

> REDAKTIONELT

Interessetilkendegivelse**– Ugeskriftet skærper linjen**

Der er efterhånden mange undersøgelser, der viser, at læger og deres forskning er påvirkelig af, hvorfra pengene kommer [1, 2]. Det er derfor bekymrende, når kolleger med et velkendt og solidt engagement i industrien offentligt udtaler: »Jeg offentliggør aldrig mine interessekonflikter« [3]. Det er ikke det forhold, at vedkommende har et tæt samarbejde med industrien, der bekymrer. Det er der mange læger, der har, og det kan i mange sammenhænge være nødvendigt. Men det, at der er en kendt risiko for, at dette samarbejde kan påvirke de konklusioner, vedkommende forfatter drager vedrørende et bestemt firmas produkter. Derfor er det afgørende for læserens tillid til Ugeskrift for Læger, at de forfattere, der i de videnskabelige spalter publicerer deres synspunkter, konklusioner eller råd om et givet produkt, samtidig erklærer, om de har en tilknytning til producenten af det pågældende produkt – eller til konkurrenten.

Retningslinjerne for, hvornår en sådan interessekonflikt skal opgives, er klar og med vægt på økonomiske forhold [4, 5]. Hvis en eller flere i forfattergruppen inden for de seneste fem år har haft økonomisk tilknytning til en virksomhed eller en organisation, som ville kunne tjene på offentliggørelsen af det aktuelle manuskript, skal interessekonflikter anføres. Det konkrete forhold skal deklarerer, f.eks. NN har modtaget forskningsmidler, eller NN har modtaget honorar som konsulent i et eller flere firmaer [5].

Redaktionen har hidtil ikke været striks på dette område, idet vi har antaget, at der ikke eksisterede interessekonflikter, hvis der intet var anført i forfattererklæringen. Det har måske været for-

kert, idet den alt for ofte sete formulering: *Ingen angivet*, både kan dække over, at der rent faktisk ikke er interessekonflikter, men også over, at forfatteren har valgt ikke at anføre dem.

Redaktionen ønsker fremover at tydeliggøre dette og forpligte den enkelte forfatter. Vi vil derfor fremover kræve, at forfatteren ved sin underskrift klart tilkendegiver, at der enten ikke er tale om interessekonflikter, eller også at der er – og så anfører disse. Ønsker en forfatter ikke at skrive under på det ene eller det andet, vil redaktionen afvise manuskriptet. Redaktionen vil og kan ikke være detektiv, men viser det sig, at en forfatter har undladt at anføre en potentiel interessekonflikt, kan redaktionen beslutte fremover at udelukke vedkommende fra at publicere i Ugeskriftet.

Disse retningslinjer kommer til at gælde for alt materiale, der fremover bringes i den videnskabelige del af bladet, det være sig artikler, debatindlæg, boganmeldelser mv., ligesom de eksterne bedømmere skal tilkendegive interessekonflikter over for evt. produkter, der omtales i en artikel, de får til *peer review*.

Redaktør Torben V. Schroeder

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Andersen M, Kragstrup J, Sondergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA* 2006; 295:2759-64.
2. Andersen NV. Læger undlader at fortælle om interessekonflikter. *Ugeskr Læger* 2006;168:3196-7.
3. Andersen NV. Overlæge Pia Munkholm: Jeg offentliggør aldrig mine interessekonflikter. *Ugeskr Læger* 2006;168:3199.
4. ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated February 2006. www.icmje.org okt. 2006
5. www.ugeskriftet.dk Manuskriptvejledning /okt. 2006.

Hvordan medvirken i et klinisk kontrolleret forsøg påvirker lægers behandlingsvalg – sekundærpublikation

Seniorforsker Morten Andersen, professor Jakob Kragstrup & seniorforsker Jens Søndergaard

Syddansk Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, og Aarhus Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis i Århus

Resume

I et retrospektivt kohortestudie blev det undersøgt, om deltagelse i et industrisponsoreret klinisk forsøg påvirkede ordinationsmønstret for astmamedicin. Ti praksis, der deltog i forsøget, blev sammenlignet med 165 kontrolpraksis. Der var ingen effekt af del-

tagelse i forsøget på efterlevelse af behandlingsrekommandationer, målt som prævalensen af inhalationssteroidbrug blandt patienter behandlet med inhalations- β_2 -agonister. Deltagelse i forsøget medførte en øget anvendelse af sponsors lægemidler.

