

Peter Nilsson, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(*Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se*)

ALLHAT – världens största behandlingsstudie för hypertoni

Stärker tiaziddiuretikas betydelse hos patienter över 55 år

II Synen på hypertoni-behandling och egenskaper hos använda antihypertensiva läkemedel har förändrats genom åren, bl a i takt med utveckling av nya farmakologiska substanser och presentation av data från olika behandlingsstudier. Nu har nya data blivit tillgängliga från en mycket stor amerikansk studie som sannolikt i hög grad kommer att påverka inte bara olika behandlingsrekommendationer utan också debatten om olika antihypertensiva läkemedels för- och nackdelar. Det gäller studien Anti-hypertensive and Lipid-Lowering to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), med från början över 42 000 patienter som randomiserats till olika behandlingar [1-3]. ALLHAT presenterades i slutet av 2002 som två publikationer i JAMA [4, 5], varav den effektneutrala lipiddelen [5] inte närmare kommenteras här.

Det är ingen överdrift att hävda att data från ALLHAT har avvaktats med spännt intresse från hela vetenskapssamhället inom det kardiovaskulära terapiområdet. Samtidigt måste denna megastudie, liksom alla studier, kritiskt analyseras för vad den visat (och inte visat) samt i vad mån tolkning av data är relevanta för svenska förhållanden eller ej. Det yttersta syftet med all kardiovaskulärt preventiv behandling är att kunna förebygga sjukdom och död, och därför är dessa mätvariabler utan tvivel de viktigaste för både patient och förskrivande läkare.

Man bör dock i en allsidig bedömning även väga in faktorer som medicinsk säkerhet, tolererbarhet, kostnadseffektivitet, kombinationsmöjlighet, leveranssäkerhet samt behovet av medicinska kontroller. ALLHAT kan bidra till att besvara många av dessa frågor, men inte alla.

Bakgrunden till ALLHAT och studiens finansiering

I USA räknar man med att över 50 miljoner amerikaner har högt blodtryck, varav många har dåligt inställd medicinering och löper en ökad risk för att drabbas av kardiovaskulär sjukdom. Detta gäller i hög grad vissa etniska minoriteter, framför allt afroamerikaner. Det har därför varit angeläget att studera effekter av olika antihypertensiva läkemedel, såväl traditionella som nyare, i denna heterogena befolkning.

I studien Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS), som kan betecknas som en mindre förstudie till

SAMMANFATTAT

ALLHAT är världens hittills största hypertoni-studie med hög intern validitet och rimligt god datakvalitet.

Det finns vissa tolkningsproblem vid en översättning av ALLHAT-resultaten till svenska förhållanden, beroende bl a på sammansättning av patientpopulationen och avsaknad av en behandlingsarm med betareceptorblockerare.

Huvudbudskapet är att hypertoni-behandling baserad på ett tiaziddiuretikum är överlägsen i en etniskt heterogen befolkning över 55 år, även om skillnaderna mot en kalciumantagonist är små.

Någon effektskillnad i primär effektvariabel (letal kornarsjukdom plus icke-dödlig hjärtinfarkt) samt total och kardiovaskulär mortalitet mellan tiazid, kalciumantagonist och ACE-hämmare kunde inte påvisas.

En terapi baserad på en ACE-hämmare (lisinopril) hade något sämre utfall än terapi baserad på ett tiaziddiuretikum, vilket kan ha påverkats av blodtryckskontrollen.

Kalciumantagonister av dihydropyridintyp är inte associerade med ökad mortalitet, cancerisk, suicidrisk eller gastrointestinal blödning jämfört med alternativ behandling.

ALLHAT, kunde man visa att använda läkemedel (tiazid, betareceptorblockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonist, alfablockerare) samtliga gav bättre blodtryckssänkning än enbart livsstilsbehandling och reducerade antalet kardiovaskulära händelser [6], men att tolererbarhet skilde sig åt i vissa delar, t ex impotens [7].

Livskvaliteten i allmänhet var emellertid inte negativt på-

II Fakta

ALLHAT-studiens design

Inklusionskriterier: Män och kvinnor med ålder över 55 år, av olika etnisk bakgrund, med hypertoni (>140/90 mm Hg men <180/110 mm Hg) och minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor.

Behandling: Randomiserad dubbelblind behandling med tre behandlingsarmar under hela studien; klortalidon, amlodipin och lisinopril, ingen placeboarm.

