

## Kalciumantagonisternas farlighet har inte kunnat beläggas

Har likvärdig effekt som konventionell behandling vid hypertoni

**D**essa kalciumantagonisterna är en grupp av läkemedel som använts sedan 1970-talet på olika indikationer, framför allt vid behandling av hypertoni men även mot bl a angina pectoris, kardiell rytmrubbning och Mb Raynaud.

Under de senaste fem–sex åren har en debatt uppkommit om dessa medels roll inom hypertoni vården. Skarp kritik har riktats mot dem med argument som att de skulle vara skadliga, ineffektiva i att förebygga kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, cancerframkallande etc [1-3].

### Brist på argument

Länge har dock debatten lidit av brist på argument grundade på data från randomiserade studier, utan har i hög grad fått förlita sig på uppgifter från olika ekologiska (observationella) studier, som regel av retrospektiv karaktär.

Nu har emellertid en rad nya studier tillkommit som lyfter debatten till att i ökad grad handla om fakta från kontrollerade interventionsstudier.

### Nya observationsstudier

I en analys av den prospektiva diabetesrisken förknippad med olika antihypertensiva läkemedel fann man i en stor observationsstudie från USA, omfattande 12 550 patienter mellan 45 och 64 år, att kalciumantagonister, ACE-hämmare och tiaziddiuretika ej medförde en ökad risk, medan användandet av betareceptorblockerare ökade denna risk med 28 procent, justerat för en rad olika samvarierande faktorer [4].

### Författare

PETER NILSSON

docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

e-post:

Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se

### Sammanfattat

- I sina huvudeffekter på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet samt totalmortalitet är kalciumantagonisterna likvärdiga dem vid konventionell behandling (betareceptorblockad och tiaziddiuretika), och uppvisar ej ökad förekomst av allvarliga biverkningar.
- Kalciumantagonister förefaller att bättre kunna förebygga nyinsjuknande i typ 2-diabetes och slaganfall än konventionell terapi.
- För att uppfylla de moderna blodtrycksmålen krävs ofta kombinationsbehandling, i vilken såväl kalciumantagonister som betareceptorblockerare, tiaziddiuretikum i lågdos samt ACE-hämmare kan ingå.
- Vid behandling av hypertoni vid typ 2-diabetes försvarar kalciumantagonister väl sin plats. De är likvärdiga övriga läkemedel till sina kliniska effekter hos såväl medelålders som äldre diabetiker.

Risken för suicid vid användandet av kalciumantagonister, vilken uppmärksammats i en svensk studie [5], har inte kunnat bekräftas i en annan stor amerikansk studie baserad på data från 153 458 patienter med hypertoni följda under perioden 1991–1998 [6].

En skotsk observationsstudie har funnit att bruk av kalciumantagonister hos 2 297 patienter inte var associerat med en ökad risk för cancer vare sig i jämförelse med bruk av andra antihypertensiva medel (n= 2 910) eller vid jämförelse med en normotensiv befolkning [7].

### Nya behandlingsstudier

Den aktuella studien Swedish Trial in Old Patients Hypertension 2 (STOP-2) testade effekterna av »ny» terapi (ACE-hämmare och kalciumantagonister) mot »konventionell» terapi (betareceptorblockerare och tiazider) hos äldre svenska patienter med hypertoni [8].

Ingen klinisk effektskillnad mellan dessa kategorier av läkemedel kunde noteras, men väl att behandling med ACE-hämmare föreföll mer effektiv än behandling med kalciumantagonister i en sekundäranalys avseende kardiovaskulära händelser [8].

Vid mötet arrangerat av European Society of Hypertension (ESH) i Göteborg nyligen presenterades data från två stora behandlingsstudier avseende bl a kalciumantagonister. Den första av dessa var Nordic Diltiazem Intervention Trial (NORDIL). Den omfattade 10 881 hypertoniker (52 procent kvinnor) i Sverige och Norge, vilka randomiserats till behandling med antingen kalciumantagonisten diltiazem eller konventionell behandling (betareceptorblockad eller tiaziddiuretikum).

