

medlemsavgift utan istället selektivt stödja de WHO-program som man själv prioriterar. Sverige har en sympatisk tradition när det gäller avgifter till FN-organ: att betala och sedan lita på att organisationen själv använder pengarna på ett klokt sätt. Utan att följa USAs exempel fullt ut skulle vi nog kunna ta ett litet steg i den riktningen. Det vore fullt tänkbart att Sverige något mer egoistiskt kunde påverka så att en del av de 135 miljonerna användes för verksamheter som vi själva kunde ha nytta av.

Till exempel skulle det kunna finnas stora fördelar med att fler svenskar kommer in i internationella organ: det ökar vår kontaktyta mot organisationerna och vi tillförs kompetens när våra utskickade kommer hem igen. När det gäller WHO är det endast Sida som insett den möjligheten, medan den svenska hälso- och sjukvården lämnats utanför. Av samtliga svenskar som arbetar vid WHO i Genève för närvarande är jag den ende som inte kommit hit via Sida. Detta tyder också på oklarhet över vilken nytta svensk hälso- och sjukvård skulle kunna ha av WHO.

Samlad svensk linje

Sveriges position inför WHO-möten har hittills beretts i korta sammanträden av snarast informativ karaktär med en bred representation från Hälso-Sverige, där Sida haft en dominerande roll. Från och med i sommar sitter Socialstyrelsens generaldirektör i WHOs styrelse, och det finns tecken på att Socialstyrelsen tänker stärka samordningen av den svenska strategin.

Detta är lovligt, och ett första steg vore att Sveriges överläggningar med WHO fördes vid ett enda tillfälle, med samtliga svenska bidragsgivare närvarande. Detta vore ett enkelt sätt att understryka att det endast finns en svensk WHO-policy.

Självklart skall Sverige fortsätta att stödja WHOs arbete med att hjälpa människor i jordens fattiga länder. Från WHOs synpunkt finns dock ingen skillnad mellan de 100 miljonerna från Sida och de 35 från regeringen – de hamnar i samma påse. Med samordning av hela det svenska bidraget skulle det vara möjligt att uppnå mål som även gynnar de svenska folket.

Mycket av det WHO sysslar med har direkt betydelse för vår egen hälsa: blodtryck, diabetes, födoämnestillsatser, smittsamma sjukdomar. Svenskarna har rätt att undra om inte en del av de 135 miljonerna möjligen kunde göra större nytta för dem. •

Klopidogrel – en kliniskt värdefull trombocythämmare

I Läkartidningen 11/00 (sidorna 1294-6) argumenterar Kjell Asplund under rubriken »Klopidogrel – dyr trombocythämmare med liten marginalnytta» mot att läkarkåren, vid behandling av den kärlsjuka patienten, skall använda sig av den trombocytaggregationshämmare (klopidogrel) som är mest effektiv och som är bäst dokumenterad.

Utifrån min erfarenhet som kärllintresserad internmedicinare (angiolog) och koordinator för den svenska delen av CAPRIE-studien, vill jag påstå att Asplunds slutsatser inte är kliniskt relevanta för en stor del av de patienter som vi möter i vår kliniska vardag. Jag måste som kliniskt verksam läkare inför varje patient fråga mig vilken terapi som är den bästa för just denna patient utifrån rådande kunskapsläge.

Om jag hela tiden skall snegla åt landstingspolitikernas önskemål att läkemedlets kostnad alltid är viktigare än dess effekt är det risk att patienten kommer i kläm. En ledare i Landstingsvärlden (21/99) exemplifierar mitt påstående. Man skriver där bl a: »Kanske är Plavix inte sämre än Trombyl. Det är svårt att veta ännu. Att det inte tillför något nytt vet vi av protokollet. Den kostnadsdrivande effekten står dock utom all diskussion.» Visst, politikerna skall bestämma ramarna för sjukvårdens kostnader, men låt argumenten då vara politiska och inte förment medicinska.

