

## Gigantisk metaanalys bekräftar:

# Tiazider bäst som förstahandsmedel vid hypertoni; nya riktlinjer behövs

Viktigast i de reviderade officiella amerikanska riktlinjerna är att lågdos-tiazid nu klart anges som det naturliga förstahandsmedlet för de allra flesta hypertoniker. För Sveriges del behövs ett genomtänkt system för hur handläggningen av hypertoni ska förbättras. Betydelsen av hur vården är organiserad, dess styrmekanismer och hur den bedrivs måste beaktas bättre, och industrins marknadsföring måste underordnas dessa principer.

### ULF LINDBLAD

docent, Skaraborgsinstitutet, Skövde, Primärvårdens FoU-enhet i Skövde och samhällsmedicinska institutionen (avdelningen för preventiv medicin), Medicinskt forskningscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö  
[ulf.lindblad@smi.mas.lu.se](mailto:ulf.lindblad@smi.mas.lu.se)

### ANDERS HERNBORG

distriktsläkare, Vårdcentralen Centrum, Laholm  
[Anders.Hernborg@telia.com](mailto:Anders.Hernborg@telia.com)

### ARNE MELANDER

professor, Stiftelsen NEPI; samhällsmedicinska institutionen, Medicinskt forskningscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö  
[arne.melander@nepi.net](mailto:arne.melander@nepi.net)

■ Trots att ingen randomiserad studie visat att några blodtryckssänkande läkemedel är effektivare än tiaziderna (inkluderande klortalidon) har dessa läkemedels andel i hypertonerapi sjunkit till endast 15–25 procent i Sverige. I USA vinner emellertid tiaziderna åter terräng, dels på grund av amerikanernas rationellare och klarare riktlinjer, dels som följd av ALLHAT-studien [1]. Försök har gjorts att tona ner ALLHATs betydelse [2, 3], men en jättelik metaanalys som nyligen publicerades i JAMA [4] ger ytterligare och otvetydiga belägg för att tiaziderna bör vara förstahandsmedel i de allra flesta fall. I samma nummer publicerades dessutom de nya, tydliga amerikanska riktlinjerna från Joint National Committee (JNC 7) [5].

### Metaanalyser nödvändiga

Blodtryckssänkande behandling är i princip en förebyggande åtgärd; genom trycksänkningen hoppas man minska risken för hjärtinfarkt, hjärtsvikt, slaganfall och för tidig död. Man kan dock aldrig garantera nyttan hos den enskilda pa-

tienten utan måste göra antaganden utifrån kliniska prövningar och observationella studier. Flera studier har dessutom visat väsentliga skillnader i förebyggande effekt mellan olika antihypertensiva medel även vid samma trycksänkning, men det behövs stora material för att säkerställa dessa skillnader. Det är bland annat därför som stora metaanalyser är nödvändiga [4].

### Ny metaanalys

Den nya metaanalysen omfattar inte mindre än 42 studier och 192 978 hypertoni-patienter från USA, Skandinavien, övriga Europa, Australien, Kina och Japan, och den visar att lågdos-tiazid är det mest effektiva förstahandsmedlet vid hypertoni. Analysen baseras på en strukturerad sökning i litteratur och databaser efter randomiserade kontrollerade hypertonerapi-studier (minst 400 person-år/studie) publicerade 1995–2002, i vilka risken för makrovaskulär komplikation värderats för sex olika blodtryckssänkande medel samt placebo.

För samtliga studerade effektmått var lågdos-tiazid bättre än placebo. Ingen betablockerare, ACE-hämmare, kalciumflödeshämmare, alfablockerare eller angiotensinreceptorblockerare var bättre än lågdos-tiazid i något hänseende.

Lågdos-tiazid var bättre än betablockerare avseende kardiovaskulära händelser (relativ risk [RR] 0,89; 95 % CI 0,80–0,98), bättre än kalciumantagonister avseende kardiovaskulära händelser (RR 0,94; 95 % CI 0,89–1,00) och hjärtsvikt (RR 0,74; 95 % CI 0,67–0,81), bättre än ACE-hämmare avseende kardiovaskulära händelser (RR 0,94; 95 % CI 0,89–1,00), hjärtsvikt (RR 0,88; 95 % CI 0,80–0,96) och slaganfall (RR 0,86; 95 % CI 0,77–0,97), samt bättre än alfablockerare avseende kardiovaskulära händelser (RR 0,84; 95 %

CI 0,75–0,93) och hjärtsvikt (RR 0,51; 95 % CI 0,43–0,60). Effekterna på blodtrycket skilde sig inte mellan de aktiva behandlingarna.

