



## Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes inn via [www.manusnett.no](http://www.manusnett.no)

# Hvorfor ikke alltid diuretika?

Fra 1.1. 2004 gjelder nye refusjonsforskrifter, fastsatt av Helsedepartementet. De innebærer at tiazid skal forskrives som første medikament ved behandling av hypertensjon. Andre legemidler kan først anvendes «der som tiazid av medisinske årsaker ikke kan brukes». Diuretika er fremragende legemidler til riktige pasienter til rett tid. Men ikke som førstehånds medikamenter til alle pasienter med for høyt blodtrykk.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

*Oppgitte interessekonflikter:*  
Se til slutt i artikkelen

Blodtrykkssykdommen starter ofte i 20–30-årsalderen. I de første 15–30 årene er det få som utvikler hjerteinfarkt, hjerne slag og hjertesvikt, men selve grunnlaget for slike komplikasjoner legges likevel i dette tidsrommet. I denne fasen er det viktig at blodtrykksmedisiner ikke fremkaller uønskede metabolske bivirkninger som akselererer aterosomatose sykdommen. Diuretika som tiazider og klortalidon oppfyller ikke dette kravet (1).

Endringen i blåreseptforskriften skyldes et stortingsvedtak i forbindelse med budsjettforliket for 2004. Forslaget ble begrunnet med at «ALLHAT-studien har vist at bruken av blodtrykkssenkende medikamenter ikke er optimal. Dyre legemidler brukes i for stor grad fremfor billigere tiazider.» Dette er i beste fall en grov feiltolkning av den amerikanske ALLHAT-studien (antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial) (2). Det foreligger ingen studier som underbygger begrunnelsen gitt i Stortinget.

Det har vært reist mange vektige innvendinger mot ALLHAT-studiens design, dens gjennomføring, analyse og resultatfortolkning (3–5). Vi vil diskutere de viktigste, som etter vår oppfatning gjør studien uegnet som bakgrunn for generelle beslutninger om blodtrycksbehandling i Norge (ramme 1).

### Design

ALLHAT-studien inkluderte 42 000 personer over 55 år (gjennomsnittsalder 67 år) som ble randomisert til behandling med klortalidon, lisinopril, amlodipin eller doxazosin. Alle hadde én eller flere risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom i tillegg til hypertensjon og høy alder: 51 % hadde allerede hatt symptomgivende kardiovaskulær sykdom, 36 % hadde diabetes mellitus, 11 % hyperlipidemi og 16 % venstre ventrikel-hypertrofi. 25 % hadde koronar hjertesykdom på inklusjonstidspunktet. Forfatterne trekker konklusjoner som favner langt utover den pasientpopulasjonen som har vært undersøkt: «Thiazide-type diuretics ... should be preferred for first-step antihypertensive therapy» (2). Seriose forskere begrenser konklusjoner til den type pasienter de har undersøkt (3). Det er ille at den samme grenseoverskridende konklusjon trekkes av de øverste helsemyndigheter i Norge.

35 % av deltakerne i ALLHAT var afroamerikanere, som vesentlig har volumkontrollert hypertensjon med suppressert renin-angiotensin-system. Forholdene er omvendt hos hvite. Bakgrunnen er sannsynligvis genetisk. Svarte hypertonikere har dårligere behandlingseffekt av ACE-hemmere og bedre effekt av diuretika (6). Dette fører til uoversiktlige konsekvenser når man vil overføre resultatene fra ALLHAT-studien til norske forhold.

Pasientene i studien hadde alvorlig kardiovaskulær sykdom (2). Tidligere behandling ble ikke registrert, men ut fra forbruket av antihypertensiver i USA i det aktuelle tidsrommet er det sannsynlig at minst 40 % brukte diuretika, noe som kan ha maskert

latent hjertesvikt. Pasientene fikk avsluttet sin forutgående medikasjon den ene dagen og fortsatte direkte med den randomiserte studiemedikasjonen den neste. Det var ikke overraskende at mange av dem som ble randomisert til regimene uten diuretika (husk: diuretika var utelukket som tilleggsmedikasjon i trinn 2) ville få problemer med væskeretensjon og utvikling av hjertesvikt. Og dette ble bekreftet av tidskurven, som allerede etter få uker viste økt forekomst av hjertesvikt i de tre gruppene uten diuretika. Etter de første månedene fortsatte kurvene i alle fire behandlingsgruppene parallelt.

