

# Sviktende begrunnelse for tiazidbruk

Forskning viser at tiazider som monoterapi til pasienter med mild til moderat hypertensjon øker risikoen for hjerteinfarkt. Slik behandling bør derfor frarådes. Myndighetenes nye regler om at tiazider vanligvis bør benyttes som førstevalg ved forskrivning av blodtrykks-senkende medisiner ble innført 1. mars 2004 uten vanlig høring i fagmiljøer. Helsedepartementets fremgangsmåte har vært svært uheldig.

*Oppgitte interessekonflikter:*  
Se til slutt i artikkelen

Bakgrunnen for de nye reglene er at vann-drivende medisiner, hovedsakelig tiazider, koster lite og i moderate (25–50 mg) og store doser (over 50 mg) effektivt senker blodtrykket. Slik behandling har imidlertid mange bivirkninger, og 60–70 % av pasientene må slutte med behandlingen i løpet av det første året hvis medikamentene gis som monoterapi (1). Tiazider har også uheldige virkninger ved at de øker blodglukosemengden, og hos mange medfører de nedsatt glukosetoleranse og diabetes mellitus. De øker også urinsyremengden i blodet, noe som kan medføre urinsyregikt, øker triglyserid- og reduserer HDL-kolesterolnivåene, noe som kan øke risikoen for aterosklerose, og tapper kroppen for salter, særlig kalium, noe som i uttalte tilfeller kan medføre plutselig hjertedød (2). De metabolske bivirkningene av tiazider er særlig ille, fordi pasienter med høyt blodtrykk i utgangspunktet har forstyrrelser vedrørende blodsukker, fettstoffer, urinsyre og blodets levringssevne, det såkalte metabolske syndrom (3).

Tiazidbehandling alene er derfor uegnet for det store flertallet av pasienter med mildt forhøyet blodtrykk (140–160/90–100 mm Hg). Anders Helgeland gjennomførte allerede i 1970-årene blodtrykkforsøket i Oslo-undersøkelsen (4). Han randomiserte 785 friske menn i alderen 40–49 år med mildt forhøyet blodtrykk til tiazidbasert behandling (50 mg) og sammenliknet med ingen behandling i fem år. 20 pasienter i tiazidgruppen fikk hjerteinfarkt og 13 i ubehandlet gruppe. Fem år senere var 14 døde i tiazidgruppen og bare tre i ubehandlet gruppe (5).

Hvis disse tallene appliseres på den norske befolkningen, dvs. en overdødelighet på 11 blant 785 pasienter i ti år, og 500 000 skal behandles, blir dette en overdødelighet på nesten 7 000 personer i ti år i forhold til ingen behandling. Hvis sammenlikningen og beregningene hadde vært foretatt mot medisiner som reelt forebygger hjerteinfarkt og død, og ikke mot ingen behandling, ville forskjellen blitt større.

Ingen andre studier noe sted i verden har kunnet vise at tiazider forebygger hovedproblemet ved mild til moderat, ukomplisert hypertensjon, nemlig hjerteinfarkt. Det er derfor godt grunnlag for å si at politikken til Helsedepartementet og dets premissleverandører er feilslått, og at den over tid vil ta livet av tusenvis av nordmenn hvis den gjennomføres slik som tilsiktet. Dette er sannsynligvis beskjedne anslag ettersom nesten halvparten av de årlige ca. 50 000 dødsfall i Norge skyldes hjerte- og karsykdommer og ca. halvparten av disse personene har høyt blodtrykk.

