

Anders Hernborg, allmänläkare, Laholm (*Anders.Hernborg@telia.com*)

Jan Håkansson, allmänläkare, Krokombro (*Jan.Hakansson@jll.se*)

Lars Werkö, professor, Stockholm

Göran Berglund, professor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö (*Goran.Berglund@medforsk.mas.lu.se*)

Konsekvenser av ALLHAT:

Tiaziderna återupprättade – dags att ändra förskrivningsmönster

II Peter Nilssons kommentar på föregående sidor till världens hittills största och kanske viktigaste jämförande blodtrycksstudie, Anti-hypertensive and Lipid-Lowering to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), i detta nummer av Läkartidningen kräver en komplettering. Alla studier skall granskas kritiskt. ALLHAT är förvisso inte utan brister, men trots detta kan man med något större entusiasm än Peter Nilssons konstatera en sak: det äldsta och klart billigaste preparatet var inte sämre, snarare bättre, än de nyare, fem till tio gånger dyrare, blodtryckssänkare det jämfördes med.

Man kan t ex jämföra med det klarspråk som kännetecknar den ledarkommentar som i JAMA åtföljde ALLHAT med rubriken »The verdict from ALLHAT – Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension«. Ledarkommentaren menar att »The ALLHAT results provide compelling evidence that thiazide diuretics should be the initial drug of choice for patients with hypertension, especially compared with those agents that were directly tested in this trial«.

Ett stort slöseri

ALLHAT-författarna uppskattar att man kunde ha sparat omkring 30 miljarder kronor i USA bara i läkemedelskostnader om man under senare år hade givit samma andel av patienterna tiazider (27 procent år 1992) som man gjorde omkring 1982 (56 procent). I Sverige har uppskattningsvis hundratals miljoner kronor årligen förslösats på dyrare hypertonimedel än de som kunde ha fungerat minst lika bra. Detta trots SBU:s (Statens beredning för medicinsk utvärdering) gedigna rapport om kunskapsläget avseende behandling av högt blodtryck 1994, med uppdatering 1998, som framhöll just de äldre medlens fördelar och överlägsna dokumentation.

Ansvar för detta slöseri kan läggas på många: landstingen (som inte insett vikten av fortbildning av läkarkåren genom kraftfullt helt fristående från säljintressen), ett flertal hypertonspecialister (i nära samarbete med företag som marknadsför och säljer dyrare blodtrycksmedicin) och vi alla förskrivande läkare (som inte granskat läkemedelsföretagens budskap tillräckligt

SAMMANFATTAT

ALLHAT-författarna uppskattar att man kunde ha sparat omkring 30 miljarder kronor i USA bara i läkemedelskostnader om man hade givit hypertonipatienter tiazider i stället för de dyrare preparaten. I Sverige har uppskattningsvis hundratals miljoner kronor årligen förslösats på dyrare hypertonimedel än de som kunde ha fungerat minst lika bra.

Den mycket framgångsrika marknadsföringen av de nyare klasserna av blodtryckssänkare byggde dels på föreställningar om lindrigare biverkningar, dels på förhoppningen att de nya medlen skulle förebygga kranskärlssjukdom bättre än de äldre.

Med ALLHAT-studien sätts en slutpunkt för envigen mellan de äldre och de nyare blodtrycksmedlen.

Det är ingen djärv gissning att tiazider kommer att återupprättas i officiella rekommendationer, på basis av det stora kunskapsunderlag som nu finns om farmakologisk behandling av högt blodtryck.

kritiskt). Läkemedelsindustrin kan knappast lastas; dess uppgift är att marknadsföra sina produkter på ett lönsamt sätt.

Historik

Låt oss inleda med lite historisk bakgrund till ALLHAT. När man på 1950-talet började behandla högt blodtryck var det de mycket höga maligna blodtrycken som först blev föremål för terapi. Där behövdes inga stora eller längre studier för att påvisa kraftfulla förbättringar rörande dödlighet och komplikationer. När större studier kom på 1960-talet avseende annan högraddig hypertoni (diastoliskt tryck 115–129 mm Hg) med

behandling baserad på diuretika visade resultaten att endast sex patienter behövde behandlas under ett år för att förebygga en allvarlig hjärt-kärlkomplikation.

I de första nationella riktlinjerna för blodtrycksbehandling i USA 1973 rekommenderades diuretika som första steg. I motsvarande rekommendationer 1984, JNC-III, inkluderades betablockerare som förstahandsmedel. Betablockerare kom något senare att visa sig ha klara effekter när det gäller att förebygga allvarliga hjärt-kärlkomplikationer. Fyra år senare, i JNC-IV, inkluderades även kalciumantagonister och ACE-hämmare som likställda förstahandspreparat, utan bevis för att de förebyggde allvarliga hjärt-kärlhändelser.