Primär effektvariabel: Sammanlagt antal fall av letal koronar hjärtsjukdom plus icke-dödliga hjärtinfarkter.

Sekundära effektvariabler:

- Total mortalitet.
- Kombinerad koronarsjuklighet (koronar mortalitet, icke-letal hjärtinfarkt, koronar revaskularisering, sjukhusvårdad angina pectoris).
- Kombinerad kardiovaskulär sjuklighet (kombinerad koronar-sjuklighet, all behandlad angina pectoris, hjärtsvikt samt perifer artärsjukdom).
- Cancer.
- Njursvikt.
- Sjukhusvårdad gastrointestinal blödning.

Tidigare hypertoni-behandling: Hela 90 procent av deltagarna hade tidigare haft antihypertensiv behandling med läkemedel som ut-sattes och därefter direkt, utan övergångsperiod, ersattes med studiemedicin i samband med randomisering.

verkad. TOMHS var dock för liten för att ha tillräcklig statistisk styrka för att kunna påvisa skillnader mellan preparat-grupperna för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Av detta skäl ville National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), en statlig organisation, starta och driva studien ALLHAT, som designades i början av 1990-talet [1] och där rekryteringen genomfördes 1994–1998. Finansiellt stöd har givits för studiens genomförande av läkemedelsföretaget Pfizer.

Hypertonidelen i ALLHAT

I ALLHAT randomiserade man en mycket stor grupp av framför allt äldre hypertoniker vid 625 centra i USA till en dubbelblind aktivt kontrollerad behandling (se Faktaruta). Det blev initialt 42 448 personer (medelålder 67 år), varav 47 procent var kvinnor, 36 procent afroamerikaner, 19 procent spanskamerikaner, 36 procent diabetiker, 22 procent rökare.

Hela 47 procent hade tidigare känd eller nyupptäckt aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (anamnes, EKG-förändringar), vilket gör att effekter i studien bör ses mot bakgrund av att det rörde sig om hypertoniker med påtagligt förhöjd kardiovaskulär risk, framför allt med hög grad av kardiell påverkan redan vid inklusion i studien. Exklusionskriterier utgjorde dock känd hjärtsvikt och låg ejektionsfraktion (<35) vid ekkardiografi före studiestart.

I studien randomiserades deltagare till någon av följande basterapier i förhållandet 1,7:1:1:1. De gavs antingen ett tiaziddiuretikum (klortalidon 12,5–25 mg dagligen), en kalciumantagonist av dihydropyridintyp (amlodipin 2,5–10 mg dagligen), en ACE-hämmare (lisinopril 10–40 mg dagligen) eller en alfablockerare (doxazosin 2–8 mg dagligen). Efter dositrering fanns det möjlighet att vid behov fortsätta med öppen tilläggsbehandling i form av reserpin, klonidin eller atenolol. Som ytterligare tillägg kunde man i nästa steg använda hydralazin (25–100 mg dagligen). De randomiserade

grupperna var i allt väsentligt lika vid baslinjen [2]. ALLHAT avsågs att drivas mellan fyra och åtta år.

Metodproblem i ALLHAT för svenskt vidkommande

Innan man granskar resultaten i ALLHAT bör man betänka vissa metodaspekter i studien som kan innebära problem vid tolkning till svenska förhållanden:

• *För det första* saknades en behandlingsarm för en på beta-receptorblockad baserad antihypertensiv terapi, något som kan tyckas beklagligt, eftersom denna grupp av läkemedel är mycket väl dokumenterad och har en förhållandevis stabil och hög användningsgrad i Sverige sedan minst 15 år tillbaka trots introduktion av nyare läkemedel, till skillnad från tiaziddiuretika vilka minskat påtagligt under perioden 1979–2001 (Figur 1).

• *För det andra* kan konstateras att andelen deltagare i ALLHAT med afroamerikansk eller spanskamerikansk etnisk/kulturell bakgrund tillsammans utgjorde 55 procent av studiepopulationen, en siffra som inte kännetecknar sammansättningen av svenska hypertoni-patienter. Detta kan vara av stor betydelse, då man vet att etniska/kulturella bakgrundsfaktorer kan spela stor roll för såväl kliniska effekter som graden av tolererbarhet av olika läkemedel, inte minst antihypertensiva preparat.

