

## Virksomheden af alfa-1-antitrypsin (Prolastin) hos voksne med alfa-1-antitrypsin-mangel

Redegørelse udarbejdet på opfordring af Folketingets Sundhedsudvalg af:

Peter C. Gøtzsche  
Direktør, overlæge, dr. med., cand. scient.  
Det Nordiske Cochrane Center  
Rigshospitalet  
Tel.: 3545 7112  
Fax: 3545 7007  
pcg@cochrane.dk

### Interessekonflikter

Ingen. Det Nordiske Cochrane Center er et forsknings- og formidlingscenter, der er uafhængigt af økonomiske og politiske interesser. Cochrane-samarbejdet er registreret som en charity (velgørenhedsinstitution) i Storbritannien, og sponsorstøtte fra medicinalindustrien er ikke tilladt, da det ville gå ud over troværdigheden af vort arbejde.

13. maj 2008

Sundhedsudvalget har bedt mig undersøge virkningen af behandling med alfa-1-antitrypsin. Alfa-1-antitrypsin er et protein, der gives som regelmæssige intravenøse infusioner. Patienter med arvelig antitrypsinmangel er disponeret for tab af lungevæv, især hvis de er rygere. Der er fremstillet præparater baseret på humant plasma fra bloddonorer, der indeholder alfa-1-antitrypsin.

### Litteratursøgning

En fuldttekstsøgning i Cochrane-biblioteket den 7. maj på søgeordene antitrypsin, proteinase inhibitor, Prolastin, Aralast, Zemaira eller Trypsone gav 517 referencer. Blandt disse var der et Cochrane review af behandling med alfa-1-antitrypsin til for tidligt fødte børn (1). Der er gennemført to forsøg, på 89 og 106 nyfødte, og der var ikke effekt af alfa-1-antitrypsin.

Der var også en reference til en canadisk teknologivurderingsrapport fra 2007 (2), der findes i en kommenteret dansk udgave fra Sundhedsstyrelsen (3). Endvidere var der 9 abstracts til økonomiske vurderinger af brug af alfa-1-antitrypsin eller af screening for alfa-1-antitrypsin-mangel hos nyfødte (alle fra Centre for Reviews and Dissemination, York, UK), og 479 referencer til kliniske forsøg.

Både den canadiske teknologivurderingsrapport (2) og rapporten fra Sundhedsstyrelsen (3) konkluderede, at der ikke er evidens for at tilbyde substitutionsbehandling med alfa-1-antitrypsin. Samme konklusion er The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien kommet frem til (3).

De kliniske forsøg er udført inden for mange forskellige områder, f.eks. betændelse i bugspytkirtlen, og mange var derfor åbenlyst irrelevante. Jeg gennemgik dog dem alle for ikke at overse nogle, der var relevante.

Jeg søgte med de samme søgeord på PubMed, begrænset til randomiserede forsøg (lodtrækningsforsøg), hvilket ikke gav yderligere relevante forsøg. Endelig søgte jeg efter igangværende forsøg på clinicaltrials.gov, hvilket gav et ekstra relevant forsøg, der forventes afsluttet i 2011 (4). Dette er et placebokontrolleret, dobbeltblindt forsøg ved emfysem (store lunger), der skyldes mangel på alfa-1-antitrypsin. Forsøget, der sponsoreres af CSL Behring, foregår i Texas, der skal indgå 100 patienter, og det forventes færdig i 2011.

Der er publiceret et relevant randomiseret forsøg, med professor Asger Dirksen som førsteforfatter (5). Et andet randomiseret forsøg, der også har Dirksen som førsteforfatter, foreligger som indsendte foredragsabstracts (6,7) og som et indsendt manuskript (8,9), som Dirksen har stillet fortroligt til rådighed for min redegørelse.

### Dirksens første randomiserede forsøg (5)

Forsøget fik støtte fra offentlige fonde. Der deltog 56 patienter fra Danmark og Holland. Patienterne blev behandlet i mindst 3 år. Der mangler data fra 2 patienter, som faldt fra.

