

Andreas Terént, docent, överläkare, samordnare av svenska centra i PROGRESS, Medicincentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala (andreas.terent@medicin.uas.se)

PROGRESS – en studie av blodtryckssänkning efter slaganfall och TIA

ACE-hämmare och diuretika minskar risken för nytt slaganfall

■ Det primära syftet med PROGRESS var att ta reda på om blodtryckssänkning med ACE-hämmare minskar risken för slaganfall hos patienter med anamnes på slaganfall eller transitoriska ischemiska attacker (TIA) [1]. Studien var således sekundärpreventiv och omfattade patienter med anamnes på ischemiskt eller hemorragiskt slaganfall. Det sekundära målet var att kartlägga effekten av ACE-hämmarbehandling på större kardiovaskulära händelser definierade som summan av nytt slaganfall och ny hjärtinfarkt som inte var dödliga samt all kardiovaskulär död [1]. Det tredje målet var att undersöka effekten på kognitiva funktioner och demens, vilket kommer att presenteras i en kommande publikation.

■ Metod

Studien var en randomiserad, placebokontrollerad, dubbel-blindundersökning av modernt slag. Inklusionskriterierna var: slaganfall eller TIA någon gång under de senaste fem åren, avsaknad av funktionsinskränkning som förhindrade polikliniska besök samt patientens medgivande.

Exklusionskriterierna omfattade: förvissning (från den behandlande läkarens sida) om att ACE-hämmare var viktiga för patientens välbefinnande, förvissning om att patienten inte skulle ha nytta av ACE-hämmare, hjärtsvikt, svår vänsterkammardysfunktion, tidigare intolerans mot ACE-hämmare, njurartärstenos, behandling med kaliumsparande diuretika, allvarlig aortastenos och kvinnlig patient i fertil ålder.

ACE-hämmare i stigande dos

Studien inleddes med en inkörningsperiod på fyra veckor då alla som tackat ja till deltagande och som var lämpade enligt studiekriterierna fick ett aktivt läkemedel, dvs perindopril, i stigande dos. Avsikten med denna period var att öka känsligheten i studien genom att tidigt exkludera de patienter som inte kunde eller ville fortsätta i den riktiga undersökningen. Med detta förfaringsätt får man dessutom en studiepopulation som mer motsvarar den som återfinns i klinisk praxis, dvs patienter som accepterar och tål terapi.

Av 7 121 patienter som deltog i inkörningsperioden fortsatte 6 105 in i studiens blinda fas, dvs den riktiga studien. Orsaken till att 1 016 patienter (14 procent) inte fortsatte var i ungefär lika stor omfattning yrsel eller hypotension, hosta el-

SAMMANFATTAT

PROGRESS är en multinationell, randomiserad klinisk prövning av blodtryckssänkning efter slaganfall och TIA. Studien omfattar 6 105 patienter med hjärnblödning eller hjärninfarkt.

PROGRESS visar att blodtryckssänkning baserad på ACE-hämmare (perindopril) under fyra års tid minskar risken för nytt slaganfall med 28 procent och risken för större kardiovaskulära händelser inklusive hjärtinfarkt med 26 procent.

För att förhindra ett nytt slaganfall måste 14 patienter behandlas med ACE-hämmare och diuretika i fem års tid. För att förhindra en större kardiovaskulär händelse inklusive hjärtinfarkt måste 11 patienter behandlas.

