

Hans Liedholm, docent, överläkare ([hans.liedholm@smi.mas.lu.se](mailto:hans.liedholm@smi.mas.lu.se))

Agneta Björck Linné, med dr, apotekare; båda vid Universitetssjukhuset MAS, Malmö ([agneta.bjork-linne@smi.mas.lu.se](mailto:agneta.bjork-linne@smi.mas.lu.se))

## Att ranka läkemedels effekt – en »klassfråga«?

Det är svårt att bedöma om två behandlingar är likvärdiga

II Med vilken trovärdighet kan en expertgrupp i en läkemedelskommitté t ex föreslå att fluvastatin skall rekommenderas i stället för pravastatin vid lipidrubbnings, eller att bisoprolol skall rekommenderas i stället för metoprolol vid hjärtsvikt, utan att det finns en enda publicerad jämförande långtidsstudie med dessa läkemedel med kliniskt väsentliga effektvariabler som effektmått? Båda exemplen kan vara uttryck aningen för en brist på förståelse av evidensbaserad medicin (EBM) eller för en önskan att spara pengar åt landstingen genom rekommendationslistorna. Det är förstås underförstått att expertgruppen uppfattat att alternativen är utbytbara. De två alternativen i varje grupp befinner sig ju i samma »klass«?

Under de senaste åren har läkemedels utbytbarhet debatterats i några ledande medicinska tidskrifter [1-4]. Frågan har gällt förekomsten av »klasseffekt« när det gäller läkemedel. Kan man över huvud taget placera nya, likartade substanser i samma klass som äldre medel om de inte undersökts på likartat sätt i omfattande kliniska studier?

Hur mycket vi behöver ta strikt hänsyn till närvaro av eventuell klasseffekt är avhängigt av indikationerna och läkemedlens bevisade effekter. För symtombehandling – t ex behandling av smärta, klåda, hosta – är dokumentationskraven på en klasseffekt relativt sett mindre. Vid tung sjukdomsbehandling – t ex kliniska effekter på mortalitet, invaliditet, inläggningsfrekvens på sjukhus, operationsbehov, eller där den eftersträvade effekten (att förhindra kardiovaskulär död eller insjuknande) inte går att i realtid utvärdera hos den enskilde patienten – är dokumentationskravet mycket stort.

### Vad är läkemedelsklass?

Begreppet läkemedelsklass saknar en tydlig definition. När vi diskuterar vilka egenskaper ett nytt läkemedel har vill produktens förespråkare gärna förmedla hur speciellt eller unikt medlet är. Det sägs kanske rentav tillhöra »en ny klass« eller »en ny generation«. Om det redan finns, eller snart tillkommer, fler läkemedel som placeras i samma ATC-grupp (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) ökar benägenheten att föra samman substanserna till en klass.

Inom WHO, och därmed i många länder, används ATC-systemet för att klassificera läkemedel. Förkortningen står för att det är ett anatomiskt, terapeutiskt och kemiskt klassifika-

### SAMMANFATTAT

Var skeptisk mot försök att generalisera resultat inom samma läkemedelsgrupp. Begreppet »klass« är vagt definierat.

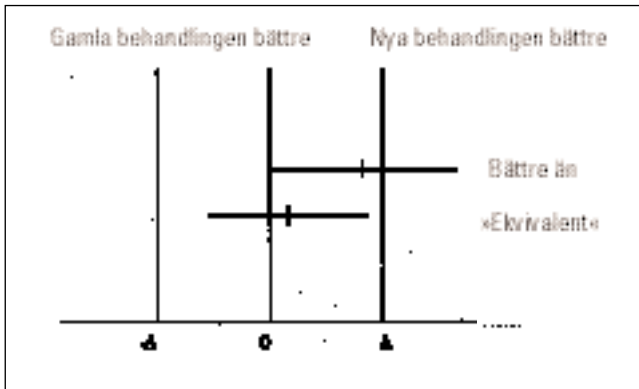
Om en studie inte visar någon skillnad mellan två terapier, bedöm om ekvivalens var det primära målet med studien eller om slutsatsen baseras på en efterkonstruktion som inte visat överlägsenhet för den nya åtgärden.

Om syftet med studien var att visa ekvivalens, bestäm om definitionen av ekvivalens eller den minsta, kliniskt värdefulla skillnaden var rimlig och om analysen stöder slutsatserna.

Om analysen av resultaten ger stöd för ekvivalens, bestäm om andra faktorer är tillräckligt övertygande för en rekommendation om användning av den nya behandlingen i stället för den traditionella skall kunna ges.

