

Kamrater! Någon jävla ordning får det vara på blodtrycksområdet!

Hypertoniområdet präglas för närvarande av höggradig förvirring. »Det enda som förefaller säkert är att endast tiaziddiuretika i låga doser har fastställt skyddseffekt...«, skriver Arne Melander som anser att det är beklämmande att tiaziddiuretika utgör endast 15 procent av medel använda vid hypertoni. All-antagonisterna, som aldrig testats mot tiaziderna, används i samma omfattning och kostar tio gånger så mycket utan att vara effektivare. Man skulle kunna spara en miljard kr och få en medicinskt effektivare hypertoni-vård på köpet.



ARNE MELANDER
chef för Stiftelsen NEPI, Malmö och Stockholm; professor i läkemedelsepidemiologi, Lunds universitet
arne.melander@nepi.net

■ Många minns säkert C H Hermanssons bevingade ord om oordningen i dåvarande vpk, och många har också travestierat hans yttrande. Nu är det hög tid att göra det på blodtrycksområdet. Det är motiverat dels av hur användningen av blodtryckssänkande läkemedel ser ut i landet, dels, och framför allt, av den höggradiga förvirring som uppstått i samband med den senaste SBU-rapporten om förhöjt blodtryck [1].

Detta är bland annat följden av det pinsamma faktum att den arbetsgrupp (Lars Hjalmar Lindholm m fl) som sammanställde SBU-rapporten samtidigt desavouerade både rapporten och sig själva genom en artikel om atenolol i Lancet [2] som motsade SBU-rapporten. Men det finns fler skäl att travestera Hermansson, för om det ska bli någon ordning på blodtrycksområdet finns det mycket mer att tänka på.

Blodtrycksbehandling är förebyggande

Förhöjt blodtryck är en *riskfaktor*, inte en sjukdom, utom i de numera få fall då tillståndet ger subjektiva symtom. Det betyder att behandlingen i flertalet fall är *förebyggande*; man behandlar symptomfria människor i en förhoppning om att undvika *framtida* sjukdom. Det är som bekant svårt att sja om framtiden, och det är omöjligt att hos en enskild individ bedöma om behandlingen av det förhöjda blodtrycket verkligen kommer att skydda vederbörande mot förtida död, stroke, hjärtsvikt eller hjärtinfarkt.

Å ena sidan behöver en utebliven sådan händelse inte bero på läkemedlet, å andra sidan bevisar en inträffad händel-

se inte att läkemedlet varit verkningslöst; händelsen hade kanske inträffat tidigare eller blivit allvarigare utan behandlingen. Man är därför hänvisad till antaganden baserade på randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar, vars tillämplighet i verkliga livet varierar starkt och ofta överskattas [3].

Sänkt tryck inte lika med skyddseffekt

Många lever i tron att den av ett eller flera läkemedel åstadkomna blodtrycks-sänkningen är liktydig med en genuin hjärt-kärlskyddseffekt i motsvarande grad, dvs att varje sänkt mm Hg ger en motsvarande vinst. Detta är och förblir emellertid felaktigt. Visserligen framgår det av epidemiologiska studier att en viss blodtrycksförhöjning är associerad med en viss riskökning, men det är inte liktydigt med ett handfast *orsakssamband*. Det har också visats i flera studier att en läkemedelsinducerad sänkning av blodtrycket inte ger en riskminskning motsvarande den som man kan utläsa ur blodtrycks- och riskskillnader i epidemiologiska studier.

Olika grader av riskminskning

I analogi härmed är förhållandet att människor med både förhöjt blodtryck och diabetes och/eller hyperlipidemi löper extra stor risk för hjärt-kärlsjukdom, och att det därför verkar rimligt att behandla dem med flera olika läkemedel. Huruvida sådan multimedcinering verkligen gör nytta är dock inte särskilt väl bevisat, och det är inte heller enkelt att undersöka det på ett otadligt sätt.

