

»Blodtrycksmaffians« agerande har kostat skattebetalarna miljarder

1990-talets icke evidensbaserade förskrivning av antihypertonimedel har avslöjats av ALLHAT-studien. För oss som länge kritiserat kalciumblockerare och ACE-hämmare som förstahandsmedel är dock skadeglädjen övergående. Viktigare är att de utpekade ännu inte svarat på kritiken. Det finns ett stort antal frågor som väntar på svar.

BENGT JÄRHULT
distriktsläkare, Ryd och Öxnehaga,
Primärvårdens FOU-enhet, Jönköping
bengt_jarhult@hotmail.com

SVEN-OLOV LINDAHL
distrikts- och informationsläkare, Eksjö

■ ALLHAT har givit läkare [1-3] och allmänhet insikt: »Världens största undersökning av medicin mot högt blodtryck visade att de äldsta och billigaste preparaten från 1950-talet är bäst. Ett bakslag för modern läkemedelsforskning och ett stort slöseri med skattepengar» [4]. För oss som länge kritiserat kalciumblockerare och ACE-hämmare som s k förstahandsmedel och som påtalat läkemedelsbolagens manipulativa information [5] är dock skadeglädjen övergående.

Signifikativt har de i Läkartidningen [2] utpekade inte svarat på kritiken, bl a Läkemedsverket och – man kan knappast kalla Werkös med fleras beskrivning något annat – industriintressenas akademiska svans i en vid krets kring Svenska Hypertonisällskapet.

Kostat miljarder

»Blodtrycksmaffians« agerande det senaste decenniet torde ha kostat patienter och staten minst 1–2 miljarder. Har inte samhällets representanter, politikerna, något att säga om miljardrullningen? Svenska skattebetalare finansierar ju indirekt läkemedelsbolagens propagandaapparat. Läkare bekänner sig till vetenskap och evidensbaserad läkemedelsförskrivning men gick ju på bolagens marknadsföring. Vad säger detta om läkares vidareutbildning och om orsakerna till dagens okontrollerade kostnadsökning för läkemedel?

Kollegers naivitet är slående. Det finns en fundamental brist på insikt i vilket kraftfält läkare verkar. Evidensbaserad läkemedelsförskrivning måste börja med att:

- Inse läkemedelsindustrins roll – att vinstmaximera för aktieägarna.
- Inse sjukvårdens roll – att vinst-

maximera för befolkningen i allmänhet och för patienterna i synnerhet. Då måste hela kedjan beaktas – från patientens oro till nyttjandet av behandlingen – inte bara en liten del i händelseförloppet som kallas farmakoterapi. Är diagnosen fel eller patienten ointresserad av behandlingen så är alla utgifter bortkastade.

- Inse specialistsällskapets roll – att främja specialiteten får aldrig gå före patienternas intressen.

- Inse förskrivarens roll – att huvuddelen av läkemedelsinformation = reklam.

I ALLHAT avbröts tidigt behandlingsarmen med alfablockeraren doxazosin (Alfadil), då hjärtsvikt och övriga kardiovaskulära händelser hade en högre förekomst än hos randomiserade patienter till tiazid [6]. Pfizer skriver på Internet-Fass: »Inga studier som undersöker effekten på mortalitet och morbiditet har ännu avslutats«. Om inte Pfizer kan hålla reda på världens största blodtrycksstudie så kan väl Läkemedsverket ta företaget i örat och kräva korrekta texter. De ligger till grund för praktikers förskrivning.

Pfizer tycker dock i Fass att Alfadil kan användas i monoterapi och anger på Internet-Fass: »Konventionella tablettor av Alfadil har visats vara fria från negativa effekter på lipid- och glukosmetabolism och är lämpliga för användning på patienter med diabetes eller benign prostatahyperplasi«. Få allmänläkare har märkt att blodtrycksexperten och Läkemedsverket på något mer kraftfullt sätt försökt balansera Pfizers myckna reklam för Peripress och efterföljaren Alfadil; gjort skillnad på surrogatvariabler [7] och vad ett läkemedel till slut åstadkommer vad gäller sjuklighet och dödlighet.

Godartad prostataförstoring

Alfablockerarna har fått en renässans som medel mot benign prostatahyperplasi (BPH). Medlen är dyra och har medioker effekt. Men i Sverige såldes alfablockerare år 2002 för 117 miljoner kr.

Det relativa behovet av dessa medel visas av variationen i försäljningen. I Jönköpings län var DDD/1 000 invånare åldersstandardiserat av Alfadil (Co2CA) 0,14 i lågförskrivningskommunen Habo mot 2,24 i högförskrivningskommunen.