For å unngå bivirkningene forårsaket av tiazider, har forskning i mange år kunnet vise at små doser tiazid (6,125–12,5 mg) kan kombineres med andre medisiner (6). Dette reduserer medikamentkostnadene, det gir god blodtrykkskontroll ved at tiazid forsterker effekten av andre medisiner, spesielt ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister. Tilleggsmedisinene reduserer også de uheldige metabolske bivirkningene av tiazider. Gitt alene virker ikke disse små dosene tiazider (6,25–12,5 mg) nevneverdig blodtrykks-senkende. Kunnskapen om disse forhold synes å være fraværende i Helsedepartementet og hos dets premissleverandører. I sin iver etter å saldere statsbudsjettet og spare penger, dvs. redusere ytelser til behandling med 100 mill. kroner, henviser disse heller til den amerikanske ALLHAT-studien (7, 8). ALLHAT-studien er en studie med blodtrykkspasienter med ulik etnisk bakgrunn som allerede har utviklet hjerte- og karsykdom. Den har altså en studiepopulasjon helt forskjellig fra de norske pasienter som pålegget gjelder for, nemlig dem med med ukomplisert hypertensjon og ikke tegn til hjerte- og karsykdom.

Pålegget fra Helsedepartementet tilsier at vann-drivende medisiner skal være obligatorisk førstevalg så sant ikke pasientene har

organkomplikasjoner eller diabetes. Dette er altså en endring fra den frie forskrivningspraksis, og den gjelder ved oppstart av behandling fra 1. mars 2004. I et brev som ble sendt ut til norske leger fra Statens legemiddelverk, henvises det til at denne anbefalingen er i tråd med både nye amerikanske retningslinjer (JNC-7) (9) og europeiske retningslinjer (2003 ESH-ESC) (10). Det er riktig at de amerikanske retningslinjene har basert sine anbefalinger på ALLHAT-studien, men i de europeiske retningslinjene anbefales seks forskjellige medikamentgrupper, inklusive alle som ble prøvd ut i ALLHAT-studien, samt betablokkere og angiotensinantagonister som førstevalg ettersom studier har vist at alle virker forebyggende i forskjellige pasientgrupper. I begge disse settene retningslinjer anbefales kombinasjonsbehandling og god kontroll av blodtrykket (under 140/90 mm Hg hos alle, under 130/80 mm Hg hos diabetikere og andre med organpåvirkning eller sykdom). De europeiske retningslinjene anbefaler at behandlingen individualiseres.

Det må være første gang norske leger som et ledd i en spareplan – «krav om å innfri provenykravet», som daværende helseminister Dagfinn Høybråten uttrykte det i Stortinget – skal presses til å skrive ut en spesiell klasse i denne sammenheng udokumentert og billig medisin med trussel om at pasientene ikke får refusjon fra folketrygden. Hvilke rutiner skal gjøres gjeldende for å kontrollere dette? Hvordan skal legers taushetsplikt overholdes hvis trygde-etaten skal ha innsynsrett i journaler? Hvilke kostnader påløper med å kontrollere alle norske leger inngående på dette punkt?

Saken ble før vedtaket ikke sendt til høring i relevante fagmiljøer eller spesialistforeninger. Det ble tatt uformell kontakt med begrensede deler av fagmiljø fra Statens legemiddelverk, men ikke med grupper eller spesialforeninger som de siste 25 år eller lenger har drevet forskning på dette feltet. For eksempel ble ikke universitetsgruppene i Oslo, Bergen og Trondheim, Norsk nyremedisinsk forening eller Norsk hypertensjonsforening kontaktet.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten arrangerte en åpen høringskonferanse om ALLHAT-studien på Ullevål universitetssykehus i januar 2004. Her orienterte lederen for studien, Curt D. Furberg, om studiens