Graden av dokumenterad riskminskning skiljer sig dessutom mellan olika blodtryckssänkande läkemedel, och en analys genomförd av brittiska NICE [4] har visat att endast tiaziddiuretika (inkluderande det tiazidlika klortalidon) har dokumenterad placebokontrollerad effekt på såväl förtida död som stroke

och hjärtsjukdom. Många är dessvärre övertygade om att tiaziddiuretika ska undvikas på grund av risken för diabetes, men detta är grundligt fel. Den största av alla sentida kliniska prövningar av blodtrycksmediciner, ALLHAT [5], visade att klortalidon visserligen höjde glukosnivån något och att fler passerade gränsen för vad som definieras som diabetes. Studien visade emellertid också att klortalidonbaserad terapi trots detta gav väl så bra skydd mot makrovaskulär sjukdom som terapi baserad på kalciumantagonisten amlodipin eller på ACE-hämmaren lisinopril.

Mot detta skulle kunna anföras att 5 års observationstid som i ALLHAT är för kort tid för att fånga upp eventuella mikrovaskulära skador som följd av tiazidbetingad glukosökning. Nu finns emellertid en uppföljning över 15 år av patienter som ingick i SHEP-studien (Systolic Hypertension in Elderly People; [6]) som också baserades på klortalidon. Uppföljningen visar att såväl de som hade diabetes vid studiestarten och fick klortalidon som de som fick klortalidon och utvecklade diabetes under studiens gång hade särskilt stor nytta av medlet; de hade en kraftig minskning av såväl hjärt-kärlmortalitet som hjärt-kärlmortalitet.

Det gagnar alltså inte hypertoni-patienten att avstå från tiazidterapi i tron att den marginella glukosökning som för-

En mycket spridd uppfattning ... är att man oftare än nu måste använda kombinationer av flera blodtryckssänkande medel för att nå det magiska (men arbiträra) målblodtrycket 140/90 mm Hg. Men vilka är beläggen för att vi i så fall uppnår en motsvarande skyddseffekt?

visso kan uppstå skulle ha någon relevant skadeverkan. Tvärtom; vi torde göra störst nytta just hos dem som redan har diabetes liksom hos dem som har ökad benägenhet att utveckla diabetes.

Ett annat vanligt men lika felaktigt argument mot tiazider är att hypertoni-patienterna inte skulle acceptera och fortsätta med tiazider i samma grad som med nyare medel. Detta har motbevisats i såväl HANE- som TOHMS-studierna och sedermera även i ALLHAT [5].

Olika effekt trots samma trycksänkning

Det bör särskilt understrykas att två olika blodtryckssänkande läkemedel som ger samma blodtryckssänkning inte garanterar samma skyddseffekt. I ALLHAT [5] sänkte alfablockeraren doxazosin (som dessutom kan sänka triglycerid- och glukosnivån) visserligen blodtrycket lika bra som övriga läkemedel i studien, men medlet bidrog trots detta till dubbelt så många fall av hjärtsvikt som klortalidon (som tvärtom kan höja triglycerid- och glukosnivån).

Flera skillnader i skyddseffekt trots likartad blodtryckssänkning har därtill visats i en jättelik metaanalys, omfattande nästan 300 000 patienter med hypertoni [7]. Tiaziderna visade sig i denna studie överlägsna flertalet andra blodtryckssänkande medel. Likaså har en epidemiologisk studie visat att blodtryckssänkande regimer som innehöll en tiazid gav bättre skydd mot stroke än sådana som inte innehöll en tiazid [8].

Dessutom visade LIFE-studien [9], som jämförde en AII-antagonist med atenolol, att det förra medlet gav en bättre skyddseffekt trots likvärdig blodtryckssänkning. Samtidigt bör man fråga sig vad detta egentligen säger om AII-antagonisters effektivitet om man anammar Lancet-budskapet från Lindholms grupp att atenolol inte är mycket effektivare än placebo. Det är därför angeläget att testa AII-antagonister mot tiazider. Innan dess bör användningen av AII-antagonister vara ytterst restriktiv.

