

nusrytm strax efter stimuleringsproceduren.

Metoden är enkel och säker och uppvisar låg komplikationsfrekvens.

Referenser

1. Volkmann H, Dannberg G, Heinke M, Kuhnert H. Termination of tachycardias by transesophageal electrical pacing. *Pace* 1992; 15: 1962-6.
2. Moquet B, Cosnay P, Fauchier JP, Rouesnel P, Mannara R, Rioux P. Intérêt de la stimulation oesophagienne pour la réduction du flutter auriculaire. *Ann Cardiol Angéiol* 1988; 37: 53-9.
3. Girardot C, Diebold H, Morelon P, Dentan G, Fraison M, Eicher JC. La stimulation transoesophagienne pour la réduction du flutter et de la tachysystolie auriculaire. *Arch Mal Coeur* 1988; 81: 1379-84.
4. Crawford W, Plumb V, Epstein A, Kay N. Prospective evaluation of transesophageal pacing for the interruption of atrial flutter. *Am J Med* 1989; 86: 663-7.
5. Guarnerio M, Furlanello F, Del Greco M, Vergara G, Inama G, Disertori M. Transesophageal atrial pacing: A first choice technique in atrial flutter therapy. *Am Heart J* 1989; 117: 1241-52.
6. Tucker KJ, Wilson C. A comparison of transoesophageal atrial pacing and direct current cardioversion for the termination of atrial flutter: a prospective, randomised clinical trial. *Br Heart J* 1993; 69: 530-5.
7. Peters RW, Weiss DN, Carliner NH, Feliciano Z, Shorofsky SR, Gold MR. Overdrive pacing for atrial flutter. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1021-3.
8. Darpö B, Gottfridsson C, Sandstedt B, Edvardsson N. Transesophageal förmaksstimulering – ny metod upptäcka paroxysmal supraventrikulär takykardi. *Läkartidningen* 1992; 89: 1571-6.
9. Guaragna R, Barbato G, Bracchetti D. Fibrillazione ventricolare indotta dalla stimolazione transesofagea attuata per il trattamento di un flutter atriale. *G Ital Cardiol* 1988; 18: 160-2.
10. Mainardi MA, Cioppi F, Marconi M, Sermasi S. (Accidental ventricular fibrillation during transesophageal atrial overdrive). *Cardiologia* 1992; 37: 297-9. Italienska.
11. Gallo G, Maggi A, Gei P. (The induction of ventricular fibrillation by transesophageal pacing in subjects with atrial flutter and compromised left ventricular functioning). *G Ital Cardiol* 1993; 23: 279-80. Italienska.
12. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman R. Role of prophylactic anticoagulation for direct cardioversion in patients with atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-5.

"LÄKEMEDELS SÄKERHET MEDICINENS STYVBARN"

Kalciumblockerarna inte enda exemplet

Läkemedels säkerhet är som ett styvbarn i medicinen, alltför få tycks bry sig om den, säger professor Curt D Furberg, svensk läkare som kommit i rampljuset genom bl a omdiskuterade studier om samband mellan kalciumblockerare, hjärtinfarkt och cancer. Myndigheterna borde, som man nu börjat med inom EU, villkora nyregistrering, göra den tidsbegränsad och kräva långtidsstudier som bevis för säkerhet och effekt på sjuklighet och dödlighet, inte bara nöja sig med att ett medel påverkar surrogatmarkörer som blodtryck eller lipidnivåer.

Varför har kalciumblockerarna blivit så populära? Det kan väl inte bara bero på läkemedelsföretagens marknadsföring?

– Det är många som delar ansvaret, i första hand myndigheter som svenska Läkemedelsverket och amerikanska Food and Drug Administration (FDA). Vid behandling av vissa sjukdomar accepterar de surrogat, t ex att ett medel sänker blodtrycket, och det kan man visa på 100 patienter behandlade under åtta veckor. Men det säger ingenting om medlets säkerhet eller effekt på sjukligheten, understryker Curt Furberg.

Villkorad registrering under övergångstid

När ett medel väl registrerats enligt reglerna har myndigheterna svårt att backa, det krävs stark dokumentation för det. De har varit för slappa, men det håller på att ändra sig, noterar Furberg. Inom EU har man infört godkännande med villkor (conditional approval). Man accepterar surrogatmått under en övergångsperiod på några år, men sedan måste företaget visa att medlet minskar sjukligheten och dödligheten.

Och i USA har FDA godkänt statiner men krävt större studier med andra resultatmått än enbart lipidsänkning. Därför har vi fått studier som Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), West of Coronary Prevention Study och den

nyligen presenterade Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE, *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9). Sådana undersökningar gjordes aldrig om kalciumblockerare när det gäller behandling av hypertoni.

