



Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes inn via www.manusnett.no

Forskning og markedsføring

Resultatene fra ASCOT-studiens lipidsenkende arm kan ikke brukes som argument for å supplere blodtryksbehandling med statiner til et stort antall hypertenikere. Blodtryksbehandling bør suppleres med acetylsalisylsyre hos dem med moderat tilleggssisiko og med statiner hos dem med svært høy risiko.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

I løpet av de senere år har medisinske opinionsledere, støttet av farmasøytisk industri, anbefalt nye og kostbare antihypertensiver. Markedsandelene for diuretika er redusert. En slik utvikling har enten vært til skade (1) eller til ingen nytte for pasientene (2). Et forsiktig anslag viser at det i Norge kunne frigjøres store beløp til andre oppgaver, kanskje over 70 millioner kroner per år, uten å forringe behandlingen, dersom tiazider var brukt som førstevalg til pasienter som egner seg for slik terapi (3). Fjorårets publisering av ASCOT-LLA-studien kan føre til enda større utgifter med tvilsom nytteverdi (4, 5). Med noen få unntak er studien vel designet og godt gjennomført. Resultatene er viktige for enhver kliniker med interesse for preventiv kardiologi, men forfatterne tolker resultatene på en måte som kan få kostbare konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet.

Resultatene rapporteres primært som relativ risikoforbedring. Den forholdsvis ubetydelige absolutte behandlingsgevinst underkommuniseres. I den norske versjon av artikkelen er dette i noen grad rettet opp (5). For å forebygge ett tilfelle av primærutfallet i populasjoner med tilsvarende risikonivå som i ASCOT-LLA-studien, skal 100 pasienter behandles i 3,3 år til en kostnad for atorvastatin på vel 1 million kroner. Forfatterne bortforklarer de negative resultatene i subpopulasjoner. Det er selvfølgelig korrekt å hevde at manglende statistisk

styrke gir ikke-signifikante p-verdier. Men man kan ikke bruke dette som argument for å påstå at effektene ville sett annerledes ut dersom studiestyrken var bedret. En studies statistiske styrke bestemmer med hvilken sikkerhet man kan utelukke behandlingsgevinst (type 2-feil).

Det er ikke riktig når forfatterne av originalpublikasjonen (4) hevder at studiepopulasjonen med hypertensjon og tillegg av én eller flere risikofaktorer har 20 % tiårsrisiko for kardiovaskulær sykdom. Følgelig kan man heller ikke hevde at populasjoner med de samme karakteristika tilfredsstillende krav til statinbehandling. Selv om forfatterne hadde hatt rett i at gjennomsnittlig tiårsrisiko var 20 %, ville mer enn halvparten av denne populasjon hatt en risiko under denne terskelverdi og ville heller ikke tilfredsstillende kravene til statinbehandling i de fleste retningslinjer (6). I studien var risiko for primærutfallet i placebogruppen bare 3 % på 3,3 år.

Bivirkninger av lipidreduserende behandling burde vært rapportert i detalj. Det er umulig å avgjøre i hvilken grad nettoeffektene er klinisk fordelaktige eller statistisk signifikante. Det er også vanskelig å bedømme i hvilken grad behandlingseffektene var begrenset til subpopulasjoner med spesielt høy risiko.

Helsinkideklarasjonen sier at etablert beste behandling skal være sammenlikningsgrunnlag i kliniske studier. ASCOT-studiens lipidarm skulle derfor vært sammenliknet med acetylsalisylsyre, som er godt dokumentert som primærprofylakse i høyriskopopulasjoner (7).

Det mest slående funn i undersøkelsen, slik vi ser det, er den beskjedne bedringen av prognosen i absolutte tall, cirka 1 %. Den vesentligste påvirkningen hva gjelder antall forebygde tilfeller, ble påvist blant røykere og overvektige menn over 60 år. Ingen forbedring ble påvist hos diabetikere eller kvinner.

Klinikere og forfattere av retningslinjer bør tolke resultatene fra ASCOT-LLA-studien med forsiktighet. Det synes som effektiv

blodtryksbehandling på en tilfredsstillende måte reduserer risiko for kardiovaskulær sykdom for de fleste pasienter, dersom utgangsrisiko ikke er spesielt høy. Tilleggsbehandling med acetylsalisylsyre bør gis hos dem med moderat høy risiko (8). Lipidsenkende behandling som tillegg til antihypertensiver og acetylsalisylsyre, bør reserveres til dem med spesielt høy risiko, for eksempel hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom og dem med mange risikofaktorer (for eksempel røykende med dyslipidemi og hypertensjon) eller hos høyriskopasienter som ikke tåler antitrombotisk terapi. I de nordiske land er det flest kvinnelige pasienter som bruker antihypertensiver. Det er her særlig viktig at vi ikke overfortolker resultatene fra ASCOT-LLA-studien og iverksetter kostbar behandling med enten fraværende eller marginal effekt i stor skala.

Eivind Meland

eivind.meland@isf.uib.no
Seksjon for allmennmedisin
Universitetet i Bergen
5009 Bergen

Anders Hemborg

Läkemedelskommittén i Halland
Halmstad, Sverige

Oppgitte interessekonflikter: Eivind Meland har mottatt forelesningshonorar fra AstraZeneca og fra Legemiddelindustriforeningen (LMI).

Litteratur

1. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
2. Psaty B, Smith N, Siscovick D et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277: 739–45.
3. Fretheim A, Aaserud M, Oxman AD. The potential savings of using thiazides as the first choice antihypertensive drug: cost minimisation analysis. *BMC Health Services Research* 2003; 4: 18. (www.biomedcentral.com/1472-6963/3/18 (23.3.2004).)
4. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
5. Svilaas A, Kjeldsen S, Midtbø K et al. Statinbehandling av blodtrykspasienter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 165–6.
6. www.legemiddelverket.no/terapi/publisert/Hyperlipidemi2003/lipider.pdf (12.2.2004).
7. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Wallis EJ et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85: 265–71.