Randomiseringen foregik ved "minimization", hvilket er en metode, der ikke benyttes ret ofte. Proceduren er ikke nærmere beskrevet, og man ikke kan se i tabel 1, om den førte til, at de to grupper var sammenlignelige. Det fremgår dog af tabel 2, at de to grupper var sammenlignelige med hensyn til lungemålingerne.

Som placebo blev brugt albumin (625 mg/kg). Forsøget er beskrevet som dobbeltblindt, men blindingen er ikke beskrevet, så det er uklart, om der var en effektiv blinding i forsøget.

Det primære effektmål var FEV1, som er et lungefunktionsmål, der angiver, hvor mange ml man kan puste ud på 1 sekund. I overensstemmelse hermed anføres det også i indledningen til artiklen, at forværringen i emfysemet måles med FEV1 og med karbonmonoxid-diffusion.

Der var ingen effekt af alfa-1-antitrypsin på disse to effektmål. Lungefunktionen forværredes lidt mere, når patienterne fik aktiv behandling end når de fik placebo, men forskellene ikke var statistisk signifikante.

Lungetætheden blev målt med CT-scanning. Lungefunktionen forværredes lidt mindre, når patienterne fik aktiv behandling end når de fik placebo, men forskellen ikke var statistisk signifikant.

I dette forsøg blev der ikke målt på symptomer, livskvalitet, akutte forværringer eller infektioner, og der var heller ingen oplysninger om overlevelse.

Der var ingen oplysninger om forfatterens eventuelle interessekonflikter i artiklen.

#### Dirksens andet randomiserede forsøg (6-9)

Dette forsøg havde medforfattere fra firmaet, der sælger Prolastin, og blev finansieret af firmaet. Der deltog 77 patienter fra København, Malmö og Birmingham. Patienterne blev behandlet i 2-2½ år. Tre faldt fra i aktivgruppen og syv i placebogruppen. Data fra CT-scanninger blev inkluderet fra 71 patienter.

Randomiseringen foregik i blokke à 4 patienter for hver by. Metoden er ikke beskrevet. Der var flere mænd i aktivgruppen end i placebogruppen ( $P = 0.02$ ). Dette kunne dog være en statistisk tilfældighed, idet de to grupper i øvrigt var sammenlignelige ved baseline.

Som placebo blev brugt albumin (2%). Forsøget er beskrevet som dobbeltblindt, men blindingen er ikke beskrevet, så det er uklart, om der var en effektiv blinding i forsøget.

Lungetætheden blev målt med CT-scanning. Lungetætheden faldt lidt mindre, når patienterne fik aktiv behandling end når de fik placebo, og forskellen var statistisk signifikant i én ud af 4 forskellige måder at regne resultaterne ud på. Denne måde beskrives som en "anerkendt statistisk metode", men det er en metode, hvor en hel del data ikke tages med. Sådanne metoder anses derfor af statistikere tværtimod som værende mindre hensigtsmæssig. Der var dog lignende resultater med de 3 andre metoder.

I dette forsøg opfattede man andre effektmål som sekundære. Lungefunktionen forværredes lidt mere, når patienterne fik aktiv behandling end når de fik placebo, både målt som FEV1 og som karbonmonoxid-diffusion, og der var også flere årlige forværringer af tilstanden (exacerbationer) i den aktivt behandlede gruppe end i placebogruppen (i artiklen suppleres med en såkaldt "post-hoc" analyse af disse forværringer, hvor man ser på sværhedsgraden af dem, men sådanne analyser skal man tolke med den allerstørste varsomhed). Livskvaliteten blev lidt forværret i begge grupper, og lidt mere i placebogruppen, det var dog kun med 1.5 i den aktive gruppe og 2.4 i placebogruppen på en skala, der går fra 0 til 100 (5), og ændringerne er derfor helt marginale. Ingen af disse forskelle var statistisk signifikante.

