

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

Australisk studie drar andra slutsatser än ALLHAT:

ACE-hämmare mer effektiva än tiazider hos äldre män med hypertoni

II Debatten om kliniska effekter av antihypertensiva läkemedel fortsätter. Nyligen fick vi genom ALLHAT-studien, the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, veta att ett tiazidliknande diuretikum (klortalidon) var lika i klinisk effekt på primär effektvariabel som en kalciumantagonist (amlodipin) och en ACE-hämmare (lisinopril) men mindre benäget att ge upphov till hjärtsvikt – en delkomponent av en sekundär effektvariabel i studien [1]. Det framkom även i ALLHAT att lisinopril fick ett sämre utfall än klortalidon på några sekundära effektvariabler, bl a slaganfall, vilket man hänfört till en sämre blodtrycks-kontroll hos lisinoprilbehandlade patienter, framför allt de med afro-amerikansk etnisk bakgrund [1].

Några metodproblem i ALLHAT har tidigare diskuterats, bl a avsaknad dels av en betablockerarm, dels av en traditionell inställningsfas (»wash-out«, »run-in period«) för patienter som tidigare fått antihypertensiv behandling [2]. Många bedömare blev förvånade över att behandling med en ACE-hämmare inte var mer kardioprotektiv i ALLHAT, eftersom tidigare placebokontrollerade studier har visat detta, särskilt HOPE-studien, Heart Outcomes Prevention Evaluation study, avseende riskpatienter [3].

Ny studie utvärderar ACE-hämmare mot tiazider

Vi har nu fått data från en ny stor randomiserad hypertoni-studie, the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2), som publicerades den 13 februari i New England Journal of Medicine av ett omfattande författarkollektiv [4]. I denna studie rekryterades 6 083 äldre hypertoniker i åldersgruppen 65–84 år (av initialt 54 288 screenade individer) till en behandling baserad på en ACE-hämmare (enalapril rekommenderades) eller tiaziddiuretikum (hydroklortiazid rekommenderades). Studien genomfördes vid 1 594 primärvårdscentra eller familjeläkarmottagningar i Australien.

Inklusionskriterier för deltagande var ett blodtryck i sittande över 160 mm Hg systoliskt eller 90 mm Hg diastoliskt (om det systoliska blodtrycket var minst 140 mm Hg) hos obehandlade eller tidigare behandlade patienter. Behandlingsmålet sattes till en blodtrycksreduktion på 20 mm Hg systoliskt och 10 mm Hg diastoliskt tryck. Olika kombinationsmöjligheter för farmaka kunde därvidlag komma i fråga. Det primära studiesyftet var att

SAMMANFATTAT

Den australiska hypertoni-studien ANBP2 har visat att en terapi baserad på ACE-hämning var mer effektiv än en behandling baserad på tiaziddiuretikum hos äldre hypertoniker (65–84 år) för att förhindra kardiovaskulära händelser och total död.

Denna effekt var mer uttalad hos män, medan det hos kvinnor inte förelåg någon skillnad mellan behandlingsarmarna.

Den bättre kliniska effekten av ACE-hämmare i ANBP2-studien jämförd med motsvarande effekter i ALLHAT kan bero på bl a etniska skillnader i patientsammansättningen.

Äldre kvinnor kan av flera skäl ha en fördel av behandling med tiazid i lågdos, medan äldre män kan förväntas ha en fördel av ACE-hämmarbehandling.

Eftersom en individualiserad hypertoni-behandling ofta bygger på kombinationsbehandling kan kombinationen ACE-hämmare-lågdostiazid vara en attraktiv terapi.

mäta effekten på den kombinerade effektvariabeln av alla kardiovaskulära händelser samt totaldöd, vilket är en bred och kliniskt relevant primär effektvariabel.