Huvudresultatet var att bägge behandlingarna var likvärdiga avseende den primära slutmätpunkten, dvs att förebygga hjärt-kärlsjukdom och mortalitet [9]. I en sekundäranalys fann man

signifikant färre nya fall av slaganfall i diltiazemgruppen än i den konventionellt behandlade gruppen; relativ risk 0,80 (95 procents konfidensintervall 0,65–0,99).

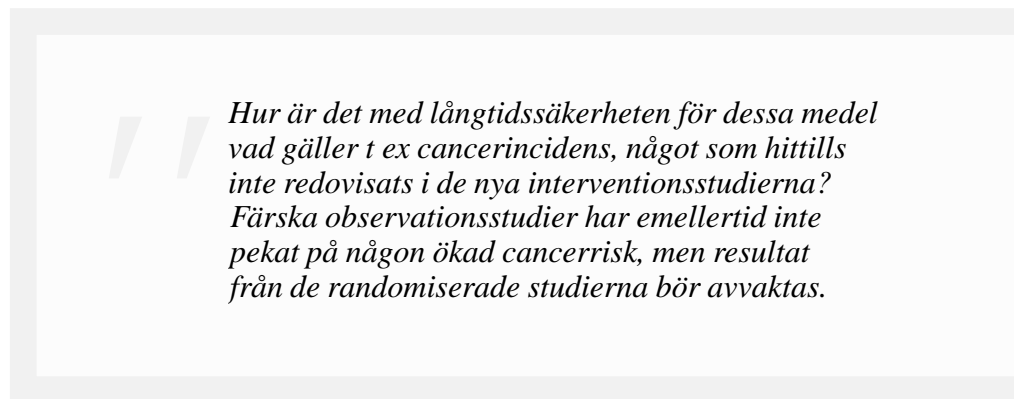
Tolererbarheten i bägge dessa behandlingar var likvärdig, liksom antalet nyinsjuknade diabetiker i bägge grupperna.

Nästa uppmärksammade studie var International Nifedipine Once-daily Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT), som inkluderade 6 321 högriskhypertoniker i fem europeiska länder samt i Israel. Patienterna randomiserades till initial behandling med antingen nifedipin i »slow release»-beredning (n=3 157) eller till en behandling med diuretikakombinationer, där man senare kunde lägga till betareceptorblockad (n=3 164).

Huvudresultaten var även här att bägge behandlingarna bedömdes som likvärdiga avseende primära slutmätningar (P=0,62) efter en uppföljning på fyra år [10]. Patienter som ställdes på nifedipin hade signifikant (P<0,01) fler sidoeffekter i form av rapporterade ankelödem (28 procent respektive 4,3 procent; majoriteten tog nifedipin 60 mg dagligen), men även signifikant färre fall av depression (3,9 procent respektive 5,7 procent) och ny diabetes (4,3 procent respektive 5,6 procent) samt färre allvarliga sidoeffekter och metabola rubbningar (gikt) än patienterna i tiazidgruppen.

En sekundäranalys fann signifikant fler fall av ny hjärtsvikt i den grupp som behandlats med nifedipin.

Likheterna överväger mellan NORDIL- och INSIGHT-studierna i bemärkelsen att behandling med en kalciumantagonist var likvärdig den med konventionell behandling i primära slutmätningar, även om en rad intressanta fynd framkom i de sekundära analyserna. Denna likhet mellan preparatgrupperna gällde även den stora andelen patienter med typ 2-diabetes i INSIGHT-studien (21 procent). I



*Hur är det med långtidssäkerheten för dessa medel vad gäller t ex cancerincidens, något som hittills inte redovisats i de nya interventionsstudierna? Färska observationsstudier har emellertid inte pekat på någon ökad cancerrisk, men resultat från de randomiserade studierna bör avvaktas.*

NORDIL-studien var andelen diabetiker betydligt mindre (7 procent), men även där förelåg likhet i effekt.

### Kvarstående frågor

Tidigare misstankar om kalciumantagonisternas farlighet har således ej kunnat beläggas, varken i placebo-kontrollerade studier, främst Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) [11], eller i de nya behandlingsstudierna med jämförande aktiva behandlingar (STOP-2, NORDIL, INSIGHT) som här relateras. Trots detta kvarstår en rad viktiga frågor.

