

Primærforebygging av hjerte- og karsykdom, med hovedvekt på medikamentelle tiltak

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 20 –2008

Kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Kunnskapssenteret ble av Sosial- og helsedirektoratet bedt om å gjennomføre en systematisk kunnskapsoppsummering om effekten av tiltak for primærforebygging av hjerte- og karsykdom. Arbeidet skulle benyttes som grunnlagsdokument for utarbeiding av nye nasjonale retningslinjer på feltet. **Metode:** Vi har foretatt en systematisk og kritisk gjennomgang av forskningsresultater fra randomiserte kontrollerte forsøk av tiltak for forebygging av hjerte- og karsykdom. Målgruppen for tiltakene skulle være personer uten etablert hjerte- og karsykdom med hypertensjon, hyperlipidemi diabetes mellitus, eller som var vurdert å være særlig utsatt for å utvikle hjerte- og karsykdom. De effektstudiene vi fant som oppfylte våre inklusjonskriterier dreide seg i all hovedsak om legemiddelbruk. Kvaliteten på dokumentasjonen varierte mye. **Resultat:** Resultatene tyder på at acetylsalisylsyre muligens forebygger hjerteinfarkt, men kvaliteten på dokumentasjonen var lav og en eventuell gevinst må veies mot risikoen for blødning. Vi fant dokumentasjon av høy kvalitet for at behandling med blodtrykkssenkende og lipidsenkende legemidler reduserer

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-143-8 ISSN 1890-1298

nr 20–2008

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

risikoen for hjerte- og karsykdom. Statiner er de best dokumenterte medikamentene blant de lipidsenkende legemidlene. Dokumentasjonen fra sammenliknende studier av forskjellige blodtrykksmedisiner var ikke overbevisende med tanke på å vise at enkelte legemidler eller medikamentgrupper er bedre enn de andre. Dokumentasjonen til støtte for beta-blokkere og alfa-blokkere var noe svakere enn for de andre medikamentgruppene. For glukosesenkende legemidler var resultatene blandete og kvaliteten på dokumentasjonen lav. Vi fant ikke holdepunkter for at sulfonylurea eller rosiglitazon reduserer risikoen for hjerte- og karsykdom. **Konklusjon:** En rekke medikamentelle tiltak kan være effektive med tanke på primærforebygging av hjerte- og karsykdom. Når det gjelder sammensatte tiltakspakker gir ikke den tilgjengelige dokumentasjonen noe entydig svar på hvorvidt disse er effektive for å forebygge hjerte- og karsykdom. For kosttilskudd fant vi få studier, og resultatene var lite overbevisende med tanke på forebygging av sykdom eller død.

Tittel	Primærforebygging av hjerte- og karsykdom, med hovedvekt på medikamentelle tiltak
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Lise Lund Håheim Atle Fretheim Odd Brørs Sverre E. Kjeldsen Ivar Sønbo Kristiansen Steinar Madsen Inger Njølstad Ole Frithjof Norheim Leiv Ose Arne Svilaas Signe Flottorp Hanne Thürmer
ISBN	978-82-8121-143-8
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 20 – 2008
Prosjektnummer	206
Rapporttype	Kunnskapsoppsummering
Antall sider	93 (372 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet (nå Helsedirektoratet)
Sitering	Håheim LL, Fretheim A, Brørs O, Kjeldsen SE, Kristiansen IS, Madsen S, Njølstad I, Norheim OF, Ose L, Svilaas A, Flottorp S, Thürmer H. Primærforebygging av hjerte- og karsykdom, med hovedvekt på medikamentelle tiltak. Rapport nr 20-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, oktober 2008

1-side oppsummering

Vi har foretatt en systematisk og kritisk gjennomgang av forskningsresultater fra randomiserte kontrollerte forsøk av tiltak for forebygging av hjerte- og karsykdom. Målgruppen for tiltakene skulle være personer uten etablert hjerte- og karsykdom med hypertensjon, hyperlipidemi diabetes mellitus, eller som var vurdert å være særlig utsatt for å utvikle hjerte- og karsykdom. De effektstudiene vi fant som oppfylte våre inklusjonskriterier dreide seg i all hovedsak om legemiddelbruk. Kvaliteten på dokumentasjonen varierte mye.

Resultatene tyder på at acetylsalisylsyre muligens forebygger hjerteinfarkt, men kvaliteten på dokumentasjonen var lav og en eventuell gevinst må veies mot risikoen for blødning.

Vi fant dokumentasjon av høy kvalitet for at behandling med blodtrykkssenkende og lipidsenkende legemidler reduserer risikoen for hjerte- og karsykdom. Statiner er de best dokumenterte medikamentene blant de lipidsenkende legemidlene. Dokumentasjonen fra sammenliknende studier av forskjellige blodtrykksmedisiner var ikke overbevisende med tanke på å vise at enkelte legemidler eller medikamentgrupper er bedre enn de andre. Dette gjaldt også for personer med diabetes. Dokumentasjonen til støtte for beta-blokkere og alfa-blokkere var noe svakere enn for de andre medikamentgruppene.

Når det gjelder glukosesenkende legemidler var resultatene blandete og kvaliteten på dokumentasjonen gjennomgående lav. Resultatene peker i retning av at metformin og akarbose kan forebygge hjerte- og karsykdom. Resultatene for akarbose var fra en studie av personer med nedsatt glukosetoleranse. Vi fant ikke holdepunkter for at sulfonylurea eller rosiglitazon reduserer risikoen for hjerte- og karsykdom.

Vi fant flere studier av sammensatte tiltak, som vanligvis dreide seg om kombinasjoner av livsstilsråd og medikamentell behandling. Resultatene sprikte mye og det er vanskelig å forutsi hvorvidt, og eventuelt i hvilken grad, slike tiltak er effektive. Vi inkluderte to studier av kosttilskudd, (omega-3-fettsyrer og E-vitamin). Resultatene var ikke overbevisende med tanke på forebygging av hjerte- og karsykdommer.

Det er behov for mer kunnskap om virkningene av ikke-medikamentelle tiltak.

Sammendrag

BAKGRUNN

Kunnskapssenteret ble av Sosial- og helsedirektoratet (nå Helsedirektoratet) bedt om å gjennomføre en systematisk kunnskapsoppsummering om effekten av tiltak for primærforebygging av hjerte- og karsykdom. Arbeidet skulle benyttes som grunnlagsdokument for utarbeiding av nye nasjonale retningslinjer på feltet.

METODE

Vi søkte etter randomiserte kontrollerte forsøk i flere databaser (opp til november 2007). Studiene skulle omfatte personer uten diagnostisert hjerte- og karsykdom med hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, eller som var vurdert å være særlig utsatt for å utvikle hjerte- og karsykdom. Vi inkluderte både studier av medikamentelle og ikke-medikamentelle tiltak. Studier der effekter på sykkelighet eller død ikke ble rapportert, ekskluderte vi. Alle referanser ble vurdert med tanke på relevans, og aktuelle artikler ble deretter kvalitetsvurdert. Der det ble funnet hensiktsmessig ble resultatene slått sammen i metaanalyser. Gradering av den samlede dokumentasjonen ble gjort ved hjelp av GRADE-verktøyet.

RESULTATER

De effektstudiene vi fant som oppfylte vår inklusjonskriterier dreide seg i all hovedsak om medikamentbruk. Kvaliteten på dokumentasjonen varierte mye.

Resultatene tyder på at acetylsalisylsyre (ASA) muligens reduserer risikoen for hjerteinfarkt (22 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI: 3 % til 38 %) og for død (6 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 0 % til 13 %). Det kan se ut til at virkningen med hensyn på hjerteinfarkt bare gjelder for menn. Samtidig tyder resultatene på at ASA kan beskytte kvinner, men ikke menn, mot å få hjerneslag (18 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 4 % til 30 % blant kvinner). Effekten av warfarin, eller ASA i kombinasjon med warfarin, har bare vært prøvet ut i én studie, der kun menn deltok. Resultatene tyder på liknende effektstørrelser som for ASA aleine. Bruk av antitrombotiske legemidler er forbundet med økt risiko for blødninger, også ved lav dosering.

Statinbehandling reduserer risikoen for hjerteinfarkt (23 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 18 % til 28 %). Hjerneslaghyppigheten ser også ut til å gå ned blant dem som får disse medikamentene (relativ risikoreduksjon 17 %, 95 % KI 10 % til 24 %). Det samme gjelder den totale dødeligheten selv om resultatene her er mindre overbevisende (relativ risikoreduksjon 7 %, 95 % KI 1 % til 14 %). For andre lipidsenkere er resultatene mindre overbevisende, men det ser ut til at også disse legemidlene gir gevinst med tanke på risiko for hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 16 %, 95 % KI 6 % til 26 %).

Blodtrykkssenkende behandling reduserer risikoen for hjerneslag (relativ risikoreduksjon 40 %, 95 % KI 33 % til 46 %), hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 15 %, 95 % KI 6 % til 23 %), utvikling av hjertesvikt (relativ risikoreduksjon 48 %, 95 % KI 37 % til 57 %) og død (relativ risikoreduksjon 11 %, 95 % KI 5 % til 16 %). Når det gjelder direkte sammenlikninger mellom forskjellige medikamenttyper, eller mellom medikamentkombinasjoner, kom ingen klart best ut. For de fleste av sammenlikningene fant vi ikke sikre forskjeller, hvilket tyder på at det viktigste er å senke blodtrykket. I noen tilfeller kom det ene medikamentet litt bedre ut med tanke på ett utfallsmål mens det andre medikamentet kom bedre ut for et annet. Beta-blokkere og alfa-blokkere kom ikke statistisk signifikant best ut i en eneste av sammenlikningene, og dokumentasjonen til støtte for disse medikamentgruppene kan derfor ses på som noe svakere enn for de andre. Resultatene for undergruppa av personer med diabetes overlappet i stor grad med hovedresultatene fra disse studiene.

Når det gjelder bruk av blodtrykkssenkende legemidler som *tilleggsbehandling* for personer med diabetes, enten pasienten har hypertensjon eller ei, tyder resultatene på at dette har liten eller ingen effekt verken på total dødelighet, risiko for hjerneslag eller for hjertesvikt, men at det kan redusere risikoen for hjerteinfarkt (14 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 1 % til 25 %) og for å utvikle nyresvikt (17 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 4 % til 28 %). Heller ikke for personer med diabetes har vi funnet klare holdepunkter for at enkelte blodtrykkssenkende legemidler peker seg ut som bedre enn andre.

Resultatene fra én studie med sylfonylurea viste ingen klar effekt på forekomst av hjerte- og karsykdom. Basert på resultater fra én studie ser det ut til at metformin muligens har en effekt på total dødelighet (relativ risikoreduksjon 32 %, 95 % KI 7 % til 51 %) og risiko for hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 36 %, 95 % KI 8 % til 55 %). Basert på resultater fra én studie hvor deltakerne hadde nedsatt glukosetoleranse, ser det ut til at akarbose trolig har en effekt på risiko for hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 92 %, 95 % KI 36 % til 99 %). Resultatene fra de to rosiglitazon-studiene vi har inkludert, gir mistanke om at risikoen for hjerte- og karsykdommer øker ved bruk av dette medikamentet, selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant ($p > 0,05$) for de fleste utfallene.

Sett under ett gir ikke resultatene fra studiene vi har identifisert noe entydig svar på hvorvidt, og eventuelt i hvilken grad, sammensatte tiltak for å redusere risiko for hjerte- og karsykdom har en effekt. Resultatene fra én studie tyder på at omega-3-fettsyre (EPA) ikke har noen effekt, verken når det gjelder total dødelighet eller hjerneslagrisiko, men muligens kan beskytte mot hjerteinfarkt (22 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI -3 % til 41 %). Basert på resultater fra én studie ser det ikke ut til at E-vitamin har noen som helst virkning når det gjelder å forebygge hjerte- og karsykdom.

DISKUSJON

Den viktigste styrken ved dette arbeidet er vår systematiske tilnærming til innhenting, vurdering og oppsummering av forskningslitteratur. Når det gjelder vurderingen av relevans og kvalitet på studiene vi har identifisert, er det i noen grad basert på skjønn. Ved at alle vurderinger er gjort av minst to fagpersoner har vi søkt å unngå feilvurderinger. Det er godt samsvar mellom våre resultater og andre systematiske oversikter som er publisert på dette feltet.

Grunnen til at vi knapt nok omtaler tiltak som kostholdsendring, røykeslutt, og økt fysisk aktivitet, er at det er gjennomført svært få studier av denne type intervensjoner hvor man har målt effekt med tanke på sykkelighet og total dødelighet.

For lipidsenkende og blodtrykkssenkende medikamenter fant vi at resultatene i form av relativ risikoreduksjon var svært sammenfallende på tvers av studiene. Kvinner som menn, og gamle som unge ser ut til å ha omtrent like mye å hente på bruken av slike legemidler når det er snakk om gevinst i relativ forstand. Det er et vesentlig poeng at selv om effekten i form av relativ risikoreduksjon er lik, er den absolutte gevinsten dramatisk forskjellig for grupper som er lite utsatt for å rammes av hjerte- og karsykdom sammenliknet med dem med høy risiko for å bli syke.

KONKLUSJON

En rekke medikamentelle tiltak kan være effektive med tanke på primærforebygging av hjerte- og karsykdom. Når det gjelder sammensatte tiltakspakker gir ikke den tilgjengelige dokumentasjonen noe entydig svar på hvorvidt disse er effektive for å forebygge hjerte- og karsykdom. For kosttilskudd fant vi få studier, og resultatene var lite overbevisende med tanke på forebygging av sykdom eller død.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Det er behov for mer kunnskap om virkningene av ikke-medikamentelle tiltak på sykkelighet og dødelighet.

Key messages

Primary prevention of cardiovascular disease, with emphasis on pharmacological interventions

We have conducted a systematic review of randomised controlled trials where interventions were implemented for preventing cardiovascular disease among individuals without established cardiovascular disease but who had been diagnosed with hypertension, hyperlipidaemia, diabetes, or otherwise assessed as being at high risk. The quality of the documentation varied considerably.

The results indicate that aspirin may prevent myocardial infarction. However, the quality of the evidence was low, and the potential benefit must be balanced against the risk of bleeding.

We found high-quality evidence that antihypertensive and lipid-lowering medication reduces the risk of cardiovascular disease. Among the lipid-lowering drugs, the evidence is strongest for statins. Evidence from comparative studies of different antihypertensive drugs did not convincingly show that particular drugs or drug classes were superior. The same can be said for antihypertensive medication for persons with diabetes. Evidence in support of beta-blockers and alpha-blockers was somewhat weaker than for other drug classes.

For glucose-lowering medication, the results were mixed and the quality of evidence generally low. The results indicate that metformin and acarbose can prevent cardiovascular disease. The results for acarbose were from a study of persons with impaired glucose tolerance. We did not find evidence that sulphonyurea or rosiglitazone reduce the risk of cardiovascular disease.