Svenska riktlinjer

Så gjorde man även i de senaste svenska rekommendationerna 1990 från Socialstyrelsens läkemedelsavdelning (tiden före Läkemedelsverket), även om motstånd mot detta steg fanns. På ett något kryptiskt sätt angavs att trots att alla fyra preparatklasserna upphöjdes till förstahandsmedel skulle ändå tiazider och betablockerare föredras »i det enskilda fallet«. Skälen till detta var starka: de två nyare medlen, kalciumantagonister och ACE-hämmare, hade ännu inte i någon studie visat förebyggande effekt på hjärtinfarkt och slaganfall, hade tunnare säkerhetsdokumentation och kostade uppåt tio gånger så mycket.

Men nu var det fritt fram för företagen att marknadsföra kalciumantagonister och ACE-hämmare som förstahandspreparat. Den mening som handlade om att tiazider och betablockerare ändå skulle föredras var snabbt glömd, vi hörde den sällan nämnas av föreläsande svenska hypertoniexperter!

Framgångsrik marknadsföring

Den mycket framgångsrika marknadsföringen av de nyare klasserna av blodtryckssänkare byggde dels på föreställningar om lindrigare biverkningar, dels på förhoppningen att de nya medlen skulle förebygga kranskärlssjukdom bättre än de äldre. Utifrån observationella epidemiologiska studier hade man nämligen förväntat sig bättre resultat än de ca 15 procent i relativ riskminskning för hjärtinfarkt man fann i de placebo-kontrollerade tiazid- och betablockerarstudierna. Skälet ansågs vara dessa medels påverkan på vissa sk surrogatvariabler, främst kolesterol- och blodsockervärden.

Förskrivande läkare runt hela världen lät sig övertygas av dessa argument, och användningen av de nyare »moderna« medlen passerade den av diuretika och betablockerare – inte bara i pengar utan även i antal dygnsdoser.

ALLHAT – ett facit?

Med ALLHAT-studien sätts en slutpunkt för envigen mellan de äldre och de nyare blodtrycksmedlen. Flera andra studier har jämfört de nya och de gamla utan att man har kunnat utse något helt klart vinnande förstahandspreparat vad beträffar effekt på för patienten allvarliga komplikationer å ena sidan och dokumentation av säkerhets- och biverkningsprofil å den andra.

Den första i denna rad av studier är den på grund av betydande brister i randomiseringen svårtolkade CAPPP-studien, the Captopril Prevention Project. I CAPPP, en öppen studie, jämfördes ACE-hämmaren kaptopril (Capoten) med tiazider och betablockerare. På grund av försenad tidskriftspublicering av CAPPP hann en delstudie i den stora engelska diabetesstudien UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) före, där typ 2-diabetiker med hypertoni randomiserades dubbelblindt till kaptopril eller atenolol.

I den svenska STOP-2-studien på äldre hypertoniker ställdes de »moderna« kalciumantagonisterna felodipin (Plendil) och isradipin (Lomir) respektive ACE-hämmarna enalapril

(Renitec) och lisinopril (Zestril, Vivatec) mot sk konventionell behandling i form av tiazider/betablockerare i en randomiserad öppen studie.

I NORDIL-studien (The Nordic Diltiazem Study) fick de båda trojänarna så kämpa mot kalciumantagonisten diltiazem (Cardizem), den senare på skattebetalarnas bekostnad, i en randomiserad öppen studie. I samma nummer av Lancet som NORDIL presenterades introducerades Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT), i vilken det var kalciumantagonisten nifedipin (Adalat) som i en randomiserad dubbelblind studie skulle upp till bevis mot ett hydroklortiazidpreparat.

Utän något större våld på sanningen kan vi konstatera: dött lopp. På någon enstaka punkt i någon studie var de gamla medlen marginellt bättre, på en annan åter de nyare; resultatet tog ut varandra.

ALLHAT och Sverige

Det är knappast förvånande att huvudresultatet i ALLHAT också blev att de nyare medlen inte visade sig bättre på att minska antalet allvarliga hjärt-kärlkomplikationer. ALLHATs huvudfrågeställning var att pröva om de nyare medlen, kalciumantagonister och ACE-hämmare, sänkte incidensen för kranskärlssjukdom eller andra kardiovaskulära händelser jämfört med klortalidon, en standard för tiazider eller tiazidlika blodtryckssänkare. Om något var klortalidon lite bättre, vilket framgår av Peter Nilssons kommentar. Detta är inte poängen. Det är bra att ha ett flertal olika medel att spela med, eftersom biverkningsproblematik finns med alla preparat, och många blodtryckspatienter behöver flera läkemedel.