Hur är det med långtidssäkerheten för dessa medel vad gäller t ex cancerincidens, något som hittills inte redovisats i de nya interventionsstudierna? Färska observationsstudier har emellertid inte pekat på någon ökad cancerrisk [7], men resultat från de randomiserade studierna bör avvaktas.

Är ACE-hämmarna överlägsna kalciumantagonisterna? Detta antydes bl a i en sekundäranalys i studien Appropriate Blood Pressure Control (ABCD) [12], vars författare dock fått revidera sina slutsatser till att ingen skillnad mellan preparatgrupper kunde påvisas i studien vad gäller effekt på primära slutmätningar (njurprotektion) [13]. STOP-2-studien hade inte som huvudsyfte att testa skillnaden mellan ACE-hämmare och kalciumantagonis-

ter. Det har dock Anti-hypertensive and Lipid-Lowering to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)-studien, med över 40 000 initiala patienter som randomiserats till olika behandlingar [14].

ALLHAT förväntas bli klar inom några år, och då kan eventuella skillnader mellan preparatgrupper komma att bli belysta.

### Kostnadseffektivitet

En mycket viktig fråga inför ställningstagande till läkemedel gäller kostnadseffektivitet och hälsoekonomiska analyser. Då bör man beakta de totala kostnaderna för uppföljning, återbesök och kontroller, inte endast de direkta läkemedelskostnaderna, där tiazider alltid framstår som billigast av alla antihypertensiva läkemedel per tablett räknat. Faktorer som tolererbarhet och biverkningsmönster påverkar t ex behovet av återbesök, telefonkontakter samt medicinska kontroller av vissa blodprov. Den prospektiva risk för typ 2-diabetes som möjligen belastar vissa preparat är också en viktig hälsoekonomisk faktor, eftersom denna sjukdom i sig kan leda till stora kostnader.

### Konklusioner

Följande slutsatser kan dras avseende användning av kalciumantagonister vid hypertoni:

- I sina huvudeffekter på kardiovasku-

lär morbiditet och mortalitet samt totalmortalitet (primära slutmätpunkter) är kalciumantagonisterna likvärdiga dem vid konventionell behandling (betareceptorblockad och tiaziddiuretika), och uppvisar ej ökad förekomst av allvarliga biverkningar.

Data om cancerincidens i interventionsstudierna STOP-2, NORDIL och INSIGHT avvaktas dock.

- Kalciumantagonister förefaller att bättre kunna förebygga nyinsjuknande i typ 2-diabetes (INSIGHT) och slaganfall (NORDIL) än konventionell terapi (sekundära slutmätpunkter), även om konfirmerande studier är önskvärda. Den ökade förekomsten av hjärtsvikt vid användande av nifedipin jämfört med diuretika (INSIGHT) kräver också fortsatta analyser, men kan vara avhängig frågan om förekomst av subklinisk hjärtsvikt i studiepopulationen, som till viss del bestod av patienter med tidigare hjärtinfarkt (6 procent) eller med vänsterkammerbelastning (6 procent).
- Faktorer som tolererbarhet och totala kostnader (för läkemedel, uppföljning, risk för diabetes) bör kunna styra behandlingsvalet. För att uppfylla de moderna blodtrycksmålen krävs ofta kombinationsbehandling.
- Kombinationsbehandling där kalciumantagonister ingår har inte testats formellt i randomiserade slutmät-punktsstudier, men är sannolikt mycket användbar. Då kan tex betareceptorblockerare, tiaziddiuretikum i lågdos samt ACE-hämmare ingå. Kombinationen med alfa-blockerare har förespråkats av vissa forskare [15], men har varit omdiskuterad eftersom den blodtrycks-sänkande effekten av vasodilatation då kan bli uttalad med initial ortostatism som följd [16].

