

Peter Nilsson, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se)

Vilka hypertenimedel är bäst?

Resultatet av två nya metaanalyser berikar men avslutar inte debatten

II Debatten om olika antihypertensiva läkemedels för- och nackdelar har rasat intensivt under de senaste åren, på en arena där kliniska, epidemiologiska och kommersiella argument har mötts och nagelfarits. Av historiska skäl har hittills mest erfarenhet kunnat samlas kring effekterna av de två traditionella klasserna av antihypertensiva läkemedel, tiaziddiuretika och betareceptorblockerare, eftersom dessa har varit tillgängliga under flera decennier och även dokumenterat sina effekter i en lång rad studier.

Hur står sig de nya medlen?

En brännande fråga är huruvida nyare läkemedel inom detta område, som ACE-hämmare och kalciumantagonister, har en effekt likvärdig den hos äldre medel. De kliniska effekterna har självklart en mycket stor betydelse för valet av behandling, men de måste vägas mot tolererbarhet, grad och typ av biverkningar samt pris (kostnadseffektivitet) på kort och lång sikt. I slutändan är det dessutom så, att många patienter måste behandlas med en kombination av läkemedel för att uppnå moderna och ambitiösa blodtrycksmål, t ex för hypertensiva patienter med samtidig typ 2-diabetes.

Allmänt sett, oavsett kliniskt behandlingsområde, kan en behandlande läkare ha större nytta av ett flertal alternativa läkemedel att välja mellan än ett fåtal, när det gäller att komma fram till en individuellt anpassad och tolererbar terapi. Som väl är är den tid för alltid förbi när man t ex på hypertenionrådet år 1950 hade endast ett medel att tillgå, hexametonium, för en behandling som visserligen sänkte blodtrycket och skyddade mot komplikationer, men hade svåra biverkningar. Utvecklingen fortsätter, men varje nytt läkemedel bör naturligtvis testas för en jämförelse med beprövad terapi, inte bara mot placebo.

Det första arbetet – en metaanalys av nio kliniska studier

I Lancet presenterades nyligen två stora metaanalyser för att belysa frågan om effekter av nyare antihypertensiva läkemedel i jämförelse med såväl varandra som äldre terapi. Av stort intresse är att man här bjuds nya analyser inom detta viktiga kliniska område, särskilt kanske vad gäller kalciumantagonisternas roll eftersom denna har varit kontroversiell och mycket omdebatterad.

I den första metaanalysen, av Marco Pahor och medarbetare [1], baseras slutsatserna på nio kliniska studier (27 743 patienter, uppföljningstid 2–7 år). Metodiken var här att ut-

SAMMANFATTAT

Essentiell (primär) hypertoni är en betydande riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom.

Två nya metaanalyser har kunnat belysa klinisk nytta och risker med olika antihypertensiva läkemedel jämförda med varandra.

Kalciumantagonister uppvisar sammantaget en något sämre kardioprotektiv men en något bättre slaganfallspreventiv effekt än traditionella antihypertensiva läkemedel (tiaziddiuretika, betareceptorblockerare). Ingen skillnad förelåg i mortalitet.

Frågan om ACE-hämmares kliniska roll i förhållande till kalciumantagonister kan idag inte tillförlitligt bedömas.

I en prospektiv internationell samarbetsstudie – baserad i hög grad på individdata, inte enbart på summerade tabellariska data – kommer man att kunna göra nya metaanalyser utifrån ett förutbestämt protokoll när nya interventionsstudier inom hypertenionrådet blir klara inom de närmaste åren.

ifrån vissa inklusionskriterier granska publicerade (summerade) data, ej individuella patientdata. Denna metodik utgör en klassisk metaanalys av retrospektiv karaktär. Huvudfyndet var att behandling med kalciumantagonister jämfört med annan behandling sammantaget (tiazider, betablockerare, ACE-hämmare, klonidin) innebar en ökad risk för akut hjärtinfarkt: RR 1,26 (95 procents konfidensintervall; 1,11–1,43), hjärtsvikt 1,25 (1,07–1,46) samt större hjärthändelser totalt 1,10 (1,02–1,18). Dock fann man icke-signifikanta effekter på slaganfall, 0,90 (0,80–1,02), och totalmortalitet 1,03 (0,94–1,17).

Slutsatsen blev att kalciumantagonister inte är användbara som förstahandsmedel vid hypertoni, utan bara kan komma i fråga vid intolerans mot övriga antihypertensiva medel.

Man bör notera att metaanalysen bl a innehåller nya opub-

licerade hjärthändelser baserade på personliga kommunikationer i ABCD-studien (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), en studie som dock aldrig publicerats i sin helhet utifrån ursprungligt studieprotokoll [2].

Arbete nr 2 – en prospektiv analys

Den andra metaanalysen, gjord av en internationell sammanfattning av prövningsledare, använde en annan metodik [3]. Baserat på en överenskommelse om ett gemensamt studieprotokoll publicerat 1998 [4] har man velat göra en prospektiv analys av data från ett antal idag avslutade men även internationellt pågående hypertoni-studier, ibland baserad på publicerade (summerade) data, men i hög grad baserad på individuella patientdata som man begärt in till en stor gemensam databas (sammanlagt 15 studier med 74 696 patienter, uppföljningstid 2–8 år).

Den tongivande skribenten bakom denna analys är den välkände kardiologiska epidemiologen och statistikern Steve MacMahon. Artikeln belyste tre delar: effekter av nya antihypertensiva läkemedel jämfört med placebo, effekter av mer intensiv blodtrycksbehandling jämfört med konventionell behandling samt, slutligen, kliniska effekter av nya läkemedel (ACE-hämmare och kalciumantagonister) jämfört såväl med traditionell behandling (tiazider och betablockerare) som med varandra.