Klasseffekten

Så till den s k klasseffekten: Många antar att läkemedel i samma klass (medel med gemensam verkningsmekanism) har samma grad av skyddseffekt. Men om man intar denna vanliga – men dåligt belagda – ståndpunkt bör man vara konsekvent. Om man då accepterar den lindholmska Lancet-artikeln om atenolols bristfälliga skyddseffekt måste man i konsekvens därmed inta samma hållning gentemot metoprolol och alla andra betablockerare i behandlingen av hypertoni.

På en del håll, inklusive vissa läkemedelskommittéer, har man emellertid

ersatt atenolol med metoprolol. Det är inte bara ologiskt; det är värre än så, eftersom Lindholms grupp konstaterade att det inte fanns underlag för en motsvarande granskning av metoprolol. Frånvaro av adekvat dokumentation kan knappast vara ett argument för användning av ett läkemedel.

Om man å andra sidan inte accepterar klasseffekter kan man inte försvara användningen av vare sig kalciumantagonister eller ACE-hämmare, eftersom de enda sådana medel vars skyddseffekt testats i placebokontrollerade studier inte är tillgängliga i Sverige.

Fyra alternativ

Det ges fyra alternativ:

1. Man accepterar den lindholmska studien, kräver placebokontrollerade studier av skyddseffekten och accepterar inte klasseffekter. Den enda kalciumantagonist som vid hypertoni har dokumenterat skyddseffekt jämfört med placebo är nitrendipin, som inte finns i Sverige. På motsvarande sätt förhåller det sig med ACE-hämmare vid hypertoni; den enda placebojämförda ACE-hämmaren är perindopril, som inte heller finns i Sverige. Följaktligen begränsas ens urval i Sverige till i stort sett hydroklortiazid och ett fåtal andra äldre medel. Man måste förkasta SBU-rapportens slutsats att de fem dominerande läkemedelsgrupperna har likvärdig effektivitet.
2. Man accepterar den lindholmska studien, kräver placebokontrollerade studier i grunden men accepterar klasseffekter och därmed även komparativa studier under förutsättning att något medel i klassen placebo-testats avseende skyddseffekten. Då vidgas urvalet användbara medel med kalciumantagonister och ACE-hämmare via nitrendipin och perindopriils klasskamrater i komparativa studier som t ex ALLHAT och STOP-2. Men SBU-rapportens slutsats om likvärdiga effekter måste förkastas avseende betablockerare och AII-antagonister.
3. Man ställer sig tveksam till den lindholmska studien men i övrigt som alternativ 2. Då kan även betablockerare räknas in, eftersom de som grupp (atenolol, metoprolol eller pindolol) hade skyddseffekt i STOP-1-studien [10] (i vilken även Lindholm medverkade). Eftersom AII-antagonisten losartan var bättre än atenolol i LIFE-studien [9] kan man överväga att räkna in AII-antagonister bland dem som har viss skyddseffekt, men studien motsäger SBU-rapportens slutsats om likvärdigheten.

4. Man accepterar SBU-rapportens slutsats om likvärdigheten mellan de fem huvudgrupperna av blodtryckssänkande läkemedel. Men då måste man förkasta den lindholmska studien om atenolol [2], förkasta LIFE-studien [9], ifrågasätta ALLHAT i vissa delar [5] och förkasta den gigantiska metaanalysen baserad på nästan 300 000 patienter [7]. Man kan inte både ha kakan kvar och äta upp den.

Belägg för skyddseffekt av 140/90 mm Hg?