Men varför skall det vara så svårt att medge att tiaziddiuretika, med den samlade dokumentation som finns, inklusive ALLHAT, skall rekommenderas som första steg i de allra flesta fall, hos diabetiker som icke-diabetiker? Peter Nilsson påpekar att studiens resultat omfattar ett etniskt mer heterogent patientmaterial, att patienterna tagit tablettorna i USA i ett något annorlunda sjukvårdssystem, och att de var 55 år och äldre. Resultaten (neutralt eller till klortalidons fördel) var dock konsistenta i samtliga etniska, könsmissiga och åldersmissiga undergrupper, varför de, sedda i ljuset av liknande jämförande studier i Skandinavien, rimligen utan Peter Nilssons reservationer, låter sig generaliseras till vårt lands blodtryckspatienter.

Bäst livskvalitet?

Diskussionen om äldre och nyare blodtryckspreparat har annars gällt huvudsakligen två saker: effekterna på lipid- och glukosomsättning å ena sidan och biverkningar-livskvalitet å den andra. Vi anser, liksom SBU-rapporten gjorde redan 1994, att de metabola effekterna är av begränsat intresse jämfört med utfall viktiga för patienten: överlevnad, slaganfall, hjärtsvikt och hjärtinfarkt. Det visar sig i ALLHAT att trots att blodsockret ligger aningen högre i klortalidongruppen, kolesterolvärdet aningen högre och kaliumvärdena aningen lägre får dessa patienter inte fler allvarliga hjärt-kärlkomplikationer, snarare färre, än de i ACE-hämmar- eller kalciumantagonistgruppen. Och det medel som påstods vara bäst av alla i metabolt avseende, som till och med hade en »gynnsam« metabol påverkan, den dyra alfablockeraren doxazosin (Alfadil), lyftes bort från tävlingen på ett tidigt stadium av ALLHATs säkerhetsgrupp, då doxazosin hade sämre effekt än klortalidon på viktiga kliniska utfall, främst hjärtsvikt.

Kvarstår biverkningsidan. En skicklig marknadsföring från vissa företags sida, i samarbete med inflytelserika experter, lyckades övertyga stora delar av läkarkåren om att de nyare

blodtrycksmedlen hade avsevärt mindre subjektiva biverkningar och gav en bättre livskvalitet än tiazider och betablockerare.

TOMHS och HANE

För att man skall kunna jämföra biverkningar hos olika preparat på ett invändningsfritt sätt måste de olika preparaten jämföras i en och samma dubbelblinda, randomiserade studie. Då har samma biverkningsprotokoll följts och de olika preparaten använts på randomiserade personer ur samma patientmaterial. Det finns få sådana studier. Den amerikanska TOMHS-studien, Treatment of Mild Hypertension Study, är ett bra exempel med dess ca 900 patienter och fyra års uppföljning. Den jämförde med dubbelblind design preparat från de fem vanligaste preparatgrupperna (diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister och alfablockerare) samt placebo. Det är riktigt, som Peter Nilsson anger, att impotensproblematiken var större hos dem som randomiserats till tiazider, men totalt sett var inte tiazider sämre vad gäller påverkan på livskvalitet.

SBU-rapporten från 1994 kommenterade studien så här:

»Ingen av de olika aspekterna på livskvalitet som studerades (sju olika dimensioner rörande fysisk och psykosocial hälsa) förbättrades mer av placebo än av läkemedelsbehandling. Vid global jämförelse av grupperna som fick läkemedel var betablockeraren signifikant bättre än alfablockeraren. Allmänt välbefinnande ökade mer med betablockeraren än med kalciumantagonisten, ACE-hämmaren eller placebo. De två läkemedel som i en global skattning visade bäst effekt var betablockeraren och diuretikat.«

Ytterligare en studie som uppfyller ovanstående höga krav är den tyska HANE-studien från 1997 (Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment), där budskapet är detsamma. I denna prospektiva, dubbelblinda studie randomiserades nästan 900 hypertoner (män och kvinnor, 21–70 år) till fyra olika behandlingar: hydroklortiazid, atenolol, nitrendipin (en kalciumantagonist) och enalapril. Patienterna följdes i fyra år. Syftet var att studera och jämföra endast den blodtryckssänkande effekten och tolererbarheten. Atenolol var effektivast, medan kalciumantagonisten nitrendipin (en dihydropyridin, som felodipin) stod för störst antal utsättningar på grund av biverkningar. Författarna konkluderade:

