

## ALLHAT = Andra Ledande Läkare Har Alternativ Tolkning

Kan det vara så att resultatet av ALLHAT, trots det mycket stora antalet patienter, innebär att vi fortfarande saknar underlag för att så kategoriskt hävda något läkemedel mot hypertoni som varande »bäst«? Visar inte ALLHAT istället att behandling bör baseras på vad som är bäst för den individuella patienten med beaktande av ålder, kön, ras, övrigt hälsotillstånd m m? Men det ansåg väl de flesta redan innan ALLHAT?

ALAN CHARLES  
frilansskribent och utbildningskonsult,  
London och Stockholm  
meditation.ab@telia.com

II I Läkartidningen 6/2003 (sidorna 413-4) kommenterade Lindblad och Melander den i JAMA publicerade artikeln om ALLHAT [1]. Läsare av nämnda artikel i LT kommer med stor sannolikhet att få intrycket av att diuretika (i så gott som alla avseenden) är att föredra framför övriga preparat. Artiklar i LT har av förklarliga skäl stort genomslag bl a i olika medier – och i Svenska Dagbladet (9 mars 2003) kunde man läsa att »Världens största undersökning visade att de äldsta och billigaste preparaten från 1950-talet är bäst«. Ska man så lättvindigt kasta 50 års hypertoni-forskning i papperskorgen?

### Kritik mot uppläggning och tolkning

Flera internationellt erkända experter framför allvarlig kritik av studiens uppläggning samt tolkningen av resultaten [2-5]. ALLHAT syftade primärt till att jämföra »modern« blodtrycksbehandling med traditionell dito vad gäller dödlig koronar hjärtsjukdom samt icke dödlig hjärtinfarkt.

Men för dessa parametrar förelåg ingen skillnad, med en »event-rate« för de primära effektparametrarna med det i Sverige avregistrerade diuretikumet klortalidon (KLO) 11,5 procent, amlodipin (AML) 11,3 procent samt lisinopril (LIS) 11,4 procent. Ändå hyllas KLO som det »bästa« läkemedlet. Detta kommenteras av t ex professor Michael Weber [2]: »In an almost unprecedented departure from scientific probity, the authors of the ALLHAT report omitted this apparently inconvenient fact from their Conclusion«.

I medicinsk debatt är nog detta bland den mest beska kritik en dylik rapport kan få – att alltså anklaga en forskar-

grupp för att medvetet frånga vetenskapliga principer.

### Vilka är då bristerna med ALLHAT?

1. ALLHAT jämförde fyra typer av anti-hypertensiva läkemedel: KLO, doxazosin (DOX), LIS och AML. Av patienterna som ingick i studien hade 90,2 procent tidigare känd/behandlad hypertoni [6]. Innan denna kohort påbörjade sin nya medicinering förekom ingen »wash-out«-period, vilket drastiskt kan ha påverkat resultaten. En majoritet av de tidigare behandlade patienterna stod på diuretika [2].

Utan »wash-out« är det fullt tänkbart att diuretika maskerat hjärtsviktssymtom något som stöds av att diagnosen hjärtsvikt ställdes mycket kort tid – många redan inom några månader från start efter påbörjad behandling med DOX, AML respektive LIS. Efter en tid avbröts också behandlingsarmen med DOX just på grund av en ökad förekomst av hjärtsvikt. En biverkan av AML är vätskeansamling i de nedre extremiteterna, och dessa symtom spelade en icke oväsentlig roll när det gällde diagnosen hjärtsvikt [1]. Bland de patienter som ställdes på KLO, som är ett kraftfullt preparat skulle dylika symtom självfallet maskeras längre tid.

Vid »the 16th Annual Scientific Sessions of the Association of Black Cardiologists«, som hölls i Chicago den 29 mars 2003, påminde moderatorn Luther T Clark om att lågdosterapi med HCTZ vid tidpunkten för start av ALLHAT var ifrågasatt i USA. Det fanns oro för att 25–50 mg HCTZ/dygn inte skulle sanktioneras av myndigheterna, vilket gjorde att man valde KLO istället.