Vidare: En mycket spridd uppfattning, som också framförs i SBU-rapporten, är att man oftare än nu måste använda kombinationer av flera blodtryckssänkande medel för att nå det magiska (men arbiträra) målblodtrycket 140/90 mm Hg. Men vilka är beläggen för att vi i så fall uppnår en motsvarande skyddseffekt? Enligt den tidigare SBU-rapporten om hypertoni [11] hade hälften av dem med förhöjt blodtryck okomplicerad, lindrig hypertoni, dvs ett diastoliskt blodtryck på 90–99 mm Hg. Som visats i en NEPI-rapport måste fler än 1 500 sådana individer behandlas under 1 år, eller fler än 150 under 10 år, för att en ska undgå kranskärlssjukdom [3]. Detta gäller dessutom endast under de noggrant kontrollerade förhållanden, inklusive selektion av behandlade individer, som gäller i en klinisk prövning. Om vi samtidigt betänker att följsamheten till ordinationen av blodtryckssänkande medel är låg, i de flesta fall under 50 procent [12], vore det bättre att försöka bättra på de behandlades följsamhet än att öka antalet förskrivna men inte regelmässigt utköpta och använda medel.

Dags för kraftansträngning

Sälunda: Bör vi inte göra en kraftansträngning för att förbättra ordningen på hypertoniområdet, kamrater? Det enda som förefaller säkert är att endast tiazid-diuretika i låga doser har säkerställd skyddseffekt gentemot såväl förtida död, stroke som hjärtsjukdom vid hypertoni. De kan dessutom vara särskilt gynnsamma vid samtidig förekomst av diabetes trots sin marginellt glukoshöjande effekt. De borde därmed vara det givna förstahandsvalet och dominera användningen. Därför är det beklämmande att mindre än 15 procent av användningen av läkemedel i behandlingen av hypertoni utgörs av tiazider (data under publicering från NEPI, baserade på Apoteket ABs databas Xplain; [13]).

Kostnaden snart två miljarder

Att man dessutom har en ökande användning av särskilt dyra men bristfälligt dokumenterade alternativ (läs AII-antagonister), speciellt i de tre storstads-

områdena (Stockholm–Uppsala, Göteborg och Malmö–Lund), tyder inte heller på någon god ordning på hypertoniområdet (data under publicering från NEPI, baserade på Apoteket ABs databas Xplain; [1 3]).

Läkemedelskostnaden för behandling av hypertoni kryper allt närmre två miljarder kr om året samtidigt som vi skulle kunna få en medicinskt effektivare hypertoni-vård för halva denna kostnad. Men det förutsätter återhållsamhet med primärpreventiv användning av blodtryckssänkande läkemedel hos dem med okomplicerad, lindrig hypertoni [14] och i övriga fall tillämpning av evidensbaserad medicin och samverkan med sjuksköterskor och apotekare för att åstadkomma en bättre följsamhet hos de behandlade. Låt oss börja nu!

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Stiftelsen NEPIs uppgift, fastlagd i en statlig utredning, är att arbeta för en medicinskt och ekonomiskt bättre användning av läkemedel. Författaren har inga bidrag eller arvoden från läkemedelsindustrin.

Referenser

1. SBU. Mätligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004. SBU-rapport 170/1.
2. Carlborg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364:1684-9.
3. Lindberg G, Melander A. Kan läkemedel förebygga ohälsa? Stockholm: Apotekar societeten; 2004. NEPI-Rapport.
5. 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.
6. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; for the SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
7. 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. *JAMA* 2003;289:2534-44.
8. Klungel OH, Heckbert SR, Longstreth WT, Furberg CD, Kaplan RC, Smith NL, et al. Antihypertensive drug therapies and the risk of ischemic stroke. *Arch Int Med* 2001;161:37-43.
11. SBU. Mätligt förhöjt blodtryck. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 1994. SBU-rapport 121.
12. Arbetsgruppen för bättre läkemedelsanvändning (ABLA). Mindre sjukdom och bättre hälsa genom ökad följsamhet till läkemedelsordinationerna. Rapport från ABLA (II). Stockholm; Apoteket AB: 2005.
14. Melander A, Ågren G. Prevention på villovägar. Slutsubventionera primärpreventiva läkemedel när andra alternativ finns. *Läkartidningen* 2005;102: 4244-5.