Om CAPRIE-studien

Asplund och jag är båda överens om att CAPRIE är en synnerligen väl genomförd studie. I ett material på 19 000 patienter har man testat hypotesen att klopidogrel är en mera effektiv medicin än acetylsalicylsyra (ASA) vid behandling av patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom. Svaret är ett mycket enty-

Författare

FOLKE LINDGÄRDE

docent, angiologisektionen, kliniken för hjärtsjukdomar, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

”Hur gör jag? I första hand byter jag till klopidogrel eller låter patienten stå kvar på ASA, och ger klopidogrel till dem som jag bedömer som svårt multipelt kärlsjuka och som har en dålig prognos.”

digt: Ja! Klopidogrel är bättre än ASA för att undvika en ny kärlmanifestation.

Som mycket tydligt framgår av studiens design och hypotesprövning skall och kan inte CAPRIE-resultaten användas för subgruppsanalyser. I och med att Asplund gör det blir hans resonemang om hur man skall tolka och använda CAPRIE-studiens resultat i det kliniska handlandet därför ointressant, och dessutom vilseledande, om man inte vet om vilka förutsättningar som ligger till grund för studien.

Relativ riskreduktion

Ett av de mera intressanta resultaten i CAPRIE är att man uppnår en effektskillnad till klopidogrels fördel på 8,7 procent, vilket är helt i linje med resultatet från studierna av tiklopidin (ADP-receptorhämmare men med fler biverkningar än vad klopidogrel har) när detta läkemedel har testats mot placebo eller ASA. Utifrån Oxfordgruppens metaanalyser kan man anta att den relativa riskreduktionen av ASA i hela CAPRIE-materialet är 25 procent. Om man tar detta i beaktande inser man att rätt använt, dvs hos högriskindivider, är klopidogrel ett synnerligen värdefullt läkemedel.

Är patienten en högriskindivid?

Som kliniker är jag intresserad av att veta om min patient har trombocyter med kraftigt ökad aggregationsbenägenhet, och därmed är en högriskindivid för att få en ny infarkt i hjärna eller hjärta. Vi vet att så är fallet t ex med diabetiker som har ett lågt uppmätt ankelbrakialindex. Likaså vet vi att om en patient tidigare haft såväl en hjärt- som en hjärninfarkt löper han/hon en högre

ANNONS

ANNONS

risk att drabbas av en ny infarcering. Om klopidogrel är en mera effektiv hämmare av trombocyttaggregationen än ASA skall enligt alla regler effektskillnaden bli mera uttalad hos högriskpatienten.

Hur skall kliniker göra?

Hur skall man då som kliniker förhålla sig till sina kärlsjuka patienter när man fattar receptblocket? I gruppen med perifer ateroskleros i benen finns inga studier gjorda med ASA eller dipyridamol, än mindre i kombination. Den enda existerande prospektiva studien är den svenska tiklopidinstudien (mot placebo), som visar att totalmortaliteten reduceras i den aktivt behandlade gruppen »intention to treat analysis». Detta trots att många patienter inte kunde ta tiklopidin på grund av biverkningar.

Hos patienter med claudicatio intermittens ökar den årliga mortaliteten ju lägre ankelbrakialindex är. Om index t ex är under 0,5 är den årliga mortaliteten i hjärt-kärlsjukdom mellan 3 och 10 procent i olika studier. Kan vi vara överens om att en ansvarsfull kliniker beaktar denna information vid sitt terapival och överväger klopidogrel? I synnerhet om patienten också har haft en infarkt i hjärna eller hjärta.

Mät också ankeltrycket

Jag är överens med Asplund att ASA bör vara den trombocytthämmare som vi använder oss av när första kärلمانifestationen uppträder. Som angiolog skulle jag dock önska att man på alla patienter, även vid första hjärt- eller hjärninfarkten, också mäter ankeltrycket.

Den information som denna enkla mätning ger är minst lika värdefull som att mäta kolesterol eller armbloodtryck. Är ankeltrycket nedsatt hos dessa patienter kan man enligt ovan överväga att använda klopidogrel som förstahandspreparat.