### Evidensbaserad medicin

tionssystem. Anatomi syftar på det anatomiska terapiområdet (t ex hjärta), terapi syftar på terapiområdet (t ex att sänka blodtryck), kemi syftar på kemisk gruppering (t ex tiazid). Om man betraktar uppställningen i ATC-registret i Fass över de nio kalciumantagonisterna (ATC-kod Co8) framgår att det finns skillnader mellan och inom substanserna i gruppen. I den största gruppen, dihydropyridinerna, tillkommer uppgifter om beredningsformer (tablett, filmdragerad tablett, depåtablett, depåkapsel och lösning till infusionskoncentrat), vilka åtföljs av variationer i farmakokinetiska egenskaper och effekt. ATC-systemet hjälper oss inte att klara ut problemet med klasseffekt så som en kliniker ser det. Hos FDA (Food



**Figur 1.** Schematisk bild av olika behandlingseffekter. De vertikala strecken ( $\Delta$ ) representerar gränser ovan och under en effekt (0) visad för ett jämförelsepreparat. Gränserna sätts utifrån någon rimlighetsnivå: vad som är kliniskt intressant att överträffa eller understiga. De horisontella strecken representerar konfidensintervall för en behandlingseffekt i förhållande till jämförelsebehandlingen. I det övre området överstiger effekten 0, medan effekten i det undre området ligger mellan de båda gränserna (fritt efter Hans Melander, Läkemedelsverket, Riksstämman 2000 och Massel [4]).

## II Fakta

### Checklista vid bedömning av undersökningar som hävdar »likhet«

- Var studien designad för att påvisa ekvivalens?
- Är jämförelseinterventionen effektiv? Medför den nya behandlingen någon fördel framför den gamla terapin?
- Beskrevs den minsta, kliniskt betydelsefulla skillnaden redan på planeringsstadiet av studien, före den primära analysen?
- Kan någon form av bias förklara resultatet av »icke-skillnad«?
- Redovisade man alla patienter som ingick i studien?
- Är det möjligt att grupperna skiljer sig mindre än den minsta betydelsefulla skillnaden?
- Gavs behandlingarna precis på samma sätt som vid den vanliga behandlingen av tillståndet?
- Är fördelarna med den »ekvivalenta« behandlingen värd den potentiella skadan och kostnaden?

and Drug Administration) kommer definitionen närmare: »All products within a class are assumed to be closely related in chemical structure, pharmacology, therapeutic activity, and adverse reactions« [1].

En läkemedelsklass kan bestå av en grupp av läkemedel som har likartad

- kemisk struktur (t ex dihydropyridinringen hos dihydropyridinkalciumantagonister),
- verkningsmekanism (kalciumantagonister blockerar spänningsberoende kalciumkanaler på cellmembran),
- farmakologisk effekt [2].

I det sista kriteriet bör både klinisk effekt och bieffekt ingå. Som vi skall se senare kan det vara svårt att hålla ihop klassen om inte kriterierna uppfylls.

### När kan vi räkna med att en klasseffekt föreligger?

Den absoluta behandlingseffekten varierar mellan patientgrupper då de studeras med olika slags terapi. Vid jämförelser av resultaten görs jämförelsen bäst mellan proportionella ef-

fekter, t ex relativ riskreduktion (RRR) eller oddskvot/oddsratio (OR). Om läkemedel med samma verkningsmekanism ger RRR eller OR av samma storleksordning och riktning kan de betraktas ha en klasseffekt. Så visade t ex en jämförelse av 32 studier av ACE-hämmare på 7 105 patienter med hjärtsvikt likartade effekter [5]. Effekten, mätt som total mortalitet, varierade en hel del, men konfidensintervallen för effekt för de olika ACE-hämmarna överlappade varandra och resultaten för de olika medlen var inte heterogena (pekade inte i olika riktningar). Det behöver knappast sägas att en kritisk punkt för en korrekt bedömning därvid är tillgång till all väsentlig dokumentation, även opublicerad sådan. För att ta reda på hur olika behandlingar förhåller sig till varandra behöver de undersökas i kontrollerade försök, dvs kliniska prövningar.

### Mål med kliniska prövningar

Avsikten med en klinisk prövning skall givetvis alltid definieras före studiestart. Man kan hävda att det finns tre typer av kliniska prövningar: att försöka visa överlägsenhet, att försöka visa ekvivalens eller att testa att ett medel inte är sämre än ett jämförelsepreparat. Mer om detta står att läsa i en översiktsartikel [4]. De statistiska underlagen för bedömningarna framgår av tillgängliga dokument hos EMEA, den europeiska registreringsmyndigheten [6, 7]. Dokumenten kan läsas på EMEAs webbplats <http://www.eudra.org/emea.html>.

**Överlägsenhet.** De flesta kliniska prövningar konstrueras för att påvisa överlägsenheten, »superiority study«, av en intervention (t ex ett läkemedel) över en annan, och dimensioneras för detta.