Ser man på andra alfablockerare med specifik indikation BPH (Go4CA) varierar konsumtionen i olika kommuner åldersstandardiserat med en faktor 2,2! Uppenbart löses mäns urineringsproblem på högst olika sätt till högst olika kostnad! Är förklaringen till de stora kommunvisa skillnaderna läkemedelsrepresentanternas framfart lokalt? Män får Alfadil två gånger så ofta som kvinnor, sannolikt ett uttryck för läkares omsorg om hypertoniernas prostata. Vilken omsorg som gör att enstaka kvinnor enligt statistiken får Alfadil BPH är svårare att förstå.

I den frekventa BPH-reklamen har vi aldrig upplysts om den dåliga kostnadseffektiviteten. Företagen har heller inte gjort oss uppmärksamma på att medlen kanske inte är så bra för hjärtpatienter. Endast »akut hjärtsjukdom« anges i Fass under »Försiktighet« för Alfadil. För övriga medel sägs ingenting. Fassredaktionen slarvar. Terazosin finns inte med i ATC-registret 2002 under antihypertensiva medel trots att både Sinalfa och Hytrinex står med indikationen hypertoni.

Frågor

Vi vill att Läkemedsverket och andra berörda svarar på följande:

1. Varför har verket under ett årtionde hållit fast vid missbedömningen av ACE-hämmare och kalciumantagonister i förhållande till diuretika?
2. Vad är att säga till dem som ser Läkemedsverkets politik spegla förhållandet att man nästan helt finansieras av läkemedelsbolagen?
3. Läkemedsförmånsnämndens uppgift är att med förmånen som vapen göra värderingen av patientnyttan. Om subventioneringen minskar kommer förskrivningen att rasa. Vi väntar på ett beslut om hypertoni behandling i perspektivet av ALLHAT. Kommer nya ACE-hämmare och andra medel mot hypertoni att släppas in på marknaden med rabatt utifrån studier på surrogatvariabler?
4. Läkemedsverket torde länge ha känt till att ALLHAT lade ner doxazosinarmen på grund av ökad sjuklig-

het hos Alfadilbehandlade. Varför har inte verket kraftfullt informerat oss läkare om detta?

5. Hur var riskbedömningen när alfablockerarna (inklusive de nya slow-release-beredningarna) registrerades för BPH? Begärde verket i morbiditets- och mortalitetsdata för medlen? Kan idag behandling av godartade urineringsproblem ge ökad sjuklighet, i värsta fall dödlighet?
6. Under dosering för Alfadil BPH skrivs i Fass 2002: »Patienter med både hypertension och benign prostatahyperplasi kan behandlas effektivt med doxazosin i monoterapi«. Vad lägger verket in i ordet »effektivt«? Avses surrogatvariabler? Har Läke-medelsverket specifikt tagit ställning till indikationen BPH och samtidig hypertoni?
7. Varför accepterar Landstingsförbundet läkemedelsreklam = konsulenter till enskilda förskrivare under arbets-

tid? 1990-talets icke evidensbaserade förskrivning av hypertonimedel, avslöjad med ALLHAT, visar att detta system bidragit till miljardförluster för landstingen.

8. Den mångåriga felaktiga förskrivningen av hypertonimedel illustrerar behovet av att ha en patientbaserad läkemedelsstatistik. Långt före ALLHAT kunde då sjuklighetsdata kopplade till förskrivningen kanske ha fångats upp. Läkarförbundet motsätter sig registren med hänvisning till sekretessynpunkter. Förbundet hamnar i bakvattnet och kommer först för sent inse att det motarbetat patientintresset.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Nilsson P. ALLHAT – världens största behandlingsstudie för hypertoni. Stärker tia-

ziddiuretikas betydelse hos patienter över 55 år. *Läkartidningen* 2003;100:400-7.

2. Hernborg A, Håkansson J, Werkö L, Berglund G. Tiaziderna återupprättade – dags att ändra förskrivningsmönster. *Läkartidningen* 2003;100:408-12.
3. Lindblad U, Melander A. Huvudbudskap från ALLHAT: Tiaziddiuretika medicinskt och ekonomiskt överlägsna. *Läkartidningen* 2003;100:413-4.
4. Atterstam I. Högt blodtryck lönande affär. *Svenska Dagbladet* 9 mars 2003.
5. Järhult B. Läkemedelsinformation – synpunkter från läkarna. *Läkemedel på gott och ont. Läkardagarna i Örebro 1998. Svensk Medicin. Nr 61. Svenska Läkaresällskapet och Spri. Stockholm: Spri förlag; 1998.*
6. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.
7. Furberg K. Surrogatmått – en ersättning för det man egentligen vill mäta. Lättmätta men irrelevanta? *Läkartidningen* 2002;99:1672-5.

