

## Er thiaziddiuretika bedre end moderne antihypertensiva?

Jesper Mehlsen

Verdens mest omfattende hypertensionsstudie, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - (ALLHAT), som blev publiceret medio december 2002 [1], synes umiddelbart at føre til ovenstående konklusion. Studiets resultater har ført til en del kontroversiel presseomtale, og det er derfor fundet relevant at gennemgå præmisserne og de publicerede resultater.

Antihypertensiv behandling har reduceret forekomsten af apopleksi til det forventede niveau, mens tilsvarende ikke har været muligt for hyppigheden af iskæmisk hjertesygdom [2]. En mulig forklaring herpå er, at de ældre antihypertensiva (diuretika og betablokkere) har andre betydende effekter, som kunne påvirke forekomsten af hjertedød/akut myokardieinfarkt (AMI) i negativ retning. I en række nyere studier har man sammenlignet ældre antihypertensiva med de mere moderne (calciumantagonister og ACE-hæmmere) og har overvejende fundet, at effekten på kardiovaskulær død og forekomsten af apopleksi eller AMI var uafhængig af præparatvalg [3]. Kun i få undersøgelser har man alene fokuseret på kardiale endepunkter, og ALLHAT-studiets hovedhypotese var, at hjertedød eller AMI ville forekomme mindre hyppigt blandt hypertensionspatienter, der var behandlet med en calciumantagonist (amlodipin), en ACE-hæmmer (lisinopril) eller en alfa-adrenerg antagonist (doxazosin) som førstevalg, end blandt patienter, der var behandlet med et thiaziddiuretikum (chlortalidon) [4]. Inklusionskriterierne var alder over 55 år og mindst en yderligere risikofaktor for koronar hjertesygdom. Undersøgelsen inkluderede oprindeligt 42.418 patienter overvejende rekrutteret fra privat praksis i USA, Puerto Rico, De Vestindiske Øer og Canada. Patienterne havde relativ let behandlelig hypertension, med et gennemsnitligt inklusionsblodtryk på 146/84 mmHg (90% i antihypertensiv behandling). Det primære effektmål var død som følge af koronar hjertesygdom eller dokumenteret ikkefatal AMI, med en forventet relativ risikoreduktion på 20% ved anvendelse af nyere antihypertensiva. Studiet var sponsoreret af National Heart, Blood, and Lung Institute og styret fra University of Texas, School of Public Health. Inklusionen begyndte i 1994, og studiet stoppede i 2002 (observationstid: 4,9 år). En interim-analyse førte i 2000 til ophør med den del af studiet, hvor der blev anvendt doxazosin som førstevalg. Begrundelse var en øget forekomst af hjertesvigt under behandling med doxazosin i forhold til behandling med chlortalidon - en begrundelse, som af nogle blev fundet meget diskutabel [5].

Det endelige studie kom til at omfatte 15.255 patienter be-

handlet med thiazid, 9.048 behandlet med calciumantagonist og 9.054 behandlet med ACE-hæmmer. Gennemsnitsalderen var 67 år, 35% var afroamerikanere, og 36% havde diabetes. Blodtrykket blev i gennemsnit sænket fra 146/84 til 135/75 mmHg, og den systoliske blodtryksreduktion var i gennemsnit 1,1 og 2,2 mmHg mindre i henholdsvis calciumantagonist- og ACE-hæmmer-gruppen end i thiazidgruppen. Målet for den blodtryksænkende behandling (<140/90 mmHg) blev opnået hos 68% af patienterne i thiazidbehandling, hos 66% i calciumantagonistbehandling og hos 61% i ACE-hæmmerbehandling. Godt 40% modtog mere end ét antihypertensivum. Der blev registreret 2.956 primære effektmål, og der var ingen forskel på behandlingsgrupperne hverken med hensyn til det primære eller syv af de otte sekundære effektmål. Det sidste sekundære effektmål (kombineret kardiovaskulær sygdom) forekom signifikant hyppigere i ACE-hæmmer-gruppen end i thiazidgruppen - primært på grund af flere tilfælde af apopleksi, angina pectoris og hjertesvigt i førstnævnte. Under samme sekundære effektmål blev der fundet forskel mellem calciumantagonist- og thiazidgruppen med hensyn til forekomsten af hjertesvigt.

Efterfølgende blev der fokuseret på forskellen i forekomsten af hjertesvigt [6], og den samlede konklusion var: »Thiazide-type diuretics are superior in preventing 1 or more major forms of CVD and are less expensive. They should be preferred for first-step antihypertensive therapy« [1]. Hvis man sammenholder ALLHAT-undersøgelsens præmisser med de publicerede resultater, burde konklusionen rettelig have været: »Nej, vi kunne ikke påvise den forventede forskel på moderne antihypertensiva og et thiaziddiuretikum med hensyn til forekomst af hjertedød eller ikkefatal AMI i en gruppe af ældre patienter med let til moderat hypertension«. Det er i høj grad diskutabelt, om diuretika på basis af ALLHAT-undersøgelsen kan antages at være bedre i forebyggelsen af væsentlige kardiovaskulære begivenheder. Anvendelse af et thiaziddiuretikum må formodes at maskere udvikling af klinisk erkendelig hjertereinsufficiens, hvilket støttes af, at den påviste forskel viste sig inden for de første måneder og gjaldt for sammenligning med både calciumantagonist og ACE-hæmmer. Den let øgede hyppighed af apopleksi og angina pectoris ved ACE-hæmmerbehandling kunne tilskrives, at reduktionen i systolisk blodtryk var godt en tredjedel mindre i de berørte grupper end for patienter i diuretikabehandling.