Enligt Clark är KLO 50–100 procent mer potent än HCTZ, något som måste tas i beaktan eftersom förskrivare tycks föredra HCTZ (och i Sverige finns inte ens KLO registrerat). För anhängare av evidensbaserad terapi bör det faktum att

det saknas jämförande studier mellan KLO och HCTZ också vara av intresse.

### Tillägsmedel

2. Om målblodtrycket inte uppnåddes trots titrering till maxdos av »baspreparat« tilläts man lägga till ett annat blodtrycksmedel – men ej något av de fyra baspreparaten. De preparat man kunde lägga till var betablockerare (BBL), reserpin eller klonidin. Problemet med denna tilläggsarsenal är att BBL fungerar utmärkt tillsammans med KLO, AML och DOX, men fungerar mindre väl med ACE-hämmare [7]. Här finner man en inbyggd svaghet i studien till stor nackdel för LIS pga att kombinationen LIS+BBL inte är optimal [7]. Särskilt gäller detta för den svarta populationen för vilken varken ACE-hämmare eller BBL är optimala terapival [8].

### Skillnader i blodtryck

4. Systoliskt blodtryck (SBT) var vid studiens slut i genomsnitt 4 mm Hg lägre i KLO-gruppen jämfört med LIS-gruppen i den afroamerikanska kohorten. Överlag var SBT 2 mm Hg lägre i KLO-gruppen jämfört med LIS-gruppen. Denna »lilla« skillnad i SBT hos svarta kan ha orsakat en del av skillnaderna i effekt mellan KLO och LIS. En nyligen publicerad meta-analys [9] baserad på cirka en miljon patienter visar att de skillnader i SBT som redovisas i ALLHAT kan ha orsakat de påtagliga skillnaderna i förekomst av stroke och dödlig hjärtsjukdom.

### Stroke

5. Stroke är kanske den mest fruktade komplikationen av hypertoni. Jämfört med KLO var dock strokefrekvensen 7 procent lägre i AML-gruppen (ej signifikant). KLO minskade dock förekomsten av stroke med 15 procent i jämförelse med LIS i totalmaterialet. Men förekomsten av stroke var identisk om man exkluderar den afroamerikanska kohorten. Skillnaden i effekt föreligger alltså i denna patientgrupp, där man fann en 40-procentig skillnad till KLOs fördel, vilket som sagt möjligtvis kan förklaras av skillnaden i SBT [9].

### ANBP2-studien

6. Den nyligen publicerade australiensiska hypertoni-studien ANBP2 [10] visade att terapi baserad på ACE-hämmare var mer effektiv än behandling med tiazid hos äldre hypertoniker (65–84 år)

**Tabell I.** Jämförelse mellan de fem främsta grupperna av hypertoni-läkemedel.

	Diuretika <b>Salures-K</b> (bendroflumetiazid)	Betablockerare <b>Metoprolol GEA Retard</b> (metoprolol)	ACE-hämmare <b>Renitec (MSD) 20 mg</b> (enalapril)	Kalciumantagonist <b>Plendil (AZ) 10 mg</b> (felodipin)	All-hämmare <b>Atacand (AZ) 8 mg</b> (candesartan)
Förpackningsstorlek	100 st	100 st	98 st	98 st	98 st
Pris	114,50 kr	228,50 kr	197,00 kr	642,00 kr	597,50 kr
Dygnsdos	1–2 tabl	100 mg	20 mg	10 mg	8 mg
Årskostnad	835,85 kr	851,05 kr	733,72 kr	2 391,12 kr	2 225,38 kr
Dagskostnad	2,29 kr	2,33 kr	2,01 kr	6,55 kr	6,10 kr

OBS! Priser kan variera mellan olika generikafabriker. Författaren hänvisar till lokal läkemedelslista för gällande produktval. Priser tagna från Internet-FASS 2003-04-22.

vad gällde att förhindra kardiovaskulära händelser och totalmortalitet (se Peter Nilssons referat av ANBP2 i LT 13/2003, sidorna 1118-20). ANBP2 visar alltså på raka motsatsen till de officiella slutsatserna i ALLHAT. Studien ifråga skiljer sig även från ALLHAT när det gäller patientpopulationen: medan afro-amerikaner och spanskamerikaner utgjorde 55 procent i ALLHAT, var gruppen icke-vita endast 5 procent i ANBP2.

