

# KALCIUMKANALHÄMMARE RISKABEL MEDICIN?

## Dålig uppföljning trots tidig varning

**Det är lärorikt att se tillbaka på utvecklingen av kalciumkanalhämmarna. De första varningssignalerna kom redan 1986 och 1990, men på grund av att så många företag var engagerade försumrades den långsiktiga uppföljning av stora patientgrupper som krävs för att visa hur nya medel fungerar i praktiken. Nu får vi vänta ytterligare två-tre år innan vi vet om kalciumkanalhämmarna ökar frekvensen av hjärtinfarkt. Denna affär måste också leda till att forskare och läkemedelsföretag öppet redovisar intressekonflikter i samband med kongresser och artiklar.**

När vi för många år sedan diskuterade hälsotillståndet i framtiden [1] nämnde vi ett mardrömsscenario, som kännetecknades av att en icke avsedd verkan av t ex ett läkemedel skulle uppträda som en vanlig sjukdomsepisod – slaganfall, hjärtinfarkt, lunginflammation eller dylikt. Genom att den utgjorde en mindre del av en vanligt förekommande diagnos skulle dess uppträdande inte bli särskilt märkbart. Det skulle därför kunna dröja länge innan man insåg att det fanns ett nytt sjukdomsframkallande agens.

Är vi där nu? Är larmrapporterna [2-7] kring kalciumkanalhämmare ett tecken på att ett vanligt använt läkemedel bidrar till att hålla uppe, eller öka, frekvensen av hjärtinfarkt? Eller är det bara falska larm, som man – med de skäl som företaget bakom de första av denna grupp mediciner anför [8] – kan ta lugnt på eller avvisa?

### Författare

LARS WERKÖ

professor, ordförande i Statens beredning för medicinsk utvärdering, tidigare forskningschef vid Astra.

Debatten kom igång efter en rad översikter och meta-analyser som tydde på ökad dosrelaterad dödlighet vid behandling med nifedipin vid kranskärlsjukdom. Det skulle här föra för långt att referera dessa i detalj i synnerhet som officiella uttalanden från Bayer [8] och inlägg från forskare stödda av företag med intresse för dessa substanser [6, 7] kontinuerligt bidrar med olika argument.

Ett centralt problem är vilka studier som skall ingå i en meta-analys, och hur denna skall göras. En tidig studie har därvid blivit den verkliga knäckfrågan. Den statistiska signifikansen hänger nämligen på denna.

Vad är det som gör att vi först nu, efter flera årtiondens användning av kalciumkanalhämmare – verapamil och nifedipin kom i bruk redan i slutet av 1960-talet – uppfattar att det finns risker som tidigare inte uppmärksammats?

### En första varningssignal

Den första varningssignalen, som i huvudsak negligerades, gavs när en studie av behandlingen av patienter med labil angina med nifedipin eller metoprolol avbröts då en interimanalys visade att patienterna på nifedipin försämrades i jämförelse med placebo eller metoprolol [10]. Denna varning förstärktes när Lichtlen och medarbetare [11] publicerade en randomiserad studie av patienter med stabil angina, som under tre år behandlats med nifedipin i avsikt att fördröja utvecklingen av aterosklerotiska förändringar i kranskärlen. Författarna ansåg att de med koronarangiografi kunde visa att nifedipin fördröjde utvecklingen av aterosklerotiska plack hos de 175 patienter som fått nifedipin i jämförelse med de 173 som fått placebo. Att 12 av dem som fått nifedipin dött mot 2 i placebogruppen kommenterades inte i ursprungsartikeln, men i en följande korrespondens [12] ifrågasattes fördelen med ett medel som till priset av ökad dödlighet minskade utvecklingen av ateroskleros. Lichtlen hade en rad förklaringar som gjorde att han negligerade skillnaden i dödlighet [11].

Vid ett möte i Washington om preventiv kardiologi följande år presente-

rades dessa data för ett kvalificerat auditorium, utan någon kommentar om risken för dödsfall. Flera i publiken noterade den ökade risken, men i den allmänna preventiva euforin var det omöjligt att diskutera sådana negativa effekter. I ljuset av vad som skett senare är det värt att notera att varken Lancets redaktion, myndigheter eller vetenskapssamhället tog någon notis om den högre mortaliteten i Lichtlens undersökning.