**Ekvivalens.** Mindre vanligt är att försöka visa att en liten skillnad är tillräckligt liten för att behandlingarna skall betraktas som utbytbara eller kliniskt ekvivalenta. En sådan studie brukar benämnas ekvivalensstudie, »equivalence study«. Studien behöver då ofta vara stor, eftersom det med bibehållen styrka statistiskt sett kräver fler patienter att påvisa en mindre skillnad. Om ekvivalens skall sägas råda måste i en ekvivalensstudie denna skillnad beskrivas, vara kliniskt realistisk och inte överskridas. En metodologisk lärorik artikel och medföljande kommentar till en ekvivalensstudie av HIV-läkemedel har publicerats i JAMA [8, 9].

**Ingen skillnad är inte detsamma som likhet!** Det är mycket viktigt att noggrant göra åtskillnad mellan en studie som avsett visa ekvivalens och en studie som avsett visa överlägsenhet men som inte lyckats göra det och till slut hävdar »likhet«. Efter ett sådant resultat försöker ibland författarna (och sponsorererna) hävda att behandlingarna är lika bra.

Ett färskt exempel är marknadsföringen av NORDIL-studien, som avsåg att visa överlägsenhet av diltiazembaserad terapi över traditionell terapi [10]. När detta inte blev fallet har man i stället hävdats att diltiazembaserad terapi av högt blodtryck är lika bra som behandling baserad på traditionell terapi. En liknande felaktig slutsats har dragits av resultatet av en nifedipinbaserad blodtrycksstudie, INSIGHT [11]. Studierna har kommenterats i Evidence Based Medicine [12].

**Icke sämre än.** I en tredje typ av studie (som anges öka i förekomst) försöker man fastställa t ex att ett läkemedel i varje fall inte är sämre än det man jämför med, »non-inferiority study«. Studier med denna frågeställning ställer mycket stora krav på design och tolkning och diskuteras inte ytterligare här. En schematisk bild över de två första typerna av studier visas i Figur 1.

### Vad krävs för att klasstillhörighet skall kunna hävdas?

För att bedöma evidensen i dokumentationen av läkemedelseffekter bör man använda olika kriterier, som kan anges gra-

**Tabell I.** Evidensnivåer för effekt. RCT= randomised controlled trial. Direkt jämförelse = jämförelse mellan två preparat i samma studie. Indirekt jämförelse = jämförelse mellan två preparat där dessa undersökts var för sig i olika studier.

Nivå	Jämförelse	Patienter	Effekter	Kommentarer
1	RCT direkt jämförelse	Identiska	Kliniskt viktiga	Kräver dolt randomiseringsschema, jfr [14], fullständig uppföljning, dubbelblindning och »vettig« effektvärdering
2	RCT direkt jämförelse	Identiska	Valida surrogatmått	Som nivå 1 plus validerat surrogatmått
2	Indirekt jämförelse med placebogrupp från olika RCT	Likartade eller olika beträffande sjukdomsgrad eller -risk	Kliniskt viktiga eller valida surrogatmått	Som nivå 1 plus angivande av eventuella skillnader i metodologisk kvalitet beträffande händelser, compliance och risk vid start
3	Subgruppsanalyser från indirekta jämförelser av olika RCT med placebogrupp	Likartade eller olika beträffande sjukdomsgrad eller -risk	Kliniskt viktiga eller valida surrogatmått	Som nivå 1 men risker med multipla jämförelser, post hoc »data dredging«, undergrupper med låg »power« och missklassifikationer till subgrupper
3	Indirekt jämförelse med placebogrupp; från olika RCT	Likartade eller olika beträffande sjukdomsgrad eller -risk	Ovaliderade surrogatmått	Surrogathändelser fångar kanske inte upp alla goda eller dåliga effekter av behandlingen
4	Indirekta jämförelser av icke randomiserade studier	Likartade eller olika beträffande sjukdomsgrad eller -risk	Kliniskt viktiga	Risker med »Confounding by indication«, »compliance« eller tid; okända eller omätta confounders, mättningsfel; data hämtade från begränsade databaser eller användning av kodningssystem olämpliga för forskning.

derade i olika nivåer (Tabell I). Uppgifterna i tabellen är en bearbetning av beskrivningar från [2] och [13].

På evidensnivå 1 finns de studier som undersöker kliniskt betydelsefulla händelser och som utgör primär effektvariabel. Här finns studier (randomiserade kontrollerade studier) som är »head-to-head«-jämförelser, dvs jämförelser av minst två läkemedel inom samma studie. Vilka speciella händelser som skall väljas beror på det tillstånd och den undersökningstid som undersöks. För statiner, som primärt används för att sänka lipidnivåer för att förhindra eller behandla aterosklerotiska sjukdomar, kan de kliniskt viktiga händelserna bestå av t ex total dödlighet oavsett orsak (»all-cause mortality«), hjärtinfarkt och slaganfall. Studier med lägre evidensnivå (nivå 2–4) har ofta många metodologiska problem, som gör att resultaten från sådana undersökningar är svaga.

Faktarutan ger en lista över punkter som är till hjälp då man skall bedöma en undersökning som hävdar »likhet« [4]. De två sista punkterna är värdefulla i praktisk klinik och bör stimulera till en konstruktiv diskussion kolleger emellan.

