

## Utvecklingen av betablockerare vid kronisk hjärtsvikt visar vikten av att tillämpa evidensbaserad medicin

II Retrospektiva analyser av stora kliniska studier är vanligen intressanta, men de är ofta missvisande. Nyligen publicerades i Lancet en metaanalys av studier kring biverkningar av rofecoxib (Vioxx) [1]. Jüni och medarbetare hävdar här att de effekter som föranledde MSD att dra in Vioxx från marknaden 2004, kunde ses redan år 2000 och borde då föranlett en åtgärd från företaget. Deras slutsats baserades på 52 fall av hjärtinfarkt med en relativ risk för rofecoxib på 2,30 (95 procents konfidensintervall, 1,22–4,33,  $p=0,010$ ).

Även om dessa resultat kan synas övertygande vill vi hävda att det finns anledning till försiktighet vad gäller så drastiska slutsatser. I dessa sammanhang kan det finnas anledning till att rekapitulera hur dokumentationen utvecklades kring behandling med betablockad vid kronisk hjärtsvikt.

### Redan 1979

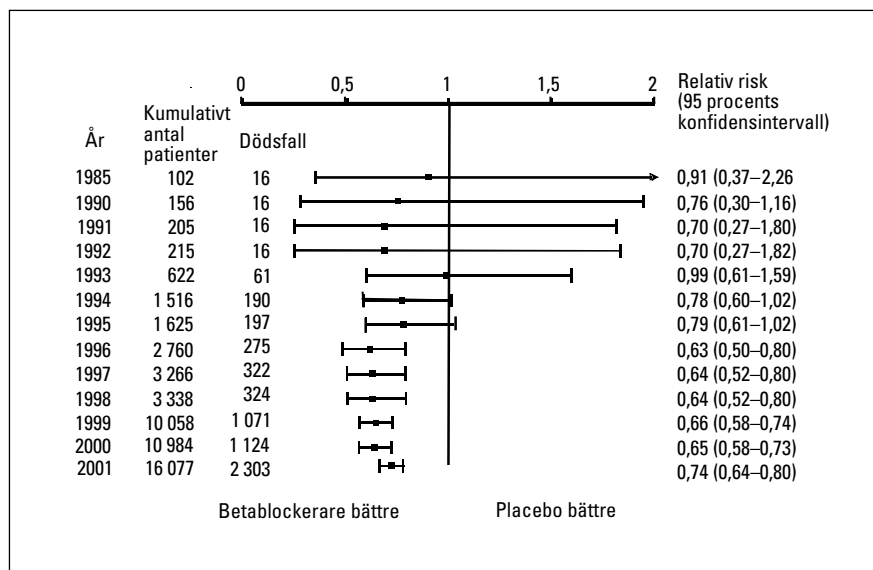
Redan 1979 publicerades en studie där det föreslogs att betablockerare kunde förlänga överlevnaden vid idiopatisk dilaterad kardiomyopati [2]. Lång tid förlöt sedan i ett vetenskapligt vakuüm. I en kumulativ metaanalys baserad på tillgänglig litteratur (Tabell I) framgår att redan 1996 kunde ses en signifikant minskning av mortaliteten vid kronisk hjärtsvikt av betablockerare baserat på 22 placebokontrollerade studier inkluderande 275 dödsfall med en relativ risk 0,63 (95 procents konfidensintervall; 0,50–0,80);  $p<0,01$ ).

Trots detta startades minst tre placebokontrollerade studier 1996–1997. Alla studierna blev stoppade i förtid på grund av övertygande gynnsamma effekter på överlevnaden [3–5]. Den fulla analysen omfattade ytterligare 19 studier (referenslista kan erhållas från författarna).

Att behandling med betablockerare var likvärdig med placebo (equipoise) 1996–1997 var tydligen acceptabelt för många prövare, etikkommittéer och myndigheter innan resultaten av dessa ytterligare studier presenterades. Om en metaanalys av den typ som Jüni och medarbetare har använt hade tillämpats, så hade många liv troligen kunnat räddas under åren 1997–1999. Hade då detta varit en mer adekvat åtgärd?

### Ändringar fordrar stark evidens

Vi är inte säkra på att ändringar i medicinska ställningstaganden skall göras alltför snabbt och innan klar evidens



Tabell I. Kumulativ metaanalys av effekterna på överlevnad av behandling med betablockerare vid kronisk hjärtsvikt. Publicerade placebokontrollerade studier efter publikationsår.

föreligger. Övertygande resultat fordrar stark evidens och kräver stora prospektiva studier. Under mellantiden måste läkare behandla utifrån bästa tillgängliga information.

Vad gäller betydelsen av betablockerare vid kronisk hjärtsvikt så var många prövare övertygade om de gynnsamma effekterna redan 1997, trots att avgörande evidens inte förelåg förrän 1999. Få svenska centra deltog därför i den placebokontrollerade MERIT-HF-studien som startade 1997.

I efterhand kan svaren ofta vara mer tydliga och klara än vad vetenskap kan förutsäga trots att den bästa kunskapen tillämpas [6]. I vår användning av effektiva farmaka gör vi ständigt avvägningar mellan risker och nytta, och när vi använder en behandling har nyttan befunnits överväga. Låt därför förnuftet råda och tillämpa evidensbaserad medicin.

**Karl Swedberg**

professor, överläkare  
karl.swedberg@hjl.gu.se

**Ida Skoglund**

AT-läkare;  
båda vid Medicin, Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg,

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Karl Swedberg har erhållit arvoden samt forskningsstöd från Astra-Zeneca, MSD samt Roche liksom andra större läkemedelföretag.

### Referenser

- Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet. 2004; 364: 2021-9.
- Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. Lancet. 1979;1: 1374-6.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344: 1651-8.
- Comroe JH, Dripps RD. Ben Franklin and open heart surgery. Circ Res 1974;35:661-9.