd kunskap.

Den genomlysning som regeringens psykiatrisamordnare Anders Milton gjorde av hela

psykiatriområdet har gett tydliga avtryck i den senaste budgetpropositionen. Där markeras att inriktningen för psykiatri ska präglas av behandlingsmetoder som bygger på evidens. Kognitiva behandlingsmetoder nämns särskilt som något man bör satsa på och utveckla (<http://www.regeringen.se/sb/d/11034>). KI har därför ett behov av att säkra kunskapsutbyggnad, forskning och en kvalificerad lärarstab inom detta område.

I det beslut som Sigmund Soback refererar till avsåg KIs utbildningsstyrelse att stärka psykoterapeututbildningen genom att fokusera på de kognitiva inriktningarna och satsa på evidens och hög kvalitet. Det är inte fråga om en kupp

som Soback gör gällande.

Psykoterapeututbildningen är liten räknat i antal studenter men har höga kostnader. En sammanslagning till 16 kursplatser med en inriktning innebär att kostnaden för den teoretiska undervisningen sjunker avsevärt och därmed kan kvaliteten i enskilda utbildningsmoment upprätthållas.

Med den befintliga organisationen kan hög kvalitet i utbildningen inte hållas i längden. Programmet skulle med två linjer inom kort behöva hantera sju klasser av studenter samtidigt, med olika nivåer och kursinnehåll. Resurserna räcker helt enkelt inte till ett så diversifierat uppdrag och det stora antal lärare

som detta kräver, i alla fall inte om man vill säkerställa kvaliteten i utbildningen.

Dessutom har Stockholms läns landsting (SLL) sedan en tid tillbaka påtalat behovet av ökat antal psykoterapeuter främst med inriktning på kognitiv beteendeterapi (KBT). KI samråder alltid löpande med sjukvårdshuvudmannen rörande alla utbildningars innehåll, och sjukvårdshuvudmannens behov och önskemål har givetvis inflytande på inriktningen av olika vårdutbildningar. SLL är representerat i KIs utbildningsstyrelse.

Sobacks resonemang om hemlighetsmakeri och kupp är inte korrekt. Programdirektorn tillskrevs redan 15 april 2008 i detta ärende. Programdirektorn har alltså varit informerad om önskemålet från institutionen för klinisk neurovetenskap, dit de flesta lärarna är knutna.

Vi vill i sammanhanget påpeka att Sobacks inlägg bör ses mot bakgrund av att hans klinik har stått för hela den verksamhetsförlagda utbildningen av KIs psykoterapeututbildande, och att hans verksamhet under alla år varit helt inriktad mot psykodynamisk psykoterapi. Därmed framstår det som ett starkt egenintresse att motsätta sig förändringar.

Jan-Olov Höög

dekanus för utbildning, ordförande i styrelsen för utbildning

Martin Ingvar

prefekt, institutionen för klinisk neurovetenskap; båda vid Karolinska institutet