Författarna konkluderar att lågdos-tiazid är den mest effektiva förstahands-terapin för att förebygga hjärt-kärlsjukdom och -död hos patienter med högt blodtryck. Riktlinjer och kliniskt handlande bör baseras på denna kunskap. I framtida behandlingsstudier bör ny terapi prövas mot lågdos-tiazid som referensbehandling.

### JNC 7

Fem månader efter ALLHAT utkom de reviderade officiella amerikanska riktlinjerna [5]. Man betonar betydelsen av det systoliska blodtrycket som riskmarkör, den snabbt ökande risken vid varje ytterligare ökning av blodtrycket, och vikten av att uppnå ett definierat mål-blodtryck, som regel <140/90 mm Hg (<130/80 mm Hg vid diabetes eller njursjukdom). En motiverad patient som känner sig trygg med sin vård anges vara en förutsättning för ett gott behandlingsresultat. Icke-farmakologiska åtgärder och uppföljning av individer med höga normala blodtryck (120–139/80–89 mm Hg, s k prehypertoni) rekommenderas. Viktigast i JNC 7 är emellertid att lågdos-tiazid nu klart anges som det naturliga förstahandsmedlet för de allra flesta hypertoniker. Om ett tilläggsmedel behövs bör valet härav styras av annan samtidig sjukdom eller riskfaktor.

### Den amerikanska modellen

De nationella riktlinjerna i USA omfattar ett genomtänkt program och en fast struktur för upptäckt, utredning, behandling och uppföljning av individer med hypertoni. Det finns en tydlig epidemiologisk bas för riktlinjerna med klart angivna mål för vad som skall uppnås [6, 7]. Detta ger sammanhang och en klar rollfördelning. En återkommande utvärdering av blodtrycksvården baserad på blodtryckskontrollen i populationen och på resultat från tillkommande kliniska prövningar styr tidpunkten för revision av riktlinjerna. Detta möjliggör snabb integrering i vården av nya rön.

### Svenska förutsättningar

Situationen i Sverige karakteriseras mer av sporadisk sammanställning av rikt-

linjer utan klart epidemiologiskt sammanhang och utan sammanhang över tid. Övergripande mål har saknats liksom idéer om nationella organisatoriska modeller för hur sjukvården skall kunna förbättra blodtryckskontrollen. Nära nog alla läkemedelsgrupper har givits acceptans vilket lämnat fältet fritt för industrins marknadsförare att propagera för nyare, dyrare alternativ. I Sverige synes även rollfördelningen otydlig, och specialistföreningen har agerat dubiöst.

## Att genomtänkt system behövs

Det behövs ett genomtänkt system i Sverige för hur handläggningen av hypertoni skall förbättras. Betydelsen av hur vården är organiserad, dess styrmekanismer och hur den bedrivs måste beaktas bättre, och industrins marknadsföring måste underordnas dessa principer.

Det finns goda erfarenheter från Skaraborg av sjuksköterskebaserat teamarbete i primärvården baserat på organisatoriska vårdprogram och med behandlande distriktsläkare som ansvarig för patienten [8]. Där pågår också försök med formulering av effektmål för uppföljning av hypertoni vården. Det finns gott om exempel också i Finland och USA på att organisation och styrning av vården har en avgörande betydelse för resultatet av blodtrycksvård [9-11]. Detta är säkerligen av större vikt för slutresultatet än val av blodtryckspreparat.

## Grunden för prioriteringar

Förutsättningarna för omhändertagandet av personer med hypertoni är således nära relaterade till hälso- och sjukvårdens kompetens och organisatoriska beredskap att tillgodogöra sig och tillämpa resultat från olika studier. Samtidigt spelar resultatet av den förebyggande vården en avgörande roll för hur många individer som utvecklar hypertoni och får behov av sjukvård.