Effekten av den aktiva terapi man jämför med bör tidigare ha visats i (minst) en stor randomiserad kontrollerad studie med låg risk för typ I- och typ II-fel eller i en välunderbyggd metaanalys [15]. Om resultaten av den nya behandlingen inte visar på någon överlägsenhet bör åtminstone någon fördel visas beträffande minskad kostnad, kortare sjukhusvård, färre inläggningar på sjukhus, färre biverkningar, mindre besvär för patienterna, lättare hantering för sjuksköterskor etc för att göra den nya terapin intressant.

Bedömdes alla kliniskt viktiga händelser? Var storleksordningen av skillnaden ett rimligt mått på ekvivalens, och kunde detta mätas med god precision? Var inklusionskriterierna av patienterna tillräckligt väl beskrivna? Var randomiseringen invändningsfri? Var grupperna lika från start? Bibehölls maskeringen? Behandlades grupperna lika?

Det finns stor risk för att data påverkas när en studie sträcker sig över en lång tidsperiod. Samtiden inför successivt nya rutiner och behandlingar och en »kontaminering« av den nya terapin kan smyga sig in i kontrollgruppen. Risk finns också för annan påverkan när studier genomförs i flera länder med

skiftande rekryteringsgrad och med olika biologiskt utfall av det studerade tillståndet i olika miljöer.

Analyserades både efter principerna »intention to treat« och »on treatment«? Var uppföljningen fullständig? Var tidsramen för uppföljning tillräcklig för att dra slutsatsen att ekvivalens förelåg? Studier med stort bortfall – exempelvis studier av kroniskt obstruktiv lungsjukdom, alkoholism, demens, HIV-infektion – medför automatiskt att validiteten sjunker. Absolut ekvivalens kan aldrig bevisas, men det bästa man kan åstadkomma är att visa att det är osannolikt att den sanna skillnaden (inom 90 eller 95 procents säkerhet) är större än den minsta betydelsefulla skillnad man är intresserad av.

Gavs behandlingarna på samma sätt som vid vanlig behandling av tillståndet? Detta är en ofta förbisedd fråga. Grundar sig studieresultatet på en ovanligt låg eller ovanligt hög dos av läkemedlen? Användes den vanliga beredningsformen, eller var den kanske inte ens angiven? Användes hjälpmedel för administreringen som inte finns i vårt land, exempelvis tekniska hjälpmedel för inhalation? Kan resultaten överföras till den egna patientgruppen?

### Exemplet klopidogrel–ASA

Diskussioner kring terapier som är definierade som ekvivalenta förekommer knappast i praxis. Användningen av klopidogrel, som i praxis uppfattas vara likvärdigt ASA (men som vetenskapligt inte har den bakgrunden), är dock ett exempel på hur en debatt skulle kunna läggas upp. Om preparaten bedömdes ekvivalenta, hur mycket är man beredd att spendera? Enligt SBU Alerts bedömning över klopidogrel (<http://alert.sbu.se/index.asp?lang=SWE>) skulle en övergång från ASA (1998) ge en merkostnad på 6 000 kronor per patient och år. Om klopidogrel i stället användes vid 10 procent av alla behandlingsdagar med ASA skulle detta innebära att läkemedelskostnaderna i 1998 års siffror ökade med uppskattningsvis 250 miljoner kronor.

### Klasseffekter

*Blodtryckssänkande medel.* Frågan om klasseffekt kan uppfattas handla inte bara om substanser inom samma farmako-

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**Tabell II.** Frånvaro av bevis eller bristande bevis för effekt för bedömning av eventuell klasseffekt.

Läkemedelsgrupper	Användning	Referens	Klasseffekt?
ACE-hämmare	Tillägg vid hjärtsvikt	3	Evidens för effekt på »hard endpoints« föreligger ej för alla
All-antagonister	Blodtryckssänkning	42-44	Evidens för effekt på »hard endpoints« otillräcklig. Få jämförande studier
Atenolol Bucindolol	Tilläggsbehandling vid hjärtsvikt	34 35	Ej välundersökt Försök finna evidens misslyckad
Atenolol	Profylax efter hjärtinfarkt		Ej välundersökt
Peroral diabetesmedel	Diabetes		Evidens för effekt på »hard endpoints« föreligger inte för alla. Jämförelser ej välundersökta
Neuroleptika, atypiska neuroleptika	Schizofreni		Ännu få jämförande studier där effekt och bieffekter jämförts
NSAID – »oselektiva« COX-1 sparande	Smärta, inflammation		Ännu få jämförande studier där effekt och bieffekter jämförts
Kolinesterashämmare	Alzheimers sjukdom		Evidens för effekt på »hard endpoints« föreligger ej; inga jämförande studier
Bisfosfonater	Frakturförebyggande		Evidens för effekt på »hard endpoints« föreligger ej för alla. Jämförande studier saknas
Tiludronat, ibandronat		45, Ö Ljunggren, pers medd, 2001	Försök finna evidens misslyckad
Tiazider, betablockerare, kalciumantagonister ACE- hämmare, All-anta- gonister, alfablockerare m fl	Blodtryckssänkning. Skydd mot kardiovaskulära händelser	17-19, 23-26	Evidens för effekt på »hard endpoints« föreligger ej för alla. Brist på jämförande studier (evidensnivå 1)
Statiner	Kolesterolsänkning	2, 46-48	Evidens för effekt på »hard endpoints« föreligger ej för alla. Få jämförande studier
Simvastatin, fluvastatin	Kolesterolsänkning – förebygga stroke	49, 50	Olikheter i evidens
GP IIb-/IIIa-antagonister	Trombocythämning	51	Olikheter i evidens
Trombocythämmare, tiklopidin klopidogrel		52–55	Brist på jämförande studier. Varierande dokumentation