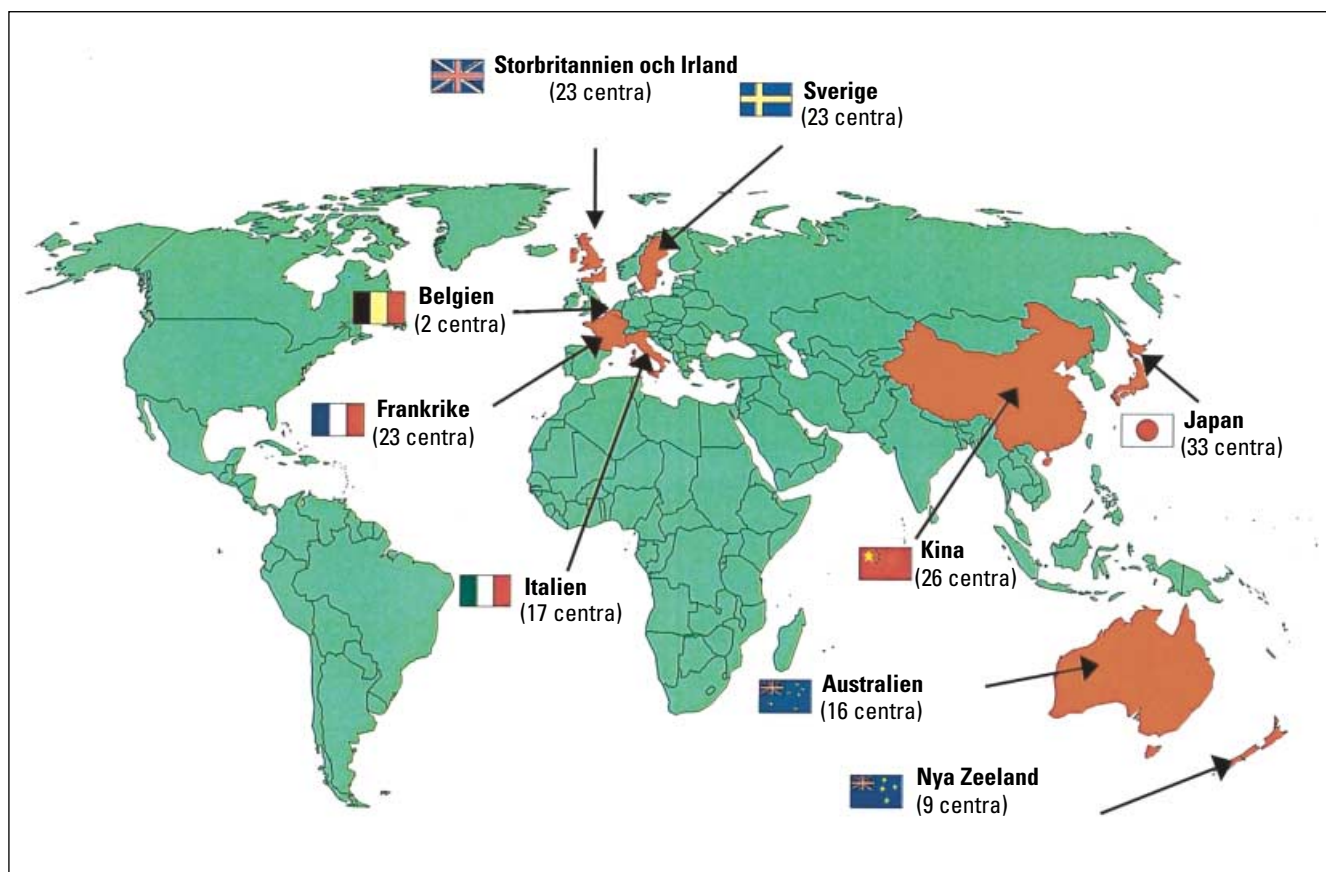
I PROGRESS gavs ACE-hämmare och diuretika i tillägg till övrig blodtrycksmedicinering. Behandlingen var över lag säker. Det fanns inga tecken på att normotoniker tålde behandlingen sämre än hypertotoniker.

ler annan misstänkt intolerans mot läkemedlet och patientens beslut om att inte fortsätta.

Under inkörningsperioden var mortaliteten 15,6 per 1 000 patientår, vilket ska jämföras med 26,3 per 1 000 under den placebokontrollerade huvudstudien. Således förelåg ingen ökad risk med ACE-hämning i det blandade klientel som fortsatte respektive inte fortsatte i studien.