I en allt svårare ekonomisk situation blir prioriteringarna mellan olika patientgrupper allt mer avgörande för hur man kan möta behovet av vård för alla dem som har hypertoni. Beslut om hur mycket pengar som avsätts till köp av blodtryckssänkande läkemedel måste baseras på denna helhet för att det skall uppfattas som relevant.

## Socialstyrelsens ansvar

Den övergripande tillsynsmyndigheten för hälso- och sjukvården, dvs Socialstyrelsen, har det yttersta ansvaret för tillsyn av handläggning av hypertoni liksom av annan vård inklusive användningen av läkemedel. Denna myndighet bör därför ta ett större ansvar för och ett

helhetsgrepp om hypertoniområdet, gärna i samverkan med SBU.

## Stort behov av uppdaterade riktlinjer

Det finns ett stort nationellt och lokalt behov av evidensbaserade och uppdaterade riktlinjer inom hypertoniområdet. Förhoppningsvis kommer SBU:s reviderade rapport om högt blodtryck och nya svenska riktlinjer att fylla detta behov även om det går långsamt jämfört med USA. Förhållandena där med målinriktade riktlinjer formulerade från ett epidemiologiskt sammanhang kan tjäna som förebild [5-7]. De svenska populationsbaserade studier som finns bör utnyttjas för att värdera behandlingstrategier avseende hypertoni, t ex MONICA-studien och Skaraborgsprojektet.

Sjukvårdshuvudmännen har uppgiften att organisera vården så att resultat från behandlingsstudier verkställs och att riktlinjer från oberoende expertgrupper genomförs. Skenande läkemedelskostnader och stora möjliga besparingar gör att detta ansvar bör tydliggöras bättre i fortsättningen. Nu har industrins representanter oftast fått agera oemotsagda.

## Svenska Hypertonisällskapet

Svenska Hypertonisällskapet bör tydligare deklarerat sina relationer till industrin. Frågan är på vems mandat man egentligen är verksam; relationen med industrin synes ha varit för intim och det ekonomiska beroendet för stort.

## Lågdos-tiazid i första hand

Indikationen för farmakologisk behandling av hypertoni bör utgå från individens absoluta kardiovaskulära risk. JNC 7 rekommenderar i alltför hög grad sådan intervention vid blodtrycksnivå >140/90 mm Hg även utan förekomst av andra riskfaktorer. När enbart icke-farmakologisk behandling ej är tillfyllest måste förstahandsvalet från och med nu vara en lågdos-tiazid i de allra flesta fall.

Fortsatt diskussion och framtida studier gällande läkemedelsval kan ägnas åt frågan om lämpliga tilläggläkemedel i olika situationer. Den potentiella besparingen är enorm men förutsätter att sjukvårdshuvudmännen förstår att organisera och styra vården rätt och att Socialstyrelsen tar ett större ansvar för hur läkemedel används. Framför allt kommer en uppstramning av blodtrycksvården att leda till en förbättrad prognos för många individer med hypertoni.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Det finns inga personliga eller professionella omständigheter eller kommersiella relationer med företag eller organisationer som påverkat vår syn på det aktuella ämnet.

## 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 calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
2. Liberati A, Magrini N. Information from drug companies and opinion leaders. Double standards in information for medical journals and practitioners should go. *BMJ* 2003; 326:1156-7.
3. Charles A. ALLHAT = Andra Ledande Läkare Har Alternativ Tolkning. *Läkartidningen* 2003;100:2073-4.
4. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
6. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-8.
7. 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;157:2413-46.
8. Medicinska forskningsrådet. Forskning lönar sig! 24 exempel på framgångsrik klinisk forskning. Stockholm: MFR; 2000.
9. Kastarinen MJ, Salomaa VV, Vartiainen EA, Jousilahti PJ, Tuomilehto JO, Puska PM, et al. Trends in blood pressure levels and control of hypertension in Finland 1982 to 1997. *J Hypertens* 1998;16:1379-87.
10. Meissner I, Whisnant JP, Sheps SG, Schwartz GL, O'Fallon WM, Covalt JL, et al. Detection and control of high blood pressure in the community. *Hypertension* 1999; 34:466-71.
11. Stroebel RJ, Broers JK, Houle SK, Scott CG, Naessens JM. Improving hypertension control: a team approach in a primary care setting. *Jt Comm J Qual Improv* 2000;26: 623-32.