logiska grupp utan också om likartad terapieffekt hos olika grupper av läkemedel. Ett exempel på det senare är en ofta ställd fråga om olika blodtryckssänkande medels effekt: bäst eller lika bra? Om ett läkemedel sänker blodtrycket och har bevisat god effekt också på mortalitet och morbiditet kan man väl anta att andra substanser som också sänker blodtrycket delar dessa effekter? Vid närmare eftertanke är detta inte givet. En inblick i fysiologiska regleringar för normalt och förhöjt blodtryck bör få oss att tveka om huruvida resonemanget är korrekt [16].

Kritiska genomgångar av dokumentationen över blodtryckssänkande läkemedel har publicerats [17-19]. I välkända referensverk åtskiljer man inte läkemedel inom klasserna [20-22], med undantag för kortverkande mot långverkande

dihydropyridiner. Substanser inom samma grupp av äldre läkemedel, t ex diuretika, bedöms alla ha samma egenskaper och samma kliniska effekt. Detta är kanske korrekt, men i den grupp som innehåller flera substanser med kemiskt snarlik struktur har de kliniska långtidsresultaten och egenskaperna hos olika tiazider inte undersökts mot varandra »head to head« i randomiserade, kontrollerade studier. De undersökningar som skulle erfordras för detta kommer förstås inte att genomföras. Motsvarande gäller många andra medel.

Två omfattande metaanalyser av skillnader mellan olika antihypertensiva läkemedel publicerades samtidigt häromåret [23, 24]. Särskild uppmärksamhet ägnades dokumentationen av kalciumantagonister. I den ena analysen visades att kalciumantagonister gav sämre skydd mot infarkt, hjärtsvikt

**Tabell III.** Evidensnivåer för biverkningsdata (efter Bandolier [13]).

Nivå	Typ av studie	Fördelar	Kommentarer
1	RCT	Den enda design som tillåter upptäckt av biverkningar när biverkningen är liknande den som behandlingen skall försöka förhindra	Risk för alltför låg »power« för att upptäcka biverkningar såvida inte studien designats för att göra det
2	Kohort	Prospektiv datainsamling, definierad kohort	Är kritiskt beroende av noggrannhet i uppföljning, klassificering och mätningförfarande
3	Fall-kontroll	Billig, vanligen snabb att genomföra	Selektions- och minnesbias kan ge problem, temporala förhållanden är kanske inte tydliga
4	Fas IV	Kan upptäcka ovanliga och allvarliga händelser om den görs stor nog	Saknar kontroll eller har kontroll som inte är matchad. Är kritiskt beroende av noggrannhet i uppföljning, klassifikation och mätningar
5	Fallsérie	Billig, vanligen snabb att genomföra	Ofta små, selektionsbias kan utgöra problem, saknar kontrollgrupp
6	Fallrapport(er)	Billiga, vanligen snabba att genomföra	Ofta små, selektionsbias kan utgöra problem, saknar kontrollgrupp

**Tabell IV.** Godtyckligt valda exempel på skadliga effekter av substanser som i flera exempel lett till dödsfall och indragning från marknaden, oavsett om viss dokumentation redan förelegat över terapeutiska egenskaper som kunnat föra till inklusion i läkemedelsklasser. Uppmärksamhet på biverkningarna har lett till omvärdering av respektive klass.

