

ALLHAT – kvarstående frågor väntar på svar

Det är mycket välkommet att Curt Furberg velat delta i debatten i Läkartidningen om ALLHAT, världens hittills största behandlingsstudie för hypertoni, som han varit huvudledare för. Fortfarande kvarstår emellertid ett antal obesvarade frågor, t ex om hur det gick med den hälsorelaterade livskvaliteten i huvudstudien. Det vore också bra med ett ordentligt summerande uttalande av Curt Furberg om kalciumantagonistdebatten under senare år i ljuset av ALLHAT med flera aktuella interventionsstudier.

PETER M NILSSON
docent, universitetslektor, avdelningen
för medicin, Universitetssjukhuset
MAS, Malmö
Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se

II Det har nu gått mer än ett år sedan ALLHAT, världens hittills största behandlingsstudie för hypertoni, presenterades i JAMA [1]. Publikationen kom som s k JAMA Express med därav följande snäva tidsramar för referentbedömning (24–48 timmar) samt korrigeringar (72 timmar) enligt tidskriftens egna regler.

Debatten om studiens resultat och presentationen av dessa har böljat fram och tillbaka. Det är mycket välkommet att studiens ledande organisatör Curt Furberg nu velat delta i debatten i Läkartidningen om ALLHAT [2]. Han bjuder även generöst på en del opublicerade data, nämligen att mortaliteten i de olika behandlingsgrupperna med sjukhusvårdad hjärtsvikt var lika hög (30 procent) talande för att diagnostik av hjärtsvikt

hos de sjukhusvårdade patienterna var enhetlig och likvärdig. Detta säger dock inget om de diagnostiska problemen för de icke-sjukhusvårdade patienterna, men är en värdefull upplysning i sig.

Livskvaliteten i huvudstudien?

Fortsätt gärna med detta (!) så att vi t ex äntligen kan få veta hur det gick med den hälsorelaterade livskvaliteten i huvudstudien, något som redan rapporterats i en delrapport om doxazosinarmen versus klortalidon, där det ej förelåg någon skillnad på en 100-gradig skala [3]. Fanns det ingen skillnad mellan behandlingsarmarna i huvudstudien heller? Varför har denna aspekt ej rapporterats, trots att den ingick i de förplanerade analyserna enligt studieprotokollet [4]?

Frågan är viktigt eftersom vi tyvärr ej

fått veta något om patientrapporterade sideeffekter i ALLHAT, vilket är det brukliga i stora interventionsstudier. Det enda som har publicerats är att incidensen av gastrointestinal blödning var lika mellan klortalidon och övriga terapier, medan det sällsynta angioödemet var signifikant vanligare med ACE-hämmare än med övriga terapier [1].

Vilka metaanalyser är trovärdiga?

När det gäller värdet av olika antihypertensiva terapier i jämförande analyser refererar Curt Furberg endast den publikation i JAMA där han själv var medförfattare och som använde en omdiskuterad ny metod, s k nätverksmetaanalys [5]. Denna metodik innebär att preparat jämförs inte bara direkt med varandra utan även indirekt, ett förfarande som inbjuder till kritisk diskussion, något som redan speglats i Läkartidningen [6].

Det hade varit vetenskapligt klädssamt om Curt Furberg även brytt sig om att referera de två andra stora metaanalyser inom hypertoniområdet som kommit under året och som bägge talar för att antihypertensiva läkemedel är väsentligen likvärdiga efter hänsynstagande till blodtryckssänkande effekter [7, 8]. Att referera selektivt inger inte förtroende. Lågdosdiuretika är bra läkemedel i sig, framför allt för hypertoniker över 55 år,

Tidigare inlägg

Debatten om ALLHAT-studien och behandling av hypertoni är nu avslutad. Tidigare inlägg har varit publicerade i 21/2003 (Järhult och Lindahl; Beermann; Nilsson, Hedner, Himmelman, Kahan, Manhem, Norrvinsdotter-Borg, Nyström, Svensson, Wallén; Lohm och Lindh), 22 (Järhult och Lindahl), 23 (Charles; Beerman), 28–29 (Järhult och Lindahl), 48 (Nilsson; Järhult och Lindahl), 49 (Lohm, Lindh och Frösing; Furberg) och 51–52/2003 (Järhult och Lindahl; Lohm, Lindh och Frösing; Furberg; Lohm, Lindh och Frösing).