### Aktuella varningar

Överraskningen blev därför stor när både en meta-analys av Curt Furberg [2] och en retrospektiv undersökning av Psaty och medarbetare [3] visade att det fanns en dosberoende risk för ökad dödlighet med snabbverkande kalciumkanalhämmare, i detta fall nifedipin. Ytterligare data som talar för ökad risk har sedan lagts fram av Pahor och medarbetare, som studerat behandling av hypertoni hos äldre [4].

Varken allmänhet, kliniker, företag eller myndigheter tycks ha haft någon beredskap för detta negativa fynd.

Meta-analyser är emellertid inte bättre än de data som ställs samman. Stora krav måste därför ställas på dessa, något som bland annat Opie och Messerli framhåller [7, 8] i en kritik av Furberg.

Har Curt Furberg manipulerat data? Opie och Messerli [7, 8] argumenterar för att Furberg och medarbetare selekterat vissa data och accepterat för hög gräns för signifikans – 1 procent i stället för 0,1 – vilket inneburit att resultat skulle ha manipulerats fram.

Det finns ingenting som tyder på att Furberg och medarbetare skulle ha valt ut studier på ett särskilt sätt. Tvärtom tycks de ha försökt få med alla studier som studerat sambandet mellan tillförsel av nifedipin och dödlighet. Att det skulle vara ologiskt att ta med vissa studier som inte hade som primär målsättning att undersöka säkerheten med nifedipin är ett sådant argument som brukar användas när man vill avfärda besvärande data.

Även andra argument tycks konstruerade för att minska trovärdigheten i Furbergs analys. Att säga att vissa data »are atypical» och därför kan avfärdas ►

**ANNONS**

**ANNONS**

[7] har inte med vetenskaplig analys att göra. Det verkar dessutom som om det finns data från opublicerade studier som varit omöjliga att komma över, och som man kan misstänka innehåller lika negativa fynd som de som inkluderats.

Just när det gäller behandling av högt blodtryck, angina pectoris och andra manifestationer av ateroskleros har emellertid alla studier olika urvalsprinciper, och ofta starkt varierande resultatmått. Även Collins och Peto har uppträtt för att försvara nifedipin genom att hävda att det enbart är blodtryckssänkningen som spelar en roll för prognosen vid behandling av hypertoni [13]. De har därmed undvikit vad som är den springande punkten, nämligen att olika substanser har olika verkningsmekanism. Deras betraktelsesätt utgår från matematik och inte från farmakologi eller biologi. Det är uppenbart att olika antihypertensiva substanser utöver verkan på blodtrycket har olika egenskaper, vilket kan ge olika slutresultat.

### Oklart om användbarheten i den tidiga utvecklingen

Det finns särskilda skäl till att just denna typ av substanser först nu blivit föremål för en ingående granskning.

Nifedipin och verapamil, de första substanserna som påverkade transporten av kalcium över cellmembranen, studerades av Albrecht Fleckenstein för Bayer och Knoll redan i början av 1960-talet [14]. Deras praktiskt tillämpbara farmakologiska egenskaper var länge oklara.

I synnerhet dröjde det länge innan man definierade inom vilken sjukdomsgrupp de skulle kunna användas. Bayer lade ned stora resurser på att lansera nifedipin mot angina pectoris, och ordnade bland annat symposier på exotiska platser för att rekrytera kliniska prövare. (Detta var samtidigt som betablockerarna gjorde sitt första segertåg.) Knoll i sin tur framförde verapamil som ett anti-arytmikum under mindre spektakulära former.

Det blev emellertid först när Pfizer i USA som licenstagare fick hand om marknadsföringen som man upptäckte att nifedipin hade blodtryckssänkande egenskaper och att myokardmetabolismen påverkades. Det var således Pfizer och inte Bayer som visade att den nya klassen av läkemedel hade lika stort spektrum inom kliniken som betablockerarna.