We identified several studies of multifactorial interventions, usually a combination of lifestyle advice and medication. The results pointed in different directions; it was difficult to conclude whether, or to what extent, such interventions can be expected to have an effect. We included two studies of dietary supplements, one of omega-3-fatty acid, and another of E-vitamin. The results were not convincing with regards to a possible cardiovascular protective effect.

More knowledge is needed about the effects of non-pharmacological interventions.

Executive summary

Primary prevention of cardiovascular disease, with emphasis on pharmacological interventions

BACKGROUND

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was requested by the Norwegian Directorate for Health to conduct a systematic review of published scientific literature on the effects of interventions for primary prevention of cardiovascular disease. This was to be used as background material for the development of national clinical practice guidelines in this area.

METHODS

We searched for randomised controlled trials in several databases (up to November 2007). The study participants had to include individuals without established cardiovascular disease who had been diagnosed with hypertension, hyperlipidaemia, diabetes, or were otherwise assessed as being at high risk of cardiovascular disease. Studies that did not report on effects in terms of morbidity or mortality were excluded. All references were assessed in terms of relevance, and relevant articles were quality-assessed. When appropriate, the results were pooled in meta-analyses. We graded the quality of the evidence using the GRADE-tool.

RESULTS

The effect-studies we found that fulfilled our criteria for inclusion were mainly about medication. The quality of the evidence varied considerably.

The results indicate that aspirin may reduce the risk of myocardial infarction (22% relative risk-reduction, 95% CI: 3% to 38%) and death (6% relative risk-reduction, 95% CI 0% to 13%). The effect regarding myocardial infarction seems to relate only to men. However, the results also seem to indicate that aspirin protects women, but not men, against stroke (18% relative risk-reduction, 95% CI 4% to 30% among women). The effect of warfarin, or the combination of aspirin and warfarin, has only

been evaluated in one study, where only men participated. The results indicate similar effect-sizes as for aspirin alone. The use of anti-thrombotic medication is associated with an increased risk of bleeding, also at low dosages.

Treatment with statins reduces the risk of myocardial infarction (23% relative risk-reduction, 95% CI 18% to 28%). The incidence of stroke also seems to be lower among those who receive these drugs (relative risk-reduction 17%, 95% CI 10% to 24%). This is also the case in regard to total mortality although these findings are less convincing (relative risk-reduction 7%, 95% CI 1% to 14%). For lipid-lowering drugs other than statins the results are less clear, but also these drugs seem to reduce the risk of myocardial infarction (relative risk-reduction 16%, 95% CI 6% to 26%).

Antihypertensive medication reduces the risk of stroke (relative risk-reduction 40%, 95% CI 33% to 46%), myocardial infarction (relative risk-reduction 15%, 95% CI 6% to 23%), development of heart failure (relative risk-reduction 48%, 95% CI 37% to 57%), and death (relative risk-reduction 11%, 95% CI 5% to 16%). Concerning comparisons between different types of drugs or drug combinations, there was no obvious winner. For most comparisons we did not find clear differences, indicating that the most important issue is to reduce blood-pressure per se. In some cases one drug performed somewhat better with regards to one outcome while the other drug performed better for another. Beta-blockers and alpha-blockers were not the statistically significant best agent in any comparison, and the evidence in support of these drug classes can therefore be considered weaker than for the others. The results from the sub-group of diabetes patients largely overlapped with the main findings from these studies.

With regards to the use of antihypertensives as supplementary medication for persons with diabetes, regardless of whether the patient has hypertension or not, the evidence indicates that this has little or no effect on total mortality, risk of stroke or heart failure, but that it may reduce the risk of myocardial infarction (14% relative risk-reduction, 95% CI 1% to 25%) and the risk of developing renal failure (17% relative risk-reduction, 95% CI 4% to 28). We have not found clear evidence that specific antihypertensive drugs stand out as better than others for diabetes patients.

The results from one study of silyphonylurea did not show a clear effect on the incidence of cardiovascular disease. Based on the findings from one study, metformin may have an effect on total mortality (relative risk-reduction 32%, 95% CI 7% to 51%) and risk of myocardial infarction (relative risk-reduction 36%, 95% CI 8% to 55%). It seems likely, based on the results from a single study of persons with impaired glucose tolerance, that acarbose has an effect on the risk of myocardial infarction (relative risk-reduction 92%, 95% CI 36% to 99%). Although the difference was not statistically significant ($p > 0,05$) for most outcomes, the results from the two

rosiglitazone-studies we have included provide reason to suspect that the risk of cardiovascular disease increases with the use of this drug.

The results from the studies we have found do not provide a clear answer as to whether, or to what extent, multifactorial interventions are effective for reducing cardiovascular risk. The findings from one study indicate that omega-3 fatty acid (EPA) is not effective with regards to total mortality or risk of stroke, but may be protective against myocardial infarction (22% relative risk-reduction, 95% CI -3% to 41%). Based on the findings from one study, E-vitamin seems to have no effect with regards to preventing cardiovascular disease.

DISCUSSION

The main strength of our work is our systematic approach to retrieving, assessing and summarising the available research-literature. Thus, we believe we have provided a near complete overview of the relevant research. Our assessments of study relevance and quality were partly based on judgements. We have tried to avoid misjudgements by having all assessment done by at least two professionals. Our results are largely in accordance with those found in other systematic reviews in this area.

The reason why we barely address interventions such as diet, smoking-cessation and increased physical activity, is that few studies of such interventions have been conducted where effectiveness was measured in terms of morbidity and mortality.

For lipid-lowering and antihypertensive drugs we found that the results expressed as relative risk-reduction were very similar across included studies. It seems reasonable to assume that women, men, the elderly, and the young have comparable gains from using these drugs, in relative terms. However, even if the effect in terms of relative risk reduction is equal, the absolute gain is dramatically different for groups that are at low risk of disease compared to those at high risk.

CONCLUSION

Several pharmacological interventions may be effective for the prevention of cardiovascular disease. For multifactorial interventions the evidence is mixed with regards to prevention of cardiovascular disease. The few studies we identified of food supplements did not provide convincing evidence of an effect on mortality or morbidity.

FURTHER RESEARCH

More knowledge is needed about the effects of non-pharmacological interventions.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Norwegian Directorate for Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

INNHold	11
FORORD	13
Forkortelser	16
PROBLEMSTILLING	17
INNLEDNING	18
Bakgrunn	18
Mandat	18
Virkningsmekanismer for legemidler brukt i forebygging av hjerte- og karsykdom	19
METODE	23
Litteratursøk	23
Inklusjonskriterier	23
Eksklusjonskriterier	24
Artikkelutvelgelse	24
Gradering av dokumentasjonen	25
Statistiske analyser	25
RESULTAT	28
Resultat av litteratursøk	28
Antitrombotiske legemidler	30
Lipidsenkende legemidler	35

Blodtrykkssenkende legemidler	43
Glukosesenkende legemidler (tabletter)	61
Sammensatte tiltak.....	64
Kosttilskudd	67
DISKUSJON	69
Hovedfunnene	69
Kvaliteten på dokumentasjonen	71
Våre resultater sammenliknet med andre systematiske oversikter	71
Styrker og svakheter ved denne kunnskapsoppsummeringen.....	74
Overførbarhet av resultater til den kliniske hverdag i Norge.....	78
KONKLUSJON	81
BEHOV FOR VIDERE FORSKNING	82
REFERANSER	83
VEDLEGG (OVERSIKT).....	93

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i 2004 i oppdrag fra Sosial og helsedirektoratet (nå Helsedirektoratet), Avdeling for retningslinjer og prioritering, å utføre en medisinsk metodevurdering om tiltak for å forebygge hjerte- og karsykdommer, med særlig vekt på medikamentell behandling.

Kunnskapssenteret oppnevnte følgende utredningsgruppe:

Seniorforsker Lise Lund Håheim, Kunnskapssenteret, prosjektleder (fram til høsten 2007)

Seksjonsoverlege, professor Odd Brørs, Seksjon for klinisk farmakologi og toksikologi, Ullevål universitetssykehus, Oslo

Forskningsleder Atle Fretheim, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Oslo (prosjektleder fra høsten 2007)

Seksjonsoverlege, professor Sverre E. Kjeldsen, Hjertemedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus, Oslo

Professor Ivar Sønbo Kristiansen, Institutt for helseledelse og økonomi, Universitetet i Oslo

Avdelingsoverlege Steinar Madsen, Statens legemiddelverk, Oslo

Professor Inger Njølstad, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø

Professor Ole Frithjof Norheim, Fagområdet medisinsk etikk, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen

Seksjonsoverlege Leiv Ose, Lipidklinikken, Rikshospitalet HF, Oslo

Allmennlege dr.med Arne Svilaas, Kongsberg

Bibliotekar Elizabeth Buntz har utført det systematiske litteratursøket. De siste oppdateringssøkene ble utført av bibliotekar Marit Johansen.

Kurt Myhre bidro ved utforming av litteratursøk og vurdering av sammendrag av forskningsartikler. Signe Flottorp har som prosjektansvarlig fulgt prosjektet siden oppstart, og har sammen med Hanne Thürmer vurdert sammendrag av forskningsartikler og bidratt til utforming av rapporttekst.

Jan Odgaard-Jensen og Torbjørn Wisløff har bidratt med statistisk ekspertise. Magnus Hakan Iseri har kvalitetssikret tallgrunnlaget i rapporten ved at han har gjennomgått alle inkluderte artikler og sammenholdt resultatene med det som medlemmene i utredningsgruppa

har lagt inn i evidensstabeller (vedlegg 6). Både han og Jan Odgaard-Jensen har bidratt med dobbeltsjekking av tall som er lagt inn databehandlingsprogrammet (RevMan).

Professor Kåre Birkeland, Aker Universitetssykehus, har bistått med kommentarer til de deler av rapporten som spesielt omhandler personer med diabetes.

Interne fagfeller ved Kunnskapssenteret har vært Inger Natvig Norderhaug (forskningsleder) og Ingvil von Mehren Sæterdal (forsker).

Eksterne fagfeller:

- Professor Tor-Erik Widerøe, Avdeling for nyresykdommer, St. Olavs hospital.
- Professor Steinar Hunskår, Seksjon for allmennmedisin, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen.

Helsedirektoratet har gitt tilbakemeldinger underveis i prosjektet og har hatt utkast av rapporten til gjennomlesning før publisering. Etter forslag fra direktoratet valgte vi å legge inn presiseringen ”med hovedvekt på medikamentelle tiltak” i rapportens tittel. I tillegg har vi lagt inn en presisering i diskusjonsdelen av hvilke aspekter ved livsstilsendring som omfattes av denne rapporten.

Det er gjennomført en egen helseøkonomisk analyse med egen prosjektgruppe. Prosjektleder er statistiker Torbjørn Wisløff, Kunnskapssenteret. Dette arbeidet presenteres i en egen rapport.

Redegjørelse for habilitet blant deltakere i utredningsgruppa (ved oppstart av prosjektet): Kommersielle interesser eller liknende bindinger som kan stå i konflikt med en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnet i rapporten: Ingen bemerkninger fra Ole Frithjof Norheim, Steinar Madsen, Atle Fretheim og Odd Brørs. Av andre forhold som har relevans, opplyser Ole Frithjof Norheim at han er prosjektleder for Retningslinjer for primærforebygging av hjerte- og karsykdom, Sosial- og helsedirektoratet. Inger Njølstad opplyser at hun er medforfatter i SCORE-prosjektet, har mottatt honorar fra legemiddelfirma for foredrag i LIPID-klubben og for artikkel om SCORE i Lipidforum. Hun har også mottatt honorar for foredrag for Alliance-kjeden i 2003. Leiv Ose opplyser at han har gjort studier for alle farmasøytiske firma med lipidsenkende medikamenter via MEDINOVA/Rikshospitalet. Arne Svilaas har gjort studier for og mottatt foredragshonorar fra farmasøytiske firmaer innen hjerte- og karområdet. Sverre Kjeldsen er medlem i internasjonal styringskomité i følgende forskerinitierte randomiserte kontrollerte studier (RCT), som alle har støtte i fra farmasøytisk industri: Studiene kalt HOT (Astra), NORDIL (Pharmasia), INSIGHT (Bayer), LIFE (MSD), ASCOT (PFIZER), VALUE (Novartis), OPERA (BMS), ACCOMPISH (Novartis), SCAST (Astra Zeneca). Kjeldsen har mottatt styrehonorar til Ullevål sykehus og mottatt foredragshonorar som beskattet inntekt. Ivar Sønnebø Kristiansen har mottatt honorar fra Statens Legemiddelverk og i perioden 2003-05 mottatt honorar fra følgende firma Abbott, Amgen,

MSD, Nycomed og Pfizer. Disse forhold var i hovedtrekk kjent for Kunnskapsenterets ledelse ved igangsetting av dette prosjektet.

Anne Karin Lindahl
Avdelingsdirektør

Atle Fretheim
Prosjektleder (fra høst '07)

Lise Lund Håheim
Prosjektleder (til høst '07)

FORKORTELSER

ACE = angiotensin konvertase

ARB = angiotensin reseptorblokker

ASA = acetylsalisylsyre

CCB = kalsiumblokker

CDSR = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Library

GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation

HCTZ = hydroklortiazid

KI = konfidensintervall

RR = relativ risiko

Problemstilling

I Norge skyldes 40 % av alle dødsfall hjerte- og karsykdom. Å forebygge hjerte- og karsykdommer er derfor en prioritert oppgave for helsemyndighetene.

Det er omdiskutert hvilke tiltak som er mest effektive for å forebygge hjerte- og karsykdom, spesielt blant hjerte- og karfriske personer. Kontroversene handler blant annet om hvilke medikamentelle eller ikke-medikamentelle tiltak det bør satses på, og hvilke intervensjonsgrenser og behandlingsmål som bør anbefales.

Innledning

BAKGRUNN

På bakgrunn av diskusjoner i fagmiljøene, resultater fra nye studier og usikkerhet om hva som er de mest hensiktsmessige primærforebyggende tiltakene har Kunnskapssenteret blitt bedt om å gjennomføre en systematisk kunnskapsoppsummering av publisert vitenskapelig litteratur om effekten av aktuelle tiltak. Arbeidet skulle munne ut i ett av grunnlagsdokumentene for utarbeiding av nye nasjonale retningslinjer på feltet. Oppdraget ble bestilt av Sosial- og helsedirektoratet (nå Helsedirektoratet), Avdeling for retningslinjer, prioritering og kvalitet.

Rapporten er utført av en utredningsgruppe under ledelse av Kunnskapssenteret. Vi har arbeidet etter mandatet som var gitt av Sosial- og helsedirektoratet.

MANDAT

Sosial- og helsedirektoratet leverte følgende bestilling:

”Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten bes om å:

- gjøre rede for kunnskapsgrunnlaget med hensyn på effekter av medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer, med særlig vekt på intervensjonsgrenser. Begrepet primærforebygging er reservert for intervensjoner rettet mot personer med forhøyet risiko for hjerte- og karsykdommer uten etablert sykdom. Sekundærforebyggende tiltak, rettet mot pasienter med etablert sykdom (for eksempel gjennomgått hjerteinfarkt) inngår ikke. Medikamentell intervensjoner inkluderer alle medikamenter som kan redusere risiko, som for eksempel alle typer antihypertensiva, statiner og acetylsalisylsyre.
- gjøre rede for kunnskapsgrunnlaget for hvilke medikamenter som bør anbefales for medikamentell forebygging av hjerte- og karsykdom.
- kort omtale kunnskapsgrunnlaget med hensyn på effekter av ikke-medikamentell forebygging. Både individrettede tiltak og tiltak rettet mot befolkningen skal omtales.”