• *För det tredje* avspeglar ALLHAT-kohorten amerikanska villkor i allmänhet med hög riskfaktorbelastning hos personer över 55 år, ytterligare förstärkt genom uppställda inklusionskriterier i studien och där patienterna omhändertagits i en delvis annorlunda sjukvårdsstruktur.

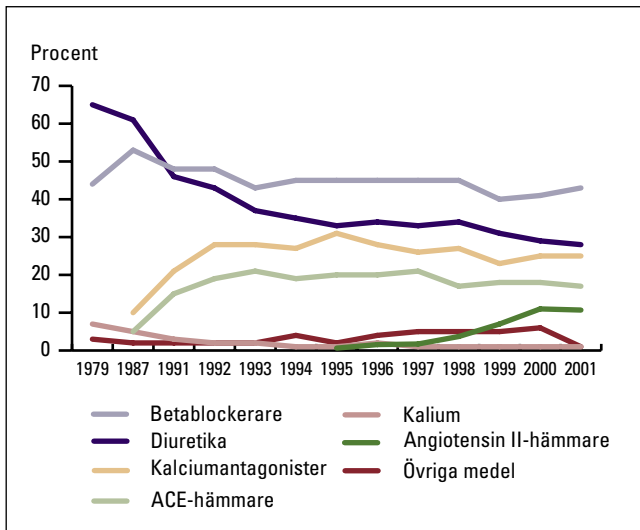
• *Slutligen* kan nämnas att klortalidon, liksom preparaten reserpin, klonidin och hydralazin, inte längre används i Sverige för vanliga hypertoni-patienter, vilket är fallet för övriga i ALLHAT ingående förstahandsläkemedel. Klortalidon avregistrerades i Sverige 1993. Bland tiaziddiuretikapreparaten används idag bendroflumetiazid samt hydroklortiazid, vilka liknar klortalidon men har mindre framträdande sidoeffekter på bl a elektrolytbalans vid sedvanlig lågdosering.

Genom sin storlek, höga interna validitet och rekrytering av hypertoni-patienter över 55 år med hög risk har ALLHAT en mycket stor relevans för svenska förhållanden, men på grund av här angivna metodproblem bör resultaten tolkas i en svensk verklighet, inte utan vidare kopieras.

Tidigare publicerade resultat i ALLHAT

Redan i januari 2000 beslöt man i styrkommittén, på inrådan av säkerhetskommittén, att avbryta en av behandlingsarmarna i ALLHAT, den med doxazosin, på grund av en högre förekomst av hjärtsvikt och kardiovaskulära händelser, dock ej mortalitet, hos patienter randomiserade till doxazosin än hos patienter randomiserade till klortalidon [8]. Detta avbrytande av en studiearm i förtid, som även har debatterats och kritiserats, förfaller enligt en analys inte ha berott på effekten av uppnådda blodtrycksskillnader mellan preparaten [9]. Då återstår tolkningen att resultatet förklaras av sanna skillnader i den preventiva effekten av dessa preparat [8, 9], t ex en skadlig pulsökning i doxazosin-gruppen.

Det finns dock även andra förklaringshypoteser. Ett observation i sammanhanget var att det inte förekom någon period av medicinfrihet i ALLHAT, utan patienter på tidigare terapi övergick direkt till studiemedicin. Slutligen kan nämnas att det råder kända kliniska svårigheter att ställa diagnosen hjärtsvikt i öppen vård. Inom ALLHAT har det gjorts en va-



Figur 1. Läkemedelsval vid hypertoni enligt Diagnos-receptundersökningen, procentuell fördelning.

lideringsstudie på fall av sjukhusvårdad hjärtsvikt där man fann att 63 procent (klortalidon) respektive 70 procent (doxazosin) av patienterna hade en ejektionsfraktion ≤ 40 procent vid ekokardiografi [10]. Denna valideringsstudie täcker inte de ca 20 procent av alla hjärtsviktsdiagnoser i huvudstudien som ställdes i öppenvård enbart [4].

Ett annat resultat som tidigare redovisats är att efter fem års uppföljning hela 66 procent av studiepatienterna uppnådde en acceptabel blodtrycks kontroll $<140/90$ mm Hg, baserad på användning av två eller flera läkemedel hos 63 procent av patienterna [11].

