

Sammenlikning av forebyggende effekt av «nye» og «gamle» blodtrykksmedisiner

Behandlingen av hypertensjon er stadig omdiskutert. Inntil nylig har det manglet morbiditets- og mortalitetsstudier som har kunnet belyse langtidseffekten av «nyere» medikamenter som angiotensinkonverterende enzymhemmere, kalsiumantagonister og alfablokkere – sammenliknet med diuretika og betablokkere.

Resultatene fra de prospektive og randomiserte kliniske forsøkene CAPPP, STOP-2, NORDIL, INSIGHT og én arm av ALLHAT (i alt ca. 58 000 middelaldrende og eldre pasienter med essensiell hypertensjon) er vurdert.

Antall primære endepunkter, summen av kardiovaskulær død, hjerne­slag og hjerteinfarkt, i én studie også hjertesvikt, eller summen av dødelig koronarsykdom og hjerteinfarkt, var lik i de grupper som ble sammenliknet i alle studier.

Reduksjonen i kardiovaskulære komplikasjoner ved hypertensjonsbehandling er således etter dagens kunnskap uavhengig av hvilken medikamenttype som benyttes.

I løpet av de siste år har resultatene fra tre store studier, STONE (1), SYST-EUR (2) og SYST-CHINA (3), vist at behandling av hypertensjon med kalsiumantagonister (dihydropyridiner) reduserer kardiovaskulære komplikasjoner. Inntil nylig har det imidlertid manglet morbiditets- og mortalitetsstudier der man har sammenliknet effekten av «nyere» medikamenter, som angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, kalsiumantagonister og alfablokkere, med behandling med diuretika og betablokkere. De prospektive og randomiserte kliniske forsøkene CAPPP (4), STOP-2 (5), NORDIL (6), INSIGHT (7) og én arm av ALLHAT (8) er nå blitt publisert (tab 1). Hensikten med denne artikkelen er å sammenfatte og vurdere resultatene av disse studiene, der ca. 58 000 middelaldrende og eldre hypertensjonspasienter har deltatt. I disse studiene har man sammenliknet effekten av ACE-hemmere, kalsiumantagonister og alfablokkere med diuretika og betablokkere. Diuretika har vært av tiazidtype (med eller uten tillegg av amilorid) eller klortalidon, og betablokkeren har hovedsakelig vært atenolol eller metoprolol. To studier har vært gjort dobbeltblindt (7, 8) og tre studier er gjort åpent med blinding av endepunkter (9).

Sverre Erik Kjeldsen

sverrekj@ioks.uio.no
Hjertemedisinsk avdeling
Hjerte-lunge-senteret
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Jan Otto Syvertsen

Varna legesenter
1526 Moss

Per Lund-Johansen

Hjerteavdelingen
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Per Hildebrandt

Avdeling for hjertemedisin
og endokrinologi
Fredriksberg sykehus
DK-2000 København

Lennart Hansson

Geriatrisk avdeling
Universitetssjukhuset
SE-751 25 Uppsala

Kjeldsen SE, Syvertsen JO, Lund-Johansen P, Hildebrandt P, Hansson L.

Results of five large trials comparing preventive effects of «new» and «old» antihypertensive drugs.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1374–6.

Background. Until recently no morbidity-mortality study had examined the effects of newer drugs like angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium-antagonists and alpha-blockers compared to «old» but well-proven thiazide diuretics and beta-blockers in the treatment of essential hypertension.

Material and methods. The prospective and randomized clinical trials CAPPP, STOP-2, NORDIL, INSIGHT and one arm of ALLHAT, with a total of approximately 58,000 middleaged or elderly hypertensive patients have been assessed.

Results. The primary outcome, composite cardiovascular (CV) death, cerebral stroke and myocardial infarction, in one study with heart failure, or composite fatal coronary heart disease and myocardial infarction, was equal in all trials.

Interpretation. According to current evidence, prevention of cardiovascular disease in hypertension is the same irrespective of the class of drug.

Karakteristika for fem store hypertensjonsstudier

CAPPP (4) er en studie av yngre og middelaldrede hypertenikere (tab 2). Hele 67 239 pasientår ble akkumulert over gjennomsnittlig 6,1 år. Det inntraff 698 primære endepunkter. Bare 27 pasienter manglet oppføl-

ging. Blodtrykket ble målt med pasientene liggende og var ca. 160/100 mm Hg ved randomisering. Captopril ble gitt 1–2 ganger per døgn. Blodtrykket ble senket til ca. 150/90 mm Hg, med 3–6 mm Hg mindre effekt i captoprilgruppen enn i diuretika-/betablokker-gruppen.