Der blev beskrevet "serious adverse events" (alvorlige begivenheder) hos 9 patienter i den aktive gruppe og 15 i placebogruppen. De fleste af disse begivenheder (9) kan dog ikke tilskrives behandlingerne, f.eks. udvikler man ikke brystkræft eller slidgigt af at blive behandlet med placebo.

Der var ingen oplysninger om forfatterens eventuelle interessekonflikter i artiklen. Vedrørende dette henvises der i manuskriptet til andre indsendte formularer. Som nævnt var der medforfattere fra firmaet, og under taksigelser står der "Editorial assistance was provided by M. Kenig at PAREXEL and was supported by Talecris Biotherapeutics, Inc.". En sådan formulering er sædvanligvis en forskønnende omskrivelse af, at den statistiske analyse af data og udarbejdelsen af manuskriptet blev udført af personer ansat i et kommercielt firma, og at de læger, der er medforfattere, har meget ringe indflydelse på artiklens udformning (10-12). Det faktum, at man bruger handelsnavnet Prolastin® i den videnskabelige artikel, understreger denne kommercielle binding. I artikler, der meddeler resultaterne af videnskabelige forsøg, er det nemlig gængs standard at bruge stoffets generiske navn, dvs. alfa-1-antitrypsin.

### Samlet vurdering af Dirksens to forsøg

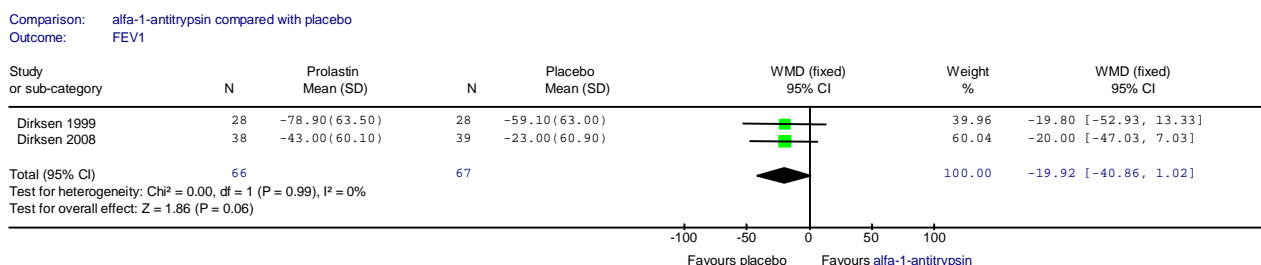
Det er en mangel ved begge forsøg, at hverken randomiserings- eller blindingsmetode er nøjere beskrevet. Bortset fra dette ser forsøgene ud til at være velgennemførte.

I den aktivt behandlede gruppe var der signifikant forværring af emfysemet målt med CT-scanning i begge forsøg i forhold til udgangsniveauet. Ifølge forskerne selv (5,8) tyder dette på, at behandlingen ikke kan standse forværringen af lungefunktionsnedsættelsen. Forskerne har imidlertid undladt at gøre opmærksom på, at der heller ikke er holdepunkter for, at behandlingen kan forhale forværringen af lungefunktionsnedsættelsen, se min meta-analyse i næste afsnit.