I tillegg ble Kunnskapssenteret bedt om å utføre en helseøkonomisk evaluering, som vi publiserer i form av en egen rapport.

Utredningsgruppa kom til at det ikke var naturlig å vurdere intervensjonsgrenser i denne rapporten fordi dette i hovedsak er et spørsmål om verdivalg. Dette temaet blir grundig drøftet i Sosial- og helsedirektoratets faggruppe som utarbeider anbefalinger. Mange av utredningsgruppas medlemmer er også med i denne faggruppa.

Tradisjonell risikovurdering omfatter følgende variabler: blodtrykk, kolesterolnivå, diabetes, arv, kjønn, daglig røyking og alder. Denne rapporten omfatter tiltak rettet mot personer som antas å være særlig utsatt for hjerte- og karsykdom, enten fordi de har hypertensjon, hyperlipidemi eller diabetes mellitus, eller fordi de har gjennomgått en risikovurdering hvor flere risikofaktorer er tatt hensyn til.

Vi har ikke søkt etter studier hvor kriteriet for deltakelse har vært høy alder, overvekt, å være mann, å røyke eller familiær opphopning av hjerte- og karsykdom, selv om hver av disse kan være selvstendige risikofaktorer for å bli syk.

Vi har valgt å avgrense arbeidet til kun å omfatte effekter som vi mener er klinisk viktige – såkalte ”harde endepunkt” (mortalitet, morbiditet). Vi har lagt mest vekt på å vurdere medikamentelle tiltak for personer med forhøyet risiko for hjerte- og karsykdom, i tråd med bestillingen fra Sosial- og helsedirektoratet, men vi har også søkt etter effektstudier av ikke-medikamentelle tiltak.

I tillegg til arbeidet med denne rapporten er det ved Kunnskapsenteret foretatt en gjennomgang av eksisterende systematiske oversikter for ikke-medikamentelle og befolkningsrettede tiltak der endring av livsstil (røykeslutt, økt fysisk aktivitet, endret kosthold) har vært benyttet som effektmål (i tillegg til ev. ”harde endepunkter”). Resultatene av dette arbeidet blir publisert for seg.

VIRKNINGSMEKANISMER FOR LEGEMIDLER BRUKT I FOREBYGGING AV HJERTE- OG KARSYKDOM

Det er mange legemidler som benyttes for å forebygge hjerte- og karsykdom. Her er de vanligste gruppert etter antatt virkningsmekanisme:

- Antitrombotiske legemidler motvirker levring av blodet. Trombose er et viktig ledd i årsakskjeden bak de fleste tilfeller av hjerte- og karsykdom
- Lipidsenkende legemidler senker kolesterolnivået i blodet. Høyt kolesterolnivå er en etablert risikofaktor for hjerte- og karsykdom.
- Blodtrykkssenkende legemidler innvirker på en annen etablert risikofaktor: hypertensjon.

- Glukosesenkende legemidler senker blodsukkernivået i blodet. Diabetes er også en risikofaktor for hjerte- og karsykdom.

Virkningsmekanismer for antitrombotiske legemidler

Warfarin hemmer blodlevring (koagulasjon) ved å hemme den K-vitamin-avhengige aktivering (via enzymet gammaglutamylkarboksylase) av koagulasjonsfaktorer (faktor II, VII, IX og X) og naturlige koagulasjonshemmere (protein C og protein S).

Acetylsalisylsyre/ aspirin (ASA) hemmer blodplateaktivering ved å hemme irreversibelt (ved acetylering) enzymet COX-1 i blodplater og derved redusere omdannelse av arakidonsyre til tromboksan A₂ i blodplater. Derved reduseres stimuleringen av tromboksan-reseptor i platenes cellemembran og aktiveringen av platenes.

Klopidogrel hemmer blodplateaktivering ved å hemme irreversibelt platenes P₂Y₁₂-ADP-reseptor og derved hemme den plateaktiverende virkning av ADP som er en naturlig plateaktiverende substans.

Dipyridamol hemmer blodplateaktivering ved å hemme enzymet fosfodiesterase som bryter ned syklisk AMP og syklisk GMP. Når nivået av disse substansene øker på grunn av hemningen, reduseres blodplateaktiveringen.

Virkningsmekanismer for lipidsenkende legemidler

Statiner hemmer enzymet HMG-CoA-reduktase i leveren. Dette enzymet katalyserer det hastighetsbegrensende trinnet i syntesen av kolesterol. Da dette er et trinn tidlig i syntese-kjeden, vil statiner også innvirke på nivået av andre substanser. Det medfører blant annet en økning i antallet LDL-reseptorer som igjen øker metabolismen av kolesterol i leveren. Behandlingseffekten er at totalkolesterol og LDL-kolesterol synker, og HDL-kolesterol øker. Triglyserider synker moderat.

Resiner er basiske anionbyttere med klorid som utbytterion. De binder gallesyre i tarmen til et kompleks som utskilles i feces, og slik fjernes gallesyre fra det enterohepatiske kretsløp. Konsekvensen er at nedbrytningen av kolesterol til gallesyre øker, og nedsatt absorpsjon av eksogent kolesterol. Også antall LDL-reseptorer øker. Slik synker kolesterolnivået i serum. Triglyseridnivået kan øke.

Fibratene bezafibrat, fenofibrat og gemfibrozil påvirker metabolismen av lipoproteiner. Fibrater øker lipoproteinlipase i karendotelet, og det skjer en økning av kolesterollestere fra VLDL til HDL. I tillegg reduseres VLDL-produksjonen i leveren, mens opptak av LDL i leveren øker. Triglyserider senkes og HDL-kolesterol øker, mens totalkolesterol og LDL-kolesterol endres lite. Nivået av plasmafibrinogen reduseres.

Omega-3 fettsyreestere består av flerumettede omega-3 fettsyrene eikosapentaensyre (EPA) og dokaosaheksaensyre (DHA) med et antioksidant tilskudd av alfa-tokoferol (vitamin E).

Disse har effekt på organismen ved at de reduserer syntesen og plasmanivået av triglyserider og VLDL-kolesterol. LDL-nivået forblir nærmest uendret, og HDL-nivået øker noe. Blant annet påvirkes blodplatenes evne til aggregering, slik at blødningstiden forlenges noe.

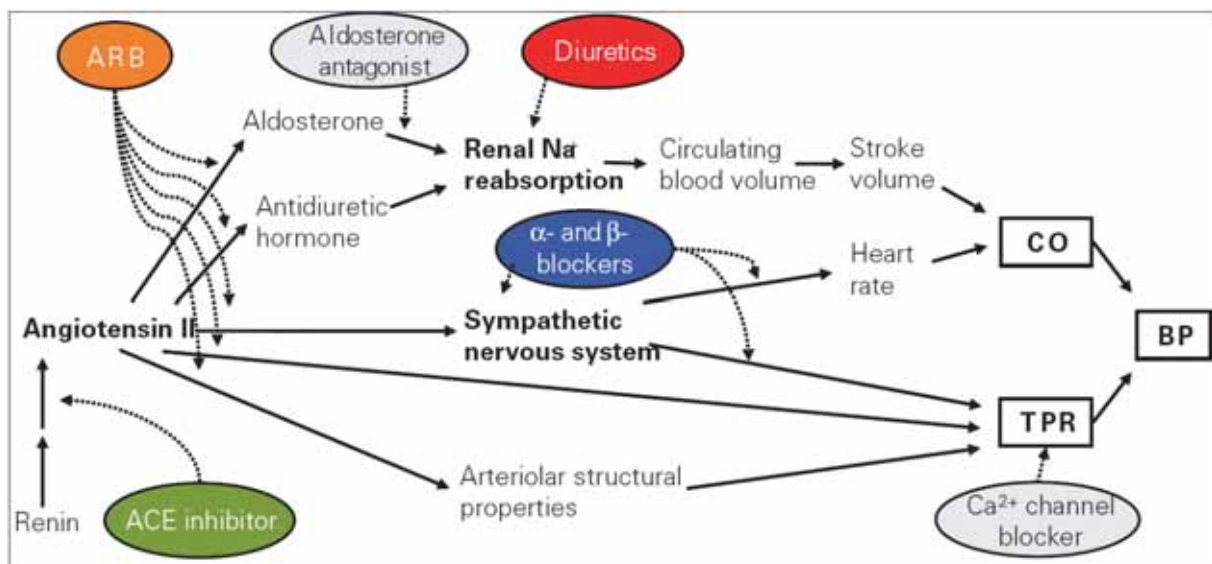
Nikotinsyre er et vannløselig B-vitamin som har vært brukt som lipidregulerende medikament i mange tiår. Nikotinsyre hemmer utskillelsen av frie fettsyrer fra fettvev og fører dermed til redusert dannelse av LDL-kolesterol i leveren. Nikotinsyre øker lipoproteinlipaseaktiviteten, og chylomikrontriglyserider fjernes raskere fra plasma. Dermed reduseres syntesehastigheten av VLDL og LDL i leveren. LDL-partiklene blir mindre aterogene. Nikotinsyre øker serumnivået av apolipoprotein A1 og reduserer nivået av apolipoprotein B100. Nivået av lipoprotein (a) (Lp(a)) reduseres.

Ezetimib (Ezetrol) er en kolesterol absorpsjonshemmer som hemmer absorpsjonen av kolesterol i tarmveggen, både det eksogene tilført fra maten, og det endogene fra det enterohepatiske kretsløp.

Virkningsmekanismer for blodtrykkssenkende legemidler

Behandling av forhøyet blodtrykk foregår med forskjellige typer medikamenter som hver påvirker forskjellige årsaksmekanismer for forhøyet blodtrykk. Figur 1 gir et samlet bilde av hvordan de forskjellige medikamentgruppene påvirker blodtrykket.

Figur 1: Oversikt som viser de forskjellige medikamentgruppers virkningsmekanismer ved blodtrykksbehandling. Illustrasjonen er hentet fra Flaa og Kjeldsen (1)



ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARB; Angiotensin Receptor Blocker; BP: blood pressure; CO: cardiac output; TPR: total peripheral resistance

Diuretika, hovedsakelig tiazider, virker ved å hemme reabsorpsjonen av Na⁺ i distale tubuli i nyrene og har dermed natriuretisk effekt som medfører noe redusert plasmavolum. Dette aktiverer også renin-angiotensin systemet og øker sensitiviteten for angiotensinkonvertase (ACE)-hemmere, angiotensin reseptor blokkere (ARBs) og beta-blokkere. Lave tiaziddoser reduserer perifer arteriell motstand uten å redusere plasmavolumet, under langtidsbehandling.

ACE-hemmere reduserer dannelsen av angiotensin II, og dets blodtrykksøkende effekter. Én av konsekvensene er redusert total perifer karmotstand.

ARBs blokkerer angiotensin II selektivt og spesifikt på AT-1 reseptorer og reduserer total perifer karmotstand.

Aldosteronantagonister hemmer effekter av aldosteron via reseptorer; dette har natriuretisk og kaliumretinerende effekter i nyrene men også pressoeffekten motvirkes og karmotstand reduseres.

Beta-blokkere blokkerer beta-1 reseptorer i hjertet med redusert minuttvolum og beta-2 reseptorer i perifere kar med ulike effekter inklusive noe økt karmotstand.

Alfa-blokkere blokkerer alfa-1 reseptorene i perifere motstandskar og reduserer den totale perifere motstand.

Kalsiumantagonister hindrer kalsium-influks over cellemembraner i glatte muskelceller i små arterier og reduserer total perifer karmotstand.

Virkningsmekanismer for glukosesenkende legemidler

Alfa-glukosidase-hemmere/akkarbose hemmer spaltning av stivelse i magetarmkanalen og forsinker derved glukoseabsorpsjon etter måltid, slik at tendensen til høye blodglukosetopper reduseres.

Sulfonamider/sulfonylurea og glinider hemmer K-ATP-kanalene i beta-cellene i de Langerhanske øyer i pancreas. Dette gir depolarisering av cellene, økt kalsium-innstrømning og økt insulin-sekresjon.

Biguanider/metformin nedsetter syntese og frigjøring av glukose fra lever og øker følsomheten for insulin.

Tiazolidindioner stimulerer kjernereseptoren peroksisomal proliferatoraktivert reseptor gamma (PPAR), øker følsomheten for insulin i fett, muskel og lever og reduserer glukoseproduksjon i lever.

Metode

LITTERATURSØK

Vi søkte etter systematiske oversikter og kontrollerte studier i følgende databaser:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, Cochrane Reviews), Cochrane Library
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE; Other Reviews), Cochrane Library
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; Clinical Trials), Cochrane Library
- MEDLINE, Ovid
- EMBASE, Ovid
- AMED, Ovid

I tillegg gikk vi gjennom inkluderte enkeltstudier i relevante systematiske oversikter.

Vi utførte alle søkene siste gang i november 2007, med unntak av søket etter medikamentelle og alternative tiltak i CDSR, DARE, CENTRAL. Dette søket ble sist utført i november 2006.

De enkelte søkestrategiene er vist i vedlegg 1.

INKLUSJONSKRITERIER

Studiedesign:

Vi søkte i første rekke etter randomiserte kontrollerte forsøk, men innhentet også systematiske oversikter med tanke på å identifisere studier vi ikke hadde fanget opp, og for å sammenlikne våre funn med tilsvarende arbeider utført av andre.

Populasjon: Personer uten diagnostisert hjerte- og karsykdom som har hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, eller er vurdert å være særlig utsatt for å utvikle hjerte- og karsykdom

Tiltak: Medikamentelle og ikke-medikamentelle tiltak for primærforebygging av hjerte- og karsykdom.

Utfall: Total dødelighet (død uansett årsak), hjerteinfarkt, hjerneslag, angina pectoris, hjertesvikt, kombinerte endepunkt (f. eks ”major adverse cardiovascular

endpoints” – MACE), kardiovaskulær mortalitet, koronar revaskulariserende behandling (PCI).

Språk: Engelsk- eller skandinaviskspråklige artikler, samt artikler med engelsk sammendrag.

I mange studier av tiltak for forebygging av hjerte- og karsykdom har deltakerne vært en blanding av personer med og uten hjerte- og karsykdom, altså både primær- og sekundærforebygging. Dette gjelder særlig i mange studier av blodtrykkssenkende behandling. Utredningsgruppa valgte å inkludere slike studier dersom mer enn halvparten av deltakerne ikke hadde hjerte- og karsykdom. Valget av 50 % som ”cut-off” ble gjort skjønnsmessig, men tilsvarende grense har også vært benyttet av andre (2).