Jag har svårt att förstå Asplunds förtydning i att använda dipyridamol. Förutom att vara en relativt svag trombocyttaggregationshämmare är medlet en vasodilator. Preparatet har testats i ett flertal studier vid olika former av koronarinsufficiens utan några som helst positiva resultat. Läkemedelsverket skriver i Information, 5:99: »Dipyridamol kan ge ökad risk för myokardischemi vid ischemisk hjärtsjukdom beroende på coronary steal syndrome till följd av adenosininducerad vasodilatation. Denna behandling utgör därför inte första- eller andrahandsalternativ vid antitrombocytbehandling vid ischemisk hjärtsjukdom.»

Asplund hänvisar till en kanadensisk utvärdering som förordar ASA som förstahandsmedel. Kanske borde han också ha citerat den inledande texten: »Dipyridamol; there is lack of sufficient evidence of clinical efficacy.» Asplunds rekommendation att ge ASA+dipyridamol efter hjärtinfarkt vilar inte på någon vetenskaplig grund och kan dessutom i vissa fall vara direkt olämplig.

Behandling av stroke och TIA

Jag förmodar att Asplund stöder sig på resultaten från ESPS-2 vad gäller behandlingen av stroke och transitoriska ischemiska attacker (TIA). Utrymmet tillåter inte att jag kommenterar tolk-

ningen av dessa resultat mer än att ge ytterligare ett citat från Läkemedelsverket: »Relativa riskreduktionen var likartad för ASA och dipyridamol enbart (13–15 procent), medan motsvarande värde för kombinationsbehandling var högre (22 procent).» I all korthet är detta en studie som är kantad av skandaler – bl a hade ett stort center uppfunnit sina patienter – och som först efter många turer blev accepterad i en tidskrift med föga status.

Åtgärder vid återinsjuknande?

Cirka 30 procent av våra patienter som står på ASA insjuknar i en ny infarkt i hjärta eller hjärna. Asplund berör inte med ett ord hur han handlägger dessa patienter. En holländsk prospektiv studie av strokepatienter visar att de som återinsjuknar är de patienter vars trombocyter inte var hämmade av 500 mg ASA när de skrevs ut från sjukhuset.

Hur gör jag? I första hand byter jag till klopidogrel eller låter patienten stå kvar på ASA, och ger klopidogrel till dem som jag bedömer som svårt multipelt kärlsjuka och som har en dålig prognos. Denna kombination finns bara dokumenterad i korttidsstudier vid PTCA och stentinfästning.

Jag kan naturligtvis inte rekommendera detta alternativ till allmänt bruk. Vi får invänta resultaten från pågående studier. Men jag är övertygad om att vi kommer att utnyttja de båda läkemedlens skilda effekter på trombocyttaggregationen – på samma sätt som vi använder oss av flera läkemedel med olika verknings sätt vid behandling av svår hypertoni.●

SBU-ordföranden som debattör i en annan hatt

En debattartikel får gärna tillspetsade formuleringar för att anpassas till dess huvudbudskap. Det gör ofta artikeln mer lockande och intressant, speciellt om man sympatiserar med författarens inställning till ämnet. Ibland präglas artikeln av

När en författare något oklart inför uttryck som »frågetecken kring effekten hos stora patientgrupper» börjar man som lärare på den sk Tällbergkursen i klinisk provningsmetodik i Läkemedelsverkets regi under 17 år att undra

ett genomgående inslag av att nu avslöja hur det verkligen förhåller sig. Detta förefaller vara incitamentet för SBU-ordföranden Kjell Asplunds inlägg med sina egna personliga åsikter om dokumentationen av klopidogrel [1].

vad som ligger bakom denna allvarliga anmärkning.

Den i artikeln åberopade studien [2] var dimensionerad för den samlade patientpopulationen, men saknade statistisk styrka för subgrupper av patienter.