Artiklarna finns tillgängliga på:
www.lakartidningen.se

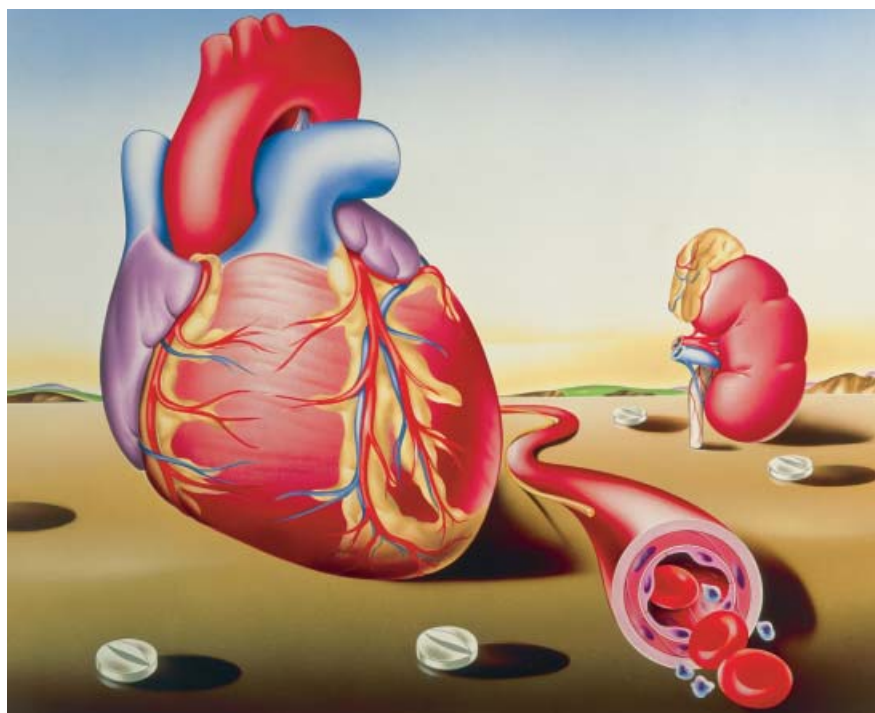


BILD: JOHN BAVOSI/SCIENCE PHOTO LIBRARY

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

och behöver inte vinklade stödargument.

Vilka debattörer är godkända?

För Curt Furberg verkar all kritisk diskussion om ALLHAT föras av läkemedelsindustrin närstående läkare eller vilseförda debattörer [2]. Detta är demagogi och dessutom juridiskt riskabelt, något som Curt Furberg har personliga erfarenheter av efter den sk Frans Leenen-affären [9, 10]. Denne var en ledande medlem i ALLHAT:s styrkommitté som blev utsatt för ogrundad smutskastning i kanadensisk TV i kalciumantagonistfrågan. Frans Leenen och ytterligare en läkare stämde TV-bolaget, som till slut förlorade målet och fick betala ett mycket stort skadestånd efter en utdragen rättsprocess trots skriftligt stöd av Curt Furberg. Högsta domstolen i Kanada meddelade sitt beslut i februari 2002 till Leenens fördel [9]. Sedermera försonades man dock efter en ursäkt från Furberg, och Leenen återgick till ledningen av ALLHAT och finns därför med som en av medförfattarna till huvudpublikationen [1].

Kalciumantagonisterna i kritikens spegel

Hur är det med användande av kalciumantagonister och risk för hjärtsvikt? Att en risk föreligger kan förvisso vara sant med stöd av omdebatterade fynd i ALLHAT [1] eller INSIGHT [11], men motsägs t ex av att diastolisk funktion (E/A) förbättrades och ej skilde sig åt för amlodipin och lisinopril efter två års

Ur Curt Furbergs och Bengt Furbergs bok »Allt är inte guld som glimmar« [13]:

»För att inte prövaren skall få alltför stor hjälp av slumpen krävs det att han före studiens start i detalj definierar en primär frågeställning ... Ett par sekundära frågeställningar är också 'tillåtna'. Det är rimligt att man försöker få ut så mycket information som möjligt ur en klinisk prövning. Av avgörande betydelse är hur resultaten presenteras och vilka slutsatser som kan dras. Sekundära frågeställningar, t ex om subgrupper som svarar speciellt bra på behandlingen eller löper större risk för biverkningar, kan generera viktiga hypoteser som senare kan testas i andra prövningar. Så länge som resultaten för de sekundära frågeställningarna presenteras rent beskrivande (deskriptivt), dvs utan signifikanstestning, är det nog få som opponerar sig. Problemet uppkommer när prövarna (eller sponsorn) utför multipla signifikanstest på sekundära frågeställningar ...«

uppföljning i en randomiserad holländsk hypertoni studie med upprepad ekokardiografi [12].