Läkemedelsverket:

Läs rekommendationerna!

II Som vanligt slår Järhult och medarbetare åt alla håll: läkemedelsindustrin, modern blodtrycksforskning, Svenska hypertoni-sällskapet (industriintressenas akademiska svans), Läke-medelsverket, blodtrycksmaffian, kolleger (vilkas naivitet är slående), Fassredaktionen, Landstingsförbundet och Läkarförbundet.

Jag vill, som ansvarig för Läke-medelsverkets medicinska information, besvara Järhults och Lindahls delvis svår-tolkade frågor.

Fråga 1

Läkemedelsverket har svårt att se vilken missbedömning som har gjorts med tanke på vad som rekommenderats i de workshops som avhölls förra seklet. I workshoprekommendationen om individualiserad hypertoni-behandling, publicerad 1990, framförde de nationella experterna följande med kursiv text (fetstil inlagd av mig):

»... ändras gruppen förstahandsmedel till att omfatta följande läkemedelsgrupper; diuretika, betablockerare, kalciumantagonister och ACE-hämmare. Med tanke på att de två senare läkemedelsgrupperna dock är sämre dokumenterade avseende profylaktisk effekt och dessutom är betydligt dyrare än de förra, föredras i det enskilda fallet diuretika och betablockerare om särskilda medicinska skäl ej talar för kalciumantagonister eller ACE-hämmare.«

Kalciumantagonister framfördes som lämpliga förstahandsval hos exempelvis patienter med obstruktiv lungsjukdom, och ACE-hämmare vid samtidig diabetes mellitus. Dessa råd torde fortfarande vara relevanta. Vad angår alfablockerare, som förefaller vara en särskild nagel i ögat på Järhult, angavs att de är att se som tredje- eller fjärdehandsalternativ.

I workshoprekommendationen om behandling av hypertoni hos äldre (1993) angavs i en särskild färgmarkerad textruta: »I första hand rekommenderas tiaziddiuretika i kombination med kaliumsparande diuretika och/eller betablockerare vid behandling av äldre hypertoni.«

Fråga 2

Frågan går inte att besvara eftersom det inte framgår vilken politik Järhult och Lindahl avser.

Fråga 4

Läkemedelsverket informerar om en mängd biverkningar, framför allt om sådana som inte kommer till allmän kännedom genom publicering i medicinska tidskrifter. Tyvärr har inte Läke-medelsverket resurser att informera om alla negativa eller positiva nyheter, vilka presenteras i allmänt tillgängliga informationskällor, såsom JAMA, *New England Journal of Medicine*, *British Medical Journal* och *Lancet*.

Konsekvensen av ALLHAT-studien var dock att i produktresumén för doxazosin har det införts uppmaning till försiktighet vid behandling med läkemedlet av män med godartad prostataförstoring (BPH) och hjärtsvikt.

Fråga 5 och 6

Doxazosin har visad effekt vid BPH och vid hypertoni på blodtrycket, vilket Järhult och Lindahl torde känna till. Specifika studier på hypertoni med BPH har inte gjorts, men det finns knappast skäl att anta att en alfablockerare skulle sakna effekt vid den samsjukligheten.

Tyvär måste många läkemedel godkännas på surrogat-effektmått. Om inte, skulle vi ha haft diuretika eller betablockerare godkända för behandling av hypertoni betydligt senare än som var fallet.

Varken prekliniska data eller en omfattande säkerhetsdatabas ger stöd för ökad sjuklighet vid BPH-behandling med doxazosin.

Vad beträffar frågan om morbiditets- och mortalitetsdata hänvisas Järhult och Lindahl till <http://www.emea.eu.int> för att de ska få kunskap om de omfattande riktlinjer avseende kraven på dokumentation för godkännande av läkemedel som gäller.

Björn Beermann
professor,
Läkemedelsverket

Samarbete med industrin önskvärt och nödvändigt – med bevarad integritet

II I debatten om tolkning av resultaten från ALLHAT-studien har nyligen Svenska Hypertonisällskapets roll diskuterats i medierna. Det har framhållits att många blodtrycksexperten varit nära lierade med läkemedelsindustrin och att dessa relationer skulle ha medverkat till att läkarkåren styrts över från väldokumenterad och billig behandling till sämre dokumenterad och dyrare terapi [1, 2].

Av denna anledning vill vi ge vår syn på Svenska Hypertonisällskapets roll under tidigare år, idag och i framtiden.