STOP-2 (5) inkluderte bare eldre (tab 2), som *alle* ble fulgt opp. Etter 33 249 pasientår var 659 pasienter døde av kardiovaskulær årsak (primært endepunkt). Primæranalysen ble foretatt mellom de som ble behandlet med diuretikabetablokkere (n = 2 213) versus pasienter behandlet med «nye» medikamenter (n = 4 401). Blodtrykket ble målt med pasientene liggende, og det ble senket fra ca. 194/98 mm Hg til ca. 160/80 mm Hg. Blodtrykksreduksjonen var den samme i alle grupper.

NORDIL (6) undersøkte diltiazem, som er en ikke-dihydropyridin kalsiumantagonist. Studien omfattet i hovedsak middelaldrende pasienter (3 773 pasienter i Norge) med gjennomsnittsalder ca. 60 år (noen få pasienter i aldersgruppen 70–74 år ble inkludert mot slutten) (tab 2). Etter gjennomsnittlig 4,5 år (48 992 pasientår) manglet informasjon om bare 21 pasienter. I alt inntraff primært endepunkter hos 803 pasienter. Blodtrykket ble senket fra ca. 174/106 mm Hg til ca. 150/88 mm Hg, med ca. 3 mm Hg mindre senkning av systolisk blodtrykk i diltiazemgruppen.

INSIGHT (7) undersøkte effekten av langsomtvirkende nifedipin GITS (gastrointestinal tract system) og ble gjennomført i ni vesteuropeiske land inkludert Israel, Danmark, Sverige og Norge (tab 2). Pasientene hadde gjennomsnittsalder 65 år og minst én tilleggsrisikofaktor for kardiovaskulær sykdom. Den vanligste var høyt serum-kolesterol (52%). Det inntraff 382 primære endepunkter, inkludert 38 tilfeller av hjertesvikt. 2,4% av pasientene ble ikke fulgt opp. Blodtrykket ble senket fra 173/99 mm Hg til 138/82 mm Hg.

ALLHAT (8) har en hovedarm med klortalidon (n = 15 268) som blir sammenliknet med tre andre armer (tab 2): amlodipin, lisinopril og doxazosin (n = 9 067). Pasientene hadde minst én annen risikofaktor for kardiovaskulær sykdom og var gjennomsnittlig 67 år gamle. Blodtrykket var ved start 145/83 mm Hg, og tidligere medikasjon (90% av pasientene) ble seponert. Trykket ble senket til litt under 140/80 mm Hg, med 2–3 mm Hg lavere systolisk blodtrykk med klortalidon enn med doxazosin. Ved avslutning av doxazosinarmen etter gjennomsnittlig 3,3 års oppfølging hadde til sammen 973 pa-

sienter i klortalidon- og doxazosinarmene oppnådd primært endepunkt. Ca. 3,5% av pasientene ble ikke fulgt opp.

Resultater i CAPPP, STOP-2, NORDIL, INSIGHT og ALLHAT

Det var ingen forskjell mellom «nyere» blodtrykkssenkende behandling og veldokumentert behandling med diuretika og betablokkere (tab 3). Hvis det statistiske krav til ingen forskjell når det gjaldt primære endepunkter ble satt til forskjell < 2% (7), så var dette kravet oppfylt i alle studier. Captopril, lisinopril/ramipril, felodipin/isradipine, diltiazem, nifedipin GITS og doxazosin var ikke forskjellige fra diuretika-betablokkere når det gjaldt å forebygge de vanligste hypertensive komplikasjoner, i hovedsak summen av kardiovaskulær død, hjerneslag og hjerteinfarkt.

Ingen av studiene viste forskjell i *totalmortalitet* mellom de forskjellige medikamentalternativer. Visse forskjeller ble observert vedrørende enkelte *sekundære* endepunkter. I CAPPP var det flere hjerneslag etter behandling med captopril enn på diuretika-betablokker. I STOP-2 var det for ACE-hemmergruppen færre hjerteinfarkter og hjertesviktilfeller enn i gruppen som fikk dihydropyridin kalsiumantagonister. I NORDIL var det færre hjerneslag etter behandling med diltiazem. I ALLHAT fikk flere pasienter av dem som fikk doxazosin, behandling for hjertesvikt og angina pectoris og det var også flere hjerneslag i denne gruppen.

