

Apolipoproteinbestämning introducerades utan allmänläkarnas medverkan – varför?

Hur ska evidensbaserad medicin kunna komma människor till godo när inflytelserika grupper pre-maturt och självsvalt introducerar nya metoder i vardagssjukvården? Artikelförfattarna beskriver hur apolipoproteinbestämning »kuppstartat«, med stöd av AstraZeneca, etablerats i Jönköpings län.

Det är fortfarande slumpstartat om nya metoder har bevisad nytta och är kostnadseffektiva innan de finns ute i verksamheterna. Starka specialistföreträdare kan i kraft av sin prestige etablera rutiner på bristfälligt vetenskapligt underlag eller förklätt representera industrintressen. Detta över huvudet på kollegor, betalningsansvariga och politiker, som i sista hand ska prioritera.

Sydöstra sjukvårdsregionen, speciellt Jönköping, vill bli först i världen med att använda apolipoproteiner (kvoten mellan Apo-B och Apo-A1, nedan kallad Apo-kvoten) i rutinsjukvård för värdering av hjärt-kärlrisk – och med det slänga traditionell lipidbestämning på sophögen. Är det evidensbaserat?

Först kom ett till synes oegennyttigt erbjudande om besök för att informera om ett nytt och bättre laborieprov. Det



BENGT JÄRHULT

distriktsläkare, Ryd och Öxnehaga vårdcentraler/Primärvårdens FoU-enhet, Jönköping



SVEN-OLOV LINDAHL

distrikts- och informationsläkare, Eksjö



KJELL LINDSTRÖM

med dr, distriktsläkare, Öxnehaga vårdcentral/Primärvårdens FoU-enhet, Jönköping
Kjell.Lindstrom@lj.se

blev en lovsång till Apo-kvoten! Kardiologerna genomförde en eriksgata till vårdcentralerna i Jönköping med ekonomiskt stöd från AstraZeneca. Crestor sänker Apo-kvoten bäst. Vilken slump!

En explosion av Apo-bestämningar har skett i Jönköping. Laboratoriets företrädare har spänts framför vagnen, och under hösten 2006 sprids information till primärvården att traditionell lipidstatus ska utgå.

Den största beställaren av lipidstatus, primärvården, tillfrågas inte utan en grupp kardiologer tar självsvalt införandet av Apo-kvoten på entreprenad. Det saknas inte samrådsorgan och kompetens inom allmänmedicin att värdera frågan. Jönköping har sedan länge allmänläkarkonsulter på sjukhuset och flera disputerade distriktsläkare på området. Varifrån kommer beslutet att ersätta traditionell lipidstatus med Apo-kvot?

»Under vårterminen 2006 beslutades det i Sydöstra Sjukvårdsregionen att vi under kommande period ska övergå till mätning av lipidbalansen (apolipoprotein B/A1) istället för total kolesterol, LDL, HDL och triglycerider.« Uppdraget framgår i ett följebrev till en enkät (se nedan). Detta s k mandat är dock en avsiktlig förvanskning. Uppfattningen ges att ett övergripande organ, kanske ett politiskt beslut, ligger till grund för vad den enskilde läkaren har att rätta sig efter. Men så är inte fallet.

Beslutet i »Sydöstra Sjukvårdsregionen« fattades i själva verket vid ett möte med Regionalmedicinsk programgrupp hjärtsjukvård, RMPG), där gruppen efter en föredragning beslutat införa Apo-kvoten, i första hand i kardiologisektionerna, sedan inom respektive medicinkliniker. Något mandat att bestämma saken för övrig sjukvård kan en subspecialitetens intressegrupp som RMPG aldrig få.

En enkät utsändes i landstingets data-nätverk. Den ger AstraZeneca kunskap om hur introduktionens slipsten ska dras vad gäller Apo-kvoten. Ovärderligt för den vidare lanseringen av Crestor! Enkäten ska följas upp med en ny för att värdera hur man lyckats övertyga läkarkåren om Apo-kvotens förträfflighet.