Tillatt trinn 2-medikasjon utover det medikament pasientene var randomisert til var atenolol, reserpin og klonidin. De to siste er på grunn av bivirkninger nesten ikke i bruk i Norge. Dette, sammen med den kunstige situasjonen at pasienter randomisert til enten ACE-hemmer, kalsiumantagonist eller alfablokker var utelukket fra å få tillegg av et diuretikum, gjør resultatene fra ALLHAT-studien mildt sagt lite egnet for norske forhold.

### Gjennomføring

I ALLHAT-studien var systolisk blodtrykk 1–3 mm Hg lavere i diuretikagruppen enn i de andre behandlingsgruppene, en forskjell som har prognostisk betydning. Statistisk er det mulig å korrigere for slike forskjeller, men det ble ikke gjort. Mer oppsiktsvekkende er det likevel at lisinopril, amlodipin og doxazosin hadde samme effekt på kardiovaskulær dødelighet og ikke-fatal hjerteinfarkt, til tross for at blodtrykkskontrollen var dårligere. En naturlig konklusjon ville være at de nyere medikamentene hadde tilleggseffekter med henblikk på reduksjon av kardiovaskulær dødelighet sammenliknet med diuretika. Altså et helt omvendt resultat av det forfatterne har ønsket å presentere.

Bare 10 % av endepunktene slag og hjerteinfarkt ble gjennomgått av en uavhengig endepunktskomité. Klassifisering av over 90 % av endepunktene var altså overlatt til

en heterogen gruppe av mer enn 1 000 forsøksleger. Fravær av en enhetlig endepunktbedømmelse medfører først og fremst stor usikkerhet ved rapportering av slag og hjertesvikt, diagnoser som er spesielt vanskelige. Når det nettopp er forskjeller i disse to diagnoseene som er avgjørende for de konklusjoner som trekkes av ALLHAT-studien, blir evalueringen av dem essensiell. I tillegg til de pasientene som hadde høy risiko for å utvikle hjertesvikt allerede ved inklusjonen i studien, kommer pasienter som fikk medikamentutløst hevelse i føttene. Det er velkjent at kalsiumantagonister ofte gir ankelødem som ikke skyldes hjertesvikt, men lokale vaskulære forstyrrelser. ALLHAT-studien gir ingen garanti for at slike bivirkninger ikke er feilklassifisert som hjertesvikt. En retrospektiv analyse av hjertesviktilfellene forandrer ikke på dette (7).

Doxazosin-gruppen fikk avbrutt behandlingen prematurt i februar 2000 på grunn av økt forekomst av nettopp hjertesvikt. I tillegg til dårligere blodtrykkskontroll kunne man forutsi at denne gruppen ville være særlig utsatt for å få hjertesvikt, fordi doxazosin i likhet med andre alfablokkere fører til plasmavolumekspansjon på 9–10% selv hos pasienter med moderat hypertensjon (8). Så lenge hjertets pumpe-

funksjon er bortimot normal, gir dette ikke symptomer. Men i den pasientpopulasjonen som inngikk i ALLHAT-studien, og med direkte overgang fra diuretika til doxazosin, blir stor forekomst av hjertesvikt et uunn-gåelig resultat.

### Analyse

Etter den opprinnelige planen var ALLHAT-studien dimensjonert med henblikk på kardiovaskulær dødelighet og ikke-fatalt hjerteinfarkt som det *primære* endepunkt. Et predefinert *sekundært* endepunkt var kombinert koronar hjertesykdom, der hjertesvikt inngikk som én av komponentene. Om slike heter det at «...secondary endpoints ... will be regarded as «soft data» that will at best confirm or supplement the primary endpoint». Etter avsluttet studie, da det var klart at det ikke var forskjeller i det primære endepunktet, ble forskjeller i forekomst av hjertesvikt gjort til et hovedfunn. Dette funnet skyldes som nevnt feil medisineringsstrategi, blant annet med feil bruk av doxazosin.