ACE-hämmare och diuretika i kombination

Den perindoprildos som eftersträvades under huvudstudien var 4 mg dagligen. För att uppnå en effektiv blodtryckssänkning rekommenderades prövarna att i största möjliga utsträckning kombinera ACE-hämmaren med ett diuretikum av sulfonamidtyp, indapamid, som har använts på kontinenten i flera år och som har lika god blodtryckssänkande effekt som tiaziddiuretika och betablockerare vid monoterapi av medel-



Figur 1. PROGRESS, ett multinationellt samarbete mellan 172 centra i tio länder, är en klinisk prövning av blodtryckssänkning hos 6 105 patienter med hjärnblödning eller hjärninfarkt.

svår hypertoni [2]. Indapamiddosen var 2,5 mg dagligen. Preliminära beräkningar hade givit vid handen att en blodtrycksreduktion på 10/5 mm Hg skulle minska slaganfallsinciden- sen med cirka 30 procent, och detta mål beräknade man uppnå med framför allt kombinationsterapi.

I vissa länder, t ex Japan, var kombinationsbehandling mindre vanligt förekommande vid tidpunkten för studiens genomförande. Därför medgavs flexibilitet i valet av behandling, antingen kombinationen perindopril och indapamid eller enbart perindopril, enligt studieprotokollet.

Under studiens gång fick 58 procent kombinationsterapi och 42 procent singelterapi. Eftersom båda alternativen fanns angivna i försöksprotokollet kunde materialet stratifieras med avseende på behandlingsintensitet.

Annan behandling

Några målblodtryck fanns inte angivna, och såväl hypertoni- ker (48 procent) som normotoniker (52 procent) kom att inkluderas i studien. Patienter som hade dålig blodtryckskon- troll rekommenderades få annan antihypertensiv behandling, dock inte ACE-hämmare, före randomiseringen. Vid inklusionen hade som en följd av detta 50 procent av patienterna annan antihypertensiv terapi. Behov av ACE-hämmarbe- handling, på grund av t ex hjärtsvikt, var ett exklusionskriteri- um i studien.

Material

172 centra i tio länder – Australien, Nya Zeeland, Kina, Ja- pan, Italien, Frankrike, Belgien, England, Irland och Sverige – randomiserade 6 105 patienter i PROGRESS (Figur 1). Högst rekryteringsfrekvens hade Kina, som inkluderade 1 520 patienter, medan Sveriges bidrag var 675. I Sverige del-

tog 23 centra, huvudsakligen medicinkliniker men även geri- atriska kliniker och vårdcentraler. Dessa lokala centra rap- porterade direkt till den centrala studieledningen i Auckland, Nya Zeeland. Dessutom fanns ett regionalt centrum i Uppsa- la som svarade för övervakning och organisation av provar- möten för Sverige. Finansiellt stöd till studien gavs av häl- sovårdsmyndigheterna i Nya Zeeland och Australien och av Servier, ett franskt läkemedelsföretag som tillverkar perindo- pril.

PROGRESS omfattade totalt 24 000 patientår. Medelål- dern var 64 ± 10 (SD) år, 30 procent var kvinnor och 39 pro- cent hade asiatiskt ursprung. Patienterna rekryterades på ba- sen av följande anamnes: hemorragiskt slaganfall (11 pro- cent), ischemiskt slaganfall (71 procent), slaganfall av okänd anledning (4 procent) och TIA eller amaurosis fugax (14 pro- cent).

Rekryteringen av patienterna sträckte sig över 2,5 år med start år 1995. Medeluppföljningstiden var 47 månader. Totalt 1 632 primära effektmått inträffade, varav 727 slaganfall. Av dessa var i sin tur 14 procent hemorragiska, 74 procent isch- emiska och 12 procent av obestämd typ. Sammanlagt 1 062 större kardiovaskulära händelser registrerades. Av dödsfallen var 61 procent kardiovaskulära och 39 procent icke-kardio- vaskulära. Uppgifter om överlevnad (vitalstatus) förelåg hos alla patienter utom tre, dvs hos 99,95 procent!

Hos 87 procent i terapigruppen och hos 88 procent i pla- cebogruppen gjordes inga avbrott i studiemedicineringen. Avbrott gjordes i 714 fall (13 respektive 12 procent), huvud- sakligen beroende på patientens önskan (7,6 procent versus 6,2 procent) men även beroende på hosta (2,2 procent versus 0,4 procent), hypotension (2,1 procent versus 0,9 procent) och hjärtsvikt (1,5 procent versus 2,3 procent). Det var såle-

Tabell I. Uppnådd blodtrycksreduktion.