### Risk för diabetes

5. I ALLHAT steg fasteglukos mer med KLO än med AML och LIS. Vid 4-årsuppföljningen av kohorten utan diabetes vid studiens början, var incidensen av manifest diabetes med KLO 11,6 procent. Detta innebär en riskökning med hela 43 procent jämfört med LIS och 18 procent jämfört med AML. Man kan fråga sig vilken 45-årig nyupptäckt hyperteniker som skulle välja KLO med kännedom om dessa data.

En ny svensk studie [11] visar att en ökning av blodglukos hos män (50–60 år) behandlade med BBL eller tiazid ökar risken för hjärtinfarkt. Författarna menar att orsaken skulle vara ökad insulinresistens samt metabola (bi)effekter. En 10–15 års-uppföljning av ALLHAT vore av synnerligen stort kliniskt intresse med tanke på mikro- och makrovaskulära senkomplikationer av diabetes och den tid det tar att utveckla dessa.

### Mortalitet

6. Mortalitet är den mest definitiva av alla end-points. Hjärtsvikt är ett tillstånd med hög mortalitetsfrekvens, och de stora fördelar som författarna av ALLHAT-publikationen tillskriver KLO rörande bl a hjärtsvikt borde rimligtvis ha resulterat i en trend mot minskad totalmortalitet, vilket alltså inte var fallet. Totalmortaliteten var i princip lika i KLO-, AML- och LIS-grupperna, trots väsentliga skillnader i SBT till fördel för KLO. Avsknaden av någon skillnad vad gäller mortalitet har erhållit förvånansvärt lite uppmärksamhet i ALLHAT-rapporterna. Weber kommenterar [2]: »It seems inconsistent, perhaps almost absurd, to

have claimed cardiovascular outcomes-superiority for chlorthalidone – which can only have real meaning if the drug displays life-saving attributes ...«.

### Kostnader

7. Då generika även finns på hypertoni-marknaden kan man idag välja alternativ ur flertalet av preparatgrupperna som är prismässigt konkurrenskraftiga (Tabell I). Generika-felodipin lär snart finnas i Sverige vilket medför att prisskillnaden mellan diuretika, BBL, ACE-hämmare och läkemedel i dihydropyridin-gruppen mer handlar om ören än om kronor.

### Biverkningar och compliance

8. Biverkningar av de olika preparaten diskuteras inte mycket i samband med ALLHAT, och ordinationsföljsamhet (compliance) – en avgörande faktor för god effekt vid livslång behandling – är något som besynnerligt nog inte tycks förekomma i diskussionen kring ALLHAT.

### Konklusion

Är det inte så att resultatet av ALLHAT, trots det mycket stora antalet patienter, innebär att man fortfarande saknar underlag för att kategoriskt hävda något läkemedel mot hypertoni som varande »bäst«? Visar inte ALLHAT i stället att behandling bör baseras på vad som är bäst för den individuella patienten med beaktande av ålder, kön, ras, övrigt hälsotillstånd m m? Men det trodde jag var ett accepterat faktum före ALLHAT.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren var marknadschef på Pfizer (1989–1992) ansvarig för lansering av Alfadil (doxazosin), Norvasc (amlodipin) samt utveckling av DAISY. Dessförinnan (i omvänd ordning) divisionschef på Pharmacia Diagnostics, produktchef på Pfizer samt konsult på Wellcome. Sedan 1992 periodvisa konsultuppdrag åt Pfizer, Glaxo-Smithkline, Roche, Sangtec Medical AB – dock ej inom området hjärta/kärl, samt Boehringer-Ingelheim (utbildningsprogram om prehospital trombolys).

### Referenser

1. 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 CCB vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
2. Weber MA. The ALLHAT Report: A case of information and misinformation. *J Clin Hypertens* 2003;5:9-13.
3. Julius S. The ALLHAT study: if you believe in evidence-based medicine, stick to it! *J Hypertens* 2003;21:453-4.
4. McInnes GT. Size isn't everything – ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003;21:459-61.
5. Williams B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hypertens* 2003;21:455-7.
6. Participant Recruitment in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Controlled Clinical Trials* 2001;22:674-86.
7. 18:th Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-61.
8. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kocchar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
9. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
10. Wing LM for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
11. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003;326:681-6.