



Peter M Nilsson, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Peter.Nilsson@med.lu.se



Jan Håkansson, distriktsläkare, Hälsocentralen, Krokomb

Amlodipin bättre än atenolol vid hypertoni

Förebygger mortalitet och kardiovaskulära händelser mer effektivt, visar ASCOT

Behandlingen av hypertoni har under det senaste året kommit i centrum av debatten för kardiovaskulär prevention till följd av SBU-rapporten 2004 om behandling av måttligt förhöjt blodtryck [1] samt kort tid därefter publiceringen av en metaanalys i *Lancet* som hävdade att dokumentationen för betablockeraren atenolols kliniska effekter var svag [2]. Ytterligare data för debatten har nu tillförts genom publiceringen av huvudresultaten i hypertonidelen av »Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial« (ASCOT), den hittills största europeiska interventionsstudien för patienter med hypertoni [3, 4]. Tidigare har även resultat från en lipidbehandlingsdel i ASCOT publicerats [5], men dessa berörs inte närmare här.

Frageställningen för ASCOT är synnerligen relevant och resultaten intressanta; studien är viktig för svenska primärvårdspatienter. ASCOT lämnar dock även utrymme för fortsatt debatt och tolkning av effekter i ett kliniskt och hälsoekonomiskt perspektiv.

Studiedesign

Inklusionskriterierna för patientrekrytering var ett systoliskt blodtryck ≥ 160 mm Hg och/eller ett diastoliskt blodtryck ≥ 100 mm Hg hos obehandlade hypertoniker eller ≥ 140 mm Hg systoliskt blodtryck och/eller ≥ 90 mm Hg diastoliskt blodtryck hos tidigare behandlade hypertoniker. De deltagande patienterna var män och kvinnor i åldern 40–79 år med hypertoni (enligt ovan) samt tre eller flera ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer, men utan sjukhistoria på koronarsjukdom. Bland dessa riskfaktorer fanns angivet rökning, ålder 55 år eller äldre, vänsterkammarhypertrofi, familjehistoria med tidig hjärt-kärlsjukdom, mikroalbuminuri eller proteinuri, typ 2-diabetes, perifer artärsjukdom, tidigare stroke, manligt kön eller plasmakvot för total kolesterol/HDL-kolesterol ≥ 6 .

I denna stora studie ($n=19\ 257$, varav 4 069 svenskar), baserad i primärvård (686 deltagande vårdcentraler eller motsvarande), testades en randomiserad behandling baserad på etablerad terapi i form av betablockeraren atenolol 50–100 mg, med möjligt tillägg av tiaziddiuretikum, bendroflumetiazid 1,25–2,5 mg ($n=9\ 618$) med kaliumtillskott, mot en terapi baserad på kalciumantagonisten amlodipin 5–10 mg, med möjligt tillägg av ACE-hämmaren perindopril 4–8 mg ($n=9\ 639$) [3, 6]. Som möjlig ytterligare tilläggsmedicinering har man i ASCOT kunnat använda alfablockeraren doxazosin 4–8 mg.

Designen byggde på »prospective, blinded, end-point evaluation« (PROBE), som innebär att randomiserade läkemedel ges öppet av prövarna, medan olika kliniska utfall bedöms blint av en särskild kommitté för värdering av kliniska händelser. PROBE-design har förekommit i flera andra

Sammanfattat

Hypertoni är ett stort folkhälsoproblem och bör behandlas utifrån absolut (total) kardiovaskulär risk.

Graden av blodtryckskontroll tycks i de flesta fall vara viktigare än hur den åstadkoms. Kombinationsbehandling behövs för en majoritet av patienterna med hög risk, t ex diabetiker.

Huvudresultatet i ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) visar att amlodipin (med möjligt tillägg av ACE-hämmare) bättre förebyggde mortalitet och flertalet kardiovaskulära händelser än atenolol (med möjligt tillägg av tiaziddiuretikum). Frage-tecken kvarstår i vilken mån skillnader i blodtrycksreglering påverkade resultatet.

En sammantagen analys av ASCOT och ALLHAT (de största hypertonistudierna hittills) talar för effektivitet mellan tiaziddiuretika, kalciumantagonister av dihydropyridintyp och ACE-hämmare. Betareceptorblockerare, åtminstone atenolol, kan möjligen vara mindre effektiva och osäkra förstahandsval, om inte annan indikation, t ex ischemisk hjärtsjukdom, finns.

Kostnaden för hypertoni behandling kan drastiskt ändras då patent löper ut. Även nya, oprövade läkemedel kan med tiden bli etablerade och evidensbaserade.

stora studier av intervention mot hypertoni, men den har även inbjudit till viss kritik, eftersom denna design inte är dubbelblind, vilket t ex förekom i världens största hypertonistudie alla kategorier, den amerikanska ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [7].

Primär utfallsvariabel i ASCOT var icke-letal hjärtinfarkt (inklusive tyst hjärtinfarkt) och letala händelser relaterade till koronarsjukdom. Utöver detta förekom en rad sekundära och tertiära effektvariabler.