I ALLHAT utgjorde hjärtsvikt en delkomponent av en sekundär effektvariabel [1]. Enligt vedertagna regler för utvärdering av läkemedelsstudier bör primär effektvariabel vara viktigast och därefter sekundära effektvariabler. Skillnader i delkomponenter av sekundära effektvariabler bör rent formellt anses vara hypotesgenererande, vilket Furberg tidigare också angivit [13] – se ruta – varför vi bör lära av Furberg.

Detta gäller även sidofyndet i ALLHAT av en signifikant lägre förekomst av icke-kardiovaskulär mortalitet (mord, självmord, olycksfall med dödlig utgång) i amlodipinarmen än i klortalidonarmen. Hur ser Curt Furberg idag på detta principiella resonemang om hur studier strikt bör utvärderas, dels i allmänhet, dels efter ALLHAT i synnerhet?

Under nästa år förväntas fynd i ASCOT-studien kasta ytterligare ljus över hjärtsviktsfrågan och övriga kardiovaskulära effekter, eftersom en kalciumantagonist där ingår i en randomiserad studiedesign tillsammans med ACE-hämmare jämfört med en betablockerare/tiazidarm [14].

Kritik mot utbrett bruk av kalciumantagonister kan förvisso vara berättigad med stöd av hälsoekonomiska argument, eftersom dessa preparat i väntan på generika oftast är dyrare än etablerade terapier (lågdoztiazider, betareceptorblockerare). Detta bör dock inte skymma perspektivet av en saklig medicinsk utvärdering av kliniska effekter i studier.

Lågdoztiazider bör användas mera

För att undvika alla missförstånd vill jag slutligen än en gång betona att jag definitivt är för ett ökat användande av lågdoztiazider som ett värdefullt alternativ för antihypertensiv behandling, ensamt eller i kombination [15, 16]. Klortalidon tillhör däremot medicinhistorien i vårt land, och bör antagligen stanna där.

Curt Furberg förefaller kunna vara enig om detta synsätt mot bakgrund av att hans och medarbetares metaanalys [5] förespråkar just lågdoztiazider, en term som ej återfinns i det amerikanska JNC 7-dokumentet där man bara skriver om tiazider i allmänhet [17]. Ett förtydligande på denna punkt vore välkommet för svenska läsare, liksom ett ordentligt summerande uttalande av Curt Furberg om kalciumantagonistdebatten under senare år i ljuset av fynden i ALLHAT m fl aktuella interventionsstudier.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. 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). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;288:2981-97.
2. Furberg CD. Minska förskrivningen av dyra läkemedel utan mervärde. *Läkartidningen* 2003;100:4113.
3. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. *Hypertension* 2003;42:239-46.
4. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT Jr, Cushman WC, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996;9(4 Pt 1):342-60.
5. 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.
7. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
8. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
9. Leenen FH. Conflicts of interest and libel action. *N Engl J Med* 2002;346:1919-20.
10. Carruthers SG. Calcium channel blocker on trial: hypertension specialists win landmark libel lawsuits against Canadian Broadcasting Corporation. *J Hypertens* 2002;20:1663-6.
13. Furberg B, Furberg C. Allt är inte guld som glimmar – II. Lund: Solutio Förlag AB i samarbete med MSD Läkemedel AB; 2001. pp. 44-6.

Slutreplik 1:

Pfizer försöker vända på bevisbördan Peter Nilsson bör hålla sig till fakta

Det kan inte råda något tvivel om att Pfizer hade hoppats på en helt annan utgång av ALLHAT-studien – i det läget har Pfizer valt att försöka avleda uppmärksamheten från huvudresultaten. Mitt råd till Peter Nilsson är att lita mindre på rykten inom läkemedelsindustrin och att bättre kontrollera fakta.

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 De tre Pfizer-läkarna Leif Lohm, Erik Lindh och Roland Frösing påstår i ett tidigare inlägg (Läkartidningen 49/2003, sidorna 4112-3) tvärsäkert: »Att använda Alfidil som hypertenionedel är, precis som tidigare, säkert.« Deras arbetsgivare har inte gjort mycket för att underlätta deras argumentation. Företaget har fortfarande, mer än tio år efter introduktionen av Alfidil på marknaden, inte genomfört någon klinisk prövning för att studera effekter av Alfidil på morbiditet eller mortalitet vid hypertoni.