	Systoliskt blodtryck, mm Hg	Diastoliskt blodtryck, mm Hg
Hypertoniker (48 procent)	-9,5	-3,9
Icke-hypertoniker (52 procent)	-8,8	-4,2
ACE-hämmare + diuretika (58 procent)	-12,3	-5,0
Enbart ACE-hämmare (42 procent)	-4,9	-2,8

Tabell II. Primärt effektmått, slaganfall.

	Relativ riskreduktion, procent	95 % KI
Dödligt	33	15 till 46
Icke-dödligt	24	9 till 37
Ischemiskt	24	10 till 36
Hemorragiskt	50	26 till 67
Okänd typ	18	-24 till 45
Totalt	28	17 till 38

Tabell III. Sekundärt effektmått, större kardiovaskulär händelse.

	Relativ riskreduktion, procent	95 % KI
Dödlig	9	-12 till 25
Icke-letal hjärtinfarkt	38	14 till 45
Icke-letal slaganfall	29	17 till 39
Totalt	26	16 till 34

Tabell IV. Behandlingsintensitet.

	Relativ riskreduktion, procent	95 % KI
<i>Slaganfall</i>		
ACE-hämmare + diuretika	43	30 till 54
ACE-hämmare	5	-19 till 23
<i>Kardiovaskulär händelse</i>		
ACE-hämmare + diuretika	40	29 till 49
ACE-hämmare	4	-15 till 20

des vanligare med hosta och hypotension i ACE-hämmargruppen och mindre vanligt med hjärtsvikt.

II Resultat

Medelblodtrycket vid randomiseringen var 147 mm Hg systoliskt och 86 mm Hg diastoliskt. Den halva av studiepopulationen som hade hypertoni diagnosen sedan tidigare hade ett medelblodtryck på 159/94 och den normotensiva halvan 136/79.

Blodtrycksskillnaden mellan behandlingsgruppen och kontrollgruppen blev nästan så stor som förhandsberäkningarna hade gjort gällande, systoliskt 9,0 mm Hg och diastoliskt 4,0 mm Hg. Skillnaden uppkom tidigt och blev bestående genom hela studien. Den blodtrycksreduktion som uppnåddes i undergrupperna framgår av Tabell I.

Primärt effektmått

Den årliga risken för ett nytt slaganfall var 2,7 procent i den aktivt behandlade gruppen och 3,8 procent i placebogruppen.

I absoluta tal var således riskreduktionen 1,1 procent per år. I relativa tal reducerades risken för ett nytt slaganfall med 28 procent ($P < 0,0001$). Risken minskade successivt över tiden, dvs ju längre studien pågick, desto tydligare blev skillnaden. Av Tabell II framgår att förekomsten av såväl ischemiskt som hemorragiskt slaganfall minskade signifikant. För att förhindra ett nytt slaganfall måste 23 patienter behandlas under fem års tid.

Sekundärt effektmått

Den årliga risken för en större kardiovaskulär händelse var 4,1 procent i den aktivt behandlade gruppen och 5,5 procent i placebogruppen. I absoluta tal var således riskreduktionen 1,4 procent per år. Relativt sett minskade risken för ett nytt slaganfall eller en hjärtinfarkt som inte var dödlig eller kardiovaskulär död med 26 procent (Tabell III). För att förhindra en större kardiovaskulär händelse måste man behandla 18 patienter i fem års tid. Effekten på hjärtinfarkt, 38 procents riskreduktion, var minst lika god som effekten på slaganfall. Däremot var effekten på kardiovaskulär död inte signifikant.