Utvelgelsen av utfallsmål skjedde gjennom diskusjon i utredningsgruppa og omfatter de hjerte- og karsykdommene som man anså som de viktigste kliniske endepunktene i denne sammenhengen. Prioriteringen innebar nødvendigvis at enkelte andre tilstander med stor klinisk betydning ble valgt bort, for eksempel claudicatio intermittens og vaskulær demens.

Utredningsgruppa valgte å praktisere kriteriene for utfallsmål slik at kun studier som hadde hovedutfallsmål (”main outcome”, ”primary outcome”) som falt inn under inklusjonskriteriene, ble tatt med. Studier der hovedutfallsmålet ikke var klart definert ble vurdert skjønnsmessig i hvert enkelt tilfelle. Når det gjaldt studier hvor deltakerne var personer med diabetes, inkluderte vi også studier hvor utvikling av albuminuri var hovedutfallsmålet, så sant utfallsmålene vi var interesserte i, også ble rapportert.

EKSKLUSJONSKRITERIER

Studiedesign: Ikke-randomiserte studier.

Populasjon: Personer med etablert hjerte- og karsykdom (dersom dette gjaldt mer enn halvparten av deltakerne i studien).

Utfall: Endring i nivå på risikofaktorer (blodtrykk, kolesterolnivå osv.), utbredelse av aterosklerose og andre ”surrogate” (”bløte”) endepunkter uten direkte betydning for pasienten.

ARTIKKELUTVELGELSE

Vurderingen av litteraturen ble gjort etter en trinnvis prosedyre i henhold til etablert metode (3, 4). Sammendrag (trinn 1) og fulltekstartikler (trinn 2) ble lest av to personer uavhengig av hverandre. Sammendragene ble i hovedsak lest internt på Kunnskapscenteret (Kurt Myhre, Lise Lund Håheim, Hanne Thürmer, Signe Flottorp og Atle Fretheim) for å vurdere hvorvidt de var relevante eller ei. Ved trinn 2 ble artiklene lest i fulltekst, igjen for å vurdere om studiene var relevante med hensyn på populasjon, intervensjon og utfall. Leseparene kom stort

sett fram til enighet seg i mellom om hvorvidt en studie var relevant eller ei. Ved tvil ble studiene tatt opp til vurdering i plenum.

Relevante studier ble vurdert med tanke på intern validitet (trinn 3) ved hjelp av sjekkliste for randomiserte studier, se vedlegg 2. Studier som oppfylte få eller ingen av kriteriene i sjekklisten, ble ekskludert. Vurderingen av intern validitet ble gjort i plenum med saksordførere for hver studie. Resultatet av vurderingen for hver enkelt studie er oppgitt i evidensstabellene, se vedlegg 3. En tabell over studier som ble ekskludert på dette trinnet finnes i vedlegg 4.

GRADERING AV DOKUMENTASJONEN

Vi har vurdert den samlede dokumentasjonen for hvert av hovedutfallsmålene ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) (5). Dette arbeidet ble utført av Atle Fretheim og Gunn Vist (begge Kunnskapssenteret).

Graderingen går ut på å vurdere kvaliteten av dokumentasjonen for de enkelte utfall, eller sagt på en annen måte: hvilken tillit vi har til resultatene. Fem kriterier for hvert utfallsmål inngår i GRADE-vurderingen: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene), direkthet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er ute etter å studere) og presisjon.

I GRADE-systemet er de følgende formuleringene brukt for å antyde hvilken tillit vi har til resultatene ved ulik kvalitet på den samlede dokumentasjonen:

- Høy kvalitet: Det er lite sannsynlig at videre forskning kommer til å endre vår tillit til resultatene.
- Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem.
- Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem.
- Svært lav kvalitet: Alle resultater er veldig usikre.

Vi har presentert graderingene og vurderingene som ligger til grunn for dem i tabeller i vedlegg 5.

STATISTISKE ANALYSER

I søket etter litteratur hadde vi en lang liste med aktuelle utfallsmål. I forbindelse med analysen valgte vi å snevre noe på inn antallet utfall, både for å gjøre datamengden mer håndterlig, og for å minske risikoen for falske positive resultater som følge av at vi planla å utføre svært mange analyser. Vi prioriterte følgende utfallsmål:

- Dødsfall, uansett årsak
- Hjerteinfarkt
- Hjerneslag
- Angina

For blodtrykkssenkende legemidler tok vi dessuten med hjertesvikt og nyoppstått diabetes, og for studier der deltakerne var personer med diabetes tok vi med nyresvikt som utfallsmål.

Fra hver inkluderte studie har vi hentet ut resultater i form av sannsynligheter for uønsket hendelse (død, hjerteinfarkt, hjerneslag etc.) ved studieavslutning (kumulativ insidensprosjon).

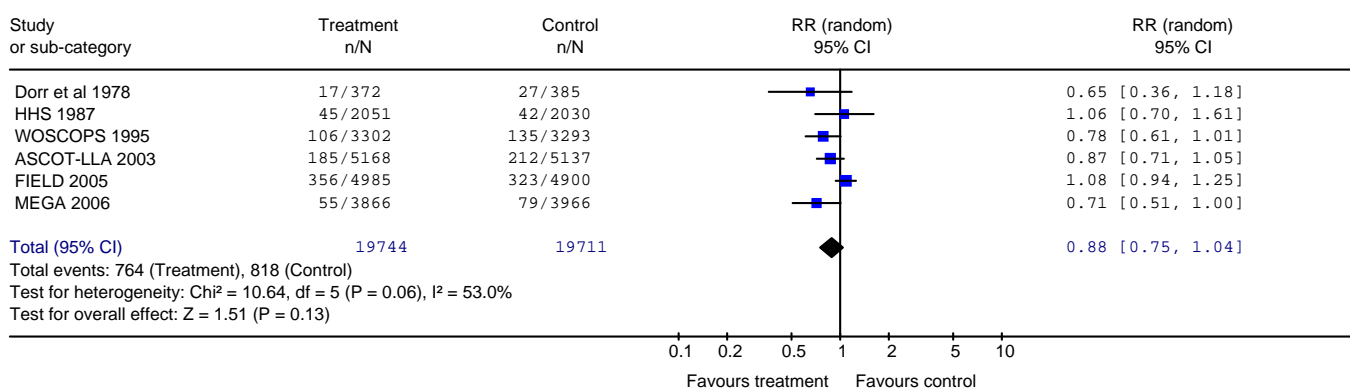
Metaanalysene ble utført i Review Manager 4.2.10 (6), og effektestimaterne presenterer vi hovedsakelig i form av relativ risikoreduksjon, med usikkerheten rundt estimatene uttrykt som 95 % konfidensintervall (KI).

Resultatene fra metaanalysene blir presentert i såkalte "forest plots" hvor vi viser resultatene fra hver enkelt studie i tillegg til det samlede resultatet basert på studiene som inngår i analysen (figur 2). I tillegg til effektestimaterne er følgende resultater av metaanalysene oppgitt:

- "Test for heterogeneity". Test for om resultatene fra studiene kan antas å være estimat for én og samme effekt (homogenitet). Dersom resultatene er at $p \leq 0,05$ eller $I^2 \geq 50-60\%$ er det vanlig å se på resultatene som heterogene (7).
- "Test for overall effect". Test for om det er forskjell på intervensjons-gruppa og kontroll-gruppa. Ut fra konvensjonell praksis fortolkes $p \leq 0,05$ som en statistisk signifikant forskjell.

Figur 2. Eksempel på "forest plot" for presentasjon av resultat fra metaanalyse

Review: Cholesterol reducing drugs
 Comparison: 03 All lipid lowering drugs
 Outcome: 01 All-cause mortality



I den grafiske presentasjonen er resultatene for de enkelte studiene markert med en firkant. Størrelsene på firkantene angir den vekt studiene har i det samlede resultatet. Usikkerheten

omkring resultatene for hver enkelt studie er markert ved hjelp av horisontale linjer, som angir det intervallet vi antar den "sanne" verdien befinner seg innenfor (med 95 % sikkerhet). Resultatet av metaanalysen ("Total", ev. "Subtotal") er markert med en rombe, hvor bredden på romben er uttrykk for usikkerheten knyttet til resultatet (95 % konfidensintervall).

I tillegg til at vi presenterer resultatene fra metaanalysene i "forest plots" gjør vi det samme for resultater som bare omfatter én studie (hvor det nødvendigvis ikke er tale om en analyse utover å gjengi resultatene fra studien). Dette har vi gjort for å lette lesbarheten av den grafiske presentasjon av resultatene og for å ha resultatene i et rammeverk som gjør det enkelt å legge inn nye studier ved framtidige oppdateringer.

Vi har som utgangspunkt benyttet "fixed effects" modeller i metaanalysene når vi har forventet noenlunde sammenfallende resultater på tvers av studier. Dersom dette har vist seg å ikke være tilfelle (dvs. når resultatet av "test for heterogeneity" har vært $I^2 > \text{ca. } 60\%$) har vi endret til "random effects" modell.

Når vi har forventet større variasjon i resultater på tvers av studiene (for eksempel i metaanalyse av acetylsalisylsyrestudier med stor variasjon i dosering) har vi valgt å bruke "random effects" modeller.

I noen tilfeller har vi ikke utført metaanalyser fordi vi mente at de aktuelle studiene var for uensartede til å kunne slås sammen i én analyse.

Resultat

Vi har strukturert framstillingen av resultater etter typer av tiltak, på følgende måte:

- Antitrombotika
- Lipidsenkende midler
- Blodtrykkssenkende medikamenter
- Glukosesenkende medikamenter (per orale)
- Sammensatte tiltak
- Kosttilskudd

RESULTAT AV LITTERATURSØK

Litteratursøkene resulterte i 6101 titler og sammendrag som ble gjennomgått. Blant disse ble 653 innhentet og vurdert i fulltekst. Basert på litteratursøket og innspill fra medlemmene av utredningsgruppa inkluderte vi til slutt i alt 70 studier (se tabell 1). Noen av studiene hadde mer enn to behandlingsarmer og i noen studier ble deltakerne randomisert to ganger (for eksempel først til én type blodtrykkssenker og deretter til lipidsenker eller placebo), slik at antallet sammenlikninger er høyere enn antall studier.

Tabell 1. Oversikt over inkluderte studier. Totalt er resultater fra 84 aktuelle intervensjoner inkludert fra 70 studier (enkelte studier omfattet mer enn én sammenlikning).

Intervensjon	Studie, publikasjonsår, referansenummer (primærpublikasjoner)
Antitrombotika (6 studier)	BMDS 1988 (8), USPHS 1989 (9), TPT 1998 (10), HOT 1998 (11), PPP 2001 (12), WHS (13)
Lipidsenkende behandling (12 studier)	Dorr 1977 (14), LRC-CPPT 1986 (15), HHS 1987 (16), WOSCOPS 1995 (17), AFCAPS/TexCAPS 1998 (18), PROSPER 2002 (19), ALLHAT-LLT 2002 (20), ASCOT-LLA 2003 (21), CARDS 2004 (22), FIELD 2005 (23), MEGA 2006 (24), HPS 2007 (25)
Blodtrykkssenkende behandling (43 studier)	Medikament versus placebo (20 studier): VA 1 1967 (26), VA 2 1970 (27), USPHSHCS 1977 (28), VA-NHLBI 1978 (29), Oslo Hypertension Study 1980 (30), ANBP 1 1980 (31), EWPHE 1985 (32), IPPPSH 1985 (33), Coope 1986 (34), MRC 1 1985 (35, 36), SHEP pilot 1989 (37), MRC 2 1992 (38), STOP 1 1991 (39), SHEP 1991 (40), SYST-EUR 1997 (41), Sun 1997 (42), HYVET-pilot 2003 (43), SCOPE 2003 (44), JIKEI 2007 (45), HYVET 2008 (46)

	<p>Medikament versus medikament (15 studier): HAPPHY 1987 (47), MRC 1 1985 (35, 36), MRC 2 1992 (38), CAPPP 1999 (48), STOP 2 1999 (49), ALLHAT 2000/2002 (50, 51), NORDIL 2000 (52), INSIGHT 2000 (53), CONVINCCE 2003 (54), LIFE 2002 (55), ANBP 2 2003 (56), SHELL 2003 (57), HYVET-pilot 2003 (43), VALUE 2004 (58), ASCOT-BPLA 2005 (59), CASE-J 2008 (60)</p> <p>Medikament versus placebo blant personer med diabetes (7 studier): SHEP (subgruppe) 1996 (61), SYST-EUR (subgruppe) 2003 (62), RENAAL 2001 (63), IDNT 2001 (64, 65), DIAB-HYCAR 2004 (66), ADVANCE 2007 (67), DREAM 2006 (deltakere hadde nedsatt glukosetoleranse) (68)</p> <p>Medikament versus medikament blant personer med diabetes (8 studier): STOP-2 (subgruppe) 2000 (69), NORDIL 2000 (subanalyse) (52), CAPPP (subgruppe) 2001 (70), LIFE (subgruppe) 2002 (71), INSIGHT (subgruppe) 2003 (72), UKDPS 39 1998 (73), FACET 1998 (74), ABCD 2000 (75), IDNT 2001 (64, 65), DETAIL 2004 (76)</p>
Glukosesenkende medikamenter (5)	<p>Personer med nedsatt glukosetoleranse: STOP-NIDDM 2003 (77), DREAM 2006 (78)</p> <p>Personer med type 2-diabetes: UKPDS 33 1998 (79), UKPDS 34 1998 (80), RECORD 2007 (81)</p>
Sammensatte tiltak (6)	Oslostudien 1981 (82), HDFP 1984 (83-85), Finnish businessmen 1985 (86, 87), MRFIT 1986 (88-90), Diabetes intervention study 1991 (91), Steno-2 2003 (92)
Kosttilskudd (2)	PPP 2001 (12), JELIS 2007 (93)

ANTITROMBOTISKE LEGEMIDLER

Inkluderte studier

Vi inkluderte seks studier hvor effekten av antitrombotiske legemidler ble evaluert. I fem av studiene (BMDS (8), USPHS (9), TPT (10), HOT (11) og PPP (12)) ble acetylsalisylsyre (ASA) prøvet ut mot placebo. I én studie (TPT (10)) ble warfarin, ASA, ASA+warfarin og placebo prøvet ut mot hverandre. I HOT-studien (11) hadde 16 % av deltakerne etablert hjerte- og karsykdom, mens det var snakk om rein primærprofylakse i de fem resterende studiene. Doseringen av ASA som ble benyttet varierte en del fra studie til studie, og deltakerne var stort sett middelaldrende eller eldre (se tabell 2). Ytterligere detaljer om de enkelte studiene er vist i vedlegg 3.

Tabell 2. Kjønn, aldersgruppe og ASA-dosering for hver enkeltstudie.

Studie	Kjønn	Aldersgruppe	Dosering av ASA
BMDS 1988 (8)	M	< 80	500 mg (eller 300 mg) daglig
USPHS 1989 (9)	M	40-84	325 mg hver annen dag
TPT 1998 (10)	M	45-69	75 mg daglig
HOT 1998 (11)	M+K	50-80	75 mg daglig
PPP 2001 (12)	M+K	≥ 65	100 mg daglig
WHS 2005 (13)	K	≥ 45	100 mg hver annen dag

Samlet vurdering

De viktigste resultatene fra metaanalysene presenteres nedenfor (figurene 3, 4 og 5), og flere resultater er vist i vedlegg 6.