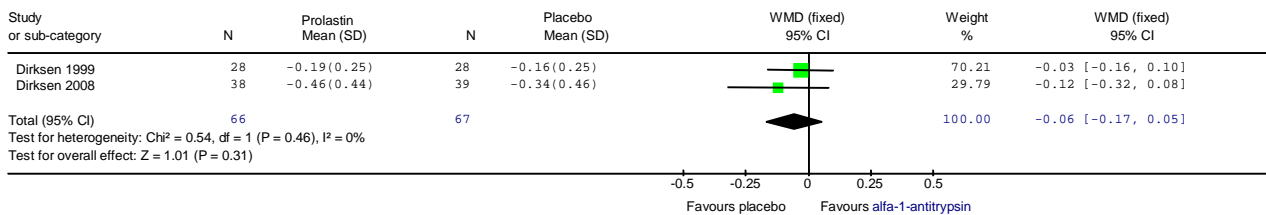
### Meta-analyse af Dirksens to forsøg

En meta-analyse (samlet analyse) af CT-scanningerne fra begge forsøg er beskrevet i et foredragsabstract (7). Meta-analysen viser, at der med alle 4 metoder er signifikante forskelle mellem aktiv behandling og placebo.

Denne måde at lave meta-analyse på, hvor man udvælger et enkelt effektmål blandt flere i kliniske forsøg, kan ikke anbefales. Det er ligesom med politiske meningsmålinger: Risikoen for, at man vil vælge den, der tilfældigvis er faldet bedst ud, er alt for stor. I dette tilfælde er det særligt problematisk, at man ikke har meta-analyseret FEV1 og karbonmonoxid-diffusion, idet disse målinger i begge forsøg viste dårligere effekt med aktiv behandling end med placebo. Jeg har derfor lavet disse to analyser med Cochrane-samarbejdets software, Review Manager (13):



Comparison: alfa-1-antitrypsin compared with placebo  
Outcome: carbonmonoxide diffusion



Målt som FEV1, ser aktiv behandling ud til at have en skadelig virkning på lungefunktionen ( $P = 0.06$ ). Det er uden betydning, at  $P = 0.06$ , og ikke f.eks. 0.04, idet begge  $P$ -værdier peger på, at der er god evidens for, at aktiv behandling har en skadelig virkning på lungefunktionen, målt som FEV1. For karbonmonoxid-diffusion var der også en tendens til en skadelig effekt, men den var ikke signifikant ( $P = 0.31$ ).

Lungefunktionen, målt som CT-scanningstæthed og FEV1, påvirkes derfor i modsat retning af behandlingen. Disse resultater giver ikke holdepunkter for, at behandling med alfa-1-antitrypsin skulle være gavnlige. Det må derfor også konstateres, at den selektive rapportering af kun det ene lungefunktionsmål i et foredragsabstract (7) giver et misvisende indtryk af behandlingen.

### Ikke-randomiserede studier

Sådanne studier er omtalt i den canadiske MTV-rapport (2,3). Jeg har ikke set på dem, fordi ikke-randomiserede studier (ofte kaldt observationelle studier, herunder kohorte-studier) er alt for upålidelige, når man skal vurdere, om en behandling virker (14,15). De kan kun bruges som dokumentation for en gavnlige effekt, hvis effekten er så stor, at man med rimelighed kan udelukke, at hele effekten kunne skyldes bias (skævheder i materialet). Denne situation foreligger slet ikke for alfa-1-antitrypsin. Derfor tages der også kraftigt forbehold overfor disse studier i den canadiske MTV-rapport (2,3). Dirksen har også betydelige forbehold, idet han anfører, at forskellene i disse studier kan skyldes, at grupperne ikke er sammenlignelige (5).

Som eksempel på usammenlignelige grupper kan nævnes, at observationelle studier havde vist, at hormonbehandling efter klimakteriet kunne nedsætte risikoen for hjertesygdom med 50% (16). Dette var i høj grad medvirkende til den store udbredelse, disse præparater fik. Senere fik man lavet et stort randomiserede forsøg, og det viste det modsatte, at hormoner tværtimod øger risikoen for hjertesygdom (17).

### Økonomiske vurderinger

Forsøg på at beregne, hvad det koster at opnå en klinisk forbedring, f.eks. et ekstra kvalitetsjusteret leveår, er ikke særligt relevante, når man ikke ved, om behandlingen gavner patienterne. Jeg har derfor, i modsætning til den canadiske MTV-rapport (2), ikke set nærmere på disse analyser.