Huvudresultat i ANBP2

Efter en medeluppföljningstid på 4,1 år noterades en likvärdig blodtryckssänkning på $-26/12$ mm Hg i bägge behandlingsarmarna. Totalt 695 kardiovaskulära händelser eller dödsfall inträffade i armen med ACE-hämmarbaserad terapi (56,1 per 1 000 patientår) mot 736 i den tiazidbaserade armen (59,8 per 1 000 patientår). Detta innebar en relativ riskreduktion på 11 procent, motsvarande en »hazard ratio« (HR, 95 procent kon-

Tabell I. Sammanställning av utfall i primär effektvariabel (alla kardiovaskulära händelser och mortalitet) samt orsaksspecifika första händelser i ANBP2. »Hazard ratio« (HR) med 95 procents konfidensintervall (KI).

Händelse	ACE-hämmare (n= 3044)		Diuretika (n= 3039)		HR	P-värde
	Antal	Per 1 000 patientår	Antal	Per 1 000 patientår		
<i>Primär effektvariabel</i>	695	56,1	736	59,8	0,89 (0,79–1,00)	0,05
män					0,83 (0,71–0,97)	0,02
kvinnor					1,00 (0,83–1,21)	0,98
<i>Första händelser</i>						
alla	394	33,7	429	37,1	0,88 (0,77–1,01)	0,07
koronarhändelser	173	14,3	195	16,2	0,86 (0,70–1,06)	0,16
hjärtinfarkt	58	4,7	82	6,7	0,68 (0,47–0,98)	0,04
övriga CVD	134	11,0	144	11,9	0,90 (0,71–1,14)	0,36
hjärtsvikt	69	5,6	78	6,4	0,85 (0,62–1,18)	0,33
cerebrovaskulära händelser	152	12,5	163	13,6	0,90 (0,73–1,12)	0,35
slaganfall	112	9,2	107	8,8	1,02 (0,78–1,33)	0,91

fidensintervall) på 0,89 (0,79–1,00; $P=0,05$) till fördel för den ACE-hämmarbaserade terapin, något som dock blev än mer uttalat hos män: HR 0,83 (0,71–0,97; $P=0,02$). Däremot påvisades ingen skillnad hos kvinnor: HR 1,00 (0,83–1,21).

För enskilda diagnoskategorier noterades bl a en lägre risk för hjärtinfarkt med ACE-hämmarbaserad terapi, HR 0,68 (0,47–0,98; $P=0,04$), men en högre risk för letalt slaganfall, HR 1,91 (1,04–3,50; $P=0,04$). För det totala utfallet av förstagångs-slaganfall förelåg det dock ingen skillnad mellan behandlingarna, HR 1,02 (0,78–1,33; $P=0,91$), ett resultat som baserades på fem gånger fler fall än i subgruppen med letalt slaganfall (Tabell I).

Tolkning av fynden i relation till ALLHAT

Det är uppenbart att en behandling baserad på ACE-hämmare var betydligt mer gynnsam i ANBP2 än i ALLHAT, och man kan ställa sig frågor om orsaken till dessa skillnader. Den tydligaste skillnaden är sammansättningen av patientpopulationerna i de båda studierna. Medan gruppen afro-amerikaner och spansk-amerikaner tillsammans utgjorde hela 55 procent i ALLHAT, varav afro-amerikaner 36 procent [1], var gruppen icke-vita endast 5 procent i ANBP2, vilket framhållits som en viktig faktor i en ledarkommentar i *New England Journal of Medicine* [5]. Det är välkänt att framför allt afro-amerikaner svarar dåligt blodtrycksmässigt på en ACE-hämmarbehandling men mycket väl på en diuretisk terapi, något som kan bero på en mer saltkänslig hyperton hos denna folkgrupp [6]. Blodtryckskontrollen med lisinopril i ALLHAT blev också sämre än med klortalidon, medan blodtryckskontrollen utföll lika effektiv i ANBP2.

Det kan teoretiskt även vara så, att specifika preparatkillnader mellan lisinopril–enalapril respektive klortalidon–hydroklortiazid kan ligga bakom fynden av effektskillnader mellan studierna. Det får dock bedömas som mer troligt att skillnader i patientpopulationernas sammansättning utgör huvudförklaringen, och där påminner patientunderlaget i den australiska studien av allt att döma mest om befolkningen i vårt eget land.

