

Det allmänna bästa eller individens bästa?

I sin introduktion till detta nummer av Handlingarna kommer specialredaktör Johan Fagerudd in på en intressant frågeställning. Hur är det möjligt att epidemiologer kan förespråka ett s.k. Polypill, ett kombinationspreparat, till hela befolkningen samtidigt som molekylärgenetiker säger att vi står inför den skraddarsydda, individualiserade medicinens århundrade?

En förklaring kan ligga i det traditionella, empiristiska sättet att utveckla nya läkemedel. Man fokuserar på ett symptom eller en enskild sjukdomsalstrande faktor, identifierar en potentiellt verksamt substans och testar denna under kontrollerade förhållanden. Frekvensen av det på förhand specificerade utfallet, t.ex. hjärtinfarkt, observeras hos ett antal individer under en lämplig tidsperiod, och en genomsnittlig effekt av det nya läkemedlet uppskattas. Men den uppskattade effekten gäller alltså en grupp och inte en enskild individ.

För att komma närmare individnivå kan man inom en läkemedelsstudie studera undergrupper, med avseende på en eller flera faktorer som är förknippade med utfallet. Men detta leder till ökande osäkerhet när det gäller bedömningar av läkemedlets effekt, eftersom den uppskattade effekten då kommer att baseras på allt färre observerade fall. Ju flera faktorer man kontrollerar för och ju mindre undergrupper man studerar, desto vidare blir konfidensintervallerna för uppskattad effekt. Mycket få läkemedel har effekt på alla i behandlingsgruppen, och omvänt ses ofta effekter även i kontrollgruppen.

Man kan alltså inte garantera att en viss patient med säkerhet kommer att dra nytta av en viss behandling. Många läkemedel – speciellt de som ges i förebyggande syfte – har ett högt NNT-tal (number needed to treat), d.v.s. flera tiotals eller t.o.m.

hundratals individer måste behandlas för att en individ skall dra nytta av behandlingen. Ett högt NNT medför att en person med prickfri följsamhet, d.v.s. en som till punkt och pricka följer sin ordination sannolikt inte personligen kommer att bli belönad för sin möda, medan däremot patienter som inte alls följer ordinationer sannolikt inte heller kommer att bli bestraffade för sin försumelse. Det enda man kan säga för att trösta den skötsamma patienten är att för just honom har allt gjorts för att förhindra ett ogynnsamt utfall, enligt bästa tillgängliga evidens (1, 2).

Om det ur den enskilda individens synvinkel kan kännas förvirrande att hantera osäkerheter och sannolik nytta, kan ju trots allt en genomsnittlig nytta gagna populationen som helhet, d.v.s. det allmänna. En påvisad effekt i stora populationer har även passat läkemedelsindustrin, vars strategi i hög grad har varit att producera ”blockbuster drugs”, läkemedel med vida indikationer, som kan säljas till så många personer som möjligt. Nackdelen med en sådan strategi – medaljens frånsida – är att på samma sätt som man inte kan identifiera de individer som kommer att dra nytta av behandlingen, kan man inte heller identifiera de som kommer att få allvarliga biverkningar. Detta medför även stora risker för företagen, som satsat miljarder på att utveckla nya succépreparat som plötsligt kan dras in p.g.a. oförutsedda biverkningar.

Visst skulle det därför vara speciellt fint, som bl.a. Ville-Petteri Mäkinen skriver i en artikel i detta nummer av Handlingarna, om man kunde skraddarsy en individuell behandling och helst en sjukdomsförebyggande sådan (3). Metabonomik – samtidig analys av ett stort urval ämnesomsättningsprodukter – föreslås som en potentiell vägledning för individuellt anpassad medicin (perso-

nalized medicine). Tidigare har ett flertal andra "omiker", som genomik och proteomik, framkastats som möjliga "skräddarsaxar" för att åstadkomma en måttsydd vård, d.v.s. rätt behandling för rätt individ vid rätt tidpunkt. Då man läser detta nummer av Handlingarna blir man övertygad om att en bedömning av kardiovaskulär risk inte kan ske enbart utgående från blodtryck och kolesterol. Men samtidigt är det osannolikt att någon av "-omikerna" ensam skulle erbjuda heltäckande individuell riskbedömning. En kombination av tidigare kända kliniska riskfaktorer och nya analysmetoder kan troligen komma att vara det effektivaste (4). För att citera Bo Isomaa, som skriver om det metabola syndromet, måste en riskbedömningsmodell identifiera individer med större risk än summan av dess komponenter för att vara till verklig nytta (5). Om detta inte är fallet, kan det vara lika motiverat att fortsätta på den gamla linjen, att identifiera och åtgärda de enskilda riskfaktorerna.

Kanske kan då ett Polypill vara en klok strategi trots allt i och med kombinationen av många preparat i ett, eftersom flera risker tenderar att hopa sig hos en och samma individ, som vid metabolt syndrom. Riskerna är dessutom dynamiska, d.v.s. risknivåer förändras utgående från yttre faktorer, förändringar i livsstil och insjuknande i andra "konkurrerande" sjukdomar samt övergripande förändringar på populationsnivå. Som exempel kan nämnas att den generella sänkningen av risken för hjärt-kärlsjukdomar har fortgått i flera årtionden i Finland. Man kan alltså inte se risker som fastslagna och deterministiska, som

en "skraplott" där utfallet är förutbestämt, utan snarare som en tärning i rullning, vars utfall inte är avgjort förrän tärningen stannar.