Den avsåg att belägga en bättre klinisk effekt av klopidogrel gentemot ASA. Primär effektvariabel var den vanliga kombinationen hjärninfarkt, hjärtinfarkt eller vaskulär (ej enbart kardiovaskulär utan även cerebrovaskulär) död

Författare

ANDERS ROSÉN

professor, Stockholm. Bristol-Myers Squibb AB 1990–1994, Läkemedelsverket 1994–1996; konsult för universitet, Läkemedelsverket och industrin från 1996.

hos patienter, som var rekryterade från tre sjukdomskategorier: stroke, hjärtinfarkt och perifer kärlsjukdom.

Studien är den första inom antitrombocytbehandling där vid sidan om stroke- och hjärtinfarktpatienter en stor patientgrupp med perifer artärsjukdom ingår. Författarna argumenterar övertygande för en studie på denna sammansatta patientpopulation med en gemensam underliggande sjukdomsprocess vars kliniska händelser påverkas av antitrombocytbehandling.

Nu utfaller inte bara totalpopulationen utan även en subgrupp (perifera kärlsjukdomar) med statistiskt signifikant bättre effekt för klopidogrel än för ASA. För totalpopulationen ger resultatet den relativt blygsamma, men säkerställda relativa riskreduktionen på 8,7 procent (konfidensintervall 0,3–16,5), motsvarande en som väntat låg absolut riskreduktion jämfört med ASA. I Lancetartikeln uttrycker författarna det som att ASA hindrar 19 kliniska händelser mot 24 för klopidogrel hos 1 000 behandlade patienter under ett år.

Författarna uppmärksammar en lägre riskprofil än förväntat i sitt material, vilket leder till en kompletterande analys och diskussion i en senare artikel [3]. Den antyder att den absoluta riskminskningen för klopidogrel jämfört med ASA är större i klinisk praxis än i den ovan angivna studien.

Vinklingen av utfallet i absoluta tal synes med korrekta siffror speglas åt det negativa hållet i debattinlägget, och i mina exempel hämtade också från litteraturen åt det mer positiva hållet för preparatet, vilket belyser hur varierande korrekt information kan uttryckas. Men huvudorsaken till mitt inlägg gäller inte denna diskrepans.

Subgruppsanalyserna

I det aktuella debattinlägget framhålls att klopidogrels förbättrade effekt på den primära patientpopulationen är en »kanske formellt korrekt» väg att presentera studien, »men förledande». I stället fokuseras en stor del av debattartikeln på subgruppsanalyser av patientpopulationen med påpekanden om att man ej kunnat påvisa »gynnsamma» och »dokumenterade» effekter i stroke- och hjärtinfarktgrupperna, trots att förutsättningar härför saknades i den aktuella studien.

Det fanns en betydande överlappning av diagnoser mellan subgrupperna som möjliggjorde en tilläggsanalys, vilken ej kunde belägga någon avvikelse i behandlingseffekt mellan subgrupper-

”För att parafrasera författarens eget uttryck så har han säkert velat vara formellt korrekt i sina kommentarer, men formuleringarna har tyvärr blivit förledande. Det mest sansade avsnittet i den polemiska artikeln är faktarutan från SBUs sammanfattande bedömning av klopidogrel.”

na. Att antitrombocytbehandling överhuvudtaget skulle kunna verka selektivt på någon av de tre undergrupperna av patienter med gemensam sjukdomsprocess saknar dessutom stöd i litteraturen.

Orealistiskt om dokumentation

Det är därför svårt att förstå författarens uppmaning till läsarna att jämföra sina egna patienter med studiens undergrupper och deras utfall. Om författarens efterlysta konklusiva utfall inträffat för alla tre undergrupper i studien hade resultatet i detta material sett helt annorlunda ut och preparatet hade varit vida överlägset ASA. Det är ett mycket tufft och orealistiskt krav på dokumentation, som Läkemiddelsverket ej tillämpar.