Enorm marknad lockar

– Läkemedelsindustrin har sin del av skulden. Det är en enorm marknad som lockar. Kostnaden för blodtrycksmediciner uppskattas till 8 miljarder dollar per år i USA, det är nästan lika mycket som forskningsbudgeten för National Institutes of Health (NIH). Det finns ca 100 blodtryckspreparat registrerade i USA, inget är perfekt och det spelar marknadsförarna av nya medel på. De säger inte att deras medel är bra, utan attackerar konkurrenterna.

Curt Furberg ger också läkarna – och i ännu högre grad deras opinionsledare, de medicinska auktoriteterna – skulden för den breda användningen av kalciumblockerare.

Läkarna är för okritiska, de borde förstå att medlen – som ofta tas för resten av livet – prövats för kort tid. De har fått höra att man inte bör ge något som påverkar kaliumbalansen eller höjer lipidnivån, och det gör ju diuretika. Men det är inte visat att den höjningen har någon negativ effekt på hälsan.

Opinionsledarna är enligt Furberg alltför villiga att uttrycka sig positivt om nya studier som inte är konklusiva. Det är en form av korruption, inte alltid medveten, men det är liksom accepterat att man tar ställning.

En ny dimension

Hur ser Furberg allmänt på primärprevention med läkemedel, dvs när det gäller att t ex sänka blodtryck och höga lipidvärden även där det inte finns några symtom på sjukdom?

– För att försvara en utbredd användning av läkemedel i sådana situationer behövs det också kostnadskalkyler, man måste ta hänsyn till en ny dimension när resurserna är begränsade. I stäl-

INTERVJU

YNGVE KARLSSON

let för att ge en 35-årig kvinna preparat som kostar 2 dollar per dag mot måttligt förhöjt blodtryck bör man kanske satsa på något annat som man lättare kan försvara. Hennes årliga risk för infarkt är ändå så låg som kanske 1 på 5 000.

Paradoxal attityd i industrin

För t ex en allmänläkare måste det vara svårt att värdera underlaget för de studier som har visat ett samband mellan kalciumblockerare och hjärtinfarkt respektive cancer. Vilka konsekvenser bör studierna ha för valet av medel vid hypertoni?

– Idag har vi misstankar om att medlen kan ha ogynnsamma effekter, men vi vet inte helt säkert. Tills vi har resultaten av större studier måste vi följa riktlinjerna från t ex Joint National Committee i USA (och som stämmer med svenska SBUs, dvs markeringen att endast diuretika och betablockerare är bevisat effektiva och säkra). Men man bör se upp, en del internationella riktlinjer har utarbetats av folk som står industrin nära.

– Industrin har en paradoxal inställning. Man säger att »vårt läkemedel är säkert tills annat har visats». Den attityden är främmande för vetenskapen, vi har inte haft den till någon annan medicin.

Curt D. Furberg, professor, MD, PhD, vid Department of Public Health Sciences, Bowman Gray School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, är född i Skellefteå och studerade medicin i Uppsala. Han valde att specialisera sig i klinisk fysiologi och blev överläkare i Boden när han var 30 år. Så bad Gösta Tibblin honom medverka i ett projekt som ledde in på forskarbanan och till Lipid Research Clinic i Minneapolis. Ett år var det tänkt men Furberg stannade i USA, kom till National Institutes of Health och drev kliniska prövningar innan han för tre år sedan flyttade till North Carolina för att bygga upp en forskningsavdelning. Den enheten har nu 250 anställda, driver ett 60-tal projekt och får 15 miljoner dollar per år i forskningsanslag. En stor del kommer från NIH, men också industrin ger anslag, och forskningen drivs i samarbete med klinikerna på sjukhuset.

Praktiska konsekvenser

Kan man inte ge allmänläkaren med många hypertonipatienter mer vägledning, skall man byta ut kalciumblockerarna?

– När det gäller kalciumblockerare är jag fel person att fråga. Jag vet mer än jag kan säga. Jag har inte bett att få bli engagerad i någon debatt, men varje vecka hör jag av någon forskargrupp, som i en studie kommit fram till data som inger oro. Jag förstår att de som gör andra fynd inte ringer till mig, men jag är alarmerad av vad jag vet, och jag vet

också vad som är inskickat för publikation. Jag tror inte att situationen för kalciumblockerarna blir bättre, säger Furberg.

