

Alfadil och hjärtsvikt – klinisk konklusion finns!

Vi kan konstatera att Alfadil på ett säkert sätt kan användas vid hypertoni och benign prostatahyperplasi. Det står dock Järhult och Lindahl fritt att göra en annan bedömning än vad såväl läkemedelsmyndigheterna i Europa som Pfizer gör.

LEIF LOHM
medicinsk rådgivare, hjärta-kärl
leif.lohm@pfizer.com

ERIK LINDH
biträdande medicinsk chef, hjärta-kärl

ROLAND FRÖSING
biträdande medicinsk chef, urologi;
samtliga vid Pfizer AB, Täby

■ Bengt Järhult och Sven-Olov Lindahl påpekar i sitt inlägg i Läkartidningen i förra veckan (4/8/2003, sidorna 4011-2) att man inte ska upprepa sig – ändock gör de det! Vad är skälet att nu åter debattera resultat som publicerats för drygt tre [1] respektive ett år [2] sedan och som vi i bl a i tidigare nummer av Läkartidningen redan kommenterat? Vi förutsätter att Järhult och Lindahl finner sina incitament på annat håll än hos journalistiska redaktioner som inte möjliggör saklig och nyanserad granskning (t ex SVTs »Uppdrag granskning«). Likväl är vår strävan att klargöra förhållanden, varför vi här bemöter deras frågor och kritik.

Hypertonibehandling

Avseende hypertoni behandling används Alfadil i Sverige idag främst som tilläggs-läkemedel enligt vår erfarenhet. Detta motsägs på intet sätt av ALLHAT [1, 3, 4] eller av gällande myndighetstext (Summary of Product Characteristics samt produktmonografi) eller Fass även efter att ALLHAT-resultaten beaktats. Såväl ALLHAT som andra stora hypertoni studier visar att hypertoni patienter oftast behöver kombinationsbehandling. Då fordras tillgång till flera läkemedelsklasser eftersom individualisering är nödvändig. Här fyller Alfadil, precis som tidigare, en viktig funktion!

ALLHAT – obesvarade frågor

1. *Läkemedelsval i design.* I ALLHAT hade 90 procent av patienterna pågående behandling för högt blodtryck. Av oklara skäl har författarna avstått från att redogöra för vilka behandlingar som förelåg vid inklusion. Det är dock rimligt att anta att en stor andel stod på läkemedel som förutom för blodtrycks-sänkning

även kan användas vid hjärtsvikt, nämligen diuretika. Hypertoni är en viktig orsak till hjärtsvikt och hypertoni patienter måste därför kontinuerligt värderas avseende sviktutveckling. Diuretika kan maskera hjärtsvikt. Att då, som i ALLHAT, momentant sätta ut ett svikt-läkemedel och ersätta det med ett läkemedel som inte har sviktindikation och sedan förvånas över att patienterna utvecklar mer svikt i den grupp som saknar svikt-läkemedel kan kritiseras. Designen kan följaktligen diskuteras eftersom den klart kan ha påverkat utfallet.

2. *Värdering av svikt-diagnos.* Svikt-diagnosen kan vara svår att ställa. I ALLHAT hade man inte tänkt värdera svikt-diagnosen, utan den ansvariga distriktsläkaren var den enda som bedömde om svikt förelåg eller inte. Post-hoc, efter Alfadil-armens avbrytande, utfördes en validering [5] som omfattade 50 händelser. Av dessa händelser saknades kompletta data för 11 stycken. Det medför, baserat på redovisad »event rate« [2, 5] att man värderat $39/1\ 424 = 2,7$ procent av svikthändelserna. Vi finner därav att underlaget bör bedömas med stor försiktighet.

Man fann vidare att tillägg av andra antihypertensiva utan sviktindikation minskade risken för svikt mer än de medel som har sviktindikation. Man fann också att om dosen av Alfadil ökades från 2 till 4 mg ökade risken för svikt, men om man fortsatte att öka dosen till 8 mg minskade risken igen [2]. Få evaluerade händelser, svikt-läkemedel som skyddar sämre än icke svikt-läkemedel samt ett egendomligt dos-responsförhållande utgör några av de fakta på vilka vi baserar vår konklusion att resultaten måste bedömas med stor försiktighet.

Produkttext hos läkemedelsmyndigheter
Myndigheterna i Europa gör fortlopande utvärderingar rörande moderna läkemedel. Vid regelbundna genomgångar görs revisioner av gällande texter. Vid eventuellt akut påkommet skäl görs omedelbara ändringar. ALLHAT har inte av läkemedelsmyndigheter i vare sig Sverige el-

ler Europa eller av Pfizer bedömts innehålla några sådana fakta som kräver akut åtgärd. När den nu regelbundet återkommande revisionen gjorts av texten har ALLHAT-resultaten förts in. Man konstaterar där att något orsakssamband mellan hjärtsvikt och Alfadil inte påvisats.

För Alfadil BPH pågår den regelbundet återkommande revisionen av den europeiska texten just nu. Den svenska texten kommer sedan att anpassas efter den europeiska.

Så ska Alfadil användas

Att använda Alfadil som hypertoni medel är, precis som tidigare, säkert. Detta gäller även patienter med hjärtsvikt, men de ska självfallet också ha adekvat behandling för sin hjärtsvikt. Uppföljning ska ske på sedvanligt sätt avseende både hypertoni och hjärtsvikt.

Vid samtidig prostatahyperplasi kan Alfadil naturligtvis användas om man följer de riktlinjer som anges för behandling och uppföljning av de tillstånd patienten lider av. All denna information finns att tillgå i läkemedelsverkets texter samt i den information Pfizer lämnar.