ALLHAT-studiet understøtter således - i tråd med tidligere publicerede studier - at den antihypertensive behandling

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

kan tilpasses individuelt, at det væsentligste er at nå de foreskrevne behandlingsmål, og at midlet hertil oftest er behandling med mere end et antihypertensivum.

H:S Frederiksberg Hospital, Klinisk Fysiologisk Nuklearmedicinsk Afdeling.

## Litteratur

1. 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. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765-74.
3. Hildebrandt PR, Tuxen CD, Kjeldsen SE et al. Er de nye antihypertensiva bedre end de gamle? Ugeskr Læger 2002;164:18-21.
4. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. Am J Hypertens 1996;9:342-60.
5. Poulter N, Williams B. Doxazosin for the management of hypertension: implications of the findings of the ALLHAT trial. Am J Hypertens 2001;14:1170-2.
6. Appel LJ. The verdict from ALLHAT – thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. JAMA 2002;288:3039-42.

## Er statiner holdt op med at virke?

Mogens Lytken Larsen

The Lipid Lowering Trial (LLT) er et delstudie af The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALHATT-LLT [1] blev publiceret sammen med hovedstudiet og udgør den næststørste statinundersøgelse, der er publiceret til dato, kun overgået af Heart Protection Study (HPS) [2]. Undersøgelsen omfattede 10.355 patienter, der blev rekrutteret fra ALHATT-populationen, og formålet var at evaluere effekten af lipidregulerende behandling hos en kohorte af hypertonicere med mindst en yderligere risikofaktor for iskæmisk hjertesygdom. Der er tale om en randomiseret, men ikkeblindet undersøgelse, hvor man sammenlignede effekten af behandling med 40 mg pravastatin med *usual care*, og patienterne blev fulgt i gennemsnitlig 4,8 år. Selv om den pravastatinbehandlede gruppe opnåede en reduktion i *low density lipoproteins* (LDL)-kolesterol på 28%, var man ikke i stand til at påvise en forskel hverken i total mortalitet (det primære endepunkt) eller i ikkefatalt akut myokardieinfarkt (AMI) og hjertedød (det kombinerede sekundære endepunkt).

Efter en lang række overbevisende positive undersøgelser med statinbehandling af højrisikopatienter kan det være svært at forstå resultaterne fra ALLHAT-LLT, men hvis vi netop bruger den viden, vi har fra den betydelige dokumentation, der foreligger fra de tidligere undersøgelser, er resultaterne ikke så uventede endda [3].

Forfatterne peger selv på tre væsentlige årsager til, at man ikke kunne påvise de forventede forskelle. Den første, og formentlig væsentligste, er den beskedne forskel i reduktion af totalcholesterol (9,6%) og LDL-kolesterol (16,7%) mellem grupperne. Selv om den statinbehandlede gruppe opnåede den forventede LDL-reduktion, så man en ikke ubetydelig reduktion

i gruppen *usual care*, blandt andet fordi næsten 30% i denne gruppe blev sat i lipidsænkende behandling i løbet af undersøgelsen, og fordi 30% i stavinggruppen ophørte med at tage statin. Forskellen mellem middelværdierne for de to populationers LDL-kolesterol var således kun 0,56 mmol/l, en difference, der svarer til den, man så i de ældre ikkefarmakologiske undersøgelser, hvor man også havde svært ved at finde en effekt. Under alle omstændigheder var differencen af en sådan størrelsesorden, at man ikke kunne forvente at påvise en mortalitetsreduktion i en population af denne størrelse. Den anden årsag kunne være populationens sammensætning. Dette er den første publicerede statinundersøgelse, hvor man primært har fokuseret på hypertensionspatienter, og hvor kun få patienter havde iskæmisk hjertesygdom. Der var imidlertid mange patienter med diabetes (35%) og også mange rygere (23%). Populationen omfattede flere etniske grupper og flere kvinder end tidligere undersøgelser. I HPS-studiet vistes imidlertid effekt hos disse patientgrupper, når de havde højrisikostatus. I ALLHAT-LLT er der imidlertid tale om en lavrisikogruppe i forhold til mange af de tidligere interventionsundersøgelser. Den tredje årsag kan være selve undersøgelsens ikkeblindede design, hvor man kan forestille sig en øget opmærksomhed over for højrisikopatienterne i gruppen *usual care* og muligvis en større ikkefarmakologisk indsats hos disse patienter.

ALLHAT-LLT kunne måske få nogen til at tvivle på værdien af statinbehandling, men statiners effekt er i dag så vel-dokumenteret på baggrund af en række randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede undersøgelser, hvoraf man i flere anvendte 40 mg pravastatin. I ALLHAT-LLT bekræftes det derimod, at det er den LDL-sænkende effekt, der