Enkäten anges vara formulerad »av

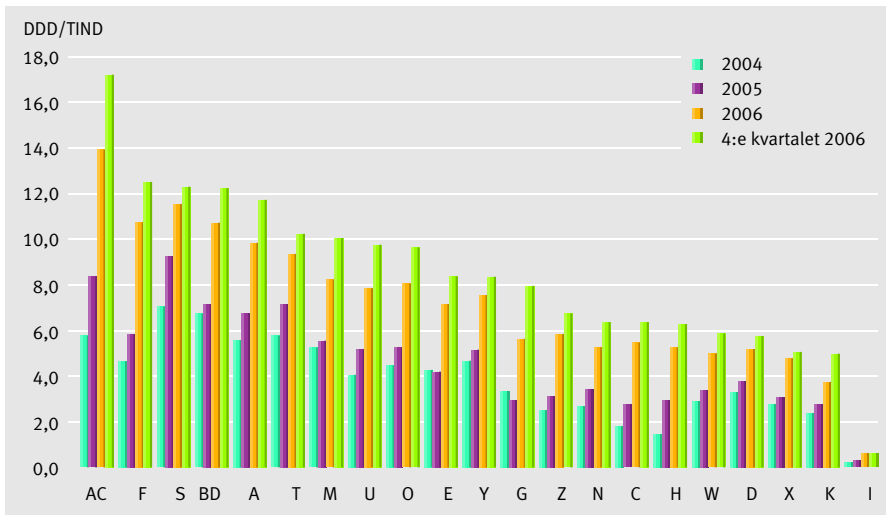
oss i professionen« och ska ge intryck av en seriös, vetenskaplig introduktion av en ny metod. Men i själva verket är valet av påståenden ytterligare ett led i marknadsföringen. Enkäten genomförs med AstraZenecas stöd, men de avgörande integritetsfrågorna antyds inte. Varför finns inte obundna användarrepresentanter med i gruppen som ställt samman enkäten? Varför har inte landstingets egen kompetens i enkätarbete inklusive bearbetning utnyttjats? Varför får ett privat bolag verka i det offentliga för att ändra analysmetoder till sin egen fördel?

Dokumentation. Några studier tyder på att Apo-kvoten kan vara bättre som riskvärderingsinstrument än kolesterol [1]. I en metaanalys avseende Apo-kvoten var den relativa risken för kranskärlsjukdom 1,86 (95 procents konfidensintervall; 1,55–2,22) för dem i den högsta tertilen jämfört med dem i den lägsta. Det är i paritet med de riskökningar som ses vid förhöjda kolesterolvärden [2]. Läkemiddelsverket skriver i maj 2006: »Kvoten Apo-B/Apo-A1 har visats ha ett högt prediktivt värde för utveckling/progression av hjärt-kärlsjukdom och kommer sannolikt få en viktig roll i riskskattningen i framtiden« [3].

Däremot finns ännu inga undersökningar som visar hur kvoten fungerar som uppföljningsinstrument efter intervention. Inte heller finns studier som värderar utfallet i form av sjuk- och dödlighet. Det kan tänkas att Apo-kvoten i framtiden kan bli ett bättre instrument. Särskilt om man också kan visa att intervention som leder till förändringar i Apo-kvoten åtföljs av ändrad morbiditet och mortalitet. Det finns idag heller ingen konsensus om vilka gränsvärden för Apo-kvoten som gäller [3, 4].

Apo-kvoten som riskvärdering i observationsstudier är en sak. Randomiserade, kontrollerade studier är något annat. Därför hör Apo-kvoten än så länge hemma i forskningssammanhang och i enstaka specialfall i kliniken. Inte som rutinprov i bassjukvården, vid hälsoundersökningar eller i folkhälsoarbete!

I motivationsarbetet med patienter är kunskap knuten till kolesterol central. En sänkning av värdet innebär en minskad risk. Riskminskningen varierar be-



Figur 1. Utköp av Crestor per län 2004–2006. DDD = definierade dygnsdoser, TIND = 1 000 in-vånare och dag.

roende på hur kolesterolet sänks. 10 procents sänkning av kolesterol med hjälp av läkemedel ger ca 10 procents minskad risk för hjärtinfarkt [5], medan motsvarande kolesterolsänkning med hjälp av livsstilsförändring kan minska risken med 30–40 procent [6–8]. För Apo-kvoten saknas denna typ av information. Att införa Apo-kvoten som rutinprov skulle menligt påverka hälsoarbetet.

I sin iver att ersätta kolesterolbestämning med Apo-kvoten bortser kardiologerna från aktuella sammanställningar från Läkemedelsverket [9], Socialstyrelsen [10], European Society of Cardiology [11] m fl, som i sina riskvärderingsinstrument tills vidare rekommenderar kolesterol eller dess kvoter. Till och med en av förgrundsgestalterna, Göran Walldius, knuten till AstraZeneca, efterlyser interventionsstudier innan säkra slutsatser om värdet av Apo-kvoten kan dras [1, 4].