Læger deltager hyppigt i klinisk kontrollerede forsøg sponsoreret af lægemiddelindustrien. Lægernes medvirken består ofte i at inkludere og monitorere patienter, og det kan antages at medføre dels et øget kendskab til behandlingen af den sygdom, der undersøges, dels et øget kendskab til det læge-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

middel, der benyttes i forsøget. Det er imidlertid ikke tidligere belyst, om praktiserende lægers medvirken i kliniske forsøg påvirker efterlevelse af behandlingsrekommendationerne for den undersøgte sygdom, eller om medvirken i forsøg påvirker deres lægemiddelpræferencer.

Materiale og metoder

Vi gennemførte et retrospektivt kohortestudie i Fyns Amt med henblik på at måle effekter på ordinationsmønstre af praktiserende lægers deltagelse i et Astra Zeneca-styret og -sponsoreret klinisk kontrolleret forsøg kaldet SymbiAC (Symbicort Asthma Control Plan). Kohorten omfattede ti praksis, der deltog i forsøget (40.781 tilmeldte patienter, 5.439 behandlet med astmamedicin), og 165 kontrolpraksis (410.363 tilmeldte patienter, 59.547 behandlet med astmamedicin). SymbiAC var et åbent, randomiseret, kontrolleret multicenterstudie, hvor man sammenlignede to forskellige dosisregimener for Symbicort Turbuhaler. Forsøget var godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Københavns Amt og af Lægemiddelstyrelsen. Lægerne fik et honorar på 5.000 kroner for hver patient, de inkluderede. AstraZeneca bidrog med oplysninger om, hvilke praksis der deltog og dato for inklusion af hver patient. I alt 69 fynske patienter indgik i forsøget, der

foregik i perioden fra den 26. april 2001 til den 7. oktober 2002.

Fra Odense Farmakoepidemiologiske Database udtrak vi information om indløste recepter på astmalægemidler for alle patienter i praksis [1, 2]. Undersøgelsen var godkendt af Data-tilsynet.

Effekt mål

Internationale rekommandationer understreger nødvendigheden af brug af inhalationssteroid i behandlingen af astma, og andelen af inhalations- β_2 -agonist-brugere i behandling med inhalationssteroid benyttes som mål for lægers efterlevelse af rekommandationerne [3, 4]. Vi beregnede denne som en periodeprævalens, hvor nævneren var antal patienter, der havde købt inhalations- β_2 -agonist mere end en gang i løbet af et år, og tælleren var personer, som foruden inhalations- β_2 -agonist havde købt inhalationssteroid mindst en gang i det foregående år.

Ved hjælp af lægemiddelnavn og Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-kode identificerede vi alle astmalægemidler, der blev produceret af AstraZeneca i perioden 1999-2003. Vi inkluderede også generika. Konkurrerende lægemidler fra andre firmaer blev klassificeret som alternativer.

Tabel 1. Brug af astmalægemidler blandt forsøgsdeltagende og ikkeforsøgsdeltagende praksis.

Årb	n/N (%)		Odds-ratio (95% sikkerhedsinterval) ^a		
	forsøgsdeltagende praksis	ikkeforsøgsdeltagende praksis	tidseffekt ^c	gruppeteffekt ^d	forsøgeffekt ^e
<i>Brug af inhalationskortikosteroid/patienter i regelmæssig behandling med β_2-agonist til inhalation^f</i>					
Før indgangen i studiet	858/1.252 (68,5)	10.006/14.475 (69,1)	1	0,91 (0,76-1,08)	–
1	957/1.381 (69,3)	11.279/15.729 (71,7)	1,14 (1,08-1,20)	–	0,91 (0,76-1,08)
2	1.043/1.430 (72,9)	11.846/16.157 (73,3)	1,23 (1,17-1,29)	–	1,00 (0,84-1,19)
<i>Brug af sponsors lægemiddel/brugere af kombinationspræparater med langtidsvirkende β_2-agonist og kortikosteroid til inhalation</i>					
Før indgangen i studiet	15/86 (17,4)	135/915 (14,8)	1	1,61 (0,62-4,19)	–
1	148/266 (55,6)	1.043/3.065 (34,0)	3,17 (2,56-3,94)	–	1,71 (0,86-3,36)
2	236/426 (55,4)	1.814/4.484 (40,5)	4,24 (3,43-5,24)	–	1,46 (0,76-2,84)
<i>Brug af sponsors lægemiddel/brugere af kortikosteroid til inhalation</i>					
Før indgangen i studiet	980/1.310 (74,8)	10.966/14.908 (73,6)	1	1,05 (0,91-1,22)	–
1	1.056/1.344 (78,6)	11.254/14.998 (75,0)	1,08 (1,02-1,14)	–	1,14 (0,94-1,38)
2	1.045/1.282 (81,5)	10.908/14.242 (76,6)	1,17 (1,11-1,24)	–	1,26 (1,04-1,54)
<i>Brug af sponsors lægemiddel/brugere af β_2-agonist til inhalation</i>					
Før indgangen i studiet	1.219/1.676 (72,7)	12.483/18.520 (67,4)	1	1,70 (1,51-1,91)	–
1	1.274/1.721 (74,0)	13.398/19.576 (68,5)	1,05 (0,87-1,20)	–	1,02 (0,87-1,20)
2	1.317/1.716 (76,7)	13.039/18.874 (69,1)	1,07 (1,02-1,12)	–	1,18 (1,00-1,39)