Behandlingseffekten i olika subgrupper kommer att redovisas i detalj i kommande publikationer. Generellt sett förelåg en signifikant reduktion av större kardiovaskulära händelser hos kvinnor och män, patienter över respektive under 65 års ålder, diabetiker och icke-diabetiker samt patienter som erhöll respektive inte erhöll annan blodtrycksbehandling [1]. Vad gäller ursprungsland förelåg signifikanta effekter i både asiatiska och icke-asiatiska länder, men effekten var störst i de asiatiska. Dessutom minskade den andel patienter som togs in på sjukhus igen med en relativ riskreduktion på 9 procent (95 procents konfidensintervall = 1–15). Som ett uttryck för detta var mediantiden för sjukhusvistelse 2,5 dagar kortare i den aktivt behandlade gruppen.

I den grupp som fick kombinationsbehandling förelåg signifikanta effekter för slaganfall (-43 procent) och kardiovaskulära händelser (-40 procent). Däremot förelåg ingen signifikant effekt av enbart ACE-hämmare vare sig på slaganfall (-5 procent) eller på hjärt-kärlsjukdom (-4 procent) (Tabell IV). För att förhindra ett nytt slaganfall måste 14 patienter behandlas med kombinationen av läkemedlen i fem års tid. För att förhindra en större kardiovaskulär händelse måste 11 patienter behandlas.

Blodtrycksstatus vid randomiseringen hade ingen större betydelse för behandlingseffekten. Både hypertoniker och normotoniker hade nytta av terapi (Tabell V), även om antalet händelser var något högre bland hypertonierna. I denna grupp insjuknade 398 av 2 916 patienter (13,6 procent) i slaganfall jämfört med 329 av 3 189 (10,3 procent) i gruppen med normalt blodtryck. För större vaskulära händelser var motsvarande siffror 571 (19,6 procent) respektive 491 (15,4 procent).

För kombinationsbehandlade patienter förelåg signifikanta effekter på alla blodtrycksnivåer (Tabell VI) [3].

II Diskussion

Det bestående intrycket av PROGRESS blir att det var en mycket väl organiserad och väl genomförd studie. Med kombinationen ACE-hämmare och diuretika erhöles en sekundär-

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

Tabell V. Blodtrycksstatus.

	Relativ riskreduktion, procent	95 % KI
<i>Slaganfall</i>		
Hypertoniker	32	17 till 44
Normotoniker	27	8 till 48
<i>Kardiovaskulär händelse</i>		
Hypertoniker	29	16 till 40
Normotoniker	24	9 till 37

Tabell VI. Effekt av kombinationsbehandling i relation till inklusions-blodtryck.

	Relativ riskreduktion, procent	95 % KI
<i>Systoliskt</i>		
≥160 mm Hg	47	27 till 62
140–159 mm Hg	41	16 till 58
<140 mm Hg	39	9 till 59
<i>Diastoliskt</i>		
≥95 mm Hg	62	41 till 76
85–94 mm Hg	36	12 till 53
<85 mm Hg	37	12 till 55

preventiv effekt som var lika god på grundsjukdomen, dvs slaganfall, som på den vanligaste dödsorsaken efter slaganfall, dvs hjärt-kärlsjukdom. En sekundärpreventiv effekt erhöles på både hemorragiskt och ischemiskt slaganfall. Dessutom kunde både patienter med hjärnblödning och patienter med hjärninfarkt erbjudas denna typ av prevention! Allt detta är av stor betydelse för valet av sekundärpreventiva strategier i framtiden och skiljer blodtryckssänkning från annan typ av prevention vid slaganfall. Dessutom var det antal patienter som måste behandlas (number needed to treat) för att förhindra ett nytt insjuknande inte högre än det man brukar finna för trombocythämmare, vars användning av naturliga skäl enbart är begränsad till behandling vid ischemiskt slaganfall och TIA [4].

Generellt positiva effekter av blodtryckssänkning

PROGRESS är den första sekundärpreventiva studie som kunnat påvisa en generellt positiv effekt av blodtryckssänkning i en grupp som enbart bestod av patienter med slaganfall eller TIA.

Preliminära data från en liknande kinesisk studie med indapamid visade också en signifikant effekt på risken för ett nytt slaganfall, men studien är på grund av sin natur – preliminära data, kinesisk tidskrift och asiatiska patienter – mindre generaliserbar [5]. Den relativa riskreduktionen för slaganfall i den kinesiska studien var 29 procent (95 procents konfidensintervall = 12–42), vilket ska jämföras med 63 procent (95 procents konfidensintervall = 48–73) hos asiatiska patienter i PROGRESS [3]. Detta kan möjligen antyda att kombinationsbehandlingen är bättre än enbart diuretikabehandling. Anledningen till att enbart ACE-hämmare inte gav signifikant minskad morbiditet i PROGRESS är sannolikt den lägre blodtryckssänkningen i förening med slumpen [1]. Syftet med studien var att uppnå en blodtrycksskillnad på 10/5 mm Hg, vilket bara kunde ske om kombinationen användes i stor utsträckning. Alla beräkningar av statistisk styrka (power) byggde på detta. För att urskilja en effekt av enbart ACE-hämmare, som reducerade blodtrycket med 5/3 mm Hg, skulle en betydligt större studie krävas. Valet mellan

singel- och kombinationsterapi var heller inte definierat i protokollet utan byggde mer på varierande terapitraditioner i olika länder. Detta kan naturligtvis leda till heterogenitet i andra avseenden, också mellan singel- och kombinationsterapi.

I andra studier av blodtryckssänkning med ACE-hämmare har klientelet av högriskpatienter varit blandat. I HOPE, där liknande resultat som i PROGRESS erhöles med ramipril på både slaganfall och hjärtinfarkt, hade endast 11 procent av patienterna slaganfall eller TIA i anamnesen [6].

För tidigt för allmänna rekommendationer

Den interna validiteten i PROGRESS är hög men den externa, dvs överförbarheten till klinisk praxis, har ifrågasatts [4]. Kan data från PROGRESS översättas till rekommendationer att behandla alla slaganfallspatienter med ACE-hämmare, ensamt eller i kombination med diuretika? Och i så fall, när ska behandlingen startas? Vilka patientgrupper har inte studerats, dvs vilka undantag från regeln finns? Är det blodtryckssänkning med ACE-hämmare som ger effekten?

Vad gäller den förstnämnda frågan är det för tidigt att rekommendera behandling av alla. För det första var åldern i medeltal 10 år lägre i PROGRESS än bland svenska slaganfallspatienter. För det andra kan man av PROGRESS inte dra några slutsatser om effekterna hos patienter med svår karotissjukdom. Vad gäller tidpunkten för behandlingsstart råder också viss oklarhet. I PROGRESS skedde behandlingsstarten relativt sent, efter 8 månader i genomsnitt. Huruvida det föreligger risk eller nytta med blodtryckssänkning i akutskedet är ännu inte redovisat i kontrollerade studier.

Preliminära data från en mindre, tysk studie på 342 patienter, som fick kandesartan, en angiotensin II-receptorblockerare, eller placebo inom 72 timmar från symtomdebuten räknat, tyder dock på förbättrad prognos vid tidig blodtryckssänkning [meddelande vid tyska hypertonsällskapets möte 2001-11-29 i Bielefeld, Tyskland]. Inom just detta område, akutbehandling, krävs dock mycket mer data innan nuvarande rekommendationer om återhållsamhet kan komma att ändras [7].

Vad gäller de eventuella specifika effekterna av ACE-hämmare kommer sannolikt debattens vågor att gå höga de närmaste månaderna [3, 4]. En ännu viktigare debatt gäller översättningen av PROGRESS-data till klinisk rutin. Kommande publikationer från studien kommer att ge oss ett fylligare beslutsunderlag när gällande rekommendationer för blodtrycksbehandling efter slaganfall skrivs om [7].

Referenser

1. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
2. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984;28:189-235.
3. MacMahon S, Rodgers A, Neal B, Woodward M, Chalmers J. Author's reply [letter]. *Lancet* 2002;358:1994-5.
4. van Gijn J. The PROGRESS trial: preventing strokes by lowering blood pressure in patients with cerebral ischemia. *Stroke* 2002;33:319-20.
5. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J* 1995;108:710-7.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
7. Nationella riktlinjer för strokesjukvård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2000.