Når alle studiene ses under ett, tyder resultatene på at bruk av ASA muligens reduserte den totale dødeligheten (6 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 0 til 13 %; kvalitet på dokumentasjonen: *høy* – se vedlegg 5 for detaljer). For hjerteinfarkt tyder også resultatene på at ASA muligens hadde en effekt (22 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI: 3 % til 38 %), men kvaliteten på dokumentasjonsgrunlaget for dette utfallsmålet vurderte vi som *lav* (se vedlegg 5 for detaljer). Når det gjelder effekt på forebygging av hjerneslag viste ikke resultatene noen overbevisende effekt (kvalitet på dokumentasjonen: *høy* – se vedlegg 5 for detaljer).

Resultatene ser ut til å være kjønnsavhengige: ASA reduserte risikoen for hjerteinfarkt i større grad hos menn (30 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 8 % til 46 %), enn hos kvinner (1 % relativ risiko*økning*, 95 % KI -16 % til 20 %). Når det gjelder hjerneslag førte bruk av ASA til færre tilfeller blant kvinner (18 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 4 % til 30 %), men ikke blant menn (12 % relativ risiko*økning*, 95 % KI -5 % til 32 %).

ASA i kombinasjon med warfarin virker trolig forebyggende med tanke på hjerteinfarkt (34 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI: 12 % til 51 %), mens det ikke ble vist noen sikker effekt på andre utfallsmål (kun én studie og bare mannlige deltakere). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* (se vedlegg 5 for detaljer).

Det foreligger ikke sikker dokumentasjon for at warfarin aleine reduserer risikoen for hjerteinfarkt (22 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI: -3 % til 41 %) eller andre utfallsmål (kun én studie og bare mannlige deltakere). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* (se vedlegg 5 for detaljer).

Det foreligger kun én sammenliknende studie for ASA versus warfarin, og resultatene var ikke konklusive (og omfattet bare mannlige deltakere). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* (se vedlegg 5 for detaljer).

Bruk av antitrombotiske legemidler økte risikoen for blødninger, også ved lavere doseringer (se tabell 3).

Metaanalysen gjengitt i figur 6 er et forsøk på gi en samlet framstilling av risikoen for gastrointestinale blødninger ved bruk av ASA. Resultatene fra de enkelte studiene er ikke nødvendigvis helt sammenliknbare, blant annet fordi definisjonene og rapporteringen av bivirkninger varierte. Sammenstillingen kan likevel tjene som en illustrasjon for den økte risikoen for blødninger ved bruk av ASA.

Vi presenterer her resultatene i form av *relativ* risikoreduksjon. Det kan være nyttig å også skjule til hvor mange enkelthendelser det faktisk er snakk om. For hjerteinfarkt kan resultatene tyde på at deltakerne som fikk ASA hadde omkring 20 % lavere risiko enn dem som fikk placebo, relativt sett, mens den absolutte forskjellen var mellom null og et halvt prosentpoeng (ca. 1,5 % av deltakerne i ASA-gruppene mot ca. 1,7 % i placebogruppene), i løpet av studieperiodene (oppfølgingstid mellom 3 og 10 år). Tilsvarende for gastrointestinale blødninger: Resultatene tyder på at deltakerne som fikk ASA hadde omkring halvannen gang høyere risiko, relativt sett, mens den absolutte forskjellen var mellom et halvt og et helt prosentpoeng (ca. 3,1 % av deltakerne i ASA-gruppene mot ca. 2,4 % i placebogruppene).

Det var stor variasjon mellom de ulike studiene med tanke på deltakernes utgangsrisiko for å rammes av hjerte- og karsykdom. Det var også relativt stort sprik i effektestimaterne fra de forskjellige studiene, blant annet når det gjaldt hjerteinfarkt, men det var ingen tydelig sammenheng mellom deltakernes utgangsrisiko og effektestimaterne (relativ risiko, se tabell 4). Det synes derfor rimelig å anta at den forventede relative effekten er noenlunde lik, uansett utgangsrisiko. Det innebærer samtidig at den forventede gevinsten, i form av absolutt risikoreduksjon, er direkte knyttet til utgangsrisikoen er for å bli syk.

Når det gjaldt gastrointestinale blødninger med dødelig utgang var det svært få tilfeller blant de nesten 100 000 personene som deltok i studiene, og det var liten eller ingen forskjell i hyppighet mellom dem som fikk ASA og dem som fikk placebo (se tabell 3).

Tabell 3. Antall deltakere med blødningsrelaterte hendelser.

Studie	Bivirkning	Placebo	ASA	P-verdi
BMDS 1988 (8)	Ikke-cerebral blødning	7 (0,41 %)	20 (0,58 %)	Ikke signifikant < 0,05
	Ulcus pepticum	28 (1,64 %)	88 (2,57 %)	
USPHS 1989 (9)	Ulcus ventrikuli/duodeni	138 (1,3 %)	169 (1,5 %)	0,08
	Blødninger	2248 (20,4 %)	2979 (27,0 %)	<0,0001
	Melena	246 (2,2 %)	364 (3,3 %)	<0,00001
	Transfusjon	28 (0,25 %)	48 (0,43 %)	0,02
	Dødsfall pga, gastrointestinal blødning	0	1 (0,009 %)	Kan ikke beregnes
TPT 1998 (10)	Stor gastrointestinal blødning	2 (0,16 %)	6 (0,47 %)	Ikke rapportert
	Dødsfall	1 (0,08 %)	0	Kan ikke beregnes
	Middels gastrointestinal blødning	8 (0,63 %)	16 (1,26 %)	Ikke rapportert
HOT 1998 (11)	Fatale blødninger	8 (0,09 %)	7 (0,07 %)	Ikke signifikant
	Gastrointestinale	3 (0,03 %)	5 (0,05 %)	Ikke signifikant
	Ikke-fatale alvorlige blødninger	70 (0,75 %)	129 (1,37 %)	<0,001
	Gastrointestinale	34 (0,36 %)	72 (0,77 %)	Ikke rapportert
PPP 2001 (12)	Blødninger	6 (0,26 %)	24 (1,08 %)	0,0008
	Gastrointestinale	5 (0,22 %)	17 (0,76 %)	Ikke rapportert
WHS 2005 (13)	Gastrointestinale blødninger	751 (3,8 %)	910 (4,6 %)	<0,001
	Transfusjonstrengende	91 (0,5 %)	127 (0,6 %)	0,02
	Ulcus pepticum	413 (2,1 %)	542 (2,7 %)	<0,001

Tabell 4. Estimert utgangsrisiko og oppnådd relativ risiko for hjerteinfarkt i hver av ASA-studiene.

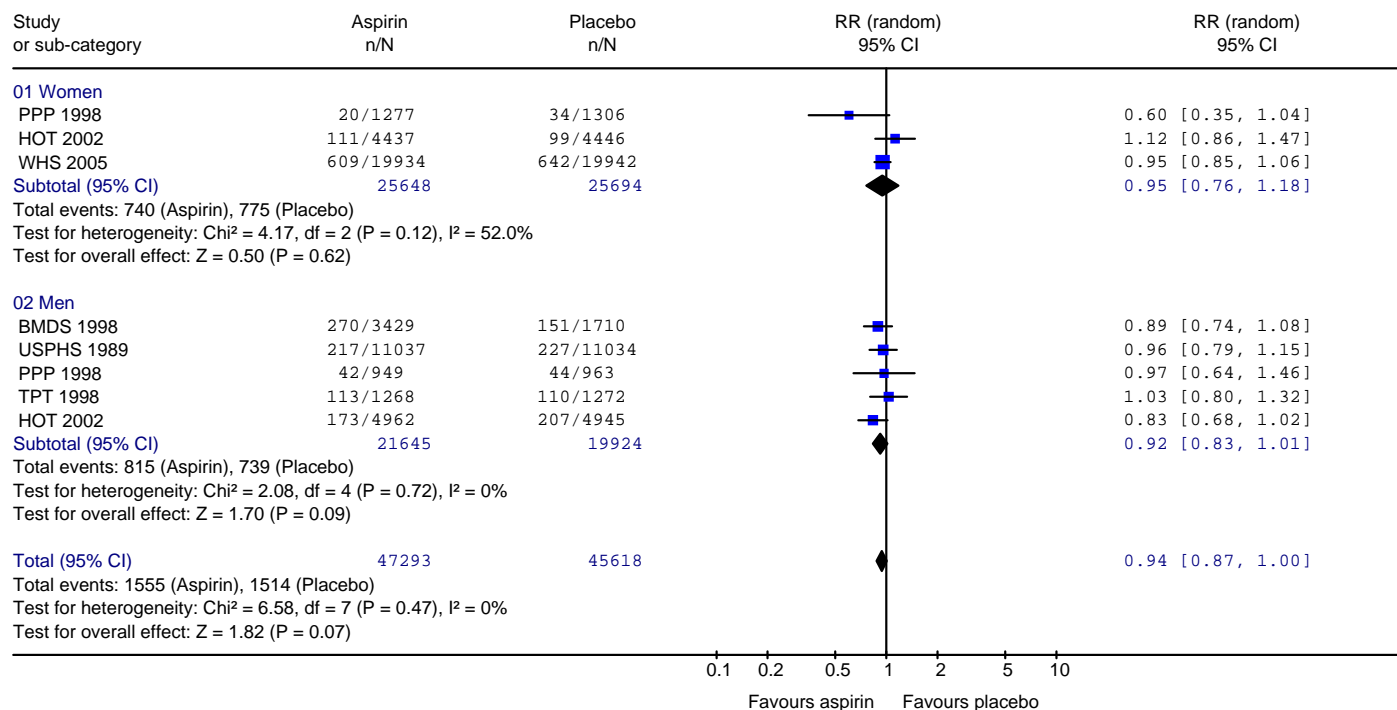
Studie	Estimert 5-års absolutt risiko for hjerteinfarkt*	Relativ risiko (effekt mål, hjerteinfarkt)
WHS 2005 (13)	0,67 %	1,03
PPP 2001 (12)	1,71 %	0,7
HOT 1998 (11)	1,79 %	0,65
USPHS 1989 (9)	2,17 %	1,21
BMDS 1988 (8)	4,48 %	1,04
TPT 1998 (10)	6,19 %	0,69

*Basert på hyppigheten av hendelser i kontrollgruppa, ekstrapolert til 5 års oppfølging

Metaanalyser, antitrombotiske legemidler

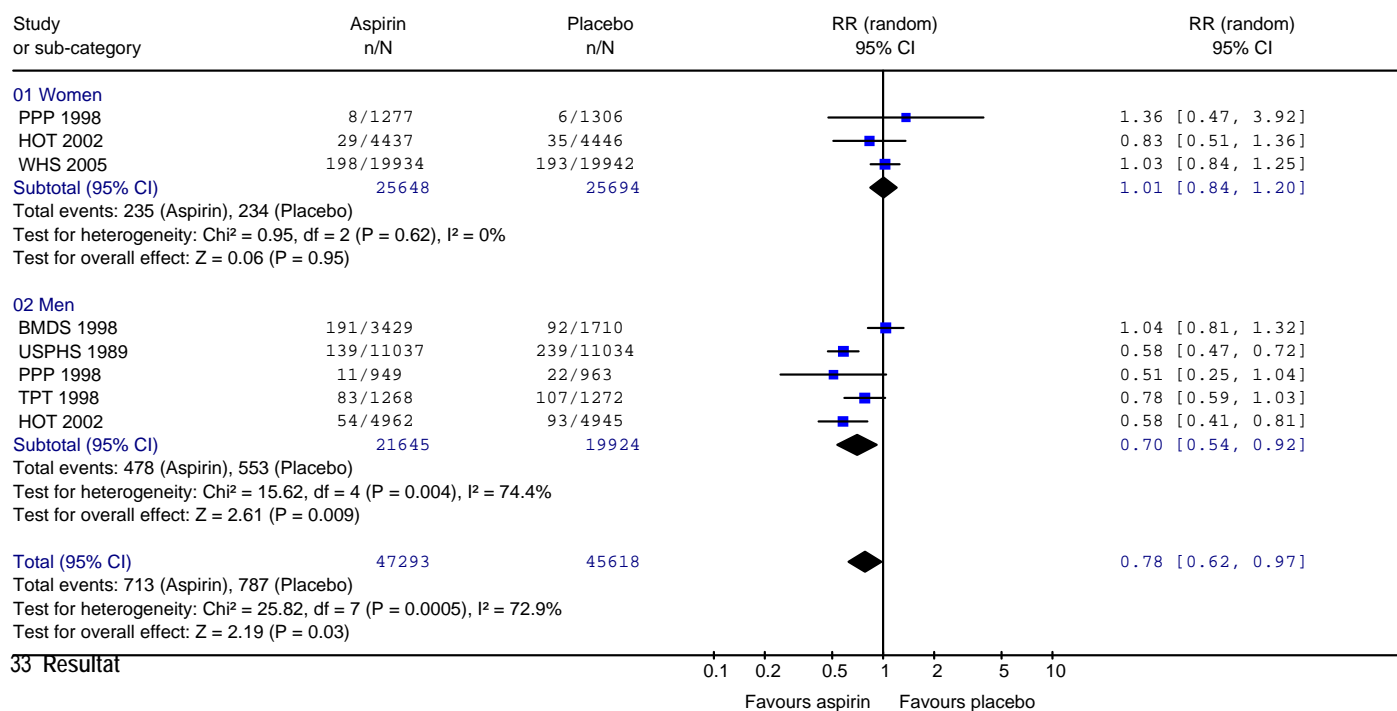
Figur 3. ASA versus placebo: Total dødelighet

Review: Antithrombotic drugs
 Comparison: 06 Aspirin versus placebo, stratified by gender
 Outcome: 02 All-cause mortality