a) Baseret på *random effects* logistisk regression.

b) Året før indgangen i studiet samt første og andet år efter indeksdato (dato for inklusion af første patient i forsøgsdeltagende praksis og tilfældigt valgt dato i ikkeforsøgsdeltagende praksis).

c) Uafhængigt for første og andet år i forhold til året før indgangen i studiet.

d) Forsøgsdeltagende vs. ikkeforsøgsdeltagende praksis året før indgangen i studiet.

e) Interaktion mellem tids- og gruppeeffekt.

f) Patienter som har indløst en recept på β_2 -agonist (inklusive kombinationspræparater) i observationsperioden og mindst en yderligere recept inden for de seneste 365 dage før.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Vi analyserede effekten på lægemiddelfirmaspecifikke præferencer ved hjælp af følgende mål: 1) brug af Symbicort blandt alle patienter i behandling med et kombinationsprodukt af inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist, 2) brug af sponsors inhalationskortikosteroid blandt alle patienter i behandling med inhalationskortikosteroid, 3) brug af sponsors inhalations- β_2 -agonist blandt alle patienter i behandling med inhalations- β_2 -agonister.

Vi fulgte lægemiddelforbruget i en periode på et år før og to år efter indeksdato defineret som den dato, hvor en SymbiAC-deltagende praksis inkluderede sin første patient. For at undgå sæsonbetinget konfounding blev kontrolpraksis ved lodtrækning tildelt en af de ti indeksdatoer. Yderligere beregnede vi alle effektmål for tremånedersperioder i forhold til indeksdatoen.

Dataanalyse

Vi analyserede brugen af de enkelte lægemidler eller lægemiddelgrupper på patientniveau ved hjælp af *random effects* logistisk regression, der tager hensyn til gentagne observationer af patienter og *clustering* inden for praksis [5]. Patienter i kontrolpraksis ved påbegyndelsen af studiet blev benyttet som referencekategori. Vi inkluderede gruppeeffekt og tids-effekter for det første og det andet år efter indeksdatoen. Resultaterne præsenteres som odds-ratio (OR) med 95% sikkerhedsintervaller (SI).

Vi analyserede AstraZenecas andel af den totale ordinerede mængde af astmamedicin på praksisniveau ved hjælp af lineær regression med værdien før indgangen i studiet som kovariat [6]. Resultatet angives med 95% SI baseret på en *bootstrap*-metode [7].

Resultater

Hyppigheden af efterlevelse af rekommandationerne målt som prævalensen af brug af inhalationssteroid blandt inhalations- β_2 -agonist-brugere steg fra 68,5% til 72,9% blandt de praksis, der deltog i forsøget, og fra 69,1% til 73,3% i kontrolpraksis (Tabel 1). Tidseffekten var statistisk signifikant, men der var ingen forskel mellem praksis, der deltog i forsøget, og ikkedeltagende praksis.

Præferencen for sponsors kombinationspræparat med langtidsvirkende inhalations- β_2 -agonist og kortikosteroid (Symbicort) steg fra 17,4% til 55,4% blandt praksis, der deltog i forsøget, og fra 14,8% til 40,5% blandt ikkedeltagende praksis. Effekten af deltagelse var ikke statistisk signifikant. For både forsøgsdeltagende praksis og kontrolpraksis sås der en stigende præference for sponsors inhalationskortikosteroider, og der var en statistisk signifikant effekt af at deltage i forsøget med en OR på 1,26 (95% SI: 1,04-1,54). Ligeledes var der en stigende præference for ordination af sponsors inhalations- β_2 -agonist i begge grupper og en effekt af at deltage i forsøget med OR 1,18 (95% SI: 1,00-1,39). Sponsors andel af den totale mængde ordineret astmamedicin steg statistisk signifikant