### Materiale sendt fra speciallæge Lars Frølund til ministeren 3. maj

Sundhedsudvalget har bedt mig se på dette. Mine kommentarer er i kursiv.

Frølund henviser til Professor James Stoller, der "anerkendes af de fremmeste specialister på området, som den i verden, der ved mest om alfa-1 antitrypsinmangel og behandlingen af denne sygdom". Ifølge Frølund mener Stoller, at disse patienter bør behandles, "indtil vi har studier, som specifikt viser, at behandlingen ikke virker", eller indtil en anden specifik behandling kan tilbydes.

Frølund omtaler Professor Ronald Dahl, som i egenskab af formand for Dansk Lungemedicinsk Selskab er kontaktperson på den pressemeddelelse, som selskabet udsendte den 12. april 2008 (www.lungemedicin.dk), efter at have fået fået information fra Dirksen om det upublicerede forsøg. Pressemeddelelsen konkluderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens for en klinisk betydningsfuld effekt af Prolastin. Frølund anfører hertil, at bestyrelsens viden på området er utilstrækkelig.

*Frølund synes at acceptere begrebet "eminence-based medicine", som betyder, at den, der har størst anseelse, har ret. I modsætning hertil bygger det moderne sundhedsvæsen på "evidence-based medicine", hvor man kritisk vurderer den mest pålidelige videnskabelige dokumentation. Videnskabelige undersøgelser har endda vist, at dem, der er specialister på et område er dårligere til at vurdere den videnskabelige dokumentation objektivt end eksperter i forskningsmetodologi (18). Det er derfor ikke relevant for sagen, hvor lidt eller hvor meget erfaring bestyrelsen i Dansk Lungemedicinsk Selskab har om emnet, da man må formode, der sidder folk i bestyrelsen, som er i stand til at vurdere litteraturen.*

*Man kan ikke bygge et sundhedsvæsen på den ide, at man skal behandle patienter med udokumenterede behandlinger, "indtil vi har studier, som specifikt viser, at behandlingen ikke virker". I videnskabsteoretisk forstand er det umuligt at bevise at noget ikke virker. Selv om man undersøger millioner af patienter i randomiserede forsøg, kunne der jo være en minimal effekt, man havde overset. Derfor er fremgangsmåden den omvendte. Først må vi undersøge, om en behandling virker, før vi eventuelt tager den i brug. Dette er da også det krav, der gælder for godkendelse af lægemidler. Dernæst må vi forholde os til skadevirkningerne. Ingen behandling er uden skadevirkninger, og da alfa-1-antitrypsin fremstilles af humant plasma fra bloddonorer, er der risiko for alvorlige skadevirkninger. Ved klinisk brug af alfa-1-antitrypsin er der rapporteret alvorlige reaktioner hos 1% af de behandlede (åndenød, forværring af alvorlig hjertesvigt og alvorlige allergiske reaktioner (2)), og Stoller omtaler 720 reaktioner hos 174 patienter ud af 747, han har fulgt; 72.4% af reaktionerne var moderate, og 8.8% var svære (21). Jeg har endvidere påvist ovenfor, at alfa-1-antitrypsin har en skadelig effekt på lungefunktionen, målt som FEV1 .*

Frølund henviser til registerstudier i USA og Tyskland, og mener, at der er data, som støtter antagelsen om, at substitutionsbehandling mindsker frekvensen af lungeinfektioner, og dermed risiko for hospitalsindlæggelser, intensiv respiratorbehandling, forbrug af antibiotika, steroidbehandling og død.

*Som anført ovenfor kan registerundersøgelser ikke anvendes til at dokumentere en positiv effekt af alfa-1-antitrypsin.*

Frølund anfører, at der er tale om en sjælden sygdom og få patienter, og at de store dobbeltblinde placebokontrollerede undersøgelser, som Sundhedsstyrelsen til stadighed efterlyser, ikke kan gennemføres, og henviser til, at der med Dirksens resultater er opnået "sikker signifikans for virkningen af Prolastin".