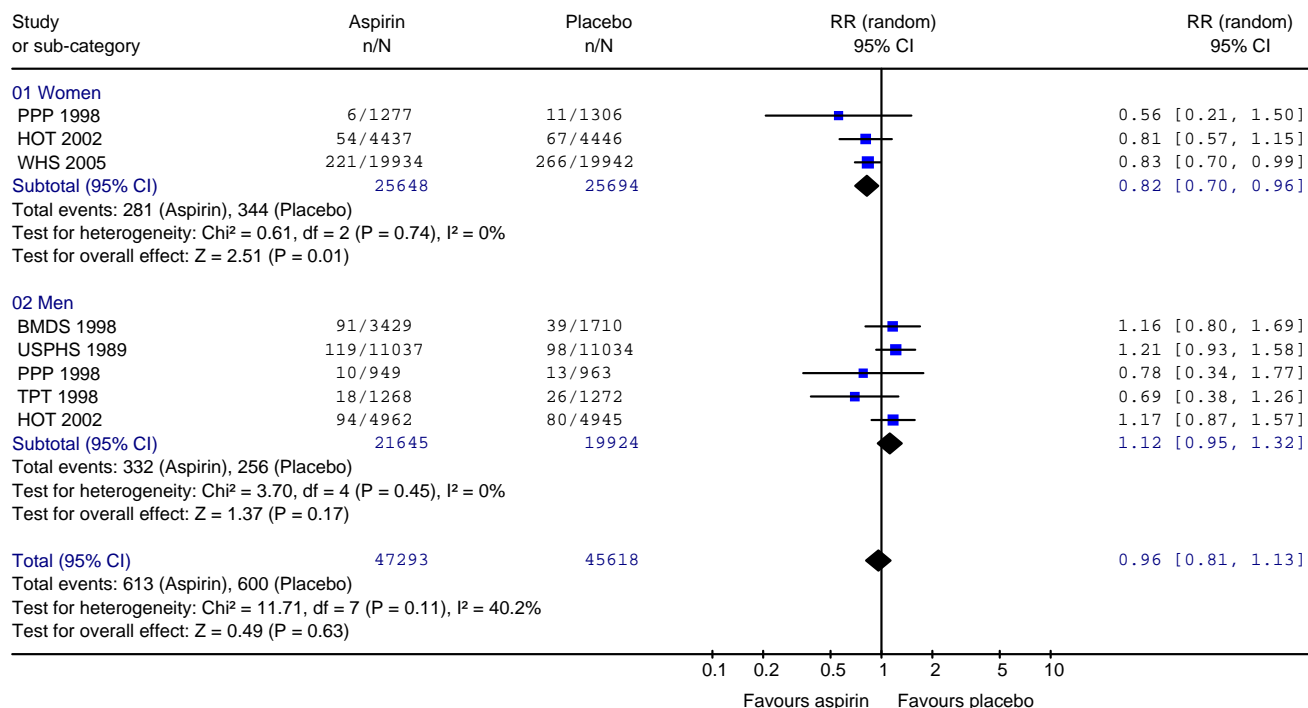
Figur 4. ASA versus placebo: Hjerteinfarkt

Review: Antithrombotic drugs
 Comparison: 06 Aspirin versus placebo, stratified by gender
 Outcome: 01 Myocardial infarction



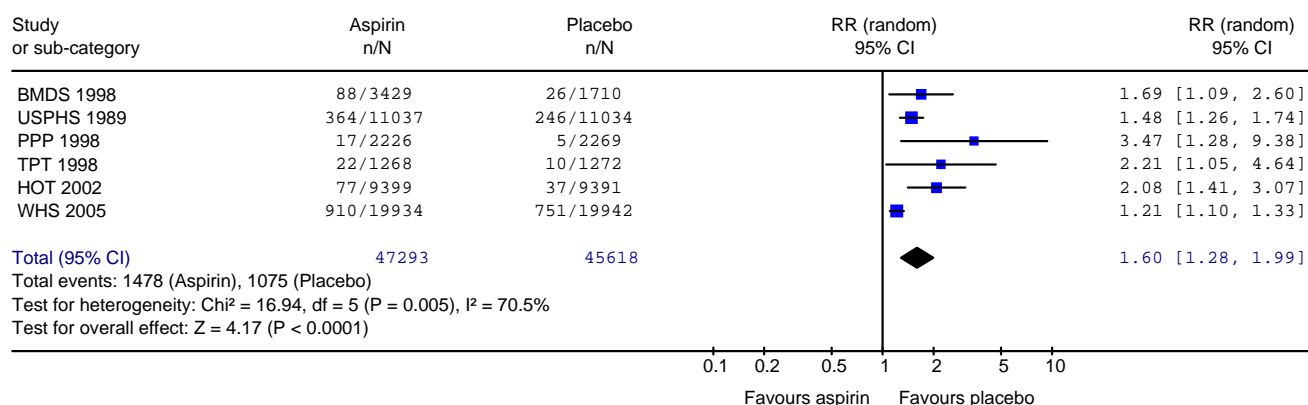
Figur 5. ASA versus placebo: Hjerneslag

Review: Antithrombotic drugs
 Comparison: 06 Aspirin versus placebo, stratified by gender
 Outcome: 03 Stroke



Figur 6. ASA versus placebo: Gastrointestinale blødninger

Review: Antithrombotic drugs
 Comparison: 01 Aspirin versus placebo
 Outcome: 06 GI-bleeds



LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER

Inkluderte studier

Vi inkluderte åtte studier hvor effekten av statin har vært evaluert (WOSCOPS (17), AFCAPS/TexCAPS (18), PROSPER (19), ALLHAT-LLT (20), ASCOT (21), MEGA (24), HPS (25), CARDS (22)). En oversikt over studiene er gitt i tabell 5 (se vedlegg 3 for ytterligere detaljer).

Statiner ble sammenliknet med placebo i alle forsøkene, bortsett fra to: I ALLHAT-LLT (20) ble deltakerne randomisert til ublindert behandling med pravastatin eller til "usual care" og i MEGA (24) ble deltakerne randomisert til ublindert behandling med pravastatin pluss kostholdsråd, eller bare kostholdsråd.

I HPS-studien (25) hadde om lag 2/3 av deltakerne hjerte- og karsykdom ved studiestart, og studien oppfylte dermed ikke vårt inklusjonskriterium om at minst halvparten av deltakerne skulle være uten påvist hjerte- og karsykdom. Vi valgte å inkludere resultatene fra den delen av HPS (25) som kun omfattet personer med diabetes, fordi nesten halvparten av dem (49 %) ikke hadde hjerte- og karsykdom. I PROSPER (19) og ALLHAT-LLT (20) var det også mange deltakere med hjerte- og karsykdom (ca. 14 % med tidligere gjennomgått hjerteinfarkt i begge studiene), mens deltakerne i de øvrige studiene stort sett var uten påvist hjerte- og karsykdom. I CARDS (22) hadde alle deltakerne diabetes.

I tillegg til statinstudiene inkluderte vi fire placebokontrollerte studier av lipidsenkende midler som i dag benyttes langt sjeldnere som førstehåndsmidikamenter: kolestipol (Dorr (14)), kolestyramin (LRC-CPPT (15)), gemfibrosil (HHS (16)) og fenofibrat (FIELD (23)).

Tabell 5. Kjønn, aldersgruppe og legemiddel som ble prøvet ut, for hver enkelt studie

Studie	Kjønn	Aldersgruppe	Medikament (startdose)
Dorr 1978 (14)	M	>18	Kolestipol (5 mg x 3)
LRC-CPPT 1986 (15)	M	35-59	Kolestyramin (24 g/dag fordelt på flere doser)
HHS 1987 (16)	M	40-55	Gemfibrosil (600 mg x 2)
FIELD 2005 (23)	M+K	50-75	Fenofibrat (200 mg)
WOSCOPS 1995 (17)	M	45-64	Pravastatin (40 mg)
AFCAPS/TexCAPS 1998 (18)	M+K	M:45-73; K: 55-73	Lovastatin (20 mg)
PROSPER 2002 (19)	M+K	70-82	Pravastatin (40 mg)
ALLHAT-LLT 2002 (20)	M+K	>55	Pravastatin (20 mg)
ASCOT-LLA 2003 (21)	M+K	40-79	Atorvastatin (10 mg)
CARDS 2004 (22)	M+K	40-75	Atorvastatin (10 mg)

MEGA 2006 (24)	M+K	40-70	Pravastatin (10 mg)
HPS, diabetes subgroup 2007 (25)	M+K	40-80	Simvastatin (40 mg)

Samlet vurdering

De viktigste resultatene fra metaanalysene presenteres nedenfor (figurene 7 til 11), og flere resultater finnes i vedlegg 6. Enkelte studier mangler i noen av metaanalysene fordi vi ikke har tilgang til alle relevante resultater fra alle studiene.

Sett under ett, viser resultatene at behandling med statiner reduserte risikoen for total dødelighet (relativ risikoreduksjon 7 %, 95 % KI 1 % til 14 %), hjerteinfarkt (23 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 18 % til 28 %) og hjerneslag (relativ risikoreduksjon 17 %, 95 % KI 10 % til 24 %). Kvaliteten på dokumentasjonen vurderte vi som *høy* (se vedlegg 5 for detaljer).

For ikke-statinene tyder ikke resultatene på at behandlingen førte til lavere total dødeligheten, men risikoen for hjerteinfarkt ble redusert (relativ risikoreduksjon 16 %, 95 % KI 6 % til 26 %). Kvaliteten på dokumentasjonen vurderte vi som *høy* (se vedlegg 5 for detaljer). Virkningen på hjerneslag var mer usikker (relativ risikoreduksjon 11 %, 95 % KI 28 % risikoreduksjon til 10 % risiko*økning*). Kvaliteten på denne dokumentasjonen vurderte vi som *mid-*
dels (se vedlegg 5 for detaljer).

Vi presenterer her resultatene i form av *relativ* risikoreduksjon. Det kan være nyttig å også skjjele til hvor mange enkelthendelser det faktisk er snakk om, på tvers av de inkluderte studiene:

- For total dødelighet tyder resultatene på at deltakerne som fikk statiner hadde mellom 5 og 10 % lavere risiko enn dem som fikk placebo, relativt sett, mens den absolutte verdien var mellom null og ett prosentpoeng (5,6 % blant deltakerne i statergruppene døde, mot 6,1 % i kontrollgruppene), i løpet av studieperiodene (oppfølgingstid mellom 3 og 6 år).
- For hjerteinfarkt tyder resultatene på at deltakerne som fikk statiner hadde ca. 25 % lavere risiko, relativt sett, mens den absolutte forskjellen var mellom ett og to prosentpoeng (4,8 % av deltakerne i statergruppene fikk hjerteinfarkt, mot 6,2 % i kontrollgruppene), i løpet av studieperiodene (oppfølgingstid mellom 3 og 6 år).
- For hjerneslag tyder resultatene på at deltakerne som fikk statiner hadde mellom 15 og 20 % lavere risiko, relativt sett, mens den absolutte forskjellen var mellom et halvt og et helt prosentpoeng (3,2 % av deltakerne i statergruppene fikk hjerneslag, mot 3,8 % i kontrollgruppene), i løpet av studieperiodene (oppfølgingstid mellom 3 og 6 år).

Betydning av absolutt risikonivå

I noen av studiene var deltakerne svært utsatt for å rammes av hjerte- og karsykdom, mens risikonivået var langt lavere i andre studier. I og med at det var stor grad av overensstemmel-

se på tvers av studiene når det gjaldt effektestimater, synes det rimelig å anta at behandlingseffekten (relativ risikoreduksjon) ikke er avhengig av hvor stor risikoen er for å bli syk i utgangspunktet. Denne antakelsen styrkes av at det ikke er noen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig utgangsrisiko og oppnådd relativ risikoreduksjon på tvers av statinstudiene (se tabell 6). Det er verdt å merke seg at resultatene fra HPS-studien, hvor halvparten av deltakerne hadde etablert hjerte- og karsykdom, heller ikke skiller seg ut her.

Tabell 6. Estimert utgangsrisiko og oppnådd relativ risiko for hjerteinfarkt i statinstudiene.

Studie	Estimert 5-års absolutt risiko for hjerteinfarkt*	Relativ risiko (effekt mål, hjerteinfarkt)
MEGA 2006 (24)	0,78 %	0,53
AFCAPS/TexCAPS 1998 (18)	2,77 %	0,6
ASCOT-LLA 2003 (21)	4,54 %	0,65
CARDS 2004 (22)	7,00 %	0,65
WOSCOPS 1995 (17)	7,68 %	0,7
ALLHAT-LLT 2002 (20)	8,46 %	0,91
HPS, diabetes subgroup 2007 (25)	12,63 %	0,74
PROSPER 2002 (19)	19,10 %	0,83

*Basert på hyppigheten av hendelser i kontrollgruppa, ekstrapolert til 5 års oppfølging

Betydning av kjønn

Resultatene fra hver enkelt studie er i liten grad rapportert separat for kvinner og menn, med unntak av at de fleste forfatterne oppgir hovedresultatet for sin studie ("primært endepunkt") for hvert kjønn. I praksis betyr det at vi har resultater fordelt på kjønn når det gjelder effekt på koronare eller kardiovaskulære hendelser, men definisjonen av hovedutfallsmålet varierer noe på tvers av studiene. Vi valgte å slå disse resultatene sammen for henholdsvis kvinner og menn, i og med at det er betydelig overlapp fra studie til studie når det gjelder definisjonene av koronare og kardiovaskulære hendelser. Når vi analyserer resultatene blant kvinner og menn hver for seg får vi et noe dårligere effektestimater for kvinnene, men vi fant en effekt for begge kjønn (Menn: 28 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 16 % til 38 %; Kvinner: 17 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 3 % til 28 %, se figur 12). Vi utførte en særskilt statistisk analyse for å undersøke om denne observerte forskjellen i effektestimater var statistisk signifikant, men vi fant ikke holdepunkter for det (figur 13).

Betydning av alder

Eldre personer har vært underrepresentert i mange av statinstudiene, blant annet fordi det ofte har vært en øvre aldersgrense for å delta. I WOSCOPS (17), for eksempel, var alle deltakere under 65 år. På den annen side: I én av de ferskeste studiene (PROSPER (19)) måtte deltakerne være *over* 70 år.

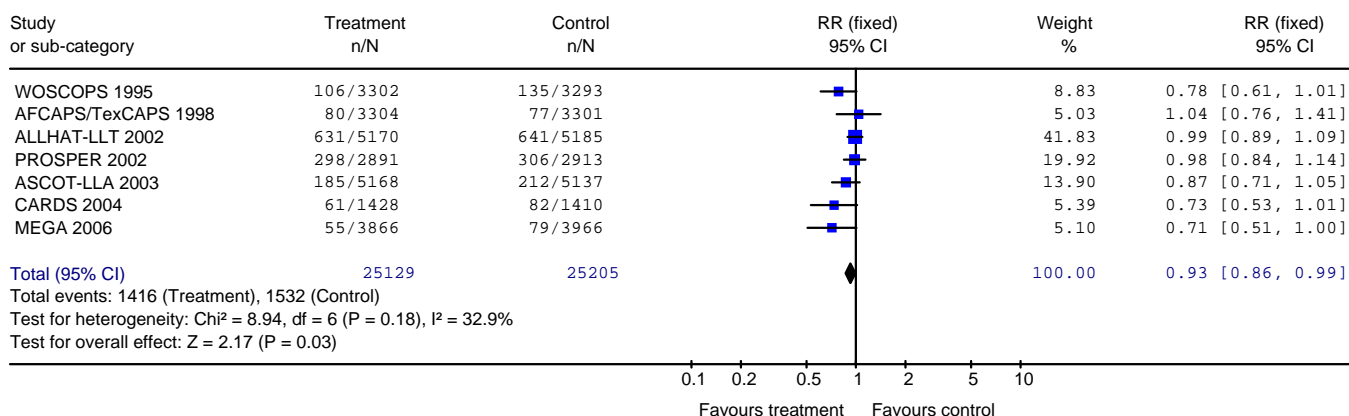
Hvorvidt alderen har betydning for statineffekten får vi en indikasjon på ved å sammenlikne resultatene for eldre og yngre som deltok i studiene. Men denne informasjonen er stort sett ikke tilgjengelig, bortsett fra at noen forfattere rapporterer hovedresultatet ("primært endepunkt") for hhv. eldre og yngre deltakere. Vi har valgt å slå sammen disse resultatene selv om verken definisjonen av endepunktene eller inndelingen etter alder er gjort på samme måte i de forskjellige studiene.