Huvudresultat

Efter en medianuppföljningstid på 5,5 år, motsvarande 106 153 patientår, avbröts studien i förtid, på inrådan av sä-

Tabell I. Kliniska effekter av amlodipinbaserad terapi jämfört med atenololbaserad terapi i ASCOT avseende olika utfallsvariabler. (MI: myokardinfarkt; KI: konfidensintervall; RRR: relativ riskreduktion; ARR: absolut riskreduktion.)

	Amlodipinbaserad behandling, n=9 639		Atenololbaserad behandling, n=9 618		RRR, % (95 % KI)	ARR, %, 1 år
	N (%)	n/1 000	N (%)	n/1 000		
<i>Primär effektvariabel</i>						
Icke-letal MI (inklusive tyst MI) + letal koronarsjukdom	429 (5)	8,2	474 (5)	9,1	10 (-2; 21)	0,09
<i>Sekundära effektvariabler</i>						
Icke-letal MI (exklusive tyst MI) + letal koronarsjukdom	390 (4)	7,4	444 (5)	8,5	13 (0; 24)	0,11
Totala koronara händelser	753 (8)	14,6	852 (9)	16,8	13 (4; 21)	0,22
Totala koronara händelser + koronara procedurer/ingrepp	1 362 (14)	27,4	1 602 (17)	32,8	16 (10; 22)	0,54
Total mortalitet	738 (8)	13,9	820 (9)	15,5	11 (1; 19)	0,16
Kardiovaskulär mortalitet	263 (3)	4,9	342 (4)	6,5	24 (10; 35)	0,16
Totala stroke	327 (3)	6,2	422 (4)	8,1	23 (11; 34)	0,19
Totala hjärtsvikt	134 (1)	2,5	159 (2)	3,0	16 (-5; 34)	0,05
<i>Tertiära effektvariabler (urval)</i>						
Nya fall diabetes	567 (6)	11,0	799 (8)	15,9	30 (22; 37)	0,49
Nya fall njursvikt	403 (4)	7,7	469 (5)	9,1	15 (3; 25)	0,14

kerhetskommittén, på grund av en signifikant skillnad i total mortalitet mellan behandlingsarmarna, med hazard-kvot 0,89 (95 procents konfidensintervall: 0,81–0,99) till fördel för amlodipinbaserad terapi. Då fick deltagande patienter i genomsnitt 2,2 läkemedel i den amlodipinbaserade behandlingsarmen (50 procent med kombination amlodipin + perindopril) mot 2,3 läkemedel i den atenololbaserade armen (55 procent med kombination atenolol + bendroflumetiazid). Det förelåg en signifikant blodtrycksskillnad med i medeltal 2,7/1,9 mm Hg lägre blodtryck i den amlodipinbaserade armen under studien. Antalet allvarliga biverkningar av given terapi utgjorde 2 procent i den amlodipinbaserade armen mot 3 procent i den atenololbaserade armen ($P < 0,001$). Det förelåg även en rad skillnader i kroppsvikt, triglycerider, HDL-kolesterol, serumglukos och kreatinin, samtliga till den atenololbaserade terapins nackdel.

Det tidiga avbrytandet av studien kan ha bidragit till att det blev en icke-signifikant skillnad i primär effektvariabel till fördel för amlodipinbaserad behandling med hazard-kvot 0,90 (95 procents konfidensintervall: 0,79–1,02). För sekundära och några selekterade tertiära effektvariabler, se Tabell I.

Slutsatser

ASCOTs resultat bör sättas in i det större sammanhanget av dagens hypertoni behandling. Många riskpatienter med hypertoni tycks inte ha en fullgod behandling i Sverige [8], även om det kan finnas kategorier av lågriskpatienter som kanske behandlas medikamentellt i onödan. Dessa förhållanden har ingående diskuterats i SBU-rapporten från år 2004 om behandling av måttlig hypertoni [1].

ASCOTs huvudresultat var att amlodipinbaserad terapi var bättre än atenololbaserad vad gäller totalmortalitet och ett flertal kardiovaskulära utfallsvariabler, även om den absoluta riskreduktionen var liten (Tabell I). Eftersom ingen placeboarm fanns med, kan resultaten tolkas antingen som att amlodipinbaserad behandling hade fördelar eller som att atenololbaserad terapi hade nackdelar. Det finns dock vissa belägg för att atenolol kan ha en ganska svag kardioprotektiv effekt enligt en aktuell metaanalys [2].

Ett viktigt observandum är blodtrycksskillnaden (2,7/1,9 mm Hg) mellan behandlingsarmarna under studien; denna skillnad kan tänkas påverka resultaten, även om försök har gjorts att statistiskt justera bort denna effekt [4]. Sådana relativt små

skillnader i blodtryck har i andra studier visats ha betydande effekt på utfallet av kliniska variabler. I en ledarkommentar i Lancet i anslutning till studiens publikation bedöms blodtrycksskillnaden vara avgörande för skillnaden i utfall mellan de båda behandlingsarmarna. Denna aspekt kommer att leda till fortsatt debatt i avvaktan på data från en substudie i ASCOT med användande av ambulatoriska dygnsmätningar av blodtryck, vilket kan vara en mer tillförlitlig variabel än enbart mottagningsblodtryck för att bedöma läkemedelseffekt.