Tabel 2. Sponsors andel af det totale forbrug af astmalægemedler i definerede døgnoser blandt forsøgsdeltagende og ikkeforsøgsdeltagende praksis.^a

År	Forsøgsdeltagende praksis, %	Ikkeforsøgsdeltagende praksis, %	Forskel, % (95% sikkerhedsinterval) ^b
Før indgangen i studiet . . .	52,9	52,8	–
1	56,3	53,1	3,1 (0,2-5,0)
2	58,7	51,9	6,7 (3,0-11,7)

a) Gennemsnit beregnet på praksisniveau.

b) Lineær regression med *baseline* som kovariat, 95% sikkerhedsgrænser baseret på *bootstrap*-metode.

med 6,7 procentpoint mere blandt de deltagende praksis end blandt kontrolpraksis (Tabel 2).

Tremånedersdata (Figur 1) viser tilsvarende, at der ikke var forskel i efterlevelse af rekommandationerne, men tiltagende forskel i præference for sponsors lægemidler gennem første og andet år efter indeksdatoen.

Diskussion

Vi fandt, at lægers deltagelse i et klinisk kontrolleret forsøg ikke havde målelig effekt på efterlevelse af behandlingsrekommandationerne, men påvirkede deres lægemiddelpræferencer.

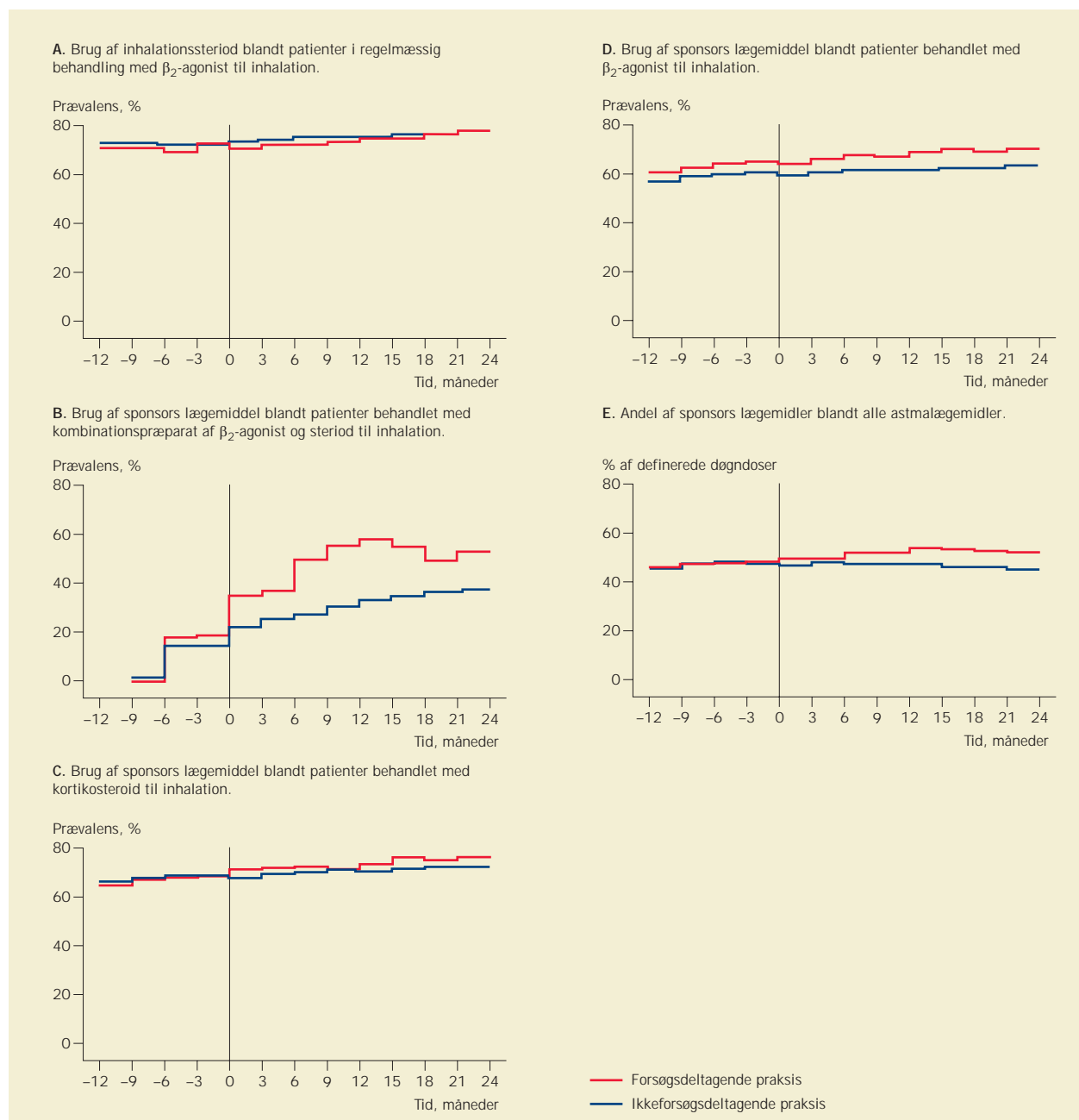
Den manglende effekt på efterlevelse af rekommandationerne bør tolkes med forsigtighed. For det første har studiet ikke statistisk styrke til at man kan påvise mindre effekter, og for det andet kan der være tale om en såkaldt *ceiling effect*: hvis der ikke er plads til forbedring, kan selv den mest effektive intervention forekomme ineffektiv. I dette studie var ca. 70% af patienterne i forebyggende behandling med inhalationssteroid, og det er måske ikke muligt at øge denne andel yderligere [4].

Effekten på lægemiddelpræferencer er mere pålidelig, da studiet er baseret på et receptregister, og vi derfor har undgået bias forårsaget af selvrapportering. Lægerne var ikke på forhånd informeret om studiet, og viden om, at de indgik, kan derfor ikke have påvirket deres ordinationsmønstre.

Vi kunne ikke skelne mellem de enkelte læger i samme praksis. Ikke alle læger i en praksis deltog i det kliniske forsøg, og vore resultater afspejler en blanding af deltagende lægers og deres ikkedeltagende kompagnoners ordinationsmønstre. Vi kan derfor have underestimeret de reelle effekter af deltagelse i forsøget.

Interaktionen mellem læger og lægemiddelindustri diskuteres hyppigt, og i de fleste tilfælde er fokus på, hvorvidt interaktionen medfører u hensigtsmæssig lægemiddelbrug, mens der har været langt mindre opmærksomhed på industriens eventuelle medvirken til forbedret anvendelse af lægemidler [8, 9]. Vort studie bekræfter den antagelse, at lægers deltagelse i et klinisk kontrolleret forsøg er et effektivt værktøj til påvirkning af lægemiddelpræferencer. Om der er en min-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Prævalens af inhalationssteroidbrug i årene omkring indeksdatoen.

dre effekt på lægers behandlingspraksis i øvrigt må afgøres i fremtidige større studier.

Korrespondance: *Morten Andersen*, Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, Syddansk Universitet, J.B. Winsløvs Vej 9 A, DK-5000 Odense C. E-mail: mandersen@health.sdu.dk

Antaget: 27. juni 2006

Financial disclosures: Dr. *Andersen* reported receiving fees from the Danish Association of Pharmaceutical Industry for teaching at pharmacoepidemiology courses in 2001, 2002, 2004, and 2005. Dr. *Søndergaard* has reported receiving a fee on 1 occasion after submission of this article for giving a lecture at an AstraZeneca symposium. Dr. *Kragstrup* reported no disclosures.

Funding/support: The original SymbiAC clinical trial was sponsored by

AstraZeneca, Denmark. AstraZeneca funded the observational cohort study of effects on prescribing patterns presented in this article and another ongoing study, in which the authors participate. Funding was provided as a grant to the Research Unit for General Practice in Odense.

Role of the sponsor: The sponsor contributed with data on the SymbiAC trial. The sponsor did not get insight into prescription data at the level of the individual physicians or patients and was not involved in the design of the study, the management, analysis, and interpretation of the data, the preparation, review, or approval of the manuscript, or the decision to submit it for publication.

Acknowledgement: We thank *Henrik Støvring*, MSc, PhD, for statistical advice (Research unit for General Practice, University of Southern Denmark). Dr. *Støvring* did not receive payment related to this project and has no relationship with AstraZeneca.

This article is based on a study first reported in the JAMA 2006;295:2759-64.