Våre analyser tyder ikke på at alder hadde noen innvirkning på behandlingseffekten, dvs. den relative risikoreduksjonen var i praksis lik for de eldre og yngre deltakerne i studiene (se figurene 14 og 15). Pga. manglende informasjon kunne bare et par av studiene inkluderes i denne aldersinndelte analysen, men også fra to av studiene vi ikke inkluderte (CARDS (22) og MEGA (24)) ble det rapportert at alder ikke så ut til å innvirke på resultatet. I PROSPER-studien (19), hvor deltakerne var mellom 70 og 82 år, fant man en klar gevinst av statinbehandling. De relative risikoreduksjonene var omtrent av samme størrelsesorden som i de andre statinstudiene (se figurene 7, 8 og 9).

Metaanalyser, lipidsenkende legemidler

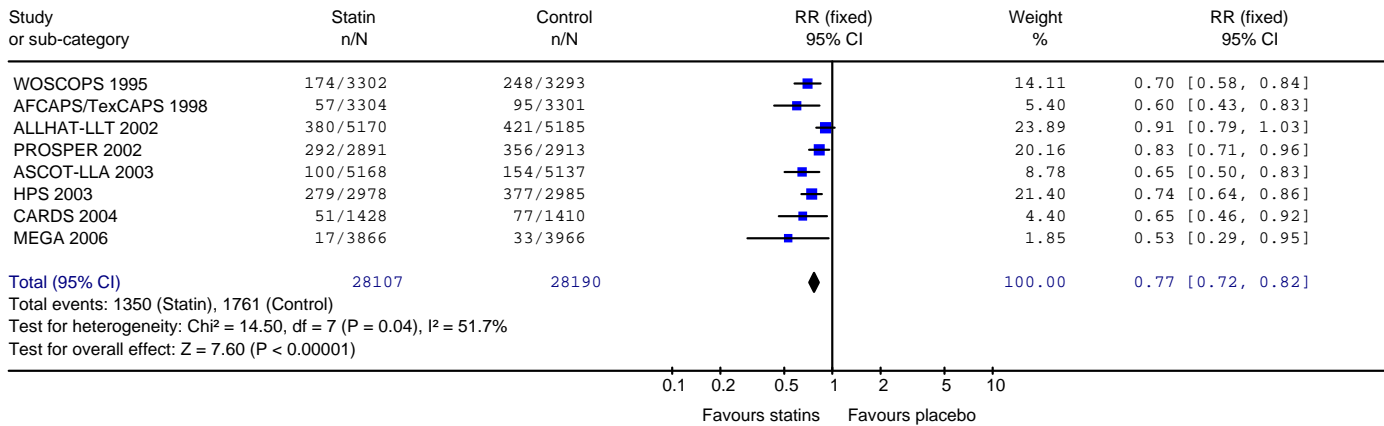
Figur 7. Statiner versus kontroll: Total dødelighet

Review: Cholesterol reducing drugs
Comparison: 01 Statins versus control
Outcome: 01 All-cause mortality



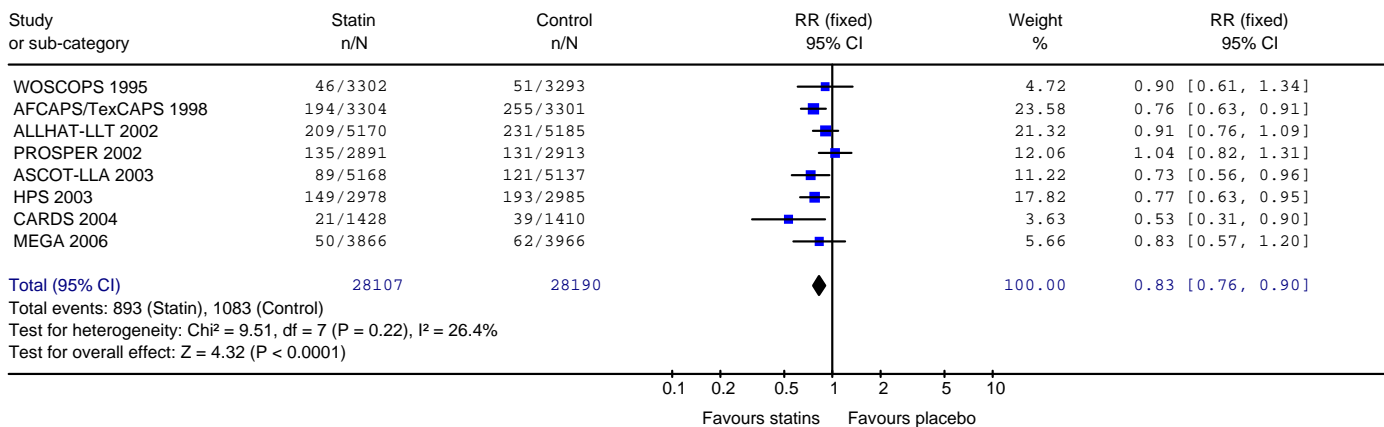
Figur 8. Statiner versus kontroll: Hjerteinfarkt

Review: Cholesterol reducing drugs
 Comparison: 01 Statins versus control
 Outcome: 02 Myocardial infarction



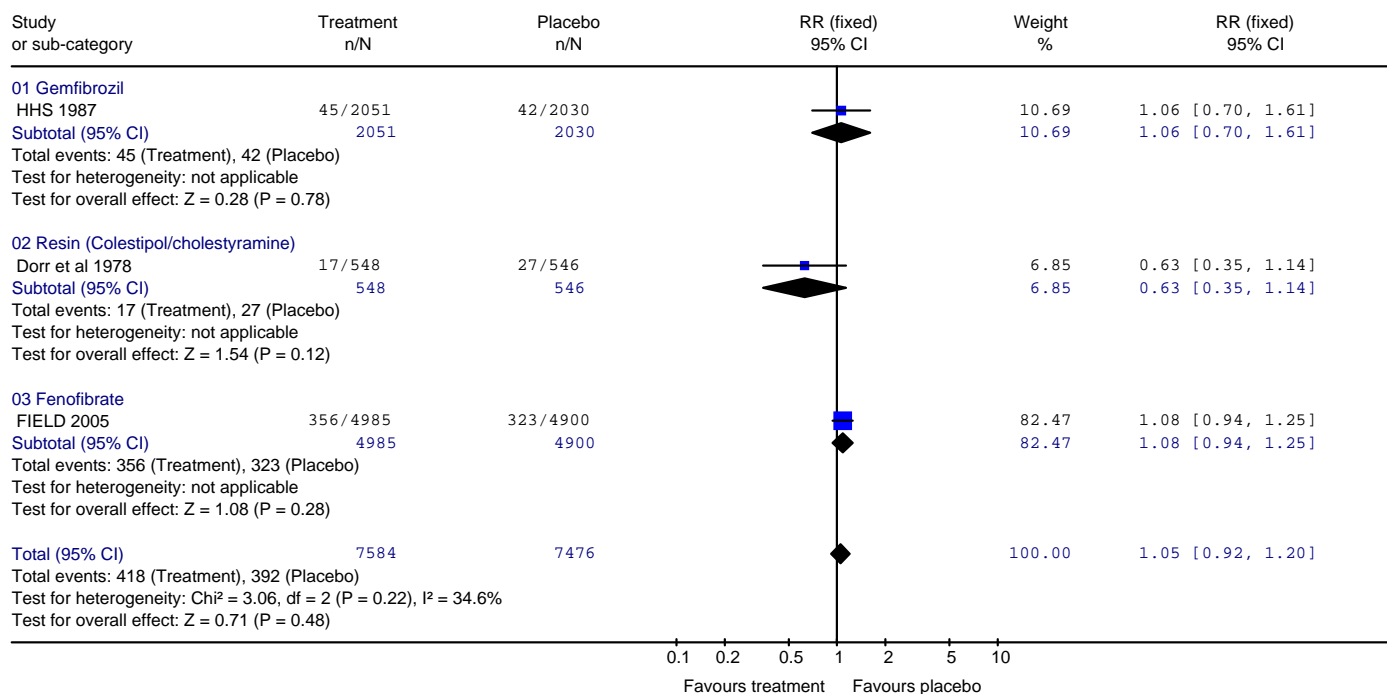
Figur 9. Statiner versus kontroll: Hjerneslag

Review: Cholesterol reducing drugs
 Comparison: 01 Statins versus control
 Outcome: 03 Stroke



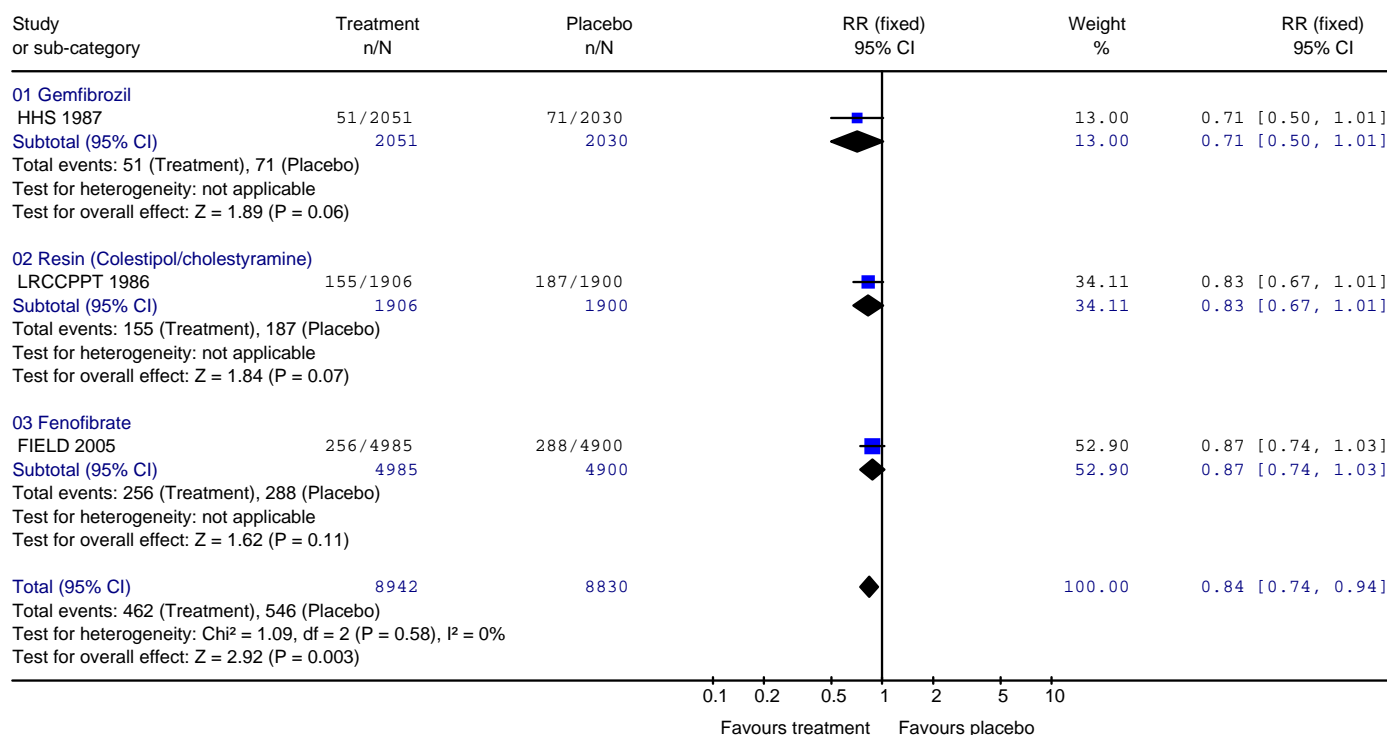
Figur 10. Ikke-statin versus placebo: Total dødelighet

Review: Cholesterol reducing drugs
 Comparison: 02 Non-statin lipid-lowering drugs vs. placebo
 Outcome: 01 All-cause mortality



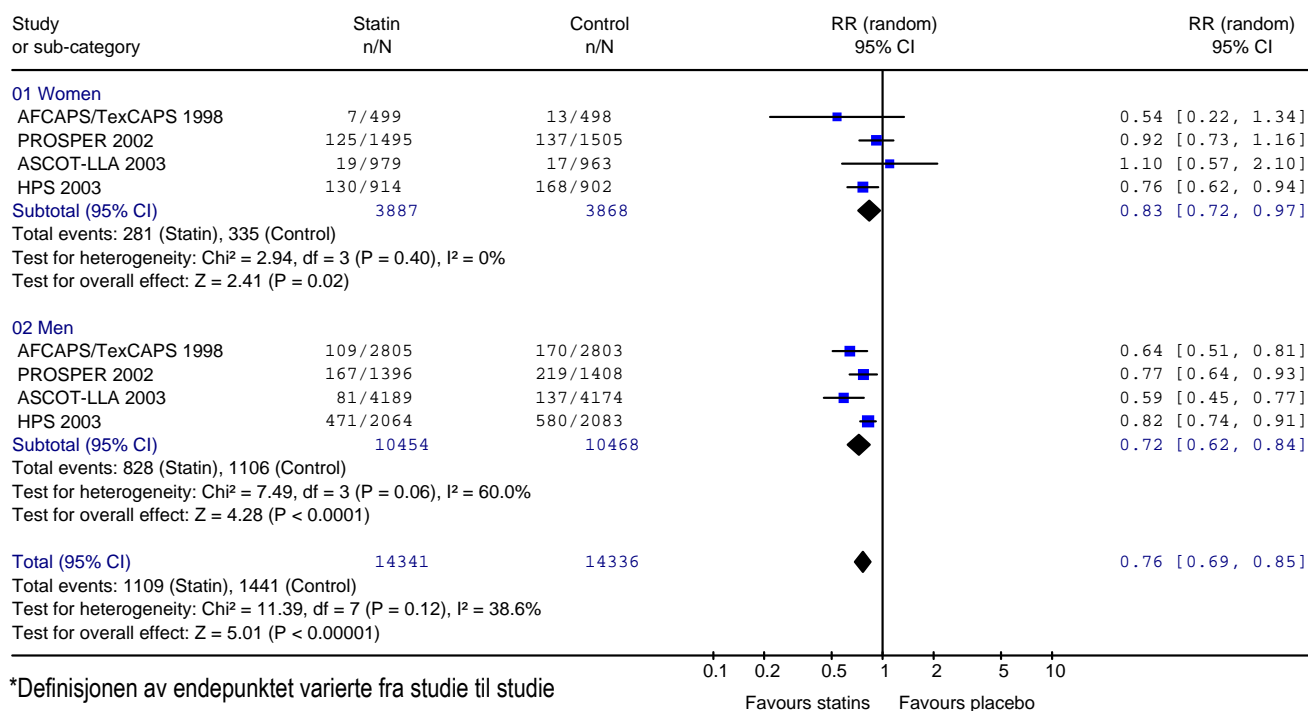
Figur 11. Ikke-statin versus placebo: Hjerteinfarkt