Läkemedel eller läkemedelsklass	Användning	Referens	Kommentar
Doxazosin	Blodtryckssänkning	61	Hjärtsvikt
Pronetolol, Praktolol	Betablockering, blodtryckssänkning	36, 37	Misstänkt cancerogent, hud- och slemhinnebiverkningar
Kalciumantagonister, kortverkande DHP	Blodtryckssänkning	23, 24	Kardiovaskulära skador med kortverkande substanser, särskilt nifedipin
Mibefradil	Hjärtsvikt	62, 63	Allvarliga läkemedelsinteraktioner
Cerivastatin	Kolesterolsänkning	56, 57	Muskelpåverkan, njurskada
Benoxaprofen, indometacin (osmos) isoxicam, oxyfenbutazon, fenylobutazon	Smärtstillning	64, 65	Blödningar och perforationer i mag-tarmkanalen, blod- och njurpåverkan m m
Trova-, tema-, grepa-, spar, lome-, tosu-, moxi-, clina-, pefloxacin; fleroxacin, enoxacin	Infektionsbehandling	66	Påverkan på lever, hud, blod, CNS, njurar, hjärta, blodglukos
Zimelidin, grad av selektivitet av senare SSRI	Depressionsbehandling	67-70	Guillain-Barrés syndrom, blödningsbenägenhet vid ökad selektivitet
Remoxiprid, clozapin, ziprasidon	Schizofrenibehandling	71-75	Neutropeni, QT-förlängning, hjärtarytmi
Troglitazon	Blodsockersänkning	76, 77	Leverpåverkan
Terfenadin, ketokonazol, astemizol	Allergibehandling	78-80	QT-syndrom, hjärtarytmi
Takrin	Alzheimerbehandling	81	Leverpåverkan
Tiklid, Klopido-grel	Trombocythämning	82, 83	Neutropeni, trombotisk trombocytopen purpura
COX-I-sparande, NSAID, Rofecoxib	Smärta, inflammation	60	Ökade kardiovaskulära biverkningar vid samtidig minskning av slemhinneskador i mag-tarmkanalen
Aptitnedsättande medel, Fenfluramin, Dexfenfluramin	Överviktsbehandling	84, 85	Hjärtklaffspåverkan

och större kardiovaskulära händelser («number needed to harm», NNH, 110, 152 respektive 90). Däremot var siffrorna för total dödlighet eller insjuknande i slaganfall inte åtskilda. I den andra analysen bedömdes resultatet avseende insjuknandet i koronarsjukdom som marginellt sämre, medan siffrorna för insjuknande i slaganfall var signifikant bättre för kalciumantagonister än för diuretika och betablockerare («number needed to treat», NNT 172).

Kommentatorn i Evidence Based Medicine gav inte de två metaanalyserna högsta betyg, på grund av framför allt brist på data [25]. Kommentatorn var dessutom missnöjd med att olika substanser inom en grupp sammanförts till samma klass. Båda metaanalyserna ansågs dock viktiga, och klart var att vissa diuretika, betablockerare, ACE-hämmare och kalciumantagonister visat positiva effekter beträffande morbiditet och mortalitet för vissa personer med högt blodtryck. Problemet kvarstår att identifiera de individrelaterade egenskaperna. Debatten fortsätter; förra året kom ytterligare en meta-analys – med en annan tolkning [26].

**Betablockerare.** Man anser att det finns endast två bedömbara randomiserade studier av betablockerare vid hypertoni som jämfört effekten mot placebo och visat på skyddande effekter beträffande hjärt-kärlskador [18]. Andra studier, som ofta anförs som evidens för effektivitet av betablockerare utöver ti-azider, är inte användbara, då respektive behandlingsgrupp i så stor utsträckning fått tillägg av annan terapi [27, 28]. Så långt finns det alltså alltför få studier för att svara på frågan om klasseffekt.

Kan man inte jämföra effekter av betablockerare som givits efter hjärtinfarkt där många patienter ändå samtidigt haft indikationen hypertoni [18, 29]? I placebokontrollerade studier med en duration på mer än tre månader och mortalitet som slutmätning har resultaten skiftat. Signifikant bättre resultat har visats för de icke-selektiva preparaten propranolol och timolol, inga för selektiva preparat och endast för acebutolol bland preparat som är partiella agonister (med sk egenstimulerande effekt, ISA) [18]. Vid en genomgång av alla kontrollerade långtidsstudier (omfattande mer än sex månader) fanns stark evidens för effekt på mortalitet och morbiditet för propranolol, timolol och metoprolol [29]. Orsaken till skillnaderna mellan olika preparat är svår att tolka, då befintliga betablockerare har egenskaper som ger stor variation [30]. Beta-2-blockad, lipidlöslighet, längden på betablockeringen över dygnet, patienturval mm kan var för sig ha bidragit.

Ett exempel på den komplexa bilden är en studie av d-isomeren av sotalol. Den saknar visserligen de betablockerande egenskaper som racematet sotalol (dl-sotalol) har, men är verksam som kaliumkanalblockerare. I en studie av hjärtsvikt efter hjärtinfarkt fann man en ökad mortalitet (vanligen hjärtarytmi), vilket ledde till att studien stoppades [31].