Den enda långtidsstudien av Alfidil vid hypertoni som genomförts är den av National Institutes of Health bedrivna ALLHAT-studien. Pfizer är dock värda ett erkännande för ett generöst finansiellt bidrag till studien, som man hoppades skulle fylla en lucka i den egna dokumentationen. Resultatet blev emellertid inte vad företaget hoppats på; en synnerligen kompetent säkerhetskommitté i ALLHAT-studien beslöt att avbryta Alfidil-armen i förtid då man av säkerhetsskäl fann det oetiskt att fortsätta behandla deltagare i prövningen med Alfidil.

Att Pfizer-läkarna i den situationen, utan att kunna luta sig mot någon annan långtidsstudie av Alfidil vid hypertoni, kategoriskt påstår att det är säkert att använda Alfidil är magstarkt. Hur kan det vara etiskt att använda Alfidil i klinisk praxis när fortsatt Alfidil-användning anses oetisk hos noggrant uppföljda patienter i en klinisk prövning?

Läkemedelsmyndigheternas krav

I sina inlägg påpekar Pfizer-läkarna att Alfidil-dokumentationen uppfyller lä-

kemedelsmyndigheternas krav. På denna punkt är vi överens. Läkemedelsmyndigheterna har medvetet lågt ställda krav på dokumentation för att godkänna ett nytt blodtryckssänkande läkemedel för marknadsföring. Det räcker med att i 8–12 veckors studier visa att medlet sänker blodtrycket och att några hundra patienter tolererat behandlingen i ett år.

Den verkliga avsikten med antihypertensiv behandling är emellertid inte att sänka blodtrycket utan att minska morbiditet och mortalitet orsakad av hypertenin. Om myndigheterna krävde att detta dokumenteras före godkännande skulle med nuvarande patentregler förmodligen inga nya blodtryckssänkande läkemedel komma ut på marknaden.

De flesta läkemedelsföretag väljer att så snart som möjligt efter godkännande starta stora, dyra kliniska prövningar för att studera effekterna på sjuklighet och dödlighet. Dessvärre utmärker sig Pfizer negativt i detta avseende. Det är inte bara för Alfidil som Pfizer har sämre dokumentation än konkurrenterna. När Norvasc fyllde tio år på marknaden hade man fortfarande inte resultat från någon hypertenionestudie av morbiditet-mortalitet. För Lipitor förlitade man sig länge på laboratorievärden och intensiv marknadsföring innan man startade prövningar med »hard endpoints«. Man har därför betydligt svagare dokumentation än för konkurrenterna simvastatin och pravastatin.

Kritik skapar oro

Pfizer-läkarna uttrycker i sitt inlägg i Läkartidningen 51–52/2003 (sidan 4330) oro för att min kritik mot Pfizers hantering av ALLHAT-resultaten kan skapa »grundad oro hos läkare, vilket i förlängningen kan skada patienter«. Om jag med mina kommentarer har åstadkommit att fler läkare blivit medvetna om att Alfidil-armen i ALLHAT på etiska grunder avbröts av säkerhetsskäl så anser jag att jag därmed har uppmuntrat

till välgrundad kritisk granskning och kanske medverkat till en del patienter sluppit fortsatt behandling med ett underlägset preparat. Jag har inte argumenterat för att patienter ska avbryta Alfidil-behandling utan att övergå till annan blodtryckssänkande behandling. Det jag hävdar är att det finns alternativ som sänker blodtrycket minst lika bra, är säkrare och kostar betydligt mindre.

Anfall är bästa försvar?

Det kan inte råda något tvivel om att Pfizer hade hoppats på en helt annan utgång av ALLHAT-studien. Inte nog med att Alfidil-armen avbröts, dessutom hade Pfizer-ledningen inte heller någon större anledning att glädjas åt Norvasc-resultaten. I den situationen har Pfizer valt att försöka avleda uppmärksamheten från huvudresultaten av ALLHAT-studien och att i stället i efterhand angripa detaljer i design, diagnoskriterier etc. Till saken hör att Pfizer hade mycket goda möjligheter att komma med synpunkter på prövningsprotokollet innan det fastställdes.

Ansvar för att dokumentera att ett läkemedel gör större nytta än skada åligger tillverkaren. I brist på egen dokumentation för en gynnsam balans mellan nytta och risk jämfört med alternativa behandlingar väljer Pfizer att vända på

Jag har inte argumenterat för att patienter ska avbryta Alfidil-behandling utan att övergå till annan blodtryckssänkande behandling. Det jag hävdar är att det finns alternativ som sänker blodtrycket minst lika bra, är säkrare och kostar betydligt mindre.



BILD: JOHN BAVOSI/SCIENCE PHOTO LIBRARY

bevisbördan. Man kräver nu att kritiker av en av företagens produkter ska bevisa bortom allt tvivel att produkten har skadliga effekter.