Huvudfyndet i den sistnämnda analysen var att behandling med kalciumantagonist jämfört med traditionell behandling innebar en minskad relativ risk för slaganfall 0,87 (0,77–0,98), men en ökad relativ risk för koronar hjärtsjukdom 1,12 (1,00–1,26) av ungefär samma relativa storleksordning. Ingen signifikant skillnad sågs för effekter på hjärtsvikt 1,12 (0,95–1,33), större hjärthändelser totalt 1,02 (0,95–1,10), kardiologisk död 1,05 (0,92–1,20) och totalmortalitet 1,01 (0,92–1,11).

Behandling med ACE-hämmare i jämförelse med kalciumantagonister gav färre fall med koronar hjärtsjukdom 0,81 (0,68–0,97) och hjärtsvikt 0,82 (0,67–1,00), men ingen skillnad för slaganfall 1,02 (0,85–1,21), större hjärthändelser totalt 0,92 (0,83–1,01), kardiologisk död 1,04 (0,87–1,24) samt total mortalitet 1,03 (0,91–1,18). Denna sistnämnda preparatjämförelse baserar sig emellertid på data från endast två studier, varav en gällde äldre hypertoniker (STOP-2), varför författarna varnar för att för närvarande dra alltför långtgående slutsatser om mindre preparatkillnader, vilka dock kan vara potentiellt betydelsefulla.

Man avser att längre fram återkomma med en större uppdaterad metaanalys baserad på data från ett tjugotal pågående hypertoni-studier. Då kan säkrare estimat för risk/nytta med olika läkemedel erhållas.

Gemensamt budskap finns, trots olikheterna

Sammanfattningsvis föreligger det således nu två metaanalyser på hypertoniområdet baserade på olika metodik, olika frågeställningar samt med olika antal inkluderade studier (9 respektive 15) och patienter (27 743 respektive 74 696). En traditionell metaanalys kan få kritik för att man selekterar ingående studier efter redan kända resultat, medan den nya formen av metaanalys kan lida av att inte alla ingående studier ännu hunnit avslutas och därmed alla potentiella data ännu inte finns tillgängliga. Trots detta måste man konstatera att den nyare metaanalysen som här refereras (MacMahon) [3] är större till formatet, på grund av fler frågeställningar, än den traditionella samt baserar sig på ett protokoll för individuella data som gjorts upp före datainsamlandet och innan man hade kännedom om kliniska utfall, vilket sammantaget kan innebära vissa kvalitetsmässiga fördelar.

Det gemensamma budskapet är dock, grovt tolkat, att kal-

ciumantagonister som grupp uppvisar vissa eventuella nackdelar för kardioprotektion (hjärtsvikt, hjärtinfarkt), men har vissa eventuella fördelar vad gäller prevention av slaganfall. Detta kanske i viss mån tar ut vartannat, men kan skilja sig i betydelse för olika patientgrupper. Inga skillnader mellan preparatgrupper förelåg sammantaget vad gäller större hjärt-kärlhändelser totalt i den »nyare« metaanalysen (MacMahon), men väl i den »traditionella« (Pahor), ej heller för kardiologisk död (MacMahon) eller totaldöd (båda).

Viss hjälp på vägen

Sluttrycket blir att kalciumantagonisterna uppvisar vissa kliniska skillnader vad gäller icke-letala händelser mot övrig behandling men inga skillnader avseende mortalitet. Detta gör att behandlande läkare bör kunna individualisera behandlingen med hänsyn till om det är risken för slaganfall eller hjärtinfarkt som dominerar bilden. Det förefaller dock som om risken för slaganfall har varit ett stort problem, framför allt för äldre västerländska hypertoni-patienter, att döma av incidensen i de placebobehandlade kontrollgrupperna i studierna av äldre (STOP-1, SHEP, MRC-elderly, SYST-EUR), medan hjärtinfarktrisken är mer påtaglig hos medelålders hypertoniker. Även asiatiska hypertoniker uppvisar en påtagligt hög risk för slaganfall i förhållande till hjärtinfarktrisken oberoende av ålder.

Ett slutgiltigt svar på kontroversiella behandlingsfrågor ger emellertid inte de två refererade nya metaanalyserna, dock en viss hjälp på vägen. Vi bör därför avvakta såväl ytterligare analyser i den prospektiva studien (MacMahon) som publiceringen av ALLHAT-studien, världens största randomiserade behandlingsstudie för hypertoni i USA med initialt 40 000 patienter i olika behandlingsprogram, inklusive ACE-hämmare och kalciumantagonist [5]. Den beräknas vara klar först 2004.

Hur slutar sista akten?

I styrgruppen för ALLHAT ingår bl a svenskättlingen Curt Furberg, känd för sin kritik mot kalciumantagonisterna men samtidigt tillskyndare av denna stora studie, som stöds av National Institutes of Health (NIH) samt en rad läkemedelsföretag. ALLHAT kanske blir sista akten i debatt-dramat om kalciumantagonisternas roll i förhållande till andra medel. Synd bara att en viktig aktör, betablockerarna, saknas på scenen. Blir det männe skräck, applåd eller utvissling efter ridans fall? Den som lever får se.

Referenser

1. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-54.
2. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitor, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
4. WHO-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure lowering treatments. *J Hypertens* 1998; 16: 127-37.
5. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT Jr, Cushman WC 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.