Huvudresultaten

Resultat har redovisats [4] baserade på 33 357 studiedeltagare vid 623 centra i USA, Kanada, Puerto Rico och US Virgin Islands i Karibien. Medelåldern var 67 år (57 procent över 65 år). Man lyckades följa 97 procent av studiedeltagarna avseende vitalstatus (levande/död). Detta får betecknas som en kvalitetsaspekt med hänsyn till det stora antalet centra och den mycket heterogena studiepopulationen i ett land där många människor ofta flyttar runt och det kan vara svårt att följa individerna. Däremot förlorades ca 15 procent av patienterna vid planerad uppföljning efter fyra år, vilket gör att ALLHAT inte hade den höga uppföljningsgrad av patienter som tidigare visats i t ex skandinaviska hypertoni studier. Data kvaliteten kontrollerades i en jämförelse mellan journaluppgifter, dödsbevis och läkarbedömning i ett slumpurval på 10 procent av händelserna för koronar hjärtsjukdom och slagfall [4].

ALLHAT hade 83 procent statistisk styrka att upptäcka 16 procent riskreduktion i den primära effektvariabeln mellan klortalidon och vart och ett av jämförelsepreparaten, »intention to treat«-analys, vid ett tvåsidigt test och hänsyn tagen till multipla jämförelser. Medelblodtrycket för alla deltagare i grupperna vid baslinjen var 146/84 mm Hg.

Efter en medeluppföljningstid på 4,9 år (SD, standarddeviation: 1,4) uppnåddes 99 procent av det förväntade antalet personår i studien. Av patienter randomiserade till klortalidon ($n=15\ 255$) kvarstod 81 procent på denna terapi efter fem år (68 procent av dessa på monoterapi), medan 13 procent hade kombinationsbehandling med kalciumantagonist eller ACE-hämmare. Sammanlagt 9 procent av dessa patienter tog ingen klortalidon, enbart övriga medel.

Motsvarande siffror för amlodipingruppen ($n=9\ 048$) var

80 procent (64 procent monoterapi), 17 procent och 9 procent. För lisinoprilgruppen ($n=9\ 054$) var siffrorna 73 procent (57 procent monoterapi), 16 procent och 9 procent. Således kunde grupperna i tämligen hög grad hållas separerade med hänsyn till användande av initialt randomiserat läkemedelsval. Efter fem år var den totala andelen med någon form av kombinationsbehandling i klortalidongruppen 41 procent, i amlodipingruppen 40 procent och i lisinoprilgruppen 43 procent.

Huvudresultaten – primära och sekundära effektvariabler

• *Klortalidon–amlodipin; jämförelser.* Det förelåg ingen skillnad i primär effektvariabel (RR, relativ risk: 0,98; 95 procentens konfidensintervall, KI: 0,90–1,07) eller de sekundära effektvariablerna (Tabell I). Man fann dock 38 procent högre risk ($P<0,001$) för amlodipingruppen att utveckla hjärtsvikt (35 procent högre risk för sjukhusvårdad eller dödlig hjärtsvikt), med en absolut riskökning på 2,5 procent efter sex år.

Hjärtsvikt utgjorde en delkomponent i en av de sekundära effektvariablerna (Tabell II). Fynden var konstanta i de olika subgrupperna (äldre/ynge än 65 år, män/kvinnor, afroamerikaner/icke-afroamerikaner, diabetiker/icke-diabetiker). Den totala och specifika mortaliteten var lika mellan grupperna, förutom att amlodipingruppen hade signifikant färre fall av icke-kardiovaskulär död, framför allt våldsam död (suicid, mord) än klortalidongruppen ($P=0,02$). Blodtrycks kontrollen var i det närmaste identisk mellan grupperna, med 1 mm Hg lägre systoliskt medelblodtryck i klortalidongruppen och 1 mm Hg lägre diastoliskt medelblodtryck i amlodipingruppen.

• *Klortalidon–lisinopril; jämförelser.* Inte heller här fanns det någon signifikant skillnad vare sig i primär effektvariabel (RR 0,99; 0,91–1,08) eller i sekundära effektvariabler, med två undantag (Tabell I och II). Lisinoprilgruppen hade 15 procent högre risk för slaganfall ($P=0,02$) samt 10 procent högre risk för kombinerad kardiovaskulär sjukdom ($P<0,001$), med en ökad absolut risk efter sex år på 2,4 procent. Detta berodde främst på en ökad risk för delkomponenterna hjärtsvikt (19 procent), angina pectoris (11 procent) och koronar revascularisering (10 procent). Fynden var konsekventa i de olika subgrupperna. Ingen skillnad förelåg i total eller specifik mortalitet.