Att rosuvastatin påverkar Apo-kvoten, en surrogatvariabel, innebär inte i sig nytta. Den återstår att visa liksom den långsiktiga säkerheten. Preparatet är tio gånger dyrare än det väldokumenterade simvastatin. Ändå ökar förskrivningen explosionsartat, som framgår av Figur 1. 2005 låg Jönköping på sjätte plats, i slutet av 2006 på andra. Tiden sammanfaller med kardiologernas kampanj för Apo-kvoten.

Crestor står i Jönköping nu för 7,5 procent av statinkostnaderna, högst i Sverige. Privatläkare, exklusive Aneby-entreprenaden, har alltsedan introduktionen av Crestor varit storförskrivare. Nu är emellertid länets medicinkliniker på väg upp i täten med 167 procents ökningstakt senaste året.

Kardiologernas samverkan med AstraZeneca legitimerar användning av ett preparat, som knappast borde förskrivas beaktande bristerna i dokumentationen och läkemedelskatastroferna på lipidområdet; klofibrat, cerivastatin (Lipobay) och nu Pfizers avbrutna jättestudie ILLUMINATE, där torcetrapib orsakat ökad dödlighet och många hjärt-kärlhändelser [12].

En landstingsledning bör ta ställning till ökade kostnader förorsakade av en ny analysmetod liksom till följdverkningsarna. I Jönköpingsfallet dels ökade analyskostnader för Apo-kvoten i förhållande till kolesterol, dels ökad Crestorförskrivning. I värsta fall kan kostnader också tillkomma för utebliven behandlingseffekt eller för biverkningar (vård, patientförsäkring).

Många subspecialiteter tror sig ha tolkningsföreträde, också i frågor där allmänmedicinen genom sin volym har huvudansvaret. Ofta utsätts allmänläkarna för den lägsta graden av evidens i kontakterna, nämligen hänvisning till sk auktoriteter (grad 5). Läkemedelskonsulenterna har satt detta i system och refererar ständigt till professor X och klinik Y. Apo-kvotintroduktionen i Jönköping rymmer detta klerikala tanke-sätt.

Kardiologin har tillskansats sig hög status i samhället och mycket av sjukvårdsresurserna men är kanske den sjukvårdsgren som oftast bryter mot regeln att nya metoder ska vara evidensbaserade. Hjärtläkarna använde länge skadliga antiarytmika innan dessa utmönstrades. Kardiologin har under många år utgjort ett skräckexempel på hur de äldsta patienterna utsätts för

odokumenterad multifarmaci [13]. Dokumentation av invasiv kardiologi är bristfällig [14] och läkemedelsstentor ofta skadliga [15]. Ännu en gång lånar sig kardiologins förgrundsgestalter till industritillställningar för preparat av obevisat värde [16].

Primärvård och internmedicin har många gemensamma arbets- och forskningsområden, men det finns ingen anledning för allmänmedicinen att oreflektat dansa efter kardiologins pipa.

Det ogenomtänkta införandet av Apo-kvoten illustrerar brister i landstingsstrukturen. Vid Läkemedelsriksdagen [17] uppmärksammades just att landstingen och läkarna ofta var bromsklossar för implementering av evidensbaserad medicin. Vi återkommer gärna i en diskussion i Läkartidningen om hur förbättringar ska kunna ske.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259:493-519.
2. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2006;259:481-92.
3. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket. 2006; 17(3):16-97.
4. Walldius G, Angelin B, Eriksson M. Kvoten apoB/apoA-I starkare markör för hjärtinfarkt än lipider. *Läkartidningen.* 2006;103:751-2.
9. Prevention av aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom med lipidreglerande läkemedel. Information från Läkemedelsverket. 2005;16(1):9-19.
10. Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård 2004. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004.
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Mezzetti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
13. Ihre T, Järhult B. HSL vägvisare till följsamhet. ABLAs frön får inte blåsa bort! *Läkartidningen.* 2005;102:2583-7.
14. Ekroth R, Ståhle E, Werkö L. Kan experter vara objektiva vid granskning av medicinska metoder? *Läkartidningen.* 2006;103:1747-9.
15. Skyttberg N, Linder R, Carlsson J. Läkemedelsavgivande stent kan öka risken för sen stentrombos. *Läkartidningen.* 2006;103:2845-7.

Läs mer Fullständig referenslista <http://ltarkiv.lakartidningen.se>