- De aktuella interventionsstudierna har testat vissa kalciumantagonister (isradipin, felodipin, diltiazem, nifedipin), men även övriga preparat inom den heterogena gruppen bör testas eftersom s k klasseffekter inte alltid kan förutsättas [17]. Flera studier pågår.
- Vid behandling av hypertoni vid typ 2-diabetes försvarar kalciumantagonister väl sin plats. De är likvärdiga övriga läkemedel till sina kliniska effekter hos såväl medelålders som äldre diabetiker. Det bekräftar slutsatserna i en tidigare gjord sammanställning [18], som även betonade vikten av kombinationsbehandling hos dessa patienter.

## Referenser

1. Furberg CD, Psaty BM. Calcium antagonists: not appropriate as first line antihypertensive treatment. *Am J Hypertens* 1996;9: 122-5.
2. Pahor M, Furberg CD. Is the use of some calcium antagonists linked to cancer? Evidence from recent observational studies. *Drugs Aging* 1998; 13: 99-108.
3. Lindberg G, Melander A, Zawadzki A, Jeppson B. Befarade risker med kalciumantagonister kan inte avfärdas. *Läkartidningen* 1998; 95: 1905.
4. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in the Community Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
5. Lindberg G, Bingefors K, Ranstam J, Råstam L, Melander A. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ* 1998; 316: 741-5.
6. Gasse C, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Risk of suicide among users of calcium channel blockers: population based, nested case-control study. *BMJ* 2000; 320: 1251.
7. Hole DJ, Gillis CR, McCallum IR, McInnes GT, MacKinnon P, Meredith P et al. Cancer risk of hypertensive patients taking calcium antagonists. *J Hypertens* 1998;16: 119-24.
8. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
9. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and B-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
10. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64 (correction *Lancet* 1997; 350: 1636).
12. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggers 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.
13. Estacio RO, Gifford N, Jeffers BW, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (supplement 2): B54-B64.
14. 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.
15. Houston MC. Alpha 1-blocker combination therapy for hypertension. *Postgrad Med* 1998; 104: 167-70.
16. Lenz ML, Pool JL, Laddu AR, Varghese A, Johnston W, Taylor AA. Combined terazosin and verapamil therapy in essential hypertension. Hemodynamic and pharmacokinetic interactions. *Am J Hypertens* 1995; 8: 133-45.
17. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999; 354: 1202-4.
18. Nilsson P. Evidensbaserad hypertoni-behandling vid typ 2-diabetes. Nya studier stödjer aktiv blodtryckssänkning. *Läkartidningen* 2000; 97: 568-72.

**ANNONS**

Kommentar om kalciumantagonisterna:

## Vad är det egentligen som har klargjorts?

**H**ypertoni är ett tillstånd som behandlas under lång tid i syfte att förebygga hjärt-kärlkomplikationer. Detta kräver goda belägg såväl för nytta (minskad risk för komplikationer) som för säkerhet (minimala biverkningar och skaderisker). Den potentiella nyttan bedöms i randomiserade kliniska prövningar. För att studera nyttan i verkligheten (rutinsjukvården) behövs kompletterande epidemiologiska (observationella) studier (vilket inte är det samma som ekologiska studier). Vissa behandlingsrisker kan fångas upp i randomiserade kliniska prövningar, men för långsiktiga eller ovanliga skaderisker behövs epidemiologiska studier (jämför inlägget från det danska Cochran Center i Läkartidningen [1]).

### Nyttan fortfarande ifrågasatt

Som framgår bl a av en litteraturgenomgång från NEPI råder tveksamhet om kalciumantagonisternas nytta och säkerhet i hypertonerapi [2]. Peter Nilsson hävdar i den medicinska kommentaren på föregående sidor att nyare studier klargör situationen. Han nämner en observationsstudie som tyder på att kalciumantagonister (liksom tiazider och ACE-hämmare) inte ökar risken för diabetes jämfört med betablockerare.

### Författare

GUNNAR LINDBERG

docent, epidemiolog, Nätverk för läkemedelsepidemiologi, Malmö och Stockholm (NEPI)

ULF LINDBLAD

med dr, universitetslektor, Samhällsmedicinska institutionen, Malmö och Skaraborgsinstitutet

ARNE MELANDER

professor i läkemedelsepidemiologi, Lunds universitet; chef för NEPI.  
e-post: arne.melander@nepi.net

Han nämner dock inte den NEPI-studie som visade att hypertona diabetiker som fått kalciumantagonist hade högre mortalitet än de som fått betablockerare [3]. Ej heller nämner han den 16 år långa observationsstudien från Glasgow, som visat att hypertoniker behandlade med kalciumantagonister hade högre mortalitet än de som behandlats med ACE-hämmare eller med tiazid/betablockerare [4].