Diskusjon

Resultatene fra prospektive og kontrollerte kliniske forsøk bør i hovedsak bedømmes ut i fra testing av de opprinnelige primærhypoteser. Resultatene fra testing av *sekundære* hypoteser må tolkes med forsiktighet. I CAPPP og ALLHAT angir forfatterne at de små observerte forskjeller når det gjelder hjerneslag og angina pectoris i de ulike medikamentgruppene trolig kan forklares av forskjeller i blodtrykksreduksjon mellom gruppene.

Et annet funn fra sekundær analyse i

Tabell 1 Forkortelser (akronymer) for studier av medikamentell behandling av hypertensjon og forebygging av hypertensive komplikasjoner (rekkefølge i henhold til omtalen i artikkel)

Akronym	Studie
STONE	Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly
SYST-EUR	Systolic Hypertension in Europe Trial
SYST-CHINA	Chinese Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly
CAPPP	Captopril Primary Prevention Project
STOP-2	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2
NORDIL	Nordic Diltiazem Intervention Study
INSIGHT	International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Therapy
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
VALUE	Valsartan Long-term Use Evaluation
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
LIFE	Losartan Intervention For Endpoints Reduction in Hypertension
SCOPE	Study on Cognition and Prognosis in the Elderly

STOP-2 var noe bedre forebygging av hjerteinfarkt og hjertesvikt ved bruk av ACE-hemmer sammenliknet med kalsiumantagonist. Hypotesen om at hemming av renin-angiotensin-systemet her vil ha bedre effekt, blir testet i en stor pågående studie (10).

Den forebyggende effekten av diltiazem på hjerneslag, til tross for noe mindre blodtrykkssenkende effekt, er interessant, men kan ikke uten videre forklares. Det var ingen tilsvarende reduksjon i hjerteinfarkt – men en ikke-signifikant trend mot noe høyere forekomst i diltiazemgruppen.

I ALLHAT er det utført flere interimanalyser (11). Doxazosinarmen ble avbrutt ifølge protokollen (12) fordi studien etter vel tre år hadde mistet den statistiske styrke til å vise at denne armen kunne være forskjellig fra klortalidonarmen med hensyn til primære endepunkter. En tilleggsgrunn var at flere doxazosinpasienter trengte behandling for hjertesvikt (8) – et resultat som delvis kunne forklares ut fra større blodtrykksreduksjon med klortalidon og delvis ved at klortalidon ville motvirke hjertesvikt. Dette kunne for-

ventes i denne pasientgruppen – hvorav mange, henholdsvis 45% og 20%, hadde hatt tidligere hjerteinfarkt eller venstre ventrikel-hypertrofi og 90% fikk seponert tidligere behandling ved randomisering (8). Forfatterne anbefalte derfor at pasienter med så høy risiko for hjertesvikt fikk annen primærbehandling for høyt blodtrykk enn doxazosin (8).

Et problem i randomiserte kliniske langtidsstudier kan være at en del pasienter skifter medikasjon underveis. Imidlertid var andelen pasienter som ble stående på randomisert behandling i hver studie nokså lik. Frafallet av pasienter kan også være problematisk. Pasientoppfølgingen var imidlertid svært høy – opptil 100% i de skandinaviske studiene (4–6), men også høy i INSIGHT og ALLHAT. Krysskifting av medikament eller manglende oppfølging av pasienter er derfor neppe forklaringer på hvorfor medikamentene eller regimene har like gode forebyggende effekter.

Det pågår flere store studier der man sammenlikner forskjellige medikamenter eller

Tabell 2 Karakteristika for nylig publiserte hypertensjonsstudier som har sammenliknet den forebyggende effekten av «nyere» medikamenter med diuretika/betablokker-behandling (akronymer se tabell 1)

	CAPPP	STOP-2	NORDIL	INSIGHT	ALLHAT
Antall pasienter	10 985	6 614	10 948	6 321	42 448
Alder (år)	25–66	70–84	50–74	55–80	≥ 55
Medikament(er)	Captopril	Felodipin/isradipin Ramipril/lisinopril	Diltiazem	Nifedipin	Amlodipin ¹ Lisinopril ¹ Doxazosin
Land	Sverige/Finland	Sverige	Sverige/Norge	Europa/Israel	USA/Canada
Design	PROBE ²	PROBE ²	PROBE ²	Dobbeltblind	Dobbeltblind
Referanse	4	5	6	7	8