Illustrasjonsfoto

organisering og resultater. Undertegnede fikk anledning til å fremføre den samme kritikken som i plenum på det europeiske hjertemøtet (ESC) i Wien i september 2003, en kritikk som senere er støttet av andre (11, 12). I korthet er studien preget av så store mangler ved organisering, gjennomføring og resultatbedømmelse, at den har begrenset verdi, spesielt for europeiske forhold, ettersom 55 % av deltakerne tilhørte minoritetsbefolkninger i USA (13). Afroamerikanere (36 %) har, på bakgrunn av genetiske forskjeller, god effekt av vann drivende medisin (9). Hvis ALLHAT-studiens faktiske resultater blir justert for betydelig lavere blodtrykk ved klortalidon bruk i studien (7, 8), og videre for mindre blodtrykksreduksjon som må forventes ved de små doser av vann drivende som Statens legemiddelverk anbefaler (siden klortalidon-dosen brukt i ALLHAT var gjennomsnittlig 25 mg, noe som tilsvarer over 40 mg tiazid), vil det sannsynligvis opptre flere hjerteinfarkter og dødsfall ved bruk av dette medikamentet enn ved de andre. Hvis de afroamerikanske deltakere i ALLHAT-studien holdes utenfor, blir denne virkningen enda tydeligere. Dessuten var det som forventet langt flere pasienter i ALLHAT-studien som utviklet diabetes og hypokalemi med klortalidon. Dette er bakgrunnen for at norske leger for mange år siden sluttet å bruke klortalidon, og at dette medikamentet ble avregistrert i Norge i 1998.

På møtet forklarte Curt D. Furberg at en retrospektiv analyse av de pasientene i ALLHAT-studien som utviklet hjertesvikt, har vist at 38 % av ALLHAT-pasientene brukte vann drivende midler ved studiestart, 38 % ACE-hemmere, 18 % betablokkere og 46 % kalsiumantagonister. De ble så ved studiestart fratatt denne behandlingen, som tross alt er nødvendig for hjertesvikt. Klortalidonpasientene fikk selvsagt umiddelbart tilbake en behandling som er god symptomatisk terapi for hjertesvikt. Resultatet var at studielegene etter få måneder rapporterte 4 % mer hjertesvikt ved bruk av alle de andre preparatene. Dette skyldtes at disse pasientene hadde hjertesvikt på forhånd på grunn av sin hjertesykdom og ble fratatt sin nødvendige medisin ved studiestart. Denne forklaringen ble også innrømmet av Richard Grimm, medforfatter for ALLHAT-studien, i foredrag på det europeiske hypertensjonsmøtet i Paris sommeren 2004. Høyt blodtrykk er sammen med hjerteinfarkt den viktigste årsaken til hjertesvikt, men tilstanden oppstår etter mange år med dårlig behandlet høyt blodtrykk og ikke etter noen få måneder.

Man sitter igjen med følelsen av at Helsedepartementets nedskjæringer gjøres under et dekke av tåkelegging eller enda verre: manipulering med faglige data.

**Sverre Erik Kjeldsen**

Hjertemedisinsk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

**Oppgitte interessekonflikter:** Forfatteren har mottatt forskningsstøtte og/eller honorarer fra legemiddelfirmaene AstraZeneca, Bayer, Merck, Novartis, Pharmacia og Pfizer.

**Litteratur**

1. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clinical Therapeutics* 1998; 20: 1–11.
2. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025–30.
3. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L et al. Clustering of coronary risk factors with increasing blood pressure at rest and during exercise. *J Hypertens* 1998; 16: 19–22.

4. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled study. *Am J Med* 1980; 69: 725–32.
5. Leren P, Helgeland A. Coronary heart disease and treatment of hypertension. Some Oslo Study data. *Am J Med* 1986; 80 (2A): 3–6.
6. Andrén L, Weiner L, Svensson A et al. Enalapril with either a «very low» or «low» dose of hydrochloriazid is equally effective in essential hypertension. *J Hypertens* 1983; 1: 384–6.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
8. 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; 228: 2981–97.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR 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.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
11. Julius S. The ALLHAT Study; if you believe in evidenced-based medicine, stick to it! *J Hypertens* 2003; 21: 453–4.
12. McInnes GT. ALLHAT: a saga of missed opportunities. *J Human Hypertens* 2003; 17: 373–7.
13. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342–60.