Det var främst äldre patienter som uppvisade en riskökning för kombinerad koronarsjukdom med lisinopril (signifikant effektinteraktion med ålder som kategorisk variabel = 0,01, men ej med ålder som kontinuerlig variabel). Riskökningen var mer uttalad hos afroamerikaner än hos andra studiedeltagare. En bidragande orsak till dessa kliniska skillnader kan ha varit den sämre systoliska blodtrycks kontrollen under uppföljningstiden (medel: 2 mm Hg; äldre än 65 år: 3 mm Hg; afroamerikaner: 4 mm Hg) i lisinoprilgruppen än i klortalidongruppen. Skillnaden i diastoliskt blodtryck var däremot mycket marginell.

Skillnader i kliniska effekter kvarstod signifikant även efter justering av (mottagnings-)blodtrycksskillnader under studien, vilket indikerar att den uppmätta blodtrycksskillnaden inte förklarade morbiditetsskillnaderna.

• *Säkerhetsvariabler.* Ingen skillnad förelåg mellan behandlingsgrupperna vad gäller nya fall av gastrointestinal blödning (ca 9 procent), men signifikant fler fall av angioödem sågs i lisinoprilgruppen (0,4 procent), framför allt hos afroamerikaner, än i de båda andra grupperna (0,1 procent). Någon redovisning av tolerabilitet i övrigt (subjektiva besvär, impotens, giktattacker m m) finns inte. Incidensen av ny diabetes efter fyra år hos icke-diabetiker var för klortalidon 12 procent, amlodipin 10 procent och lisinopril 8 procent, en sig-

Tabell I. Huvudresultaten i ALLHAT uppdelade på randomiserade terapier med jämförelse av effekter i behandlingsgrupperna med amlodipin respektive lisinopril versus klortalidon för predefinierade primära och sekundära effektvariabler. Här anges 6-årsincidens per 100 personer (»standard error«, SE) samt relativ risk (RR) med 95 procents konfidensintervall (KI).

	Klortalidon	Amlodipin	Lisinopril	Amlodipin vs klortalidon RR (KI)	Lisinopril vs klortalidon RR (KI)
N	15 255	9 048	9 054		
Primär effektvariabel	11,5 (0,3)	11,3 (0,4)	11,4 (0,4)	0,98 (0,90–1,07)	0,99 (0,91–1,08)
Sekundära effektvariabler					
total mortalitet	17,3 (0,4)	16,8 (0,5)	17,2 (0,5)	0,96 (0,89–1,02)	1,00 (0,98–1,04)
därav kardiovaskulär död (procent)	8,0	8,4	8,4		
därav icke-kardiovaskulär död (procent)	8,9	7,8*	8,3		
kombinerad koronarsjukdom	19,9 (0,4)	19,9 (0,5)	20,8 (0,5)	1,00 (0,94–1,07)	1,05 (0,98–1,11)
slaganfall	5,6 (0,2)	5,4 (0,3)	6,3 (0,3)	0,93 (0,82–1,06)	1,15 (1,02–1,30)*
kombinerad kardiovaskulär sjukdom	30,9 (0,5)	32,0 (0,6)	33,3 (0,6)	1,04 (0,99–1,09)	1,10 (1,05–1,16)***
njursvikt (ESRD)	1,8 (0,1)	2,1 (0,2)	2,0 (0,2)	1,12 (0,89–1,40)	1,11 (0,88–1,38)
cancer	9,7 (0,3)	10,0 (0,4)	9,9 (0,4)	1,01 (0,92–1,11)	1,02 (0,93–1,12)
gastrointestinal blödning	8,8 (0,3)	8,0 (0,4)	9,6 (0,4)	0,92 (0,82–1,03)	1,11 (0,99–1,24)

***P<0,001, *P<0,05

Primär effektvariabel: kombinerad letal koronarsjukdom samt icke-dödliga hjärtinfarkter (64–66 procent av alla primära händelser).

Kombinerad koronarsjukdom: koronar mortalitet, icke-dödlig hjärtinfarkt, koronar revaskularisering, sjukhusvårdad angina pectoris.