Sällskapets uppgifter

Svenska Hypertonisällskapet bildades ursprungligen som Svensk förening mot högt blodtryck 1981. En av initiativtagarna och föreningens förste ordförande var Lennart Hansson (1940–2002). Enligt stadgarna är föreningen en sammanlutning av personer intresserade av högt blodtryck.

Föreningens ändamål är:

- att verka för ökade kunskaper om högt blodtryck och dess följder
- att stödja aktiviteter som syftar till att förebygga, uppspåra och behandla högt blodtryck
- att medverka till att klarlägga dess orsaker samt
- att sprida upplysning om högt blodtryck bland allmänheten med särskild tonvikt på alla som arbetar inom hälso- och sjukvård.

Största patientgruppen

Antalet hypertoniker är mycket stort, omkring 1 miljon individer i Sverige. Det rör sig om landets största patientgrupp, ungefär dubbelt så stor som antalet diabetiker, den näst största patientgruppen. Av bland annat denna anledning utgör hypertonikergruppen en stor medicinsk utmaning. De kliniska, organisatoriska och hälsoekonomiska konsekvenserna av detta förhållande är uppenbara. Svenska Hypertonisällskapet har också vuxit genom åren och har nu ca 2 200 medlemmar.

Sedan introduktionen av medicamentell antihypertensiv behandling 1950 har utvecklingen fortsatt för att finna nya effektiva och väl tolererbara läkemedel [3]. Målet har hela tiden varit att kunna föra behandlingen av hypertoni framåt, som en del av allmän riskfaktor-kontroll. Under senare år har begreppet

absolut kardiovaskulär risk även kommit att gälla synen på patienter med högt blodtryck och bildar underlag för indikation på och val av antihypertensiv behandling.

Främja vetenskaplig utveckling

Svenska Hypertonisällskapet ser positivt på vetenskaplig utveckling som syftar till förbättrad behandling av hypertoniker, en naturlig inställning för en vetenskaplig intresseorganisation. Sällskapet har tagit på sig uppgiften att befrämja denna utveckling genom sina aktiviteter. Bland dessa kan nämnas Svenska Hypertonisällskapets tidskrift »Blodtrycket«, som utkommer med fyra nummer per år, samt organiserandet av vetenskapliga möten. De sistnämnda har under senare år i allt högre grad kommit att genomföras i samarbete med övriga vetenskapliga organisationer, dels inom landet, dels i ett samarbete runt Östersjön samt bland de nordiska länderna.

Svenska Hypertonisällskapet var tillsammans med Svenska Cardiologföreningen en av initiativtagarna till Svenskt kardiovaskulärt vårmöte 1999, som nu har blivit ett årligen återkommande och väl etablerat tredagars vetenskapligt möte med ett tiotal vetenskapliga organisationer som medarrangörer.

Samarbete naturligt

Det är vår uppfattning att samarbete bör bedrivas med olika aktörer, inte bara med vetenskapliga organisationer utan också med statliga myndigheter och med den forskande läkemedelsindustrin. Flera blodtrycksexperten, bland annat tidigare och nuvarande styrelsemedlemmar inom Svenska Hypertonisällskapet, har tidigare arbetat eller arbetar för närvarande med SBU-utredningen »Måttligt förhöjt blodtryck« som är under revision och beräknas utkomma under 2004 [4].

Industrikontakter med bevarad integritet

Eftersom specialkunskap inom kardiovaskulär fysiologi och relaterad farmakologi finns inom läkemedelsindustrin har det varit både önskvärt och nödvändigt att utveckla dessa kontakter med bevarande av Svenska Hypertonisällskapets integritet. Vi har således försökt balansera dessa olika kontakter – med vetenskapliga organisationer, statliga

myndigheter och läkemedelsindustri – för att befrämja och utveckla den svenska hypertoni vården.

På detta sätt har svensk forskning, med officiellt stöd av Svenska Hypertonisällskapet, verksamt bidragit till att definiera formerna för antihypertensiv behandling av äldre hypertoni patienter genom de båda uppmärksammade studierna STOP-Hypertension [5, 6]. Dessa studier, liksom CAPP [7] och NOR-DIL [8], är exempel på studier av stor internationell betydelse som har stötts av Svenska Hypertonisällskapet och givit värdefulla data för att kunna utforma rekommendationer gällande hypertoni behandling.

Stöd från företag har tidvis även givits för sponsring av möten och satellitsymposier i anslutning till kardiovaskulära vårmöten. Detta har klart framgått av inbjudan. Det vetenskapliga programmet för dessa möten har varit framtaget av en oberoende programkommitté.