Pfizers antydningar om att hjärtsvikt-data i ALLHAT är suspekta saknar grund. ALLHAT har följt alla vetenskapliga regler för hjärtsvikt. En viss osäkerhet finns alltid, men en dubbelblind design skyddar mot bias. Tvåårsdödligheten bland de sjukhusbehandlade fallen (som utgjorde omkring två tredjedelar av alla fall) var omkring 30 procent i alla behandlingsgrupper.

»Lågdostiazider bör användas mera«

Peter Nilsson avslutar sitt inlägg i detta nummer med att »betona att jag definitivt är för ett ökat användande av lågdostiazider som ett värdefullt alternativ för antihypertensiv behandling, ensamt eller i kombination«. På denna punkt är vi helt överens. Vi har också samma uppfattning om klortalidon på den svenska marknaden. Jag tror inte heller på en återkomst för klortalidon i Sverige. Flera studier talar för att andra lågdostiazider (som för närvarande finns på marknaden i Sverige) fungerar lika bra.

Vi är också helt överens om betydelsen av den hälsorelaterade livskvaliteten vid en förebyggande behandling som vid hypertoni. I TOMHS-studien [1] jämfördes effekten av fem blodtryckssänkande medel på sju domäner av livskvalitet. Klortalidon hade en bättre genomsnittspoäng för sex av sju domäner jämfört med Alfacil och för fem av sju jämfört med Norvasc. Skillnaderna var dock små. Det pågår ett febrilt arbete med flera dussin publikationer från ALLHAT-studien, och rapporten om livskvalitet har hög prioritet.

Ytterligare en fråga där Peter Nilsson och jag är överens är att man bör vara försiktig med långtgående slutsatser från sekundära effektvariabler. Här vill jag dock poängtera att praxis skiljer sig för effekt jämfört med säkerhet. I ALLHAT-studien var förebyggande av hjärtsvikt en sekundär effektvariabel. Samtidigt är hjärtsvikt ett potentiellt livshotande tillstånd, och när det visade sig att Alfacil-

patienterna löpte en avsevärt högre risk att drabbas av hjärtsvikt var detta inte bara en fråga om skillnad i effekt utan i allra högsta grad en säkerhetsfråga.

När det gäller patienternas säkerhet kan man inte kräva att biverkningarna ska ha preciserats i protokollet eller att man bara ska ta hänsyn till biverkningar som förekommer signifikant oftare i ena behandlingsgruppen. Det vore orimligt att avbryta en arm i en behandlingsstudie av säkerhetsskäl och sedan bortse från resultatet därför att den negativa effekten inte i förväg hade angetts som primär frågeställning.

Vilka debattörer är godkända?

»Conflict of interest« har debatterats intensivt på senare år. Det kan inte råda något tvivel om att det ofta föreligger starka ekonomiska kopplingar mellan läkemedelsföretag och ledande opinionsbildare. Förhoppningsvis förbättras situationen genom att allt fler medicinska tidskrifter (inklusive Läkartidningen) har skärpt kraven på redovisning av intressekonflikter.

Tyvärr har det redan hunnit visa sig att alla artikelförfattare inte är helt uppriktiga i sina redovisningar. Företagen är skickliga på att få ut sina budskap förklädda till producentobunden information. Ett exempel på detta inom hypertoniområdet var WHO:s riktlinjer som författades av ett antal specialister med mycket nära industrikontakter och sedan presenterades som ett producentbundet dokument. Detta föranledde intensiv kritik, inte minst från Sverige.

Metoden att sprida falska rykten

En metod som industrin använder för att angripa kritiker som hotar försäljningen, kvartalsvinsten och bonusarna är att sprida falska rykten. Jag talar här utifrån egen erfarenhet. I SVTs »Uppdrag granskning« spreds ett falskt rykte som cirkulerat inom vissa läkemedelsföretag, nämligen att JAMA-artikeln med ALLHAT-resultaten inte genomgått referentgranskning. Programredaktionen kunde genom kontakt med JAMA snabbt motbevisa detta påstående. Peter Nilsson hakar på kritiken mot referentgranskningen genom att redan i inledningen till sin artikel lyfta fram att referenterna hade begränsad tid till sitt förfogande. Vilken information har Peter Nilsson som stöder att kvaliteten på en referentgranskning blir lägre om den görs inom 48 timmar jämfört med 48 dagar?

Peter Nilsson ägnar sig också åt att sprida falska rykten vad gäller min roll i den s k Leenen-affären. Producenterna av ett kanadensiskt dokumentärprogram attackerade dr Leenen på ett överdrivet sätt och dömdes att betala skadestånd.