*Det er ikke rigtigt, at de randomiserede forsøg, vi mangler, ikke kan gennemføres. Argumentet om, at sygdommen er sjælden, holder ikke. Alene i Danmark er der ca. 2.500 personer med alfa-1-antitrypsin-mangel, hvoraf de 500 er diagnosticeret (3). Til sammenligning er der 435 diagnosticerede patienter i Danmark med cystisk fibrose, som også er en sjælden arvelig sygdom. Men for denne sygdom er der for nylig gennemført to store vaccineforsøg, med deltagelse af hhv. 483 (19) og 476 patienter (20), på trods af, at kun et mindretal af patienterne kunne indgå i*

forsøgene. Ved at lave multinationale forsøg ville man kunne opnå den viden, der er nødvendig for at vurdere, om behandling med alfa-1-antitrypsin eventuelt kunne være nyttig til visse patienter, og om udgifterne ville være rimelige i forhold til de opnåede effekter. Efter min opfattelse burde myndighederne have stillet krav om, at der blev gennemført sådanne forsøg, før de havde taget stilling til, om præparaterne skulle godkendes.

Som anført ovenfor giver effekten på CT-scanningsresultaterne et misvisende indtryk af behandlingen. Vi ved ikke, om patienterne har gavn af behandlingen.

Frølund finder det "fuldstændig ubegribeligt", at nogle kolleger fortsat aktivt er med til at forholde alfa-1-patienterne den eneste specifikke behandling, der kan tilbydes på nuværende tidspunkt, og undrer sig over, hvad der er deres motiv. Og han mener, at ministeren ikke er blevet korrekt og loyalt informeret og rådgivet i denne sag.

Vedrørende korrekt og loyal information og rådgivning er det relevant at spørge, om der er nogen, der har informeret ministeren om, at behandlingen er skadelig, målt som FEV1? Det forekommer i øvrigt ikke loyalt at lægge pres på politikere på baggrund af upublicerede resultater, som forskerverdenen ikke har haft mulighed for at granske i detaljer og diskutere indbyrdes. Dette er en højst usædvanlig fremgangsmåde, som ikke i overensstemmelse med god akademisk praksis, og som giver stor risiko for at skabe forvirring og rådvildhed.

De to artikler, Frølund vedlagde sit brev til ministeren ændrer ikke på den kendsgerning, at vi savner dokumentation for en gavnlig effekt af alfa-1-antitrypsin. Det drejer sig dels om en "expert opinion" (21) og dels om nogle korrelationer mellem risiko for død og status for lungefunktionen, målt på forskellig måde (22). Det fremgår af forfattervejledningen til Expert Opinion, at tidsskriftet retter sig mod forskere og managers i medicinalindustrien og andre "regulatory and marketing decision makers involved in healthcare provision". Det fremgår af selve artiklen (21), at Stoller, hvis råd Frølund opfordrer ministeren til at følge, har omfattende interessekonflikter i relation til hans anbefalinger af behandling med alfa-1-antitrypsin: "J Stoller has received consultant and speaker's fees from Talecris Biotherapeutics, Inc. and Speaker's fees from Baxter Healthcare, Inc., Grifols and CSL-Behring". Alle disse 3 firmaer fremstiller, sælger, eller forsker i, alfa-1-antitrypsin. Endvidere har Stoller siddet i Advisory Board for Talecris vedrørende strategier for at uddanne klinikere om alfa-1-antitrypsin-mangel, givet "grand rounds presentations" sponsoreret af ZLB Behring, Talecris og Baxter (23), og været videnskabelig konsulent for Baxter, ZLB Behring, and Bayer (24).