I SBU-rapporten om behandling av måttligt förhöjt blodtryck påpekas att kombinationen betablockad + tiaziddiuretika är mindre ändamålsenlig för patienter med ökad risk för diabetes mellitus. Denna bedömning bekräftas i ASCOT, där fler i den atenololbaserade armen (varav 55 procent också behandlades med tiaziddiuretika) insjuknade i diabetes mellitus.

Under de senaste 10 åren har debatten gått hög om olika antihypertensiva läkemedels för- och nackdelar, inte minst om kalciumantagonister. ASCOT innebär ett starkt stöd för amlodipin och indirekt för kalciumantagonisterna som grupp. Några metaanalyser har pekat på en väsentlig likhet i läkemedelseffekt vid samma blodtryckskontroll [1, 9].

Grunden för hypertoni behandling är att skatta patientens totala kardiovaskulära risk med t ex SCORE-instrumentet [10], även om detta har sina tillkortakommanden, bl a avsaknad av diabetes, bukfetma och familjehistoria som viktiga prognostiska faktorer att ta hänsyn till.

I valet mellan olika antihypertensiva läkemedel finns nu evidens för att ett flertal läkemedel minskar risken för allvarlig hjärt-kärlsjukdom [1] men där faktorer som evidensgrund, tolerabilitet och pris får avgöra. Efter ALLHAT [7], VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [11] och ASCOT [3], där amlodipin jämförts med blodtryckssänkande läkemedel från olika grupper, får amlodipin sägas ha den starkaste dokumentationen av i Sverige tillgängliga kalciumantagonister av typ dihydropyridiner. Det är i sammanhanget intressant att patentet på amlodipin går ut om några månader, varefter denna substans beräknas bli påtagligt billigare. En sak som diskuterats bl a i England är om patientens ålder skall kunna vara vägledande i terapivalet [12]. ASCOT visade ingen skillnad i effekt mellan individer som var yngre respektive äldre än 60 år [3].

ASCOT-studien har sammantaget visat att en amlodipinbaserad terapi var bättre än en atenololbaserad terapi för hy-

pertonipatienter med adderade riskfaktorer [3]. För den primära effektvariabeln förelåg dock ingen signifikant skillnad. Frågetecknen kvarstår om resultaten efter korrektion för blodtrycksskillnad. Enligt ALLHAT förelåg det effektlikhet på primär effektvariabel mellan amlodipin, lisinopril och klortalidon, men för någon sekundär effektvariabel sågs fördelar för klortalidon – ett tiaziddiuretikum som inte längre marknadsförs i Sverige [7].

Om man lägger ihop resultaten från dessa två stora studier (fastän patientpopulation och design uppvisar vissa olikheter) framtonar en bild av att de stora läkemedelsklasserna (tiaziddiuretika, ACE-hämmare och kalciumantagonister av dihydropyridintyp) är väsentligen likvärdiga och att betareceptorblockad (atenolol) är ett sämre behandlingsalternativ för hypertoniker med adderade riskfaktorer. Om detta gäller även andra selektiva betareceptorblockerare kan inte besvaras för närvarande.

En viktig fråga för framtiden är huruvida metabola sidoeffekter spelar någon klinisk roll på längre sikt, t ex inflytandet av hyperglykemi på risk för såväl makro- som mikrovaskulära kärlkomplikationer. I en nyligen publicerad långtidsuppföljning av SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [13] kunde inte någon ökad risk för makrovaskulära hjärt-kärlkomplikationer ses för de patienter som fick diabetes mellitus typ 2 under klortalidonbehandling. Inga data föreligger för mikrovaskulära komplikationer.

Bland hypertenistudier var ALLHAT [7] störst i USA och ASCOT [3] störst i Europa. Vi lär få vänta länge på resultat i studier av liknande storlek och i dessa patientpopulationer. Högriskpatienter med hypertoni behöver ofta behandling med läkemedel från olika läkemedelsgrupper. Därför bör en sådan behandling i första hand väljas bland de stora läkemedelsklasserna. Det kan vara en fördel att kombinera en kalciumantagonist av dihydropyridintyp som amlodipin med en ACE-hämmare, liksom en ACE-hämmare med ett lågdosti-aziddiuretikum. Dessa läkemedelskombinationer blir sannolikt inom kort dessutom likvärdiga i pris.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. Volym 1. Stockholm: SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004. SBU-rapport 170/1.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
- Dahlöf B, Sever P, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus 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. Epub 2005 Sep 4.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907-13. Epub 2005 Sep 4.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- 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.
- 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.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McNines GT, Potter JF, et al; BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-40.
- Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davies BR, et al; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.