Läkemiddelsverket och SBU har accepterat indikationen för ett preparat utifrån en allmänt omvitnad högklassig klinisk prövning så är det rimligt att SBUs ordförande ansluter sig till denna bedömning utan »frågetecken för stora patientpopulationer». Det bör även gäl-

la med vetskap om all den dokumentation som ASA har och som ju också motiverar förstahandsvalet av ASA.

Slutligen hade det i denna debattartikel varit önskvärt med en granskning av referee, och varför inte av SBU, så att det felaktiga budskapet på flera ställen att salicylika har antitrombotiska effekter hade blivit tillrättat. Det är som bekant acetylgruppen i ASA som besitter den trombocyt-hämmande effekten och alla salicylpreparat är i detta avseende verkningslösa.

Även författarens avvikelse från Läkemiddelsverkets uppfattning att dipyridamol ej utgör något första- eller andrahandsalternativ vid antitrombocytbehandling vid ischemisk hjärtsjukdom [4] hade då kunnat tillrättaläggas eller modifieras.

För att parafrasera författarens eget uttryck så har han säkert velat vara formellt korrekt i sina kommentarer, men formuleringarna har tyvärr blivit förledande. Det mest sansade avsnittet i den polemiska artikeln är faktarutan från SBUs sammanfattande bedömning av klopidogrel.

Referenser

1. Asplund K. Klopidogren – dyr trombocyt-hämmare med liten marginalnytta. Läkartidningen 2000; 97: 1294-6.
2. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). The Lancet 2000; 348: 1329-39.
3. Caro JJ, Migliaccio-Walle K for the Capra Study Group. Generalizing the results of clinical trials to actual practice: The example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. Am J Med 1999; 107: 568-72.
4. Information från Läkemiddelsverket 1999; 5: 27.

Kjell Asplund replikerar om klopidogrel:

Effektivt, dyrt, nu också farligt

Folke Lindgärde inleder sitt inlägg generöst. Han föreslår att vi förskrivare ska bortse från läkemedelskostnaderna och bara tala om effekterna. Anders Rosén nämner överhuvudtaget inte kostnaderna.

Det är uppenbart att vi lever i skilda sjukvårdsvärldar. Att med klopidogrel förebygga ett hjärt-kärlsjuknande

kostar, jämfört med ASA, en bra bit över en miljon kronor i högre läkemedelskostnader om man använder CAPRIE-studiens sifferunderlag [1]. I de delar av landet som flödar av mjölk

Författare

KJELL ASPLUND
professor, medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå. ▶

ANNONS

ANNONS

och honung går detta naturligtvis för sig. I det karga Västerbotten måste vi fråga oss: Kan denna dryga miljon användas lika bra eller bättre på annat sätt i vården?

Huvudinvändningen: de mycket höga kostnaderna

De mycket höga kostnaderna är min huvudinvändning mot klopidogrel. Vi är helt överens om att klopidogrel, liksom ASA, är en väl dokumenterad trombocythämmare som minskar risken för återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Riskreduktionen jämfört med ASA är dock liten i såväl relativa som absoluta termer.

En färsk Cochrane-sammanställning där båda tienopyridinpreparaten (tiklopidin och klopidogrel) analyserats när samma slutsats: dessa läkemedel är marginellt bättre än ASA, men de har en så ogynnsam kostnadseffektivitetsprofil att för närvarande »thienopyridines should not replace aspirin as the first choice antiplatelet agent for all high vascular risk patients». Däremot rekommenderas de till patienter som inte tål ASA [2].

Om subgruppsanalyserna

Såväl Folke Lindgärde som Anders Rosén invänder mot subgruppsanalyser. Visst bör dessa användas med stor utskiljning. Problemet är dock att CAPRIE-studiens företrädare glider så lätt mellan olika förhållningssätt till subgruppsanalyser. Å ena sidan: studien är utformad för att analysera hela gruppen patienter med hjärt-kärlsjukdom (de med hjärtinfarkt, TIA, stroke och perifer artärsjukdom sammantagna). Å andra sidan: man redovisar utförligt subgruppsanalyser bland huvudresultaten [3], och Folke Lindgärde pekar själv ut en subgrupp med särskilt stor riskreduktion, nämligen patienter som haft manifestationer från flera kärlgebit. I den muntliga marknadsföringen framhålls gärna hur särskilt verksamt preparatet är vid perifer artärsjukdom.