Inbjuder till deltagande

För att nå optimal blodtryckskontroll hos hypertoni patienter krävs samarbete, utveckling och vetenskaplig utvärdering av nya metoder och läkemedel samt utbildning av såväl sjukvårdande personal som patienter. I september 2003 genomförs t ex en vidareutbildningskurs i Svenska Hypertonisällskapets regi (www.hypertoni.org). Svenska Hypertonisällskapet kommer att fortsätta sitt viktiga arbete och hälsar alla intresserade välkomna för att debattera hur detta bäst bör kunna gå till.

För styrelsen för Svenska Hypertonisällskapet:

Peter Nilsson
Malmö

Thomas Hedner
Göteborg

Anders Himmelmann
Göteborg

Thomas Kahan
Stockholm

Karin Manhem
Göteborg

Inger Norrvinsdotter-Borg
Göteborg

Fredrik Nyström
Linköping (adjungerad medlem)

Per Svensson
Stockholm (adjungerad medlem)

Thomas Wallén
Göteborg

Referenser

- Hernborg A, Håkansson A, Berglund G, Werkö L. Konsekvenser av ALLHAT: Tiaziderna återupprättade – dags att ändra förskrivningsmönster. *Läkartidningen* 2003;100:408-10.
- Järhult B, Lindahl SO. »Blodtrycksmaffians« agerande har kostat skattebetalarna miljarder. *Läkartidningen* 2003;100:1917-8.
- Nilsson P, Werkö L. Den tidiga hypertoni-forskningen i Sverige – en medicinhistorisk översikt. *Svensk Medicinhistorisk Tidskrift* 2001;5:61-74.
- SBU. Behandling av måttlig hypertoni. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 1994.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.

Pfizer:

Äldre och nyare hypertoni-medel har likvärdig effekt

II Vi har med förvåning och viss oro läst Järhult och Lindahls debattinlägg där man i princip avfärdar 40 års hypertoni-forskning. Författarna framför mycket kraftig kritik mot Läkemedelsverket, Landstingsförbundet, Svenska Hypertenisällskapet samt läkemedelsindustrin. Avseende dokumentation nämns endast en studie, ALLHAT, där vi har en avvikande uppfattning angående resultaten.

ALLHAT har redovisats tidigare i *Läkartidningen* [1], och vi bemöter här endast de i debattinlägget framförda åsikterna.

Kombinationsbehandling behövs oftast

Järhult och Lindahl anger att ALLHAT visat att chlortalidon är överlägset amlodipin och lisinopril. Detta stämmer inte då resultaten visat att dessa tre läkemedel är likvärdiga.

Järhult och Lindahl anser också att läkemedelsföretagen på ett tendentiöst sätt propagerat för kalciumblockerare och ACE-hämmare som förstahandspreparat. Som alla studier visat, och en klar majoritet av kliniskt verksamma läkare insett, krävs oftast en kombinationsbehandling för att nå rekommenderade blodtrycksnivåer. Detta är ju något som läkemedelsindustrin brukar framhålla i sin marknadsföring, där vi strävar efter att tillhandahålla högkvalitativ information som beslutsunderlag för välutbildade kollegor.

Alfadil som tilläggsmiddel

När det gäller Fasstexten avseende Alfadils användning som monoterapi är vi överens med Järhult och Lindahl om att Alfadil huvudsakligen bör användas som tilläggs-läkemedel.

Detta är något som vi framhållit i vår marknadsföring och som också avspeglas i användningen i svensk sjukvård, där Alfadil nyttjas i huvudsak som kombinationsläkemedel. Denna användning är också okontroversiell och stämmer väl med den internationella expertisens uppfattning [2].

Märkligt inlägg

Sammanfattningsvis konstaterar vi att ALLHAT-studien visar att äldre och nyare hypertoni-läkemedel har likvärdig effekt på hjärtdöd och hjärtinfarkt.

Vi finner dock Järhult och Lindahls debattinlägg något märkligt. De förefal-

ler att ge ALLHAT ett så högt bevisvärde i jämförelse med alla andra hypertoni-studier att all kunskap som inhämtats från 1950-talet och framåt saknar relevans.

Leif Lohm

specialist i invärtes medicin och kardiologi, medicinsk rådgivare, Pfizer AB

Erik Lindh

specialist i invärtes medicin och endokrinologi, biträdande medicinsk chef, Pfizer AB

Referenser

- Nilsson P. ALLHAT – världens största behandlingsstudie för hypertoni. Stärker tiaziddiuretikas betydelse hos patienter över 55 år. *Läkartidningen* 2003;100:400-7.
- Lasagna L. Diuretics vs alpha-blockers for treatment of hypertension: lessons from ALLHAT. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA* 2000;283:2013-4.