Review: Cholesterol reducing drugs
 Comparison: 02 Non-statin lipid-lowering drugs vs. placebo
 Outcome: 02 Myocardial infarction

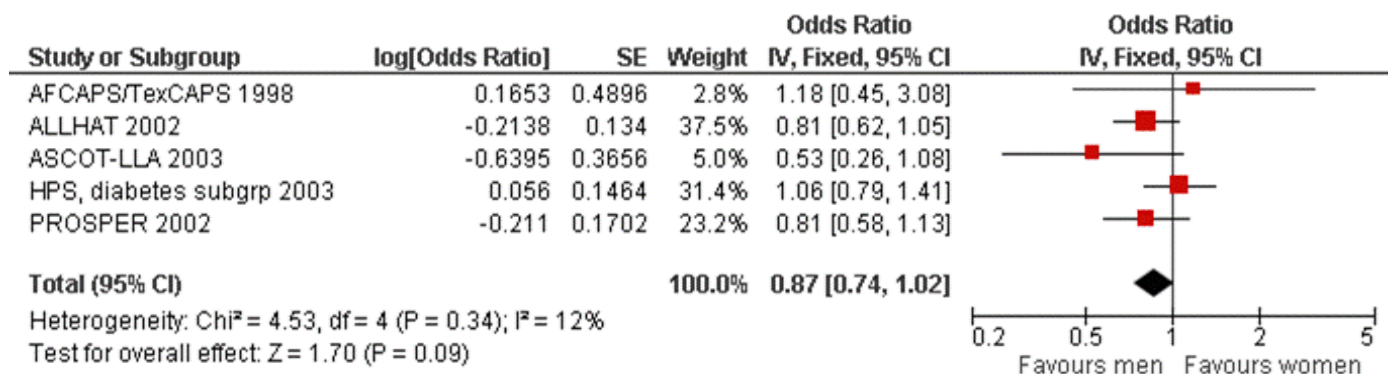


Figur 12. Statin versus placebo, rapporterte koronare endepunkt for hvert kjønn*

Review: Cholesterol reducing drugs
 Comparison: 01 Statins versus control
 Outcome: 07 Coronary outcomes, stratified by gender

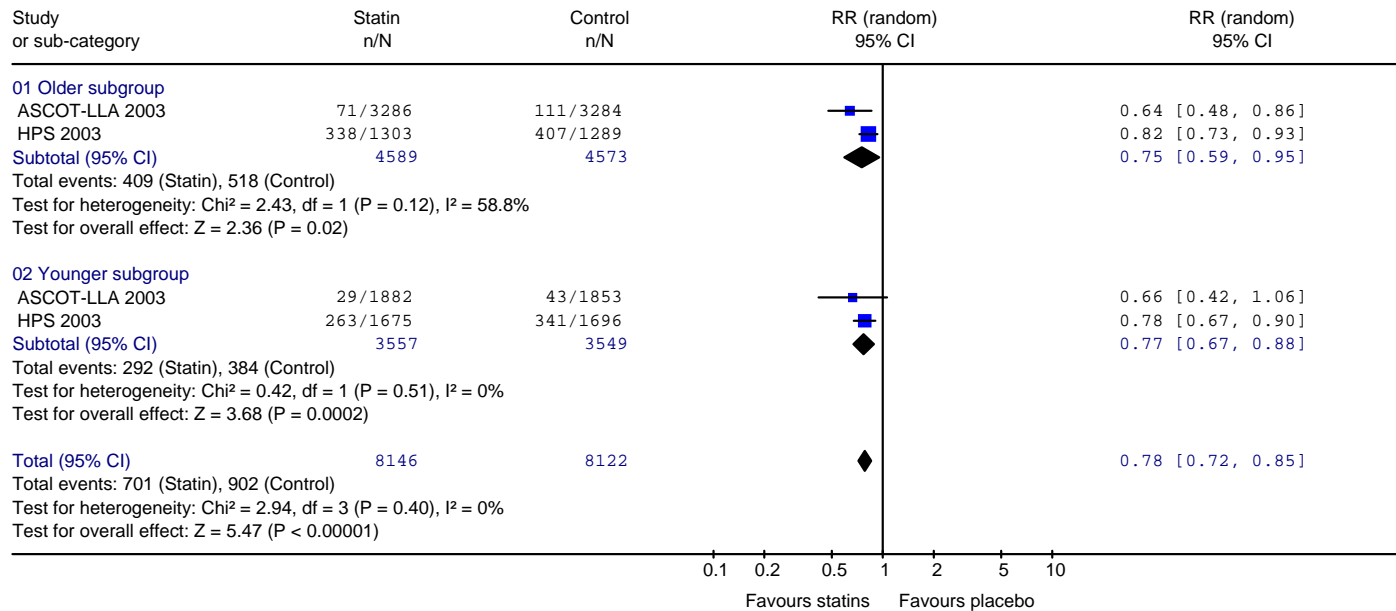


Figur 13. Statin versus placebo, rapporterte koronare endepunkt*: Forskjell i effekt mellom kjønnene

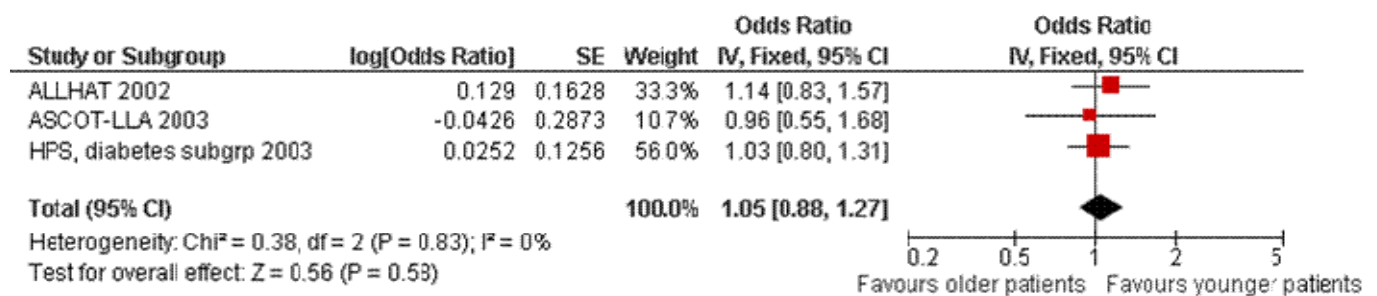


Figur 14. Statin versus placebo, rapporterte koronare endepunkt, stratifisert etter aldersgruppe

Review: Cholesterol reducing drugs
 Comparison: 01 Statins versus control
 Outcome: 08 Coronary outcomes, stratified by age-group



Figur 15. Statin versus placebo, rapporterte koronare endepunkt: Forskjell i effekt mellom yngre og eldre deltakere i studiene



BLODTRYKKSSENKENDE LEGEMIDLER

Vi har delt kapitlet om blodtrykkssenkende legemidler inn i tre deler. Første del omfatter studier hvor medikamenter er prøvet ut mot placebo, eventuelt ingen behandling. Dernest har vi tatt for oss studier hvor forskjellige medikamenter er prøvet ut mot hverandre. Til sist har vi sett spesielt på studier hvor deltakerne har vært personer med diabetes, og på resultater spesifikt for de av studiedeltakerne som var personer med diabetes ("subgruppe-analyser").

Blodtrykkssenkende legemidler: Medikament versus placebo (eller ingen behandling)

Vi inkluderte i alt 17 studier hvor personer ble randomisert til å få blodtrykkssenkende medisiner eller ei (tabell 7). De som ikke fikk medisiner mottok enten placebo eller ingen behandling (i tre av studiene). I flere av studiene ble det gitt tilleggsmedikasjon etter behov, både blant dem som fikk aktiv behandling og dem som ikke fikk det. Tre studier hvor medisiner ble sammenliknet med placebo (IPPPSH (33), SCOPE (44) og JIKEI (45)) valgte vi å ikke inkludere fordi man i disse forsøkene hadde som målsetting å senke blodtrykket like mye i begge gruppene, noe som medførte at et en stor andel av deltakerne i placebogruppa også fikk aktiv behandling (over 80 %). Disse studiene omtales nærmere i avsnittet om medikamentsammelikninger.

Tiazider eller tiazidliknende diuretikum var førstehåndsmedikamenter i de fleste studiene. Beta-blokker ble brukt som hovedmedikament i noen studier, kalsiumblokker i to, og angiotensinkonvertasehemmer (ACE-hemmer) og angiotensin-2-reseptorblokker (ARB) i hver sin studie. For detaljer om de enkelte studiene, se vedlegg 3.

Tabell 7. Kjønn, aldersgruppe, blodtrykksnivå og legemiddel som ble prøvet ut, for hver enkeltstudie.

Studie	Kjønn	Alder	Startblodtrykk (mmHg)	Medikament (startdose)
VA I 1967 (26)	M	37-69	DBT: 115 til 129	HCTZ (100 mg/dag) + reserpine (0,2 mg/dag) + hydralazine hydrochloride (150 mg/dag)
VA II 1970 (27)	M	30-73	DBT: 90 til 114	HCTZ (50 mg/dag) + reserpine (0,1 mg/dag) + hydralazine hydrochloride (25 mg/dag)
USPHSHCS 1977 (28)	M+K	< 55	DBT: 90 til 114	Klortiazid (500 mg/dag) + rauwolfia (100 mg/dag)
VA-NHLBI feasibility trial 1978 (29)	M+K	31-50	DBT: 85 til 105	Klortalidon (50 mg/dag)

Oslo hypertension study 1980 (30)	M	40-49	SBT: 150 til 179 og DBT: < 110	HCTZ (50 mg/dag)
EWPHE 1985 (32)	M+K	> 60	SBT: 160 til 239 og DBT: 90 til 119	HCTZ (25 mg/dag) + trimateren (50 mg/dag)
ANBP 1 1980 (31)	M+K	30-69	SBT (gj. snitt): 157,7 DBT (gj. snitt): 100,5	Klorotiazid (500 mg/dag)
Coope 1986 (34)	M+K	60-79	SBT: <280 eller DBT: <120	Atenolol (100 mg/dag) el bendrofluazid (5 mg/dag)
MRC 1 1985 (35, 36)	M+K	35-64	DBT: 90 til 109 og SBT: <200	Bendrofluazid (10 mg/dag) Propranolol (opptil 240 mg/dag)
MRC 2 1992 (38)	M+K	65-74	SBT: 160 til 209 og DBT: <115	HCTZ (25 mg/dag) + amilorid (2,5 mg/dag) Atenolol (50 mg/dag)
STOP 1 1991 (39)	M+K	70-84	SBT: 180 til 230 og DBT: >90 eller DBT: 105 til 120 uavhengig av SBT	Atenolol (50 mg/dag) el HCTZ (25 mg/dag) + amiloride (2.5 mg/dag) el metoprolol (100 mg/dag) el pindolol (5 mg/dag)
SHEP Pilot 1989 (37)	M+K	> 60	SBT: >160 og DBT: <90	Klortalidon (25 mg/dag)
SHEP 1991 (40)	M+K	> 60	SBT: 160 til 219 og DBT: <90	Klortalidon (12,5 mg/dag)
SYST-EUR 1997 (41)	M+K	> 60	SBT: 160 til 219 og DBT: <95	Nitrendipin (10 mg/dag)
Sun 1997 (42)	M+K	> 15	SBT: 160 og/eller DBT: > 95	Nitrendipin (10 mg/dag) (oppstartsdose: 10 mgx3, deretter senket til 10mgx1)
HYVET-PILOT 2003 (43)	M+K	> 80	SBT: 160 til 219 og DBT: 90 til 109	Lisinopril (2,5 mg/dag) Bendroflumetiazid (2,5 mg/dag)
HYVET 2008 (46)	M+K	≥ 80	SBT ≥ 160	Indapamid (1,5 mg/dag)

Resultatene fra metaanalysene presenteres nedenfor. Enkelte studier mangler i noen av metaanalysene fordi vi ikke har tilgang til alle relevante resultater fra alle studiene.

Sett under ett viser resultatene at blant deltakerne i behandlingsgruppene var det færre dødsfall uansett årsak (relativ risikoreduksjon 11 %, 95 % KI 5 % til 16 %) og færre tilfeller av hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 15 %, 95 % KI 6 % til 23 %). Dessuten viser resultatene fra disse studiene at blodtrykkssenkende behandling medførte lavere risiko for hjerneslag (relativ risikoreduksjon 40 %, 95 % KI 33 % til 46 %). Resultatene tyder også på at blodtrykksbehandling medførte redusert risiko for utvikling av hjertesvikt (relativ risikoreduksjon 48 %, 95 % KI 37 % til 57 %). Denne dokumentasjonen vurderte vi til å være av *høy* kvalitet (se vedlegg 5 for detaljer).

Vi presenterer her resultatene i form av *relativ* risikoreduksjon. Det kan være nyttig å også skjele til hvor mange enkelthendelser det faktisk er snakk om, på tvers av alle studiene:

- For total dødelighet tyder resultatene på at deltakerne som fikk aktiv behandling hadde ca. 10 % lavere risiko, relativt sett, mens den absolutte forskjellen var mellom et halvt og et helt prosentpoeng (6,1 % av deltakerne i behandlingsgruppene døde, mot 6,8 % i kontrollgruppene) i løpet av studieperioden (ca. 4-5 år).
- For hjerteinfarkt tyder resultatene på at deltakerne som fikk aktiv behandling hadde ca. 15 % lavere risiko, relativt sett, mens den absolutte forskjellen var mellom et halvt og et helt prosentpoeng (3,1 % av deltakerne i behandlingsgruppene fikk hjerteinfarkt, mot 3,7 % i kontrollgruppene) i løpet av studieperioden (ca. 4-5 år).
- For hjerneslag tyder resultatene på at deltakerne som fikk aktiv behandling hadde ca. 40 % lavere risiko, relativt sett, mens den absolutte forskjellen var mellom ett og to prosentpoeng (2,1 % av deltakerne i behandlingsgruppene fikk hjerneslag, mot 3,5 % i kontrollgruppene) i løpet av studieperioden (ca. 4-5 år).

Det var til dels store forskjeller mellom studiene når det gjaldt hvor utsatt deltakerne var for å bli rammet av hjerte- og karsykdom, i utgangspunktet. I og med at behandlingseffektene var svært konsistente på tvers av studiene, synes det rimelig å anta at en kan forvente omtrent samme behandlingseffekt (relativ risikoreduksjon) uavhengig av utgangsrisiko for å bli syk (absolutt risiko). Denne antakelsen styrkes av at det ikke er noen tydelig sammenheng mellom utgangsrisiko og oppnådd relativ risikoreduksjon blant blodtrykksstudiene (se tabell 8, hvor hjerneslag er valgt som eksempel).

Tabell 8. Estimert utgangsrisiko og oppnådd relativ risiko for hjerneslag i placebokontrollerte blodtryksstudier.