Till detta kommer FACET (Fosinopril–Amlodipine Cardiac Events Trial)- och ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes)-studierna, som tyder på att kalciumantagonister är mindre effektiva mot hjärt-kärlkomplikationer än ACE-hämmare hos individer med hypertoni och samtidig diabetes [5, 6]. En nyligen publicerad metaanalys understryker denna svaghet hos kalciumantagonisterna [7].

Den möjliga suicidrisken [8] kunde inte bekräftas i en »stor amerikansk studie baserad på data från 153 458 patienter» [9]. Peter Nilsson glömmer att nämna att studien omfattar 38 fall av suicid och 107 kontroller, och att författarna själva konstaterar:

»Because of the relatively small number of cases and wide confidence interval, however, we cannot rule out some effect of the drug on the risk of suicide.»

I STOP-2-studien var behandling baserad (vår kursivering) på ACE-hämmare eller kalciumantagonist lika effektiv på hjärt-kärlmortalitet som behandling baserad på konventionell terapi (tiazid eller betablockerare). Detta borde emellertid leda till slutsatsen att de äldre medlen bör fortsätta att vara förstahandsmedel. Peter Nilsson nämner att kalciumantagonistbaserad terapi var sämre än ACE-hämmarbaserad terapi gentemot hjärtinfarkt och hjärtsvikt, men han devalverar iakttagelsen med att denna jämförelse inte var huvudsyftet med STOP-2.

Detta är enbart en formell invändning; jämförelsen var planerad från bör-

jan, och de tre jämförda grupperna var lika stora, ca 2 200 patienter i vardera gruppen.

### Data bör tolkas med försiktighet

NORDIL-studien innefattade inte ACE-hämmarbaserad terapi; i övrigt var resultatet parallellt med det i STOP-2-studien. Den logiska slutsatsen borde därför vara densamma som ovan. Vid analys av elva sekundära slutmätpunkter utföll en gynnsamt för diltiazemgruppen i form av signifikant färre fall av slaganfall. Detta borde motivera en försiktig tolkning, särskilt som skillnaden var liten och därför knappast kliniskt relevant.

INSIGHT-studiens data har vi inte haft tillgång till. Vi kan därför endast konstatera att kalciumantagonistbaserad terapi inte heller i denna studie var effektivare än konventionell behandling. Att det blev fler fall av hjärtsvikt i kalciumantagonistgruppen är ett memento eftersom detsamma sågs i STOP-2-studien. Att använda INSIGHT-studien som belägg för att kalciumantagonister kan förebygga diabetesinsjuknande är inte rimligt; för detta påståendet behövs det helt andra belägg.

### Inget talar för kalciumantagonisterna

Peter Nilsson skriver att kostnadseffektiviteten för olika medel måste analyseras, och att man då väger in även kostnader för uppföljning, återbesök, provtagningar, andra kontroller samt faktorer som tolererbarhet och biverkningar. Förvisso skall man det, men på ingen av dessa punkter har kalciumantagonisterna erbjudit några poänger.

Deras kostnadseffektivitet i preventivt hänseende är sämre än den för tiazider, betablockerare och ACE-hämmare [10, 11]; läkemedelskostnaden för att hindra ett fall av slaganfall, hjärtinfarkt eller död hos en medelålders hypertoniker är 800 000 kronor för Plendil men

endast 100 000 kr för det bättre dokumenterade Dichlotride [10].

Kalciumantagonisternas tolerabilitet och patientacceptans är också sämre [11, 12], och ingen av oss känd studie har visat att de har färre biverkningar än övriga medel. Om vi för in diabetes i ekvationen finns ej heller här något som talar för kalciumantagonisterna. Nyttan är sämre (se ovan); det var atenolol och kaptopril som visade framfötterna i UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) hypertonistudie på diabetiker, inte en kalciumantagonist [13].

