

**Ulf Lindblad**, docent, Skaraborgsinstitutet, Skövde, primärvårdens FoU-enhet i Skövde (*ulf.lindblad@smi.mas.lu.se*)

**Arne Melander**, professor, Stiftelsen NEPI, Malmö och Stockholm; båda knutna till samhällsmedicinska institutionen, avdelningen för preventiv medicin, Medicinskt forskningscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

## Huvudbudskap från ALLHAT:

# Tiaziddiuretika medicinskt och ekonomiskt överlägsna

|| ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utformades som en randomiserad dubbelblind klinisk prövning för att primärt svara på frågan om det förelåg skillnad dels i kranskärsmortalitet, dels i icke-dödande hjärtinfarkt mellan patienter vars basläkemedel var antingen tiazidanalogen klortalidon, kalciumantagonisten amlodipin, ACE-hämmaren lisinopril eller alfa-blockeraren doxazosin [1].

Mer än 40 000 män och kvinnor  $\geq 55$  år med etablerad hypertoni och minst ytterligare en riskfaktor randomiserades till behandling med något av nämnda fyra läkemedel. Om målblodtrycket  $<140/ <90$  mm Hg ej uppnåddes medgavs som första öppna tilläggsmedel atenolol, reserpin eller klonidin och, som ytterligare tilläggsmedel, hydralazin. Oavsett typ av behandling fick alla deltagare livsstilsråd. Flertalet patienter var äldre (medelålder 67 år).

Samtliga hade utöver hypertoni även andra kardiovaskulära risktillstånd, t ex aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (en av två) och diabetes (en av tre).

Förutom skillnader i den primära effektparametern analyserades flera sekundära parametrar, bl a död oavsett orsak, kombinerad kranskärlsjukdom respektive kombinerad hjärt-kärlsjukdom samt specifika komponenter, bl a hjärtsvikt och slaganfall.

### Surrogatparametern är död – leve patienten!

Redan två år före studiens planerade slut avbröts behandlingen med doxazosin, eftersom de doxazosinbehandlade patienterna oftare än de klortalidonbehandlade drabbades av hjärtsvikt eller annan kardiovaskulär händelse [2]. Detta är särskilt notabelt eftersom doxazosin har förment gynnsamma metabola effekter (förbättrade socker- och fettprofiler), medan klortalidon har förment ogynnsamma sådana. Detta understryker det faktum att värdering av nytta–risk för patienten via surrogatparametrar kan leda helt fel. Det understryker också att det inte räcker att sänka blodtrycket; valet av preparat är också viktigt.

Surrogatparametrars otillräcklighet för att värdera behandlingseffekter bekräftas nu ytterligare [3]. De klortalidonbehandlade patienterna hade högre kolesterol- och glu-

## SAMMANFATTAT

ALLHAT är en epokgörande studie som under lång tid kommer att ha mycket stor betydelse för utformning av rekommendationer vid hypertoni-vård, liksom för val av behandling till individuella patienter.

Det är rimligt att, som ALLHAT-studiens författare gör, skjuta fram tiaziddiuretika som dominerande basmedel.

Nationella riktlinjer avseende hypertoni-behandling bör uppdateras. Läkemedelskommittéerna har härvidlag ett stort ansvar både för lokala initiativ och för att bistå med utbildningsinsatser.

Om 50 procent av landets hypertoniker fick hydroklor-tiazid som basmedel i stället för, som för närvarande, endast 10–15 procent skulle många hundra miljoner kronor sparas årligen, utan minskad medicinsk effektivitet.

kosvärden och hade oftare hypokalemi; trots detta klarade de sig bäst!

### Kalciumantagonister och ACE-hämmare sämre än tiazider

Medan det inte förelåg någon skillnad avseende primärparametern kranskärldöd och hjärtinfarkt mellan de tre kvarstående behandlingsalternativen drabbades påtagligt fler patienter behandlade med kalciumantagonist av hjärtsvikt, och fler ACE-hämmarbehandlade patienter drabbades av slaganfall och kombinerad kardiovaskulär sjukdom. Fyndet stämmer såväl med tidigare iakttagelser i enskilda prövningar och metaanalyser avseende kalciumantagonister [4] som med resultat i CAPPP-studien, Captopril Prevention Project, avseende ACE-hämmare [5]. Det förra är särskilt anmärkningsvärt eftersom det var färre patienter med initialt känd hjärt-

sjukdom som randomiserats till amlodipin än till klortalidon.

Återigen framgår det sålunda att valet av behandlingsalternativ måste bygga på bevisad patientnytta/-risk snarare än på surrogatparametrar.