Varför bättre effekt hos män än hos kvinnor?

Män har som regel en högre kardiovaskulär risk än kvinnor, och det är möjligt att en blockering av renin–angiotensinsystemet därmed skulle kunna innebära en större skyddseffekt hos män än hos kvinnor vad gäller kardioprotektion. Man vet även att män tolererar ACE-hämmare bättre än kvinnor, bl a genom en ökad risk för rethosta som biverkning hos de sistnämnda [7], vilket kan påverka både acceptans och följsam-

het till insatt terapi. Andelen med känd diabetes var liten i ANBP2, bara 7 procent, varför man inte vet om könsskillnaden i terapeutiskt svar föreligger även i denna subgrupp.

I ALLHAT var könsskillnaden i effekt dock inte lika påtaglig. För variabler där diuretikum uppvisade ett bättre utfall än ACE-hämmare i ALLHAT (slaganfall, hjärtsvikt och kombinerad kardiovaskulär sjukdom) var denna behandling bättre för både män och kvinnor, om än med en tendens till bättre utfall för kvinnor.

Kritik finns mot ANBP2

Några bedömare kommer antagligen att kritisera det faktum att ANBP2 genomfördes med s k PROBE-design, Prospective Randomized Open Blinded End-point [8], dvs det var en öppen forskrivningsstudie med blindad slutmätpunktskommitté. I en öppen studie kan patientens, och i än högre grad den forskrivande läkarens, förutfattade meningar om behandling tänkas påverka handläggningen. Uppenbarligen har detta dock inte hindrat att denna primärt statligt finansierade och drivna studie, som initierats av oberoende forskare precis som ALLHAT, blivit publicerad i en ansedd tidskrift, varför kvaliteten i studien har ansetts uppfylla högt ställda krav. Man har även hävdat att fler högriskpatienter kom att inkluderas i ALLHAT, medan fler »vanliga« hyperteniker kom med i ANBP2. Detta får bli föremål för vidare analys längre fram men innebär samtidigt att patienterna i ANBP2 av detta och andra skäl mer liknar vanliga primärvårdspatienter med hyperton i vårt land.

Eftersom definitionen av primär effektvariabel skilde sig åt mellan studierna kan man i stället jämföra t ex frekvensen av inträffade dödsfall i studierna. I ALLHAT var mortaliteten 28,0–28,8 dödsfall/1 000 personår (beräknad på basis av uppgifter i publikationen), medan det i ANBP2 blev 15,7–17,1 dödsfall/1 000 personår, således ca 70–80 procent högre allmän mortalitetsrisk i ALLHAT. Detta avspeglar såväl initialt kardiovaskulärt riskstatus som allmänt omhändertagande i studierna.

Vilka slutsatser kan dras av ALLHAT och ANBP2?

Om man nu skall försöka summera erfarenheterna av dessa två stora hypertenistudier – i avvaktan på den tredje stora studien ASCOT [9], som kommer 2005, samt de nya metaanalyserna som är under bearbetning – är detta inte helt lätt eftersom resultaten är delvis motsägande. Även om patientunderlaget i ANBP2 mer liknar svenska förhållanden får

ALLHAT-studien tillmätas en särskild tyngd eftersom den genomfördes på ett betydligt större antal patienter och registrerade fler händelser än både ANBP2 och tidigare studier. Konfidensintervallen i ALLHAT är följaktligen också snävare än i de flesta andra studier. En basal behandling med ett lågdosdiuretikum försvarar väl sin plats hos patienter över 55 år med hypertoni och additiva riskfaktorer, men sannolikt har dessa medel en särskild fördel för kvinnor, inte minst genom en extra positiv faktor i form av osteoporospreventiva effekter [10]. I den mån afro-amerikaner blir aktuella för antihypertensiv behandling i Sverige intar tiazider en särställning när det gäller effektivitet även för dessa patienter.