Professor Lars Werkö, SBU-ordförande, som var värd för Furberg vid ett Sverigebesök nyligen, är redo att ge rakare svar. Också Läkemedelsverket sätter diuretika och betablockerare i första rummet, och det bör man ta hänsyn till när det gäller nya hypertoniker. Patienter som har god effekt av kalciumblockerare bör emellertid få behålla medicinen, annars ställer man bara till mer oro. Men om patienten själv är orolig bör man byta, och då välja de mest beprövade medlen.

Vem bryr sig om vad det kostar?

Curt Furberg för in också kostnaderna i resonemanget. Har samhället verkligen råd att betala för kalciumblockerarna och andra nya läkemedel? De är för dyra för hypertoniker med låg risk, men varken FDA eller Läkemedelsverket tycks bry sig om kostnaderna. Huvudmännen borde bry sig.

– Principdebatten gäller inte bara kalciumblockerare, den är mycket bredare. Vilken dokumentation för säkerhet och effektivitet har man rätt att begära, vad är rimligt?

Furberg har tidigare pekat på att de flesta områden inom medicinen har sina egna kalciumblockeraraffärer, dvs interventioner eller procedurer vilka accepterats som medicinsk praxis utan tillräcklig dokumentation av säkerhet, effektivitet och kostnadseffektivitet. Östrogen respektive antioxidanter för att förebygga koronarsjukdom, kolesterolsänkning hos äldre, orala diabetesmedel och antiarytmika är några sådana exempel (Journal of Myocardial Ischemia 1996; 8: 134-6).

Pengar och prestige

– Debatten är inte heller unik för medicinen. I USA diskuteras om man bör minska saltintaget. Vem reagerar – jo, Campbell Soup, som inte kan göra soppa utan salt. Samma attacker som är riktade mot mig och mina kolleger i debatten om kalciumblockerare riktar sopptillverkarna mot dem som vill minska på saltet. Mönstret upprepas när det gäller tredje generationens p-piller, hela tiden är det fråga om pengar, säger Furberg.

– Det gäller också inom vårt eget skrå. När Agency of Health Care Policy and Research i riktlinjer för ryggvärk konstaterade att »spinal fusion» (när man stelopererar kotor i ryggen) inte har någon effekt kände sig de amerikanska ortopederna hotade. De gav pengar till kongressledamöter för att genom en lag avskaffa den kritiska institutionen.

De lyckades nästan, anslagen halverades. Jag är inte ute efter industrin, men folk måste förstå att pengar är en av drivkrafterna.

Och prestige är en annan, i synnerhet inom läkarkåren och vetenskapsvärlden, kompletterar Lars Werkö. Har man satsat sin prestige på något är det obehagligt att behöva medge att man ändrat uppfattning.

– Men debatten om kalciumblockerare svänger, säger Furberg. Motargumenten är inte vetenskapliga utan personliga, men bevisen håller på att hopa sig och myndigheterna tar ställning. Man kan se tre faser, nyhetsfasen när det är intressant att prata om frågan, kontroversfasen när argumenten ställs mot varandra – och nu tror jag att vi är på väg mot den fas när man har en accepterad sanning, t ex att det är problem med kalciumhämmare men att det inte gäller alla, kanske bara de kortverkande, och så får vi se vad framtiden utvisar om de långverkande.

Det krävs mer belägg för hypoteserna

Den ökade risken för hjärtinfarkt har främst kopplats till kortverkande kalciumblockerare. Finns det något som tyder på att de långverkande är mindre farliga? Och är det en plausibel hypotes att risken för cancerutveckling hänger samman med att kalciumhämmare kan bromsa den programmerade celledöd (apoptos) som slår ut cancer-celler?

Furberg svarar medvetet provocerande med ett citat från John Laragh, Cornell University:

– »Arsenic in a long acting formulation is still arsenic.» Det är substansen och inte beredningen som räknas. Jag känner till studier som kommer, och jag tror inte det är så stor skillnad, men jag kan inte stödja detta med fakta idag.

När det gäller cancerrisken understryker Furberg att det krävs mer belägg för hypotesen, och det kan man ju få genom djurförsök. Men man vet att kroppens försvar genom av kalcium stimulerad apoptos kan slå ut 80–90 procent av cancerösa celler, och att åtskilliga medel (bl a nikotin) hämmar apoptosen, medan andra stimulerar försvarsprocessen. Och det är visat att kalciumblockeraren verapamil fördubblar tillväxten av cancer-celler i odling.

Selektionsproblem

Vad säger Furberg om påståendet att studierna som visat samband mellan kalciumblockerare och hjärtinfarkt är snedvridna, därför att svårare sjuka och mer svårbehandlade hypertoniker (som redan har förhöjd risk för hjärtinfarkt) i större utsträckning fått kalciumblockerare?