## Risken för diabetes: relevans?

Trots att fler patienter i klortalidongruppen föredde blodglukoshöjningar, varav en del in i diabetesområdet, dog inte fler. Inte heller fick fler patienter hjärtinfarkt i denna grupp, och färre fick hjärtsvikt och slaganfall. Ännu en gång understryks därför att de metabola störningar som starkt bidragit till att tiazider alltmer har undvikits som bas- eller tilläggsmedel i hypertonerapi sannolikt är kliniskt irrelevanta, åtminstone vad gäller makrovaskulära komplikationer. Det bör emellertid studeras om mikrovaskulära skador kan uppstå vid de förhöjda glukosnivåer som tiaziddiuretika kan leda till vid högre doser.

## Självvranssakan

Trots att säkra belägg har saknats för att inleda blodtrycks-sänkande behandling med nyare och dyrare läkemedel har dessa preparat snabbt vunnit marknadsandelar och kommit att uppta en betydande andel av de samlade kostnaderna för läkemedel [6]. Effektiv marknadsföring, övertro på surrogatparametrar och därpå följande ogrundade förhoppningar om att bättre förhindra komplikationer torde vara de främsta förklaringarna till detta.

Samtidigt har nationella riktlinjer både varit otydliga och uppdaterats alltför sällan. Exempel från svensk primärvård med strukturerad hypertoni-vård visar dock att denna trend har kunnat brytas efter diskussion om säkerhetsaspekter och kostnader i kombination med lokala behandlingsrekommendationer [7].

## Vad ALLHAT inte kan ge besked om

ALLHAT jämförde olika blodtryckssänkande läkemedels förmåga att förebygga makrovaskulära komplikationer. Vilken betydelse uppnådd blodtryckskontroll har för prognosen har inte analyserats. Vidare kan tolkningen av olika nivåer för inklusionsblodtryck diskuteras. Det saknas tidigare studier som styrker värdet av blodtrycksbehandling med läkemedel vid isolerad lindrig systolisk hypertoni (systoliskt blodtryck 140–159 mm Hg, diastoliskt blodtryck <90 mm Hg). Eftersom samtliga deltagare i ALLHAT behandlats med blodtryckssänkande läkemedel kan värdet av läkemedelsbehandling per se ej värderas. ALLHAT kan därför inte tas till intäkt för att inleda behandling med läkemedel för att sänka blodtrycket vid dessa nivåer.

Såväl klortalidon som amlodipin och lisinopril tolererades väl och var säkra i denna stora studie med dess varierande etniska sammansättning och varierande komorbiditet för båda könen från 55 års ålder. Resultatet skulle kunna bli ett annat vid sjukdomar och komplikationer som behöver lång tid för att utvecklas, vid ovanliga komplikationer och för patientgrupper som sällan inkluderas i kliniska prövningar. ALLHAT var heller inte planerad för att studera sådana frågeställningar.

## Ekonomiska konsekvenser

Klortalidon (Hygroton) finns inte längre i Sverige, men de väldokumenterade tiaziderna hydroklortiazid (Esidrex) och bendroflumetiazid (Salures) finns. En dygnsdos hydroklortiazid kostar knappt en krona, medan en dygnsdos lisinopril eller amlodipin kostar fyra till sex gånger mer. Om 50 procent av landets hypertoniker fick hydroklortiazid som basmedel i stället för, som för närvarande, endast 10–15 procent skulle

många hundra miljoner kronor sparas årligen, utan minskad medicinsk effektivitet.

## Konklusion

ALLHAT är en epokgörande studie som under lång tid kommer att ha mycket stor betydelse för utformning av rekommendationer vid hypertoni-vård, liksom för val av behandling till individuella patienter.

Det är rimligt att, som ALLHAT-studiens författare gör, skjuta fram tiaziddiuretika som dominerande basmedel eftersom de var likvärdiga referensmedlen avseende den primära parametern och överlägsna dessa avseende viktiga sekundärparametrar som hjärtsvikt och slaganfall. Därtill är besparingspotentialen enorm.

Nationella riktlinjer behöver uppdateras för att stödja utformningen av lokala riktlinjer och handlingsprogram vid hypertoni. Läkemedelskommittéerna har ett stort ansvar både för lokala initiativ och för att bistå med utbildningsinsatser.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Grimm RH Jr, Margolis KL, Papademetriou VV, Cushman WC, Ford CE, Bettencourt J, et al. Baseline characteristics of participants in the Anti-hypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2001;37:19-27.
2. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.
3. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
4. 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.
5. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
6. Melander A, Nilsson E, Nilsson L, Liedholm H, Lindahl SO, Lindblad U. Onödigt dyra läkemedel vid hypertoni: Spara 300 miljoner kronor per år med oförändrad medicinsk effektivitet. NEPI-rapport 4, 1999. ISBN 91 8627 483 X.
7. Bøg-Hansen E. Hypertension in a defined population. Skaraborg Hypertension and Diabetes Project [dissertation]. Lund: Lund University; 2002.