Kombinerad kardiovaskulär sjukdom: kombinerad koronarsjukdom plus all behandlad angina pectoris, all hjärtsvikt och alla fall av perifer kärlsjukdom.

ESRD = »end-stage renal disease«

Tabell II. Resultaten för delkomponenter av sekundära effektvariabler i ALLHAT uppdelade på terapier med jämförelse av effekter i behandlingsgrupperna med amlodipin respektive lisinopril versus klortalidon. Här anges 6-årsincidens per 100 personer (»standard error«, SE) samt relativ risk (RR) med 95 procents konfidensintervall (KI).

	Klortalidon	Amlodipin	Lisinopril	Amlodipin vs klortalidon RR (KI)	Lisinopril vs klortalidon RR (KI)
Delkomponenter av sekundära effektvariabler					
hjärtsvikt	7,7 (0,3)	10,2 (0,4)	8,7 (0,4)	1,38 (1,25–1,52)***	1,19 (1,07–1,31)***
sjukhusvårdad/letal hjärtsvikt	6,5 (0,3)	8,4 (0,4)	6,9 (0,4)	1,35 (1,21–1,50)***	1,10 (0,98–1,23)
all angina pectoris	12,1 (0,3)	12,6 (0,4)	13,6 (0,4)	1,02 (0,94–1,10)	1,11 (1,03–1,20)*
sjukhusvårdad angina pectoris	8,6 (0,3)	8,4 (0,4)	9,6 (0,4)	0,98 (0,89–1,08)	1,09 (0,99–1,20)
njursvikt (ESRD)	1,8 (0,1)	2,1 (0,2)	2,0 (0,2)	1,12 (0,89–1,40)	1,11 (0,88–1,38)
koronar revaskularisering	9,2 (0,3)	10,0 (0,4)	10,2 (0,4)	1,09 (1,00–1,20)	1,10 (1,00–1,21) #
all perifer kärlsjukdom	4,1 (0,2)	3,7 (0,2)	4,7 (0,4)	0,87 (0,75–1,01)	1,04 (0,90–1,19)

***P<0,001, *P<0,05, # P=0,05

nifikant skillnad (P<0,05 för amlodipin versus klortalidon; P<0,001 för lisinopril versus klortalidon). Njurfunktionsnedsättning (uppskattad glomerulär filtrationshastighet) efter uppföljning var mindre uttalad i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (P<0,001); detsamma gällde för lisinoprilgruppen mot klortalidongruppen (P<0,05).

Allmänna synpunkter

Genom sin storlek, rimligt goda kvalitet, höga interna validitet och viktiga vetenskapliga frågeställningar är ALLHAT en synnerligen viktig interventionsstudie att ta lärdom av, även om bortfallet var större än i skandinaviska hypertoni-studier. Trots dessa lovord måste man inse att det finns vissa tolkningsproblem för svenskt vidkommande samt några kvarstående frågetecken.

ALLHAT visar klart och tydligt att tiaziddiuretika försvärar och befäster sin plats som ett förstahandsmedel vid hypertoni-behandling för breda patientgrupper. Det innebär att lägdos av tiaziddiuretikum starkt bör övervägas och rekommenderas att ingå i basbehandlingen vid essentiell hypertoni hos

personer över 55 år, antingen ensamt eller i en tidig kombinationsbehandling. Det sistnämnda blir mer och mer angeläget när underbehandling och dålig hypertontkontroll är väl beskriven hos vissa nyckelgrupper, t ex patienter med diabetes eller njursjukdom. Samtidigt inses att det vid mer avancerad njurfunktionsnedsättning (serumkreatinin >150 mmol/l) är kontraindicerat att förlita sig på tiaziddiuretika, liksom på ACE-hämmare vid nivåer över 200 mmol/l, i behandlingen på grund av risk för elektrolyttrubbning (kaliumretention) och progredierande kreatininstegring.

Bör då klortalidon återregistreras och återinföras i den svenska terapiarsenalen? Knappast, eftersom det finns bra moderna lägdosalternativ i form av bendroflumetiazid och hydroklortiazid.