Min roll i det hela var att jag inkallades som expertvittne gällande kalciumantagonister. Jag framförde mina åsikter i sakfrågan och har inte haft någon anledning att be om ursäkt för detta.

Peter Nilsson talar om att man bör undvika att utsätta sig för juridiska risker. Att sprida falska rykten om en person kan anses som förtal och bestraffas av domstol. Mitt råd till Peter Nilsson blir att lita mindre på rykten inom läkemedelsindustrin och att bättre kontrollera fakta.

Val av blodtryckssänkande läkemedel

Peter Nilsson ställer avslutningsvis några frågor om min samlade syn på läkemedelsval baserat på ALLHAT och på flera metanalyser. Anledningen till att jag i mitt tidigare inlägg bara refererade till vår egen metaanalys [2] från 2003 var att det är den enda metaanalysen som jämfört tiazider med fem andra klasser av hypertoniemedel.

Förstahandspreparat vid hypertoni bör, baserat på klinisk dokumentation och pris, vara en tiazid. På klar andra plats bland icke-svarta individer kommer ACE-hämmare. För patienter som behöver två preparat är kombinationen tiazid + ACE-hämmare överlägsen. Eftersom det finns generiska preparat inom båda klasserna blir kombinationsbehandlingen mycket kostnadseffektiv.

För patienter som drabbas av hosta under ACE-behandling är AII-antagonister ett bra medicinskt alternativ, men klart dyrare. På 3:e och 4:e plats för förstahandspreparat konkurrerar betablockerare och kalciumantagonister. Det finns ingen vetenskaplig dokumentation som talar för att generiska medel ur dessa klasser är mindre effektiva än de betydligt dyrare patentskyddade preparaten. Landstingen kan därför frigöra betydande belopp för andra aktiviteter genom att läkemedelskommittéer och forskrivare ersätter Norvasc och Seloken ZOC med likvärdiga generiska läkemedel vid hypertoni.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Grimm Jr RH, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, et al, for the TOMHS Research Group. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. Arch Intern Med 1997;157:638-48.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. JAMA 2003;289:2534-44.

Slutreplik 2:

Industrin agerar som för 20 år sedan

Ingen har i debatten hävdad att norska läkemedelsmyndigheter gjort en felaktig bedömning när de varnar för hjärtsvikt och ökad kardiovaskulär risk vid doxazosinbehandling. Läkemedelsverket i Sverige tycks inte känna till bedömningen i vårt broderland utan lutar sig mot EU-myndigheten, som inte agerat. Pfizer har inte med ett ord kommenterat den norska myndighetens bedömning, fastän man naturligtvis sedan länge känner till den.

BENGT JÄRHULT
distriktsläkare, Ryd och Öxnehaga; Primärvårdens FOU-enhet, Jönköping
Bengt.Jarhult@lj.se

SVEN-OLOV LINDAHL
distrikts- och informationsläkare, Eksjö

■ »Är svenska matstrupar mer resistenta än engelska mot frätskador av empron?« löd rubriken i Läkartidningen 6/1982 i en debatt som bidrog till att Cetiprin i sin dåvarande beredningsform avregistrerades. KabiVitrum's kommersiella ledning körde över sina egna medicinskt sakkunniga, informerade inte ordentligt om biverkningarna och fortsatte att sälja preparatet i Sverige trots att den engelska läkemedelsmyndigheten stoppat medlet på grund av ogynnsam risk–nytta-kvot.

Vår fråga

Tragikomiskt nog hade vi anledning att i Läkartidningen 51–52/2003 (sidan 4328) fråga: »Vilka medicinska sakskäl talar för att svenska hjärtan är annorlunda än norska?« Detta med anledning av 2003 års långvariga debatt om ALLHAT och Alfadil (= Cardura, doxazosin) koppling till ökad kardiovaskulär risk och hjärtsvikt.

Ställningstagandet i Norge

Vi har tidigare berättat att norska myndigheter, till skillnad från svenska Läkemedelsverket, tydligt infört anmaningar om försiktighet och kontraindikationer för Alfadil som vägledning för den praktiskt verksamme läkaren. Vidare att man övervägde förändringar i rabatteringen. Nu är dessa beslutade; se Tidskriftet-nyheter 19/12 2003 (www.tidskriftet.no):

»Blodtrycksmedisinerne Carduran CR og Sinalfa vil fra nyttår ikke lenger omfattes av blåreseptordningen. Årsaken er at alfablokkerare ikke har god nok bevist effekt. Det er Statens legemiddelverk som har bedt Stortinget om å ta al-

fablokkene ut av blåreseptordningen fordi det har vist seg at disse medikamentene ikke er like gode som andre legemidler mot høyt blodtrykk. Ifølge en artikkel i Tidskriftet finnes det ikke studier der man har målt effekt på sykdom eller død som støtter bruk av alfablokkere«. Endast efter individuell prövning kan »refusjon« ges vid tilläggsbehandling. Och, särskilt intressant då den stora förskrivningen av Alfadil i Sverige sker för urinbesvär, mot »vannlatningsvansker som skyldes godartet forstørrelse av prostatakjertelen« ges inte heller »rett till refusjon«.