Det ligger också något vackert i tanken på att man tar sitt dagliga kombinationspreparat och deltar i en insats för det allmänna bästa, utan att vara säker på att man är just den individ som kommer att dra nytta av behandlingen. Som Markku T. Hyyppä skriver, kan man på samma sätt än så länge bara se det sociala kapitalets skyddande verkan på populationsnivå (6). Nyttan av en pålitlig vänkrets, allmän ömsesidighet och inbördes tillit är fortfarande oklar på individnivå. Men vem skulle motsätta sig dagliga doser av en sådan kombination?

Johan Lundin

Referenser

1. Steiner JF. Talking about treatment: the language of populations and the language of individuals. *Ann Intern Med* 1999;130:618–622.
2. Mustajoki P, Kaila M. Miten kerron sairauksien riskeistä potilaalle? *Duodecim* 2004;120:2465–67.
3. Mäkinen VP, Groop PH, Ala-Korpela M. Metabonomik – på väg mot individuell riskbedömning. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2007;167:40–46.
4. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434–441.
5. Isomaa B. Metabola syndromet – finns det? *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2007; 167:7–14.
6. Hyyppä MT. Sambandet mellan socialt kapital och kardiovaskulära sjukdomar. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2007;167: 52–62.

Ett slag för den akademiska medicinen!

Kardiovaskulära sjukdomar är i dag den ledande dödsorsaken i den industrialiserade världen. I takt med ett ökande antal äldre människor, blir de kliniska manifestationerna av hjärt-kärlsjukdomar allt vanligare.

Under de gångna decennierna har den kliniska forskningen inom området präglats av ett allt annat överskuggande tema: placebokontrollerade, randomiserade läkemedelsstudier. Mammutstudier har framför allt fokuserat på behandling av förhöjt blodtryck, diabetes och kolesterol. Många observationer av fundamental natur har gjorts, men villkoren har uppenbart dikterats av läkemedelsindustrin. För att en frågeställning ska kvalificera sig för att testas i en omfattande läkemedelsstudie är den ekonomiska potentialen av fyndet av avgörande natur.

Kolesteroldebatten har gått het under det gångna året. Statinernas väldokumenterade förmåga att sänka framför allt LDL-kolesterols nivå och därmed minska risken för hjärt-kärlsjukdomar har lett till en omfattande användning av denna typ av läkemedel. En metaanalys av studier där statiner prövats kliniskt, har gett vid handen att en minskning av LDL-kolesterols nivå med 1 mmol/l minskar risken för hjärt-kärlsjukdom med en fjärdedel – oavsett om försökspersonerna i utgångsläget har kliniskt manifesterad hjärt-kärlsjukdom eller inte (1). En patient med typ 2-diabetes men utan kliniskt manifesterad hjärt-kärlsjukdom har befunnits löpa lika stor risk för en förtida hjärtdöd som en person utan diabetes men med en genomgången hjärtinfarkt (2). Sålunda förespråkar ledande auktoriteter på området att alla typ 2-diabetiker – oberoende av kolesterolnivå eller eventuella kliniska belägg för hjärt-kärlsjukdom – behandlas med en statin.

Det finns de som vill gå ännu längre. Brittiska epidemiologer har på fullt allvar föreslagit det s.k. Polypill-konceptet (3). Genom att systematiskt behandla hela befolkningen över 55 år med ett kombinationspreparat bestående av en statin, ett

diuretikum, en beta-blockerare, en ACE-hämmare samt folsyra och aspirin, har de kunnat uppskatta att man kunde få hjärt-kärlsjukdomarna att minska med upp till 80 procent!

Det finns något främmande och osunt över dessa radikala synpunkter. Vart tog den individuella riskbedömningen vägen? Behövs läkarens kliniska evaluering längre, eller ska vi sätta ut Polypill-automater bredvid godis- och läskedrycksautomaterna? Ska vi överhuvudtaget försöka förändra grundorsaken – levnadsvanorna?

Detta nummer av Handlingarna, vars stomme för övrigt utgörs av programmet på Finska Läkaresällskapets session på Läkardagarna 2007, slår ett slag för den akademiska kardiovaskulära medicinen. De traditionella modifierbara kardiovaskulära riskfaktorerna diabetes, blodtryck och kolesterol har utelämnats med avsikt. Det är en glädje att kunna presentera en kunnig fakultet, som ger Handlingarnas läsare en möjlighet att bekanta sig med mer eller mindre nya kardiovaskulära riskfaktorer och deras roll i den individuella riskbedömningen. Vi har valt ett holistiskt grepp med bl a en inblick i betydelsen av fungerande sociala nätverk och försöker oss också på att måla upp framtidens scenario. Vårt mål är att erbjuda läsaren en uppdatering av den kardiovaskulära riskbedömningen, ett ämne som numera utgör en allt större del av vår kliniska vardag.

Johan Fagerudd

Referenser

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267–78, 2005.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229–34, 1998.
3. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ* 326:1419, 2003.