Möjligheten att det skulle finnas ett slags klasseffekt hos betablockerare har ändå hävdats. I en epidemiologisk studie jämfördes kliniska data från patienter som skrivits ut efter en hjärtinfarkt och ordinerats atenolol, metoprolol eller propranolol med data från obehandlade kontroller [32]. Tydliga fördelar fanns av behandling med betablockerare, men då tvåårs-mortaliteten var ganska lika i de tre behandlade grupperna ansåg man att det kunde tyda på att valet av preparat inte spelat någon större roll, varför man drog slutsatsen att det fanns en klasseffekt. Den naturliga invändningen mot denna slutsats är förstås att det inte var en randomiserad studie.

Vårt behov av att uppfatta sammanhang som inte undersöks påverkas ibland av nya data. Det fanns positiv dokumentation över effekt av betablockerare vid hjärtsvikt för minst sju olika betablockerare [33]. Senare studier av karvedilol, bisoprolol och metoprolol har påvisat evidens för effekt

mot död och försämring vid administrering till patienter med systolisk hjärtsvikt. Samtidigt med en positiv studie över karvedilol vid svår hjärtsvikt kom en studie av bucindolol, som inte kunde påvisa någon positiv effekt [34, 35]. Frågan om klasseffekt komplicerades.

Då och då upptäckts preparatspecifika biverkningar som förändrar uppfattningen om klasseffekt. En av de första betablockerarna, pronetalol, försvann från marknaden på grund av en risk för att den skulle kunna vara kancerogen [36]. Pronetalol ersattes sedan av propranolol. En tidig, beta-1-selektiv betablockerare från samma tillverkare var praktolol. Efter cirka fyra år på marknaden och en miljon patientår upptäcktes ett speciellt biverkningssyndrom, ett sk okulomukokutant syndrom, som kunde bestå av psoriasisliknande utslag i handflator och på fotsulor, keratoconjunctivitis sicca, serös otit, med dövhet, skleroserande peritonit, pleurit och perikardit [37]. Upptäckten fick stor inverkan på det fortsatta kliniska och prövningsmässiga arbetet.

**ACE-hämmare.** Det finns inga studier av ACE-hämmare som visar mortalitetsminskning hos patienter med okomplicerad hypertoni [3]. Därför kan de inte anses jämbördiga med t ex ti-azider. Vid hjärtsvikt efter hjärtinfarkt är bristen på dokumentation inte föraktlig från klassynpunkt, och endast de substanser som visat effekt på mortalitet och morbiditet kan rekommenderas [3]. På andra variabler – som effekt på njurfunktion hos diabetiker och hos patienter med annan njursjukdom – har kontrollerade studier visat gynnsamma effekter. Hela gruppen ACE-hämmare har dock inte denna dokumentation.

Ett annat exempel där jämförande studier av andra ACE-hämmare saknas är den sk HOPE-studien, där behandling med ramipril jämfördes med placebo och visat positiva effekter hos patienter med olika typer av risk för kardiovaskulär sjukdom [38]. Kommentatorn i ledartikeln ansåg inte att effekten var bedömbart som en klasseffekt, och kravet på jämförande studier var stort [39]. Inte oväntat hävdades snart ändå motsatsen [40]. Med tanke på kända skillnader mellan substanserna i gruppen är det lätt att förstå att problemet inte är löst [3, 41]. I Tabell II illustreras frånvaron av bevis eller bristande bevis för effekt.

### Biverkningar och indragningar

En viktig fråga när det gäller klasseffekt är således effektmässiga likheter. En annan fråga rör biverkningar. Även om inte regelrätta undersökningar finns som underlag accepteras »likhet« snabbt i den kliniska vardagen, lika snabbt kan preparatspecifika skillnader uppvärderas i marknadsföringen. Information om biverkningar spräcker mönstret, särskilt om substanser då och då måste dras in. Vid närmare analys framkommer kanske att även andra substanser i gruppen har sådana biverkningar. Vid diskussionerna förra året om dödliga muskel- och njurbiverkningar av cerivastatin framkom t ex att alla statiner – om än i mindre omfattning och kanske under andra förhållanden – hade rapporterats ha sådana biverkningar [56, 57].

Biverkningar av läkemedel kommer förr eller senare att påverka balansen. En oriktig redovisning rubbar grunden för rättvisa jämförelser. I en systematisk genomgång av biverkningar i 192 randomiserade kontrollerade studier fann man att det förelåg en besvärande underrapportering [58]. Bara i knappt hälften av studierna hade man rapporterat de specifika skälen till att behandlingen avbrutits på grund av biverkningar. Sena exempel på oriktig redovisning av effekter och biverkningar som påverkar helhetsbilden är diskussionen på FDA om de COX-1-sparande medlen celecoxib och rofecoxib [59, 60].

Det är lämpligt att försöka bedöma biverkningsproblem i



**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

förhållande till evidensnivån. Förenklat illustreras detta i Tabell III. Exempel på substanser som mer eller mindre oväntat förknippats med biverkningar ges i Tabell IV.