I Läkartidningens elektroniska arkiv <http://itarkiv.lakartidningen.se> är artikeln kompletterad med fullständig referenslista

Läkemedelskommittéerna behövs, enligt SNS referensgrupp

Läkemedelskommittéerna bör läggas ner och ersättas av någonting bättre, argumenterade Valförspolitiska rådet inom Studieförbundet Näringsliv och Samhälle (SNS) i *Läkartidningen* 11/2005. Peter Allebeck, ledamot av rådets referensgrupp, anser att redovisningen halftar – i själva verket ansåg gruppen att kommittéerna bör finnas kvar.



PETER ALLEBECK
professor i socialmedicin,
avdelningschef vid Centrum
för folkhälsa, Stockholms
läns landsting
Peter.Allebeck@phs.ki.se

II Det är en märklig upplevelse att hamna som gisslan i vad som förefaller vara en ideologisk debatt kring läkemedelskommittéernas vara eller icke vara. Som representant för en av finansiärerna (Riksbankens jubileumsfond) till SNS-rapporten »Hälsa, vård och tillväxt« deltog jag i några intensiva dygns arbete via e-post och telefonkontakter i bearbetningen av referensgruppens kommentarer till rapporten. Kommentarer hade en lättam ton, de skulle ge perspektiv till rapporten och nyansera några av de förslag i rapporten som alla i referensgruppen inte stod bakom. Jag uppfattade att de skulle vara en del i den fortsatta debatten, men inget gemensamt policystatement.

Trots att vissa avstod valde jag dock att medverka i framskrivningen och hade därmed möjligheter att bidra till formuleringar som jag på det stora hela kunde stå bakom. Som i allt kollektivt skrivande fanns dock delar som jag skulle formulera på annat sätt om jag ensam hållit i pennan.

Utdrag ur referensgruppens yttrande

Såväl Jönsson m fl [1] som Milton [2] använder nu referensgruppens kommentarer som stöd för uppfattningen att läkemedelskommittéerna bör avskaffas. Det kan därför vara av värde att återge ett lite längre utdrag ur referensgruppens rapport än vad som hittills presenterats i *Läkartidningen*:

»Gruppen ställer sig bakom Rådets förslag om att dagens läkemedelskommittéer ute i landstingen ges ändrad instruktion, om än inte avskaffas helt. Det finns ett utrymme för kommittéerna att fylla genom att noggrant följa Läkemedelsförmånsnämndens beslut och att se till att dessa blir implementerade i förskrivningstraditionen. En inte oväsentlig funktion är att

introducera nya läkemedelsterapier, medverka i den landstingsanknutna kliniska forskningen och följa upp effekterna av nya behandlingsmetoder. Ett generöst läkemedelsförmånssystem, som tillåter snabb nyintroduktion, måste kombineras med resurser och förmåga att studera den kliniska användningen. Kanske skall kommittéerna framdeles kallas för behandlingskommittéer?«

Angående förslagen i rapporten

De formuleringar som nu debatteras utgör några rader i SNS-rapportens mycket omfattande kunskapsunderlag. Den gedigna vetenskapliga sammanställningen är på sina håll inflätad med mer personligt hållna förslag och slutsatser. I synnerhet de avslutande förslagen i tio punkter följer inte naturligt av själva brödtexen i rapporten.

De mer nyanserade skrivningar som utvecklades i referensgruppens kommentar tyckte jag därför var värdefulla, även om jag inte instämde helt i alla formuleringar. Jag uppfattar skrivningen ovan som ett stöd för att läkemedelskommittéerna även framdeles kommer att ha en viktig roll, men att deras funktion och arbetssätt rimligen måste kunna diskuteras och ses över.

Det är olyckligt att referensgruppens kommentarer nu blivit ett slagträ i debatten. Uppenbarligen måste jag vara mer försiktig med att skriva under en sådan produkt en annan gång.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Jönsson B, Arvidsson G, Levin LÅ, Rehnberg C. Läkemedelskommittéerna bör avskaffas eftersom verkligheten har förändrats. *Läkartidningen* 2005;102: 880-1.
2. Milton A. Förvånande att förslaget inte ses som en möjlighet. *Läkartidningen* 2005;102:881.

I nästa vecka: SNS-gruppen replikerar.