#### Øvrige økonomiske interessekonflikter

Dirksen har været medlem af bestyrelsen for Alpha-1 Foundation, har deltaget i rejser og møder sponsoreret af Bayer og Talecris, har modtaget mødehonorar af Baxter (25), og er medforfatter på flere projekter, som har modtaget økonomisk støtte fra firmaer der fremstiller, sælger, eller forsker i, alfa-1-antitrypsin, bla. Alpha-1 Foundation (som modtager støtte fra flere af disse firmaer (26)) og Aventis Behring (som blev fusioneret i firmaet ZLB Behring (27)).

Frølund har oprettet et privathospital, hvor han behandler to patienter med alfa-1-antitrypsin (28).

### Lægemiddelstyrelsen

Lægemiddelstyrelsen har i brev fra 10. april 2006 til Indenrigs- og Sundhedsministeren anført, at det er godtgjort, at behandling med alfa-1-antitrypsin kan nedsætte tabet af lungefunktion og reducere dødeligheden. Jeg har ikke kunnet finde pålidelig dokumentation for disse påstande, og ikke engang Stoller mener, at det er vist, at dødeligheden kan reduceres (han skriver i 2008: "could reduce infection rates, might enhance survival" (21), altså hypotetiske formuleringer). Derfor bad jeg den 25. april overlæge Steffen Tirstrup fra Lægemiddelstyrelsen, som havde afsendt brevet, om kopi af den dokumentation, som Lægemiddelstyrelsen havde lagt til grund for disse vurderinger. Den 28. april informerede Tirstrup mig om, at han nok blev nødt til at behandle min henvendelse som en ansøgning om aktindsigt, med mindre der var særlige regler for eksterne rådgivere for Sundhedsudvalget. Jeg forklarede derfor den 28. april:

"Det kræver næppe aktindsigt at blive informeret om, hvilke referencer, det drejer sig om, da jeg ikke beder om nogen assessments (men jeg vil da gerne se dem begge to, hvis I kan tillade dette). Hvis Lægemiddelstyrelsen har kendskab til upublicerede randomiserede forsøg, der har påvist en reduktion af dødeligheden, vil jeg gerne vide dette. Det er dog ikke sandsynligt, idet sådanne positive forsøg utvivlsomt var blevet publiceret meget hurtigt".

Jeg har ikke fået svar fra Lægemiddelstyrelsen.

### Konklusion

Konklusionen er efter min opfattelse meget klar. Der er ikke grundlag for at bruge behandlingen. Resultaterne af de to randomiserede forsøg viser både en gavnlige og en skadelig virkning på lungefunktionen, og der mangler data om virkninger, der er relevante for patienterne, f.eks. symptomer, livskvalitet, akutte forværringer, infektioner og overlevelse. Hvis der havde været lavet en Cochrane-oversigt over denne behandling, ville konklusionen utvivlsomt have været, at der var behov for større randomiserede forsøg med relevante effektmål før man kunne tage stilling til, om behandlingen havde nogen værdi. Dirksens upublicerede forsøg er i øvrigt beskrevet på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), og det fremgår heraf, at det er et eksploratorisk studie, hvis formål er at indsamle information om mulige kliniske effektmål, der kunne bruges i et efterfølgende placebo-kontrolleret forsøg. Denne beskrivelse tyder på, at også Dirksen og firmaet har ment, at Dirksens to forsøg ikke er tilstrækkelige.

Ikke-randomiserede studier (f.eks. kohorte-studier) kan i sjældne tilfælde være tilstrækkeligt grundlag for at indføre nye behandlinger. Da der er vigtige fejlkilder i sådanne studier, forudsætter det imidlertid, at den gavnlige effekt er så stor, at det ikke er rimeligt at antage, at fejlkilderne alene kan forklare effekten. Der er slet ikke tale om, at kohorte-studier af alfa-1-antitrypsin har vist så store effekter, at denne situation foreligger.