Samtidigt hade japanska forskare syntetiserat en annan substans i denna grupp, diltiazem. Även i fråga om diltiazem var osäkerheten stor under lång tid – Hässle hade ett erbjudande om licens, men tackade nej för att substansen var för diffus i kontureerna. Det blev i stället ett amerikanskt företag – Marion

Laboratories i Kansas City – som på licens utvecklade diltiazem till ett viktigt kardiovaskulärt läkemedel. Hässle har betydligt senare, och i många mödosamma turer, inte minst i fråga om biverkningar – tagit fram sin kalciumkanalhämmare, felodipin, med något anorlunda profil än de flesta andra.

### Dålig uppföljning på lång sikt

Dessa många olika faser i kalciumkanalhämmarnas historia har bidragit till att det inte funnits ett samlat kliniskt forskningsansvar för utvecklingen. Man har följaktligen inte lika konsekvent som när det gällt betablockerarna tidigt definierat och följt upp indikationer, kliniska konsekvenser och biverkningar.

Så sent som 1988 hölls i New York Academy of Science ett stort symposium om kalciumkanalhämmare [14] med deltagare från många kliniska och prekliniska specialiteter. Vid detta möte framkom att det – 25 år efter det att de första substanserna började studeras – fortfarande fanns stora förväntningar om att man med denna klass av läkemedel skulle kunna behandla ett stort antal akuta och kroniska sjukdomstillstånd. Bidrag som belyser verkan på nästan alla organsystem finns i den nästan 800 sidor tjocka symposieboken. Trots att kliniker deltog inskränktes emellertid erfarenheterna från sjukvårdens vardag till ett fåtal kortvariga studier på patienter.

Dessa historiska notiser är nödvändiga för att förstå varför det blivit sådan uppståndelse kring kalciumkanalhämmarna, och i synnerhet om nifedipin.

I den fortsatta utvecklingen har dessa läkemedel prövats i många sammanhang, framför allt inom kardiovaskulär medicin, och i stort sett gått i betablockerarnas spår. Till skillnad från dessa har de emellertid inte förrän på allra senaste tiden utsatts för sådana långtidsstudier på patienter som betablockerarna i fråga om både hypertoni och hjärtinfarkt (med undantag för Lichtlens ovan nämnda).

### Läkemedel utvärderas först i klinisk praxis

Det finns en annan omständighet som är av betydelse för att förklara hur det kan komma sig att en substans som använts under flera decennier först nu blir misstänkt för att medföra allvarliga biverkningar. Många effekter av läkemedel upptäckts inte förrän de används i utvidgad klinisk verksamhet. Det är snarare regel än undantag att de stora framstegen i fråga om behandling med läkemedel – liksom upptäckt av oväntad toxicitet – inte görs förrän den nya substansen varit i klinisk användning under lång tid.

Det är en felsyn att tro att laboratoriefynd eller resultat av studier på friska individer utgör den bas som den terapeutiska utvecklingen vilar på. De fynd som görs i dessa laboratorier bidrar egentligen bara till att definiera vissa verkningsmekanismer.

Det är först när de nya substanserna studerats på ett vetenskapligt sätt i stora patientmaterial som man får klarhet i effekterna hos patienter. Är det fråga om relativt subtila sådana som uppkommer först efter viss tid, fordras väl genomförda randomiserade studier i väl definierade och uppföljda patientmaterial för att man skall kunna konstatera dessa effekter. Det är att beklaga att sådana studier i stort sett saknas för många medel som används för behandling av kroniska sjukdomar. Till en del beror detta på att tillverkarna inte är skyldiga att genomföra längre syftande studier än de som fordras för den första registreringen. Då gäller det i huvudsak effektivitet och toxicitet, det senare belyst genom djurexperimentella undersökningar av tveksam relevans och rapportering av biverkningar i ett begränsat patientmaterial.

### Verkningsmekanismer

När man för fram allvarliga påståenden om negativa effekter av ett visst medel förstärks trovärdigheten om det finns några möjliga verkningsmekanismer som skulle kunna förklara effekterna. I fråga om nifedipin finns en rad sådana.