## Nya konklusioner

I stället för Peter Nilssons bristfälligt underbyggda konklusioner vill vi framföra följande:

1. Randomiserade kliniska prövningar tyder på att hypertonibehandling baserad på kalciumantagonist kan minska risken för slaganfall i samma grad som behandling baserad på tiazid eller betablockerare, men de förefaller ge sämre skydd mot hjärtinfarkt och hjärtsvikt, åtminstone i jämförelse med behandling baserad på ACE-hämmare.

2. Inte heller epidemiologiska studier visar att kalciumantagonister erbjuder några preventiva fördelar; en långtidsstudie tyder i stället på att de i mindre grad än ACE-hämmare, tiazider och betablockerare reducerar mortaliteten hos hypertoniker.

3. I randomiserade studier avseende tolerabilitet och patientacceptans har kalciumantagonister givit sämre utfall än andra antihypertensiva medel.

4. Kalciumantagonister uppvisar sämre kostnadseffektivitet än tiazider, betablockerare och ACE-hämmare.

5. Det kan inte uteslutas att kalciumantagonister kan öka risken för suicid, cancer och hjärtsvikt.

6. Användning av kalciumantagonister vid hypertoni bör ifrågakomma endast när tiazider, betablockerare och ACE-hämmare inte är tillräckligt effektiva, eller inte tolereras.

## Referenser

1. Götzsche PC. Cochranesamarbetets betydelse för evidensbaserad medicin. *Läkartidningen* 2000; 97:3180-2.
2. Lindberg G, Lindblad U, Melander A. Patientnytta och patientrisker vid blodtrycksbehandling med kalciumantagonister. En litteraturoversikt. NEPI-rapport 1999. ISBN 91-8627-484-6 (kan rekvideras från Apotekarsocieteten, Stockholm).
3. Lindberg G, Olsson J, Melander A. Use of calcium channel blockers and beta blockers as antihypertensives in relation to mortality in type 2 diabetes patients: A population-based observational study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000;9:127-31.
4. McInnes GT, Hole DJ, Lever AF, Meredith PA, Murray LS, Reid JL. Mortality differences between ACE inhibitor and calcium channel blocker treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 suppl A: 333-4.
5. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Mauro PD, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1997;21:597-603.
6. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggestaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with noninsulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
7. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-92.
8. Lindberg G, Bingeors K, Ranstam J, Råstam L, Melander A. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ* 1998;316:741-5.
9. Gasse C, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Risk of suicide among users of calcium channel blockers: population based, nested case-control study. *BMJ* 2000;320:1251.
10. Melander A, Nilsson E, Nilsson L, Liedholm H, Lindahl SO, Lindblad U. Onödigt dyra läkemedel vid hypertoni: Spara 300 miljoner kronor per år med oförändrad medicinsk effektivitet. NEPI-rapport 1999, ISBN 91-8627-483-X (kan rekvideras från Apotekarsocieteten, Stockholm).
11. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stanier J, Gradits GA, Elmer PJ et al. Treatment of mild hypertension study. *JAMA* 1993; 270:713-24.
12. Philipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Welck S (HANE Trial Research Group). Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment results of the HANE study. *BMJ* 1997;315: 154-9.
13. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998;317: 713.

## Inbjudan till skribenter

Läkartidningen kommer under hösten år 2000 och våren 2001 att publicera temanummer om smärta och smärtbehandling samt genusperspektiv i medicinen.

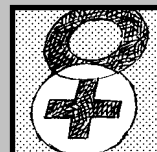
Om du har material som du tror kan vara lämpligt för något av dessa temanummer skicka in en kort sammanfattning på cirka 250 ord av ditt tilltänkta bidrag till:

Josef Milerad, Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm eller per e-post till: [redaktionen@lakartidningen.se](mailto:redaktionen@lakartidningen.se)

Ange på kuvertet eller e-postmeddelandet att det rör sig om bidrag till temanumren.



Snart i  
Läkartidningen:  
Smärta och  
genusperspektiv



*Josef Milerad*

docent, medicinsk chefredaktör