För äldre män med hypertoni tycks ACE-hämmare ha en bättre effekt än tiaziddiuretika enligt ANBP2 men inte enligt ALLHAT. Läkemedel ur båda grupperna får sägas vara väldokumenterade; behandlingsvalet får ofta styras av andra faktorer, t ex samtidiga andra sjukdomar, biverkningsproblematik och kostnader. Frågan om behandlingsval för medelålders män (<55 år), som inte studerats vare sig i ALLHAT eller i ANBP2, är fortfarande öppen; risken för hosta (ACE-hämmare) samt impotens och gikt (tiaziddiuretika i högdos) bör då beaktas. Kalciumantagonistbehandling i »slow release«-beredning hade samma effekter på primära och sekundära effektvariabler som tiazid i ALLHAT och är därmed användbara och kliniskt säkra, men bör undvikas om en ökad risk för hjärtsvikt anses föreligga. Till detta får läggas aspekter på behandlingens kostnad, tolererbarhet och långtidssäkerhet.

Kombinationsbehandling är indikerad för flertalet hypertoner, och då kan olika preparatgenskaper verka synergistiskt och kompensera varandras biverkningsmönster. Ett utmärkt exempel på gynnsam kombinationsbehandling är just kombinationen av tiazid med preparat som hämmar renin-angiotensinsystemet, främst ACE-hämmare men även angiotensin-2-receptorantagonister. Tyvärr har emellertid inte värdet av behandling med betareceptorblockerare kunnat beläggas i dessa två stora studier eftersom en sådan behandlingsarm saknats. Denna preparatgrupp, som i vårt land traditionellt spelar en dominerande roll [2], har använts endast som tilläggsbehandling i ALLHAT och ANBP2.

Fler studier ger fler fakta

Den australiska studien ANBP2 [4] har otvivelaktigt förstärkt intrycket av att en ACE-hämmarbaserad behandling är mer effektiv än en med ett diuretikum; detta framgick inte av ALLHAT-studien [1]. En mer balanserad syn blir ofta möjlig när man kan lägga ihop data från flera olika studier; det kan då framgå dels att preparat är förhållandevis likvärdiga, dels att det alltid går att identifiera subgrupper av patienter som kanske svarar extra väl på viss terapi. Det kan handla om patientfaktorer av betydelse för preparatval: t ex ålder, kön, etnisk bakgrund och kända tidigare medicinska komplikationer. I slutändan kan man skönja stärkta argument för att det är blodtryckssänkningen som i sig spelar störst roll, men att ett flertal olika preparat kan komma att behövas för en individualiserad kombinationsbehandling. Vid val av läkemedel bör faktorer som evidens för klinisk nytta, hälsoekonomi, långtidssäkerhet och tolererbarhet vägas in.

Allra viktigast blir väl slutligen att värdera hypertoni inom ramen för den totala (absoluta) kardiovaskulära risken. Dagens rekommendationer inom kardiovaskulär prevention bygger på inställningen att en absolut risk på över 20 procent för att under en tioårsperiod drabbas av en kardiovaskulär händelse eller död kan motivera insättande av preventiv terapi. Detta är en inställning som även svenska myndigheter ställt sig bakom i olika dokument.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. 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). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;288:2981-97.
2. Nilsson PM. ALLHAT – världens största behandlingsstudie för hypertoni. Stärker tiaziddiuretikas betydelse hos patienter över 55 år. *Läkartidningen* 2003;100:400-7.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
4. Wing LMH, Reid CM, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
5. Frohlich ED. Treating hypertension – what are we to believe? *N Engl J Med* 2003;348:639-41.
6. Jamerson K, de Quattro V. The impact of ethnicity on response to antihypertensive therapy. *Am J Med* 1996;101(3A):22S-32S.
7. Os I, Bratland B, Dahlöf B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:1012-5.
8. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point*. *Blood Press* 1992;1:113-9.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001;19:1139-47.
10. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000;109:362-70.