Blodtryckssänkning, negativ inotrop effekt, påverkan på trombocyter, ökning av sympaticusaktivitet är några sådana effekter som emellertid bedöms olika av olika forskare [14]. Flera av dessa effekter kan säkerligen öka risken för både allvarliga arytmier och negativ påverkan på myokardiet. Det är möjligt, som många framhåller, att det finns en klar skillnad mellan snabbt resorberade, kortverkande substanser, och dem som har protraherade effekter [9].

Vad som alltid måste gälla är emellertid hur *patienter* med olika grad av myokardpåverkan reagerar. Det är därför logiskt att alla inblandade kommer fram till att vad som behövs är väl utförda kontrollerade kliniska studier. Det är resultatet av sådana som kommer att avgöra kalciumkanalhämmarnas framtid, inte laboratorieförsök eller teoretiska spekulationer.

### För många företag engagerade

Den klass av läkemedel som det nu är fråga om har kommit fram på ett sådant sätt att inget av de inblandade företagen haft ett genuint intresse för riktiga långtidsstudier förrän på senaste tiden. Det är också intressant att två av företagens supportrar i den diskussion

som uppstått skrivit: »The pharmaceutical companies have been remiss in not obtaining outcome studies for short-acting nifedipine and other calcium antagonists. Drug companies have profited heavily from sales of such drugs, and it is surely their responsibility now to invest some of these profits in proper prospective studies» [7].

### Myndigheterna ligger lågt

Det kan tyckas märkligt att de myndigheter som ansvarar för läkemedels säkerhet hittills varit tysta. I synnerhet som tvivel om kalciumkanalhämmarnas säkerhet luftades redan 1989–1991. I stället har 14 forskare inkallade av amerikanska hjärtforskningsinstitutet (NHLBI) den 1 september 1995 gjort ett uttalande [15] där man påpekat den osäkerhet som råder kring denna klass av läkemedel tills man får resultat av prospektiva långtidsstudier.

De säger att data »suggests that short-acting nifedipine should be used with great caution (if at all), especially at higher doses, in the treatment of hypertension, angina, and MI». De anser det oklart om detta borde gälla även andra liknande medel.

För att stimulera Food and Drug Administration (FDA) har den organisation som Ralph Nader en gång skapade för konsumentskydd i USA, Public Citizen, i ett öppet brev till FDA-chefen D A Kessler, begärt att alla i USA registrerade kalciumkanalhämmare skall förses med en varning att de kan orsaka hjärtattacker [16]. Det bör noteras att det insiktsfulla brevet kräver samma varning för alla läkemedel som tillhör denna grupp.

I SBU:s rapport om behandling av måttligt högt blodtryck framhölls att säkra data om blodtryckssänkande medels effekt på sjuklighet och mortalitet endast finns för diuretika och betablockerare, varför återhållsamhet med andra medel rekommenderas. Utvecklingen visar att en sådan försiktighet är motiverad.

### Är kardiologerna utsatta för intressekonflikter?

I Europa fick kontroversen om kalciumkanalhämmarna stor spridning först genom att redaktören för *Lancet* påpekade att Bayer påverkade sammansättningen av en panel för pressinformation i samband med den europeiska kardiologkongressen i Amsterdam i augusti 1995 [17]. Vad som gjorde detta särskilt anmärkningsvärt är det starka stöd som industrin ger till dessa kongresser, som blivit en stor inkomstkälla för europeiska kardiologföreningen (ESC). Att sedan Bayer uppger att »at all times Bayer communicated with the ESC through the correct channels» och att presiden-

ten för ESC, P A Poole-Wilson, påstår att »The society will not be pressurised or manipulated by industry, sponsors, institutions, politicians, universities, pressure groups, physicians, journalists, or anyone else» [8], innebär bara att man undviker att kommentera det faktum att Bayer både bidrog ekonomiskt till kongressen och såg till att Messerli kom med i panelen vid presskonferensen.