Den kritiken kan man delvis hålla med om när det gäller hjärtinfarkt. Angina pectoris t ex kan ha varit vanligare i den gruppen. Men det bortförklarar inte fynden av ökad risk för cancer och blödningar, svarar Furberg.

Han medger att det i de omdiskuterade studierna inte är säkert klarlagt vilka läkemedel patienterna använt och hur länge. Men om en del bytt läkemedel efter mättidpunkten i studien borde det snarast gjort sambandet med kalciumblockerare svagare.

– Man kan ju inte göra kliniska studier för att klarlägga om ett läkemedel orsakar cancer, man får hålla till goda med data från fall-kontrollstudier. Jag säger inte att alla misstankar som kommer upp visar sig hålla, men så länge vi har andra läkemedel som inte har de här riskerna bör vi vara försiktiga, menar Furberg.

Läkemedel orsakar symtom

Han pekar på att allt fler läkemedel uppmärksammas som orsak till sjukdomssymtom. Ett exempel är en litteraturstudie som tyder på att hälften av de 600 Parkinson-fall som redovisades i studierna kan vara orsakade av välkända läkemedel, däribland en typ av kalciumblockerare (piperazin).

– Det är viktigt att man i behandlingssituationen kan väga samman de positiva och de negativa effekterna av läkemedel, och att man inte tar risker. Men här finns mycket hemlighetsmakeri – mycket av vad företagen får veta om biverkningar redovisas inte öppet. Varken myndigheterna eller läkarna vet vad de skall göra åt säkerhetsfrågan, den är försummad. Man skall inte skrämja folk, men någon oberoende grupp borde granska sådana fakta, hävdar Furberg.

Biverkningar svåra spåra bland vanliga sjukdomar

– Det är emellertid oerhört svårt att i den stora mängden av vanliga sjukdomar urskilja vad som är biverkningar av läkemedel, särskilt hos äldre människor som ofta drabbas av hjärtinfarkt, cancer och Parkinson-symtom, understryker Lars Werkö. Om ett läkemedel eller något i kosten skulle öka infarktfrekvensen ett par procent skulle det vara nästan omöjligt att urskilja orsaken, det är en mardröm.

Werkö illustrerar problemen med två svenska biverkningsaffärer. Det antidepressiva medlet Zelmid drogs in sedan man under ett år funnit tolv mot normalt ett par fall av Guillain-Barrés syndrom. Att det avslöjades berodde på att det gällde en ovanlig sjukdom och att medlet snabbt kom att användas av så många patienter. Om spridningen gått långsammare hade fallen fördelats på flera

år, och det hade varit svårt att se sambandet.

Biverkningarna av hjärt-kärlmedlet praktolol upptäcktes först efter ett par år därför att biverkningarna (ögonbesvär och bindvävsskador) förde patienterna till olika specialister som inte visste vilket medel patienten fått av »sin» läkare.

– I bästa fall följs patienter i kliniska provningar under sju till tio år, men de kan stå på medlen mer än dubbelt så lång tid, och då vet ingen vad som händer. Här har Sverige ett unikt tillfälle att följa upp t ex dem som fått betablockerare i 15–20 år, understryker Werkö.

Otroligt lärorik tid

Hur Furberg-gruppens första studier om riskerna med kalciumblockerare bemötts på kongresser och i ledarartiklar har tidigare redovisats i Läkartidningen (bl a i nr 43/95 och 15/96). Det är inte slutet på historien:

– Det har varit otroligt lärorika månader som visat vad som driver folk. Historien kring vetenskapen är intressantare än vetenskapen, säger Furberg, som avslöjar att en av hans medarbetare och redaktören för en av de tidskrifter som publicerat en av larmrapporterna till och med hotats till livet som »mördare av miljoner». Kanske kom hoten från en »crank», kanske från någon som kan förlora mycket pengar på en nedgång för kalciumblockerarna.

De som pekat på bristerna i studier bakom larmen om kalciumblockerare misstänkliggörs ibland som köpta av tillverkarna. Är Curt Furbergs grupp fri från intressekonflikter? Varifrån kommer hans forskningspengar?

– Vår forskargrupp har anslag från bl a två läkemedelsföretag, båda tillverkar kalciumblockerare. Jag engagerar mig för att få fram svaret, säger Furberg och pekar bl a på MIDAS-studierna (om isradipin, se JAMA 1996; 276: 785-91). Om mina kritiker gjorde mer för att lösa problemen vore allt väl. •