»There is no evidence of superiority for antihypertensive effectiveness or tolerability of the 'new' classes of antihypertensives (calcium channel blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors).«

Redovisningen av biverkningar i ALLHAT är bristfällig

Redovisningen av biverkningsmönstret i ALLHAT är bristfällig, som Peter Nilsson påpekar. Förhoppningsvis kommer senare en sådan redovisning av det stora materialet. Vi kan ändå från denna första publikation konstatera att följsamhet och behandlingsavbrott var likartade i klortalidon-, amlodipin- och lisinoprilgrupperna. I de små skillnader som finns var ingen till klortalidons nackdel. Trots att deltagarna i studien hade relativt hög risk för hjärt-kärlsjukdom klarade sig en stor andel med endast ett läkemedel, störst andel med monoterapi fanns i klortalidongruppen.

En viktig slutsats av ALLHAT är också att de misstankar om allvarliga risker med kalciumantagonister som tidigare studier föranlett inte kunde bekräftas.

Det finns ett medel som ...

Om vi nu tillfogar de samlade resultaten i ALLHAT finner vi bland kandidaterna i kampen om förstahandspreparatet ett medel:

- som inte på någon enskild punkt är sämre än de övriga vad gäller utfall av hjärt-kärlöd eller andra allvarliga kardiovaskulära komplikationer,
- som mätt i andelen patienter som stod kvar på medlet efter fem år är minst lika bra som kalciumantagonisten och överlägset ACE-hämmaren,
- som i så gott som samtliga avseenden där det är lika bra eller bättre än sina medtävlare visar detta konsekvent i alla undergrupper, som svart/icke-svart, man/kvinna, diabetiker/icke-diabetiker, över/under 65 år,
- som hos mer än hälften av blodtryckspatienterna inte behöver kompletteras med andra medel,
- som trots detta endast kostar en tiondel till en femtedel av sina medtävlare i ALLHAT.

Vi ser nu fram mot dels de nya riktlinjer för behandling av högt blodtryck som kommer att utarbetas i USA under våren, dels den revidering av WHO/ISHs (International Society of Hypertension) riktlinjer från 1999 som pågår. Även i vårt land behövs nya behandlingsrekommendationer, då de senast utformade från 1990 blivit hopplöst inaktuella. En ny SBU-rapport i ämnet kan förväntas 2004, följd av nya riktlinjer från Läkemedelsverket.

Det är ingen djärv gissning att tiazider kommer att återupprättas i sådana rekommendationer, på basis av det stora kunskapsunderlag som nu finns om farmakologisk behandling av högt blodtryck.

Vad kan vi lära av de senaste decenniernas hypertoni-debatt?

Det stora kunskapsunderlag som nu finns om olika blodtryckssänkande läkemedels effekter och biverkningar, där ALLHAT genom sin storlek och konsistens kan sägas vara en magnifik avslutning, bör lända till eftertanke. Vi kan konstatera:

- Att den farmakologiska behandlingen under 1990-talet styrdes över från etablerad och väldokumenterad behandling till ny dyr behandling med bristfällig dokumentation.
- Att bedömning av surrogatvariabler vid läkemedelsbehandling kan vara missvisande och att vi måste basera våra beslut på studier som mäter kliniskt relevanta ändpunkter.
- Att företagets marknadsföring hade stort genomslag, trots försök från SBU och andra producentoberoende instanser att förespråka en mer evidensbaserad behandling.
- Att många blodtrycksexperten, bl a i Svenska hypertoni-sällskapet, har varit nära lierade med läkemedelsindustrin och medverkat till att läkarkåren styrts över från väldokumenterad och billig behandling till sämre dokumenterad och dyrare terapi.

Idag är det AII-antagonisterna, med mager dokumentation fränsett några nischindikationer, som slukar en allt större del av kostnaderna för blodtrycksmediciner. Skall vi göra om samma misstag som under 1990-talet eller invänta en stor välgjord studie som jämför en tiazid med en AII-antagonist? •

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders Hernborg är medlem i Svensk förening för allmänmedicins läkemedelsråd, som i olika sammanhang har försökt sprida kunskap om äldre medels fördelar och dokumentation. Han är också medlem i expertgruppen för hjärta-kärl i läkemedelskommittén i Halland.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden avseende övriga författare: Inga uppgivna.