Litteratur

- Hallas J. Conducting pharmacoepidemiologic research in Denmark. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:619-23.
- Støvring H, Andersen M, Beck-Nielsen H et al. Rising prevalence of diabetes: evidence from a Danish pharmaco-epidemiologic database. *Lancet* 2003; 362:537-8.
- Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda Md, og Geneve, Schweiz: National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization, 1995. Workshop Report 95-3559.
- Søndergaard J, Andersen M, Vach K et al. Detailed postal feedback about prescribing to asthma patients combined with a guideline statement showed no impact: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:127-32.
- Diggle PJ, Liang K-Y, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data*. New York: Oxford University Press, 1994.
- Vickers AJ, Altman DG. Statistics notes: analysing controlled trials with baseline and follow up measurements *BMJ* 2001;323:1123-4.
- Efron B, Tibshirani R. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals, and other measures of statistical accuracy. *Stat Sci* 1986;1:54-75.
- Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80.
- Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behaviour of physicians *Am J Med* 1982;73:4-8.

Ivabradin – et medicinsk behandlingsalternativ til patienter med kronisk stabil angina pectoris

Professor Torben Helge Haghfelt

Odense Universitetshospital, Hjertemedicinsk Afdeling

Resume

Ivabradin hæmmer specifikt den kardiiale I_f -strøm i sinusknuden. Ved anvendelse af præparatet kan der opnås reduktion i hjertefrekvensen i såvel hvile som under arbejde medførende nedsat myokardialt iltforbrug. Ivabradin kan anvendes til patienter med kronisk stabil angina pectoris og sinusrytme, hvor betablokkere er kontraindicerede eller ikke tåles.

Det er veldokumenteret, at hjertefrekvensen er en stærk prædiktør for mortalitet ved stabil iskæmisk hjertesygdom [1], ligesom hjertefrekvensreduktion kan være et af behandlingsmålene ved medicinsk antianginøs behandling. Bl.a. herved opnås en myokardial iltbesparelse med mulighed for forebyggelse af myokardieiskæmi og angina pectoris.

I en lang årrække har den etablerede medicinske antianginøse behandling stort set alene bestået i betablokkere, calciumantagonister og langtidsnitratpræparater.

I det følgende skal omtales et nyt lægemiddel, ivabradin (Procoralan), hvis indikation er: kronisk stabil angina pectoris hos patienter med sinusrytme, hvor betablokkere er kontraindicerede eller ikke tåles.

Farmakologiske egenskaber**Farmakodynamiske egenskaber**

Ivabradin (ivabradinhydrochlorid, ATC-kode O1EB17) hæmmer den kardiiale I_f -strøm, dvs. en spontan repetitiv ionstrøm i sinoatriale myocytter, der er betinget af Na^+ - og K^+ -ionfluxer via hyperpolarisationsaktiverede cyklisk nukleotidstyrede kanaler. Herved kan hjertefrekvensen ved sinusrytme regule-

res uden effekt på hverken de intraatriale, atrioventrikulære eller intraventrikulære overledningstider, ligesom der ikke er påvirkning af den myokardiale kontraktilitet [2, 3]. I de normalt anbefalede doser ses reduktionen af hjertefrekvensen både i hvile og under arbejde.

Farmakokinetiske egenskaber

Ivabradin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter peroral administration, og *peak*-plasmakoncentrationen nås indenfor 1-1½ time under fastende betingelser. Præparatet er 70% plasmaproteinbundet. Den absolutte biotilgængelighed af de filmovertrukne tabletter er ca. 40% pga. en *first pass*-effekt i tarm og lever. Fødeindtagelse kan forsinke absorption med ca. en time.

Ivabradin undergår en omfattende metabolisering i leveren og tarmen ved oxidation, udelukkende ved hjælp af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Dette medfører interaktion med visse lægemidler (se nedenfor).

Ivabradin udskilles med en effektiv eliminationshalveringstid på 11 timer og skal således gives i to doser pr. døgn.

Af specielle forhold kan nævnes, at der ikke er observeret farmakokinetiske forskelle mellem ældre og yngre patienter. Påvirkning af en nedsat nyrefunktion med kreatinin-*clearance* på 15-60 ml/min af ivabradins farmakokinetik er minimal.

Interaktioner**Farmakodynamiske interaktioner**

Samtidig anvendelse af såvel kardiovaskulære som nonkardiovaskulære QT-forlængende lægemidler bør undgås, f.eks. antiarytmika som amiodaron og sotalol.

Farmakokinetiske interaktioner

Ivabradin metaboliseres af CYP3A4, og interaktionsstudier har vist, at CYP3A4-hæmmere øger plasmakoncentrationen