Hur fristående kliniska forskare är när de i realiteten är beroende av stöd från företag kan diskuteras. Kontroversen kring nifedipin belyser det oacceptabla i att så kallade fria forskare publicerar sig i vetenskapliga tidskrifter utan att man har klart för sig var deras intellektuella hemvist egentligen är. En rad medicinska tidskrifter fordrar numera att varje författare redogör för eventuella intressekonflikter. Den internationella kardiologilitteraturen tycks inte ställa detta krav. Detta är beklagligt eftersom just den är så beroende av de ekonomiska krafter som styr terapin inom kardiologin.

Oviljan, i synnerhet i USA, att redovisa bindningar mellan forskare och industri har varit påtaglig. M J Browns beklagande [8] av den nuvarande diskussionen – därför att han ser en risk att Bayer kommer att dra tillbaka sitt stöd för en pågående prospektiv studie av bl a nifedipin – visar hur beroende s k fria akademiker blivit av stöd från industrin.

Det är nödvändigt för både professionella organisationer, i synnerhet i samband med kongresser, och enskilda forskare att alltid öppet tala om vilka sponsorer de har, och i vilkens ärende de uttalar sig. Om man negligerar de starka ekonomiska band som förekommer i synnerhet inom de områden som omsätter miljardbelopp – kardiologi, blodtrycksbehandling, gastroenterologi och lungsjukdomar – kommer det att misskreditera både forskarna och företagen.

### Slutsatser

Vad blir nu slutsatsen av diskussionen?

Alla som deltagit i denna är eniga om att det behövs prospektiva kontrollerade undersökningar i tillräckligt stora, väl utvalda patientmaterial för att man skall kunna avgöra hur stor vinsten och risken med dessa medel är.

Flera har dessutom sagt att om de företag som tagit fram medlen påbörjat sådana studier tidigt i marknadsföringen hade den nuvarande osäkerheten inte förelegat. Nu får vi vänta till 1998–1999 innan sådana resultat kommer fram. För en klass läkemedel som utvecklades på 1960-talet!

Hur är det egentligen med den så ro-

sade läkemedelsindustrins planeringsförmåga?

### Litteratur

1. Carlsson G, Arvidsson O, Bygren LO, Werkö L. Liv och hälsa. Stockholm. Liber, 1979: 130.
2. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine, dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
3. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsall TD, Siskovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS et al. The risk of myocardial infarction associated with anti-hypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
4. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonon P, Havlik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191-7.
5. Kloner RA. Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1074-88.
6. Yusuf S. Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension. Time for reevaluation? *Circulation* 1995; 92: 1079-82.
7. Opie LH, Messerli FH. Nifedipine and mortality. Grave defects in the dossier. *Circulation* 1995; 92: 1068-73.
8. Messerli FH, MacDonald G, Poole-Wilson PA, Brown MJ, Horton R. Are calcium antagonists safe? *Lancet* 1995; 346: 767-70.
9. Elliott HL, Epstein M, Haller M, Mancina G. Safety of calcium antagonists. *Lancet* 1995; 346: 1421.
10. HINT research group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400-15.
11. Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W, Hecket H, Jost S, Deckers JW, for the INTACT study group. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the INTACT. *Lancet* 1990; 335: 1109-13.
12. Verheugt FWA, Goldstein MR, Bajaj R, Azizi M, Chatellier G, Lichtlen PR. Nifedipine and coronary artery disease. (Letter to the editor.) *Lancet* 1990; 336: 172-4.
13. Schubert T, Opie LH, Cooper RS, Collins R, Peto R, Lichtlen PR. Risks and benefits of calcium antagonists. (Letter to the editor.) *Lancet* 1995; 346: 961-2.
14. Vanhoutte PM, Paoletti R, Govoni S, eds. Calcium antagonists, pharmacology and clinical research. *Ann NY Acad Sci* 1988; 522.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute, PHS, Dept of Health and Human Services. New analyses regarding the safety of calcium channel blockers: a statement for health professionals from the NHLBI. *New York: NHLBI*, 1995, Aug 31.
16. Sasich LD, Wolfe SM, Lurie P. Citizens' petition to require a warning on all calcium channel blocking drugs. *Public Citizen*, letter to FDA Commissioner, Nov 9 1995.
17. Horton R. Spinning the risks and benefits of calcium antagonists. *Lancet* 1995; 346: 586-7.