## Konsekvenser och oväntade resultat

Ett välment byte från simvastatin till fluvastatin gjordes på Nya Zeeland eftersom de båda substanserna ansågs likvärdiga [86]. Vid kontroll av effekten fann man överraskande att lipidnivåerna hade stigit, liksom antalet vaskulära händelser.

Ett annat oväntat resultat belystes i en kanadensisk observationell studie. ACE-hämmarna kaptopril, enalapril och lisinopril hade fått ett »referenspris« för att de bedömts likvärdiga. De patienter som initialt fått dessa läkemedel jämfördes. Efter fyra års uppföljning visade det sig att patienter som behandlats med kaptopril använde mera sjukvårdsresurser än de andra, en oväntad effekt av behandlingen [87].

En faktor som kan förändra omdömet om eventuell klasseffekt är då något annat än själva läkemedlet påverkar resultatet i en studie. I en kontrollerad studie över förmågan hos en äldre befolkning att lära sig använda det ordinarie hjälpmedlet för inhalation av influensaläkemedlet zanamivir befinns detta vara både krångligt att hantera och att memorera [88].

## Diskussion

Omfattande diskussioner förs avseende kostnadsmässigt viktiga terapiområden som diabetes, ulkus och refluxesofagit, »hormone replacement therapy« (HRT), demens, osteoporos, schizofreni, trombocythämning, smärta och inflammation. Argument hämtas från kliniska prövningar, tematiska framställningar, specialister inom områdena, riktlinjer, marknadsföring av läkemedelsindustrin och deras budbärare inom den medicinska professionen. Det finns många uppfattningar om likheter och olikheter.

Vid vår genomgång kan vi se att frågan om läkemedelsklasser och klasseffekter mycket handlar om brist på evidens. Det är svårt att bedöma om två behandlingar är lika, en förutsättning för klasseffekt. Bristen på bra studier som ger vägledning är också mycket stor.

Frågan handlar även om biverkningar. Det finns många exempel på biverkningar som gjort att studier avbrutits och att läkemedel dragits bort från marknaden. En besvärande underrapportering av biverkningar i kontrollerade studier tycks ske. Sådana systemfel måste snabbt repareras för att skapa balans i våra bedömningar.

Frågan handlar slutligen om den hastighet med vilken den medicinska professionen – rätt eller fel – tar sig an nya behandlingsmetoder, t ex nya trombocyttaggregationshämmare, demensläkemedel och s k COX 1-sparande NSAID-preparat. Enskild läkares förskrivning av läkemedel kan bara bli evidensbaserad om denne kontinuerligt blir uppdaterad beträffande de senaste studierna, t ex genom sjukvårdsbaserade, producentbundna aktiviteter [89]. Läkarkåren bör i högre grad efterfråga sådana.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Furberg CD, Herrington DH, Psaty B. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
- McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. User's guides to the medical literature. XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999;282:1371-7.
- Furberg CD, Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1456-60.
- Massel D. Similar, the same or just not different: a guide for deciding whether treatments are clinically equivalent. *Can J Cardiol* 1999;15:556-62.
- Mulrow C. Evidence based medicine 2001;6 Jan-Feb:10-1.
- Bandolier – Class and equivalence. *Bandolier* 2002;95-3. Tillgänglig på: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band95/b95-3.html>
- Wright JM. Choosing a first line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 2:  $\beta$ -blockers. *CMAJ* 2000;163:188-92.
- Wright JM. Choosing a first line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 3: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *CMAJ* 2000;163:293-6.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-54.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000;356:1955-64.
- Ioannidis J, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials. An evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437-43.
- Goldkind L, Witter J, Hong L. Statistical reviewer briefing document for advisory committee. Tillgängligt på: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_04\\_stats.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.doc).
- FDA advisory committee briefing document. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_03\\_med.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.doc).
- Rubinstein E. History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 3:3-8.
- van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323:655-8.
- Meadows M. Serious liver injury. Leading reason for drug removals, restrictions. *FDA Consumer* 2001;35:8-9.
- Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *Lancet* 1998;352:1830-1.
- Bourgault C, Elstein E, Le Lorier J, Suissa S. Reference-based pricing of prescription drugs: exploring the equivalence of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *CMAJ* 1999;161:255-60.
- Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322:577-9.
- Drummond G. Are drugs interchangeable [letter]? *Lancet* 2000; 355:316.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

## SUMMARY

Ranking the efficacy of drugs – a question of »class«? It is difficult to determine if drugs within a class are interchangeable

Hans Liedholm, Agneta Björck Linné  
*Läkartidningen* 2002;99:3492-3502

Criteria for equivalence are essential when classifying drugs. Results from clinical trials remain the most practical way of defining »class«. Class effect cannot be assumed, it must be proven, and one should not attempt to generalize results from one drug to another drug in the same class.

Correspondence: Hans Liedholm, Dept of Clinical Pharmacology, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden ([hans.liedholm@smi.mas.lu.se](mailto:hans.liedholm@smi.mas.lu.se))