¹ Disse armene i ALLHAT er ikke avsluttet

² Prospective, Randomized, Open, Blinded End-points (9)

Tabell 3 Hovedresultatene i nylig publiserte hypertensjonsstudier der man har sammenliknet den forebyggende effekten av «nyere» medikamenter med diuretika/betablokker-behandling (akronymer se tabell 1)

	CAPPP	STOP-2	NORDIL	INSIGHT	ALLHAT
Primært endepunkt	Kardiovaskulær død Hjerteinfarkt Hjerneslag	Kardiovaskulær død	Kardiovaskulær død Hjerteinfarkt Hjerneslag	Kardiovaskulær død Hjerteinfarkt Hjerneslag Hjertesvikt	Koronar død Hjerteinfarkt
Diuretika/betablokker	10,2/1000 pasientår	19,8/1000 pasientår	16,2/1000 pasientår	5,8 %	4,0 %
«Nyere» medikament	11,1/1000 pasientår	19,8/1000 pasientår	16,6/1000 pasientår	6,3 %	4,0 %
Relativ risiko	1,05	0,99	1,00	1,11	1,03
95 % konfidensintervall	0,90–1,22	0,84–1,16	0,87–1,15	0,90–1,36	0,90–1,17
P-verdi	0,52	0,89	0,97	0,34	0,71
Referanse	4	5	6	7	8

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom medikamenter

regimer hos ulike pasientgrupper med hypertensjon. Eksempler er gjenværende deler av ALLHAT, se ovenfor (8), VALUE, ASCOT, LIFE og SCOPE. I VALUE sammenliknes kalsiumantagonisten amlodipin med angiotensinantagonisten valsartan hos høyrisikohypertonikere (10). Sammenlikning av behandlingsregimer, slik som diuretikum + betablokker versus kalsiumantagonist + ACE-hemmer (amlodipin + perindopril), utprøves i ASCOT (13). I LIFE sammenliknes angiotensinantagonisten losartan med betablokker hos pasienter med venstre ventrikkel-hypertrofi (14). Hos eldre med mild hypertensjon sammenliknes candersartan med placebo i SCOPE (15). Effekten av tilleggsbehandling med statin utprøves i ALLHAT (8) og ASCOT (13).

Reduksjonen i kardiovaskulære komplikasjoner ved hypertensjonsbehandling er således etter dagens kunnskap uavhengig av hvilken medikamenttype som benyttes. Store studier er underveis for å teste andre hypoteser eller hypoteser som har fremkommet ved sekundæranalyser i avsluttede studier.

Ingen av forfatterne er ansatt i industri eller har mottatt støtte til å utarbeide dette manuskript. SEK har vært medlem i styringskomiteen for NORDIL og norsk koordinator for INSIGHT. JOS og PL-J har vært medlemmer i styringskomiteen for NORDIL, PH har vært dansk koordinator for INSIGHT og LH har vært formann i styringskomiteene for CAPPP, STOP-2 og NORDIL.

Litteratur

- Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Pagé V et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
- Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–9.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al for the Nordil Study Group. Results of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Effects of calcium antagonist-based treatment versus diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
- Brown M, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in 6321 patients randomised to double-blind treatment with once-daily calcium channel

- blockade or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
- Davis BR, Furberg CD, Wright JT, Cutler JA, Alderman M, Black H et al. for the ALLHAT investigators. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
- Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective Randomized Open Blinded End-point (PROBE) Study: a novel design for intervention trials. *Blood Press* 1992; 1: 113–9.
- Mann J, Julius S for the VALUE Trial Group. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) Trial of Cardiovascular Events in Hypertension. Rationale and design. *Blood Press* 1998; 7: 176–83.
- Cutler JA. Calcium-channel blockers for hypertension – uncertainty continues. *N Engl J Med* 1998; 338: 679–81.
- Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT, Cushman WC et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342–60.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H on behalf of the ASCOT Steering Committee. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens* 1998; 11: 9.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Faire UD, Fyhrquist F et al for the LIFE Study Group. Lowering of blood pressure and predictors of response in patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 899–906.
- Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Bánki CM, Breteler M et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Press* 1999; 8: 177–83. ○