

## Fel jämförelser i nyare hypertonistudier.

Per Magnusson  
Distriktsläkare  
Järpens hälsocentral

I en kommenterande artikel i JAMA 12 april kritiserar den svenske professorn Curt Furberg och två medförfattare upplägget i flera nyare hypertonistudier (1).

### Bakgrund

Kunskapsläget 1997 var att endast lågdos diuretika hade studier som visade effekt på total mortalitet vid primärpreventiv behandling av förhöjt blodtryck (2). Betablockerare – främst atenolol – hade visats minska risken för stroke och hjärtsvikt men inte koronarsjukdom eller total mortalitet (2). ACE-hämmare och calciumblockerare hade trots tusentals små studier av effekten på blodtryck inte några studier som visade effekt på hårda ändpunkter.

När väl placebokontrollerade studier visat effekt av en viss behandling blir frågan om andra behandlingar är bättre. Även kontrollgruppen måste då få aktiv behandling och det är ett vetenskapligt krav att det är den bästa tillgängliga.

### Nyare studier

Flera icke industrisponsrade studier som jämför olika läkemedel vid hypertoni har publicerats, t.ex. ALLHAT (3). I dessa studier framstår lågdos diuretika som överlägset förstahandsmedel vid hypertoni.

Fyra stora industrisponsrade studier har använt aktiv behandling som kontrollgrupp: LIFE (4), VALUE (5), INVEST (6) och ASCOT (7) (se tabell).

**Table.** Summary of the Design and Primary Results of Recent Comparative Trials in Hypertension<sup>17-20</sup>

	Trial			
	LIFE, <sup>17</sup> 2002	VALUE, <sup>18</sup> 2004	INVEST, <sup>19</sup> 2003	ASCOT, <sup>20</sup> 2003
Intervention				
Active group	Losartan	Valsartan	Verapamil	Amlodipine
Comparison group	Atenolol	Amlodipine	Atenolol	Atenolol
No. of participants	9193	15245	22579	19257
Heart failure in primary composite outcome?	No	Yes	No	No
Primary outcome, RR (95% CI)	0.87 (0.77-0.98)	1.04 (0.94-1.15)	0.98 (0.90-1.06)	0.90 (0.79-1.02)

Abbreviations: CI, confidence interval; RR, relative risk.

Tre av studierna valde atenolol som primär behandling i kontrollgruppen. I två av de studierna var det en calciumblockerare som aktiv behandling. I FASS-texten är verapamil kontraindicerat vid hjärtsvikt och amlodipin har varning - försiktighet vid hjärtsvikt. Ändå var hjärtsvikt uteslutet i den sammansatta primära ändpunkten, något som sannolikt missgynnat atenolol eftersom den substansen tidigare visat effekt på att förhindra utveckling av hjärtsvikt. I VALUE-studien var däremot hjärtsvikt med i den primära ändpunkten och det kan tänkas ha gynnat den aktiva behandlingsgruppen som fick en ACE-hämmare.

I ASCOT-studien krävde jämförelsen med atenolol att 45% av personerna som randomiserades till kontrollgruppen undanhölls den mest optimala behandlingen med lågdos diuretikum.

## Kommentar

Det finns många sätt att manipulera kunskapen om risker och nytta med medicinska behandlingar. Ett sätt kan vara att inte publicera ofördelaktiga resultat. Den risken kan minska med registrering av alla större studier i förväg. Industrisponsrade studier som gör jämförelser med suboptimal terapi tillför inte användbar kunskap. För att göra det krävs att studierna försöker besvara nyckelfrågan om den nya behandlingen är bättre än den för närvarande bästa tillgängliga.

## Referenser

1. Bruce M. Psaty; Noel S. Weiss; Curt D. Furberg. Recent Trials in Hypertension: Compelling Science or Commercial Speech? *JAMA*. 2006;295:1704-1706.
2. Psaty BM, Smith NS, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with anti-hypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277:739-745. [Abstract](#)
3. 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;288:2981-2997. [Hel text](#)
4. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003. [Abstract](#)
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031. [Abstract](#)
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-2816. [Hel text](#)
7. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol

adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906. [Abstract](#)