Faktum kvarstår

Även om man avstår från att snegla på de subgruppsanalyser som CAPRIE presenterar kvarstår faktum: Marginalnyttan gentemot ASA är liten – det krävdes över 19 000 patienter i studien för att med näppe påvisa en statistiskt säkerställd skillnad till klopidogrels fördel ($p=0,043$). Studien utökades från planerade 15 000 patienter eftersom – som Anders Rosén framhåller – färre än beräknat drabbades av hjärtinfarkt,

”Men det är också vanligt att man höjer ASA-dosen eller byter från den trombocythämmande principen till den antikoagulerande. Denna vilsenhet beror på att det saknas goda kliniska studier som vägleder oss. Folke, låt oss göra den angelägna studien tillsammans!”

stroke eller amputation. Detta gav samtidigt en oförutsedd möjlighet att nå statistisk signifikans för en relativ riskreduktion som var mindre (8,3 procent) än den lägsta som man ursprungligen hade utformat studien för att upptäcka (11,6 procent) [3].

Anders Rosén framhåller mycket riktigt att riskreduktionen i absoluta tal blir större om man behandlar patienter med större basal risk för insjuknande än vad patienterna i CAPRIE-studien hade. Problemet med de kanadensiska beräkningarna som han hänvisar till är att de bygger på en patientpopulation med helt annan fördelning mellan olika manifestationer av hjärt-kärlsjukdom än den i CAPRIE [4]. Om man tillåter sig att tillämpa den kanadensiska befolkningsbaserade diagnosfördelningen på CAPRIE-resultaten, så hade den statistiska signifikansen till klopidogrels fördel bortfallit.

Vägledande studier saknas!

Hur förfara när patienten trots lågdos-ASA får ett nytt kardiovaskulärt in-

sjuknande, frågar Folke Lindgärde. Som jag och en kollega tidigare redovisat i Läkartidningen [5] väljer många svenska läkare att, i likhet med Folke Lindgärde, gå över till en annan trombocythämmare. Men det är också vanligt att man höjer ASA-dosen eller byter från den trombocythämmande principen till den antikoagulerande. Denna vilsenhet beror på att det saknas goda kliniska studier som vägleder oss. Folke, låt oss göra den angelägna studien tillsammans!

På en punkt vill jag ge Lindgärde och Rosén rätt: det var i mitt inlägg onödigt att komplicera diskussionen kring klopidogrel genom blanda in trombocythämmaren dipyridamol. Dipyridamolstudiernas kvalitet när, som Anders Rosén påpekar, inte alls upp till CAPRIE-studiens. Hur resultaten skall tolkas och hur kostnadseffektiviteten blir för kombinationen ASA + dipyridamol är en annan diskussion, som kräver särskild plats (och stor sådan!).

Kommande studie om risker

I skrivande stund kommer ett löddrigt förhandsmeddelande från New England Journal of Medicine (<http://www.nejm.org/content/bennett/1.asp>) – den 15 juni kommer man att publicera en studie som beskriver samband mellan klopidogrel och trombotisk trombocytopen purpura. Inte bara kostnadseffektivitet utan också risk för allvarliga biverkningar måste nu vägas in när vi förskriver klopidogrel.

Referenser

1. SBU Alert. Trombocythämmande läkemedel - Klopidogrel (Plavix). Stockholm: SBU (Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering), 2000 (elektronisk databas tillgänglig via Internet, adress <http://alert.sbu.se/METODER.ASP>).
2. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
4. Caro JJ, Migliaccio-Walle K for the CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study Group. Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. Am J Med 1999; 107: 568-72.
5. Bystedt J, Asplund K. När salicylika inte hjälper. Praxis vid TIA-recidiv varierar på svenska sjukhus. Läkartidningen 1998; 95: 3972-4.