### Fortolkning

I likhet med andre studier viste ALLHAT at klortalidongruppen fikk forverret lipid- og glukosemetabolisme, flere tilfeller av nyoppstått diabetes og økt forekomst av hypokalemi. Dette må antas å være særlig uheldig hos yngre blodtrykkspasienter, som altså ikke var med i studien. Imidlertid bagatelliserer forfatterne: «Overall, these metabolic differences did not translate into more cardiovascular events or into higher all-cause mortality ...» Uten forbehold anbefaler de tiazidliknende diuretika til alle hypertenikere, og ser bort fra at metabolske skadevirkninger utvikles over lang tid, gjerne ti og 20 år, mens den gjennomsnittlige varighet av ALLHAT-studien bare var 4,9 år (2). Verken ALLHAT eller andre hypertensjonsstudier gir grunnlag for å hevde at diuretikainduserte metabolske effekter ikke kan gi alvorlige organiske skadevirkninger (1).

### Konklusjon

ALLHAT-studien har alvorlige mangler som gjør den uegnet som rettesnor for generell blodtrykkbehandling i Norge. Forfatterne hevder at en av studiens sterke sider er dens størrelse. Men en stor studie er ikke nødvendigvis en god studie dersom det, som her, kan reises alvorlige innvendinger mot gjennomføring og funn. Feiltolkningene blir da lett tilsvarende store. Både forfatterne av ALLHAT og Helse-departementet ser også bort fra en viktig australsk studie (ANBP2) som er solid gjennomført og som viser reduksjon av kardiovaskulære hendelser og død i gruppen med ACE-hemmer sammenliknet med diuretikagruppen, samtidig som det ikke var forskjell i forekomst av hjertesvikt (9).

Diskusjonen ovenfor er knyttet til ensidig bruk av tiazidliknende diuretika som første-håndpreparat ved hypertensjon. Det er bred enighet om at små doser diuretika i mange tilfeller vil være utmerket tilleggsmedikasjon til annen blodtrycksbehandling (en kombinasjon som var uttrykkelig utelukket i ALLHAT-studien). Dette syn er blant annet fremmet i de siste retningslinjene for blodtrycksbehandling utarbeidet av European Society of Hypertension og European Society of Cardiology, og er støttet av Norsk hypertensjonsforening (10).

### Per Omvik

per.omvik@med.uib.no

### Per Lund-Johansen

Hjerteavdelingen  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen  
og  
Institutt for indremedisin  
Universitetet i Bergen

**Oppgitte interessekonflikter:** Begge forfatterne har mottatt foredragshonorar og/eller konsulenthonorar fra flere av følgende firmaer: AstraZeneca, Eli-Lilly, MEDA, MSD, Novartis, Pfizer, Pharmacia, Sanofi.

### Litteratur

1. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
2. 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.
3. Julius S. The ALLHAT study: if you believe in evidence-based medicine, stick to it! *J Hypertens* 2003; 21: 453–4.
4. Palmer CR, Brown MJ, Mancia G, Ruilope LM, INSIGHT Steering Committee. Long-term cardiovascular consequences of diuretics vs calcium channel blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors. *JAMA* 2003; 289: 2066–7.
5. Slight P, Yusuf S. New evidence on the importance of the renin-angiotensin system in the treatment of high-risk patients with hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1599–608.
6. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kocher MS et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914–21.
7. Wright JT, Davis BR, Cutler JA, for the ALLHAT collaborative research group. Letter to the editor. *JAMA* 2003; 289: 2069–70.
8. Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H. Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21 (suppl 1): 45S-54S.
9. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
10. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.

## Ramme 1

### Mangler ved ALLHAT-studien

- Eldre pasienter med massiv kardiovaskulær risiko- og sykdomsbelastning
- Stort innslag av afroamerikanere
- Direkte overgang til studiemedikasjon fra tidligere medikamentell blodtrykkbehandling
- Urealistisk behandlingsregime: Som tilleggsbehandling ble benyttet atenolol, reserpin og klonidin, mens diuretika var utelukket
- Ulikheter i oppnådd blodtrykkreduksjon
- Utilstrekkelig endepunktevaluering
- Prematur avslutning av doxazosin-armen i studien
- Endring i protokollen etter avsluttet studie: Forskjeller i opprinnelige sekundære endepunkter fremhevet som avgjørende funn
- Basert på forskjeller i sekundære endepunkter i en eldre gruppe høyrisikopasienter trekkes vidtrekkende konklusjoner som angår pasienter med hypertensjon generelt
- Metabolske bivirkninger bagatellisert