Har etiken blivit bättre?

Det är 20 år mellan inläggen i Läkartidningen. Vilka likheter och skillnader finns att notera utifrån debatten om ALLHAT och Alfadil? Har etiken blivit bättre i läkemedelsbolagen när de små, som Kabi, ätits upp av multinationella jättar som Pfizer? Koncerner med oändliga forskningsresurser och globalt moraliskt ansvar. Har kontrollen förbättrats eller har läkemedelsmyndigheten blivit en marionett i läkemedelsindustrins hegemoni?

Ingen har i debatten hävdad att norska läkemedelsmyndigheter gjort en felaktig bedömning när de varnar för hjärtsvikt och ökad kardiovaskulär risk vid doxazosinbehandling. Läkemedelsverket i Sverige tycks inte känna till bedömningen i vårt broderland utan lutar sig mot EU-myndigheten, som inte agerat.

I Cetiprindebatten 1981–1982 visade Socialstyrelsens läkemedelsavdelning, föregångaren till Läkemedelsverket, ett genuint intresse för en ny biverkningsproblematik. Vi har i ALLHAT-debatten endast bemötts med arrogans från Läkemedelsverket, som gått i försvarställning för det man underlätit att göra. Det senaste halvåret har locket lagts helt på i förhoppning att svenska läkarkåren ska glömma bort saken.

Man kan tro att Läkemedelsverket – nu en del i EU-myndigheten – blivit en så stor organisation att biverkningslarm och viktiga förändringar utifrån sjukvårdens erfarenheter inte tränger igenom till ansvariga. Eller att det tar så mycket längre tid än när det finns en nationell, självständig myndighet som kan fånga upp debatt eller kritik. Eller har verket en frihet att agera och att det bara är bekvämt att hänvisa till EU-myndigheten centralt när det börjar blåsa? Den engelska läkemedelsmyndigheten har t ex helt nyligen gått före EU och infört begränsningar i SSRI-förskrivningen till barn. Hur påverkas egentligen Läkemedelsverket av att myndigheten nu finansieras av läkemedelsbolagen?

ALLHAT-debatten har lyft fram Läkemedelsverkets roll i 1990-talets överförskrivning av ofullständigt dokumenterade, nya, dyra blodtrycksmediciner till miljardkostnader för samhället. Hade myndighetens agerande varit annorlunda om den varit anslagsfinansierad av den egentliga uppdragsgivaren, läkemedelskonsumenterna i Sverige?

Vilken politisk medvetenhet finns idag om att Läkemedelsverket i konkurrens med andra europeiska länders myndigheter inte vill stöta sig med storbolagen, då överlevnaden hänger på att industrin tycker att Läkemedelverket är den bästa dörröppnaren för nya prepa-

Norska myndigheter har, till skillnad från svenska Läkemedelsverket, tydligt infört anmaningar om försiktighet och kontraindikationer för Alfadil som vägledning för den praktiskt verksamme läkaren. Vidare att man övervägde förändringar i rabatteringen. Nu är dessa beslutade.

rat? Och att det kan påverka myndighetens intresse för biverkningsuppföljning och långsiktig monitorering av läkemedelsförskrivningens praxis, inklusive kontrollen av läkemedelsbolagens marknadsföringsexcesser?

Ingen kommentar

Pfizer har inte med ett ord kommenterat den norska myndighetens bedömning, fastän man naturligtvis sedan länge känner till den. I detta har ingenting förändrats sedan 1981. Istället för att ta ett eget globalt ansvar kör man så länge det går i olika länder. Man gör t ex reklam, där så är möjligt, för Alfadil som »first line antihypertensive therapy«.

Efter en rättsvist i USA har konfidentiellt material hamnat på den amerikanska läkemedelsmyndighetens (FDA) hemsida (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/01/jan01/010901/cp00001.pdf>). På sidan 56 beskrivs exempelvis ALLHAT-prövningen med doxazosin som »potential threats to our business«. Pfizer avslöjar hur dagens multinationella jättar försöker desavouera vetenskapliga fynd som går dem emot. Pfizers agerande står i bjärt kontrast till den officiella bilden som man försöker odla av ett modernt företag i vetenskapens och hälsans tjänst, och där i Sverige också professorer, blivande högsta tjänstemän på Socialstyrelsen och Svenska kardiologföreningen står till förfogande i prestigehöjande stipendiekommittéer/ expertråd (se t ex annonser i Läkartidningen 22/2003 och 48/2003).

En skillnad från 1981 kan dock vara att om ett läkemedelsbolags varumärke väl blivit nedsolkat får det så mycket större konsekvenser. Enbart detta faktum tycker man skulle avhålla globala koncerner från att tänja på de etiska gränserna.

Strategier för »damage control«

Sannolikt var det inte så vanligt på 1970-talet att »vetenskaplig metodik« togs i anspråk för att skapa strategier internationellt för »damage control«. I BMJ 2003;326:170 (<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7381/170/DC1>) beskriver Jeanne Lenzer i artikeln »Spin doctors soft pedal data on antihypertensives« hur Pfizer – när en konsult fann att medvetenheten om ALLHATs resultat var låg bland doktorer i olika länder – beslöt att inte självt ändra på den omedvetenheten, t ex genom sin mångtusenhövdade konsulentorganisation eller genom offentliga uttalanden: »Pfizer decided not to issue a public statement about the ALLHAT results because doing so 'would likely draw more media attention to the situation'«.

Pfizers agerande i den svenska debat-



ten fullföljer denna linje. Därav företags vägran att delta i SVTs uppmärksammade »Uppdrag granskning« den 11 november 2003. Därav undanflykterna i Dagens Medicin 48/03, som svar på kritiken på ledarplats i 47/03 att seriösa läkemedelsbolag måste delta i en öppen debatt. Och därav de upprepade påståendena i Läkartidningens diskussion om att man redan har svarat på våra frågor – vilket man inte har.

En obesvarad fråga

En sådan obesvarad central fråga är: Vad har Pfizer för ansvar för dem som fått Alfadil efter det att ALLHATs doxazosinarm avbröts och preparatets koppling till ökade kardiovaskulära risker blev kända för företaget? Pfizer fick gå med på att de patienter i studien som allokerats till Cardura fick ett personligt brev med rådet att de med sin läkare skulle diskutera om de skulle sluta med Cardura för att undvika ytterligare risk för hjärtsvikt och andra kardiovaskulära händelser. Sedan började trixandet, vilket framgår såväl av ovan nämnda FDAs hemsida (sidorna 239 och 242) som av Lenzers BMJ-artikel.

Amerikanska kardiologföreningen

Amerikanska kardiologföreningen, ACC, tog i mars 2000 fram en läkaranmaning, »alert«, att amerikanska läkare skulle avbryta patienters behandling med Cardura. Det konfidentiella materialet visar att Pfizer övertalade ACC, timmar innan pressreleasen skulle offentliggöras på ACCs webbplats, att ändra ordalydelsen »discontinue« till det mycket mildare »reassess its use«. Eller, som det interna materialet säger, att Pfizer var »successful in getting the ACC to agree to a clarification«. Det kan tilläggas att Pfizer bidrar till ACC med 500 000 dollar årligen.

Ingen anmaning i Sverige

Svenska hypertonisällskapet och Svenska kardiologföreningen har inte märkbart reagerat på ALLHATs resultat vad gäller doxazosin, än mindre gått ut med någon »alert«. Läkemedelsverket har

lika lite reagerat. Vi har därför ett antal gånger frågat varför inte Pfizer rekommenderat svenska patienter och läkare samma sak som man fick ACC att göra gentemot amerikanska. Svenska läkare väntar fortfarande på ett brev, en korrekt Fasstext eller annan anmaning »to reassess« terapin för de patienter som står på doxazosin.

Att döma av ALLHAT-debatten är det mesta sig likt inom läkemedelsindustrin i ett 20-årsperspektiv. Dokumentationen för Cetiprin var synnerligen medioker; den kvartära ammoniumföreningen togs knappt upp i tarmen. Dokumentationen för Alfadil på hypertoniindikation är synnerligen medioker. Trots att Pfizer haft ett decennium på sig, och, enligt Lenzer i BMJ 2003;326:170, sålde Cardura för 800 miljoner dollar »worldwide« bara år 2000, saknas dokumentation för effekt på sjuklighet och dödlighet.

Det är bara att hoppas att Läkartidningens debatt medverkar till att decenniens förstelnade mentalitet förändras så att etik och vetenskaplig utveckling i framtiden går hand i hand. •

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.