Mere generelt kan det anføres, at hvis vi indførte nye behandlinger på et grundlag, der svarer til det, som foreligger for alfa-1-antitrypsin, ville der være i hundredevis af mulige kandidater alene på kræftområdet. Det ville skabe kaos i sundhedsvæsenet, idet det ville være umuligt for læger og patienter at vurdere, hvilke behandlinger, det ville være mest fornuftigt at vælge, eller om man skulle afstå fra at behandle. Emfysem udvikler sig langsomt, og har en langt bedre prognose end mange kræftsygdomme. Dette rejser spørgsmålet, om det er hensigtsmæssigt, at lægemiddelmyndighederne i flere lande har anvendt andre kriterier overfor godkendelse af alfa-1-antitrypsin, end de sædvanligvis anvender overfor lægemidler.



## Referencer

1. Shah P, Ohlsson A. Alpha-1 proteinase inhibitor (a1PI) for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD002775.
2. Chen S, Farahati F, Marciniuk D, Mayers I, Boudreau R, Keating T. Human  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor for patients with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency [Technology report no 74]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
3. Dahl R, Rasmussen SR. Alfa-1 antitrypsin-mangel – en Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2008. Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering 2008; 1(1).
4. ClinicalTrials.gov. Zemaira in Subjects With Emphysema Due to Alpha1-Proteinase Inhibitor (API) Deficiency. Identifier: NCT00261833.
5. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DCS, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JHC, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J. A randomized clinical trial of  $\alpha$ 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5):1468-72.
6. Dirksen A, Stockley RA, Piitulainen E, Shaker S, Deng C, Parr D, Wencker M. Randomized Placebo-Controlled Trial of Alpha-1 Antitrypsin (AAT) Augmentation Therapy With Prolastin®. Foredragsabstract til det årlige amerikanske lungemedicinske møde i maj 2008.
7. Stockley RA, Deng C, Piitulainen E, Parr D, Shaker S, Wencker M, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic Efficacy of Alpha-1 Antitrypsin (AAT) Augmentation Therapy on the Loss of Lung Tissue: An Integrated Analysis. Foredragsabstract til det årlige amerikanske lungemedicinske møde i maj 2008.
8. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. A Randomized Study of Augmentation Therapy in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Using Computed Tomography Densitometry. Upubliceret manuskript.
9. Supplementary Information (til det upublicerede manuskript i reference 8).
10. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA* 2006;295:1645-6.
11. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4(1):e19.
12. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299:1800-12.
13. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

15. Deeks JJ. Systematic reviews evaluating effects of health care interventions: issues of synthesis and bias (PhD thesis). Birmingham: University of Birmingham, 2007.
16. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20(1):47-63.
17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
18. Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. Warren KS, Mosteller F, eds. *Doing more good than harm: the evaluation of health care interventions*. Vol. 703. New York: New York Academy of Sciences, 1993:125-33.
19. Döring G, Meisner C, Stern M; for the Flagella Vaccine Trial Study Group. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:11020-5.
20. Press release. Crucell announces suspension of Aerugen(R) clinical development. [http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200607/1064252\\_5.html](http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200607/1064252_5.html) (accessed 19 Dec 2007).
21. Heresi GA, Stoller JK. Augmentation therapy in a -1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(4):515-26.
22. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in a1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2003;58:1020-6.
23. Demeo DL, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, Rennard SI, Sandhaus RA, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Turino G, Silverman EK. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38(1):114-20.
24. Stoller JK, Aboussouan LS. Seminar: Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
25. Seersholm N, Dirksen A, Hansen NCG, Harving H og Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer for erstatningsbehandling til patienter med alfa-1-antitrypsinmangel. 12. marts 2007 <http://www.lungemedicin.dk/guidelines/alfal1erstat.pdf> (set 9. maj 2008).
26. <http://www.alphaone.org/> (set 9. maj 2008).
27. <http://www.cslbehring.com/s1/cs/enco/1154398192290/content/1154398189443/content.htm> (set 9. maj 2008).
28. Boysen M. »De andre læger synes, vi er lidt mærkelige«. *Dagens Medicin*. 18. april 2008.