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att Alfadil på ett säkert sätt kan användas vid hypertoni och benign prostatahyperplasi. Många kliniskt verksamma kollegor till Järhult och Lindahl har enligt vår erfarenhet den information de behöver för användningen av

”*Att använda Alfadil som hypertoni medel är, precis som tidigare, säkert. Detta gäller även patienter med hjärtsvikt, men de ska självfallet också ha adekvat behandling för sin hjärtsvikt. Uppföljning ska ske på sedvanligt sätt avseende både hypertoni och hjärtsvikt.*”

Alfadil. Det står dock Järhult och Lindahl fritt att göra en annan bedömning än vad såväl läkemedelsmyndigheterna i Europa som Pfizer gör.

Deltar gärna i debatter

Vi har här redogjort för gällande sakförhållanden och det är upp till läsaren att göra en egen bedömning. Fortsättningsvis deltar vi gärna i debatter men hoppas att det nu kan ges utrymme för fler debattörer och andra ämnen än ett tre år gammalt studieresultat som inte ingett skäl att ändra gällande praxis. Om flera debattörer än Järhult och Lindahl anser att oklarheter fortfarande föreligger svarar vi dock gärna på frågor, såväl i medierna som vid direktkontakt.

Referenser

1. 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 Apr 19; 283 (15):1967-75.
2. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, Wright JT, Farber MA, Felicetta JV, Stokes JD; ALLHAT Collaborative Research Group. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 2002 Sep 3; 137(5 Part 1):313-20.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 Dec 18; 288(23):2981-97.
4. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*. *Lancet*. 2000 Mar 11; 355(9207):863-4.
5. Piller LB, Davis BR, Cutler JA, Cushman WC, Wright JT Jr, Williamson JD, et al; The ALLHAT Collaborative Research Group. Validation of heart failure events in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants assigned to Doxazosin and Chlorthalidone. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002 Nov 14; 3(1):10.

Minska förskrivningen av dyra läkemedel utan mervärde

Även om alla läkemedel vid hypertoni vore »kliniskt väsentligen likvärdiga«, vilket Peter Nilsson hävdar, så är det svårt att försvara förskrivningen av läkemedel som kostar 5–10 gånger mer än diuretika. Som läkare har vi ett samhällsansvar. Vårt mål bör vara att minska förskrivningen av dyra läkemedel utan mervärde.

CURT FURBERG

MD, Chair, Steering Committee, and Principal Investigator ALLHAT, Professor of Public Health Sciences, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, USA
cfurberg@wfubmc.edu

II Rekommendationen av diuretika som förstahandspreparat vid hypertoni bygger på deras dokumenterade bättre effekt när det gäller att minska den totala risken för allvarliga vasculära komplikationer. ALLHAT har bidragit till denna dokumentation. En litteratursammanfattning [1] har nyligen publicerats som på ett övertygande sätt visar att diuretika är ett bättre val än andra läkemedelsklasser för hypertoni-behandling.

Svårt försvara 5–10 gånger dyrare medel

Även om alla läkemedel vid hypertoni vore »kliniskt väsentligen likvärdiga«, vilket Peter Nilsson hävdar i förra veckans nummer av *Läkartidningen* (48/2003, sidan 4010), så är det svårt att försvara förskrivningen av läkemedel som kostar 5–10 gånger mer än diuretika. Man har rätt att förvänta sig ett mervärde om man betalar mer. Som läkare har vi ett samhällsansvar. Vårt mål bör vara att minska förskrivningen av dyra läkemedel utan mervärde. Detta frigör resurser för andra åtgärder inom sjukvården.

De viktiga resultaten från ALLHAT har lett till ökad försäljning av diuretika, en utveckling som uppenbarligen oroar läkemedelsindustrin. Inte överraskande har ALLHAT attackerats, i första hand av forskare som är nära allierade med industrin. Liksom i debatten om kalciumantagonister har industrins försvarare ofta forskningsanslag eller andra ekonomiska intressen att bevaka [2].

Kritiken mot ALLHAT

Ingen klinisk prövning är perfekt eller kan besvara alla frågor. Alltid kan man hitta något att kritisera eller ifrågasätta. ALLHAT är inget undantag. Mycket av kritiken av ALLHAT har emellertid va-

rit missvisande eller felaktig. Att som Peter Nilsson rubricera en 40 procent större risk för hjärtsvikt med amlodipine jämfört med diuretika som en »smärre skillnad« är svårt att förstå. Hjärtsvikt har allvarliga konsekvenser för patienter och deras närmaste och är för samhället en av de dyraste sjukdomarna. Tvåårsdödligheten bland ALLHAT-patienter som intogs på sjukhus (majoriteten av alla fall av hjärtsvikt) var 30 procent i alla behandlingsgrupper. Det är långsökt att bortförklara den ökade risken av hjärtsvikt vid amlodipinebehandling som »ankelsvullnad av oklar genes«.

Om TV-programmet

Peter Nilsson tycker att det kändes »tråkigt och besvärande att TV-programmet inte lät fler röster komma till tals i denna för svenska patienter så viktiga fråga«. För den som såg programmet kan det inte råda något tvivel om att Pfizer upprepade gånger erbjöds att kommentera, men avböjde. Detta agerande har av chefredaktören för *Dagens Medicin* be-tecknats som oprofessionellt [3]. Han har rätt när han efterlyser läkemedelsindustrins deltagande i en öppen samhällsdebatt. Samhällets krav på kostnads-effektiv patientvård måste väga tungt gentemot industrins profitmotiv. Denna problematik rör hela sjukvården, inte bara behandlingen av hypertoni.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534-44.
2. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338:101-6.
3. Holmgren PG. Genom att tuga uppträder Pfizer oprofessionellt. *Dagens Medicin* 47/2003 19 november. p 3.