Skall vi behandlingsmässigt vrida klockan tillbaka till 1950-talet, då tiaziddiuretika introducerades i den antihypertensiva läkemedelsgruppen och utgjorde nästan det enda alternativet om man inte ville använda sig av sympatikolytika med risk för svåra biverkningar? Ingalunda; det är och förblir en fördel att vi idag har ett flertal antihypertensiva läkemedel

med tämligen likartad profil vad gäller behandlingseffekter, framför allt den identiska effekten på total och kardiovaskulär mortalitet som visats i ALLHAT. Vi får med detta en frihet att kunna använda olika medel i kombinationer, med ett basalt inslag av lågdostiazid, för en individualiserad och förbättrad hypertoni-behandling.

Kritik

En anmärkningsvärd lucka i redovisningen av ALLHAT är att tolerabiliteten för använda läkemedel inte har beskrivits i de aktuella publikationerna, endast effekter på två allvarliga biverkningar som gastrointestinal blödning och angioödem. En förstudie till ALLHAT var TOMHS [6], där man kunde påvisa att klortalidon uppvissade signifikant högre risk för impotens (erektil dysfunktion) som biverkning (+9 procent absolut riskökning; $P < 0,05$) jämfört med placebo och andra hypertoni-medel [7]. Under 24 månaders behandling innebar detta att man med klortalidon riskerade att göra en manlig patient av elva impotent, »numbers needed to harm«. Detta är en tråkig bieffekt som inte kan ignoreras under långvarig behandling, även om den totala livskvaliteten inte skilde sig åt mellan preparatgrupperna i TOMHS. Vidare saknar vi uppgifter från ALLHAT om antalet giktattacker.

Vad beträffar den ökade diabetesrisken i klortalidongruppen kan man antingen hävda att detta faktum inte betydde så mycket eftersom det inte fick genomslag i ökning av kardiovaskulära händelser och mortalitet, vilket stöds av en svensk observationell studie [12], eller mena att denna skillnad kan bli större och mer betydelsefull på sikt eftersom hypertoni-behandling insatt hos en 55-åring ofta förväntas pågå ytterligare omkring 25 år.

Ett inbyggt problem i ALLHAT var att studiedesignen missgynnade ACE-hämmararmen med lisinopril såtillvida som man inte tillät kombination med tiaziddiuretikum i denna arm, något som anses vara det bästa alternativet när det gäller kombinationsbehandling med läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet (RAS). Av detta skäl kan man lätt inse att blodtryckskontrollen i lisinoprilarmen inte fick chansen att bli lika god som i de andra behandlingsarmarna. Dessutom fanns det en signifikant interaktion med etnisk bakgrund, då afroamerikaner hade sämre effekt av ACE-hämmare än andra grupper. I en etniskt mer homogen och äldre patientpopulation förelåg ingen skillnad i effekt av ACE-hämmarterapi och konventionella hypertoni-läkemedel i den svenska STOP-2-studien [13].

Kalciumantagonister är kliniskt säkra

Debatten om kalciumantagonisternas misstänkta farlighet får anses väsentligen avslutad i och med redovisningen av ALLHAT, åtminstone avseende kalciumantagonister av dihydropyridintyp. Ingen ökad frekvens gastrointestinala blödningar kunde noteras, och faktiskt en signifikant lägre icke-kardiovaskulär mortalitet i amlodipin-gruppen än i klortalidongruppen, något som betingades främst av en signifikant ($P=0,004$) lägre frekvens dödsfall genom yttre våld (mord, självmord). I observationsstudier hade kalciumantagonister tidigare misstänkts förorsaka just gastrointestinala blödningar och suicid samt cancer; inget stämde i ALLHAT. Någon skillnad mot konventionell behandling i primära eller definierade sekundära effektvariabler blev det inte heller. I endast en delkomponent (hjärtsvikt) av en sekundär effektvariabel (kombinerade kardiovaskulära händelser) sågs en skillnad till amlodipins nackdel.

Fyndet påminner om det som sågs med en annan kärnvidgande substans, doxazosin, och kan möjligen ha en liknande förklaring (se ovan). En ökad tendens till hjärtsvikt på en kalciumantagonist av dihydropyridintyp i förhållande till konventionell terapi sågs även i en tidigare hypertoni-studie

(Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment, INSIGHT) [14].

Resultaten i ALLHAT bekräftar tidigare synsätt på kalciumantagonisterna som effektmässigt tämligen lika konventionella hypertoni-medel, men dyrare [15]. Man bör emellertid komma ihåg att denna grupp av läkemedel är heterogen och att inte alla substanser är testade i stora interventionsstudier för hypertoni-behandling [16].

Ett framtidsperspektiv för ALLHAT

Sannolikt kommer debatten efter ALLHAT att fortgå länge än, och fynden kommer med säkerhet att spela stor roll vid revidering av gällande internationella och nationella riktlinjer för hypertoni-behandling, liksom för den pågående revideringen av SBU-rapporten om behandling av lindrig-måttlig hypertoni som beräknas publiceras 2004. Snart kommer, sannolikt av både vetenskapliga och kostnadsmässiga skäl, en revidering av de amerikanska riktlinjerna [17] med en uppvärdering av tiaziddiuretika.

Av särskilt intresse är även de genetiska analyser som görs inom delstudier till ALLHAT [18], eftersom man då förhoppningsvis kan erhålla data i retrospektiva analyser till stöd för framtida interventionsstudier med selektion av terapi baserad på genetisk information vid studiestart. För tiaziddiuretika har det visats, bl a i en retrospektiv observationsanalys, att personer med en särskild genetisk polymorfism för alfaadducin hade särskilt stor klinisk nytta av tiazidbehandling för att förhindra kardiovaskulära händelser [19].

Sammanfattning

Förhoppningsvis kommer studiens resultat att bidra till en förbättrad hypertoni-vård globalt på grund av de stora kardiovaskulära riskerna associerade med hypertoni [20], med ökad användning av billiga och kostnadseffektiva läkemedel som följd inte bara i länder med små resurser utan även i vårt land. En balanserad tolkning av ALLHAT är att tiaziddiuretika har många fördelar och bör få en renässans i lågdos hos patienter över 55 år, men att de inte kan vara de enda hypertoni-medel vi kan och bör använda. Modern hypertoni-vård förutsätter i hög grad kombinationsbehandling, och då bör vi ha flera medel att välja mellan för en effektiv blodtryckssänkning med individuell anpassning. Detta gäller såväl äldre (>65 år) som yngre (55–65 år) patienter, män som kvinnor, diabetiker som icke-diabetiker och patienter med olika etnisk bakgrund.

Ur ett patientperspektiv utgör även tolererbarhet och påverkan på livskvalitet i samband med användning av hypertoni-läkemedel viktiga aspekter, inte bara den kliniska nyttan, som läkare vanligtvis sköter har för ögonen. Fortfarande väntar vi på dessa data i ALLHAT.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. 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;9:342-60.
2. Grimm RH Jr, Margolis KL, Papademetriou VV, Cushman WC, Ford CE, Bettencourt J, et al. Baseline characteristics of participants in the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2001;37:19-27.
3. Barzilay JI, Jones CL, Davis BR, Basile JN, Goff DC Jr, Ciocon JO, et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. Baseline characteristics of the diabetic participants in the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 2001;24:654-8.
4. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

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.

5. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. 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;288:2998-3007.
6. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA 1993;270:713-24.
7. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension 1997;29(1 Pt 1):8-14.
8. 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;283:1967-75.
9. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, Wright JT, Farber MA, Felicetta JV, et al. 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;137(5 Part 1):313-20.
10. Piller LB, Davis BR, Cutler JA, Cushman WC, Wright JT Jr, Williamson JD. 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;3:10-9.
11. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Clin Hypertens (Greenwich) 2002;4:393-405.
12. Samuelsson O, Pennert K, Andersson O, Berglund G, Hedner T, Persson B, et al. Diabetes mellitus and raised serum triglyceride concentration in treated hypertension – are they of prognostic importance? Observational study. BMJ 1996;313:660-3.
13. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. Lancet 1999;354:1751-6.
14. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366-72.
15. Nilsson P. Kalciumantagonisternas farlighet har inte kunnat beläggas. Har likvärdig effekt som konventionell behandling vid hypertoni. Läkartidningen 2000;97:3710-2.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.
17. The Sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
18. Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, Eckfeldt J, Ford CE, Black H. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. Pharmacogenomics J 2002;2:309-17.
19. Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR, Vos HL, Lemaitre RN, Reiner AP, et al. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. JAMA 2002;287:1680-9.
20. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002;360:1903-13.

Särtryck

Läkartidningen

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen.

De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 65 kronor



Missöden misstag missbruk

Beställer härmed.....ex
av "Missöden, misstag, missbruk"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker