

Kalciumantagonisterna – hur ser Furberg på dem nu?

■ I sitt debattinlägg om ACCOMPLISH-studien (LT 7/2009, sidan 450) tar Curt Furberg upp mer allmänna resonemang om publiceringsbias av kliniska studier och att industrin har påverkat och snedvridit tolkningen av en rad läkemedelsprövningar.

Dessutom misstänkliggör han ACCOMPLISH-studien och hävdar att man skulle använt klortalidon i stället för hydroklortiazid i studiedesignen, trots att klortalidon i många länder är borta från marknaden (i Sverige sedan 1994).

Menar han dessutom att ACCOMPLISH-studien trots

sin randomiserade och dubbelblindade design var manipulerad? I så fall är detta en stark anklagelse som bör riktas till studiens ledning i ett internationellt forum. Det står i publikationen [1] att de akademiska företrädarna designade och organiserade studien, som finansierades av NOVARTIS, ett företag som inte tillverkar den ingående kalciumantagonisten amlodipin vad jag vet.

Som bekant publicerades studien i New England Journal of Medicine, en medicinsk tidskrift av högsta internationella klass och med höga krav på studiers etik och integritet, vars förra redaktör, Marcia

Angell, Furberg med gillande citerar.

Tyvärr har Curt Furberg hittills inte velat ge den samlade bild av sin syn på kalciumantagonister i hypertoni-behandlingen sedan den kritiska debatten startade vid mitten av 1990-talet, som efterfrågats.

Om minnet sviker så vill jag påminna Curt Furberg om den ledande roll han själv spelat i denna debatt, manifesterat i en lång rad kritiska publikationer [2-5].



Terapi vid högt blodtryck – hur ska den bäst utformas?

Illustration: Airi Ilviste

När nu data är publicerade från ett flertal behandlingsstudier med kalciumantago- ➔

nister, med bl a överlägsen effekt av en amlodipinbaserad terapi mot konventionell terapi vid hypertoni (ASCOT, ACCOMPLISH) så vore det på sin plats att Furberg själv summerar sin vetenskapliga syn. Många förväntar sig detta, inte minst bland svenska läkare som följt debatten med intresse.

Alla medicinska sanningar är provisoriska, och det är aldrig fel att modifiera sina ståndpunkter i takt med tillgång till nya data, det möter enbart respekt. Just detta gjorde den kände brittiske lipidforskaren sir Michael Oliver som, trots att han initialt var kritisk mot kolesterolhypotesen, ändrade sig efter den första stora sta-

tinstudien (4S) med orden: »When the facts change, I change my mind. What do you do?« [6]. I annat fall blir man tyvärr lätt en »bitter-ender«, för att använda en term från boerkrigets flydda dagar i början av 1900-talet.

Peter M Nilsson
professor i klinisk
kardiovaskulär forskning,
institutionen för kliniska
vetenskaper, Lunds universitet,
Universitetssjukhuset MAS,
Malmö
Peter.Nilsson@med.lu.se

REFERENSER

1. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hyperten-

sion in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.

2. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation.* 1995;92:1326-31.
3. Furberg CD, Psaty BM. Calcium antagonists: not appropriate as first line antihypertensive agents. *Am J Hypertens.* 1996;9:122-5.
4. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carboni P, Havlik R. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet.* 1996;347:1061-5.
5. 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.
6. Thompson GR. History of the cholesterol controversy in Britain. *QJM.* 2009;102:81-6.

REPLIK:

ACCOMPLISH nådde inte sitt mål

■ Debatten med Peter Nilsson gäller ACCOMPLISH. Det borde vara klart för alla att en jämförelse av en ACE-hämmare + amlodipin i full dos med samma ACE-hämmare + ett diuretikum i halv dos är vetenskapligt ointressant och kliniskt betydelselös.

Så en rättelse: jag har inte hävdad att man borde ha använt klortalidon i ACCOMPLISH-studien; det jag hävdad är att man inte borde ha använt en suboptimal dos av hydroklortiazid.

Peter Nilsson gör också anmärkningen att klortalidon inte finns tillgängligt på den svenska marknaden. Däremot nämner han inte att detsamma gäller benazepril som användes i ACCOMPLISH ...

Peter Nilsson anför som ett skäl för hög trovärdighet hos ACCOMPLISH att resultaten publicerats i en ansedd tidskrift och att detta innebär en garanti för hög kvalitet. Tyvärr kan jag inte heller på denna punkt dela hans uppfattning, även om de flesta artiklarna i *New England Journal of Medicine* håller hög

»Jag har följt utvecklingen och har, baserat på vetenskaplig dokumentation, inte sett någon anledning att ändra min syn på kalciumblockerarnas begränsade värde. Deras plats bör vara som tredje- eller fjärdehandspreparat långt efter diuretika och ACE-hämmare.«

kvalitet. Min åsikt delas av en tidigare editor för tidskriften som skriver: »In choosing manuscripts for publication, we make every effort to winnow out those that are clearly unsound, but we cannot promise that those that we publish are absolutely true ... Good journals try to facilitate this process (of medical progress) by identifying noteworthy contributions from among the great mass of material that now overloads our scientific communication

system. Everyone should understand, however, that this evaluative function is not the same thing as endorsement« [1].

En uppdatering av kalciumblockerarnas roll vid hypertoni behandling är ett seriöst tema som inte lämpar sig för ett kort debattinlägg. Jag har följt utvecklingen och har, baserat på vetenskaplig dokumentation, inte sett någon anledning att ändra min syn på kalciumblockerarnas begränsade värde. Deras plats bör vara som tredje- eller fjärdehandspreparat långt efter diuretika och ACE-hämmare.

Curt Furberg
MD; medlem av Steering Committee, ALLHAT; professor, Public Health Sciences, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, USA
cfurberg@wfubmc.edu

REFERENS

1. Relman AS. Are we a filter or sponge? *N Engl J Med.* 1978;299:197.

Kultursjukdom och kunskapbrist

■ Jag kan bara instämma i Robert Olins slutsats i hans inlägg om kultursjukdomsbegreppet: det är kunskapsbrist som ger så stort utrymme för spekulationerna kring kultursjukdomsbegreppet (LT 51-52/2008 (sidan 3710)).

En invändning mot Anders Lundins resonemang och Karin Johannissons framställningar om kultursjukdom (LT 44/2008, sidorna 3123-7 respektive 3129-32) är att de är bakvända i den meningen att man samlar in en lång rad symtom från centrala och perifera nervsystemet, som karaktäriserar en rad tillstånd med långvarig stress som orsaksbakgrund, och tar likheterna i symtomatologin till inräkning för att det skulle röra sig om mer eller mindre kulturellt betingade tillstånd. Det finns ett visst fog för ett sådant synsätt, men i stort missar man vad som verkligen ligger bakom, nämligen stress av olika slag, en stress som när patienten presenterar sig har pågått i år eller i varje fall månader.

Kronisk neurogen stress, ofta kombinerad med fysiskt arbete som kan ligga i övre gränsen för vad t ex kvinnor orkar med, leder alltså till alla dessa välkända symtom på energikris i nervsystemet. Man kan inte (till synes) frikoppla det ena från det andra, och hela processen är inte »märkvärdigare« än så. Att vi sedan inte i detalj vet hur och varför är en annan sak, men här finns en reell kunskapsbrist. Den stora risken är att man avstår från vidare diagnostiska ansträngningar och nöjer sig med diagnosen »funktionella syndrom«.

Rolf Nilzén
specialist i anesthesiologi och företagshälsovård, Hudiksvall
rolf.nilzen@telia.com

LÄS MER En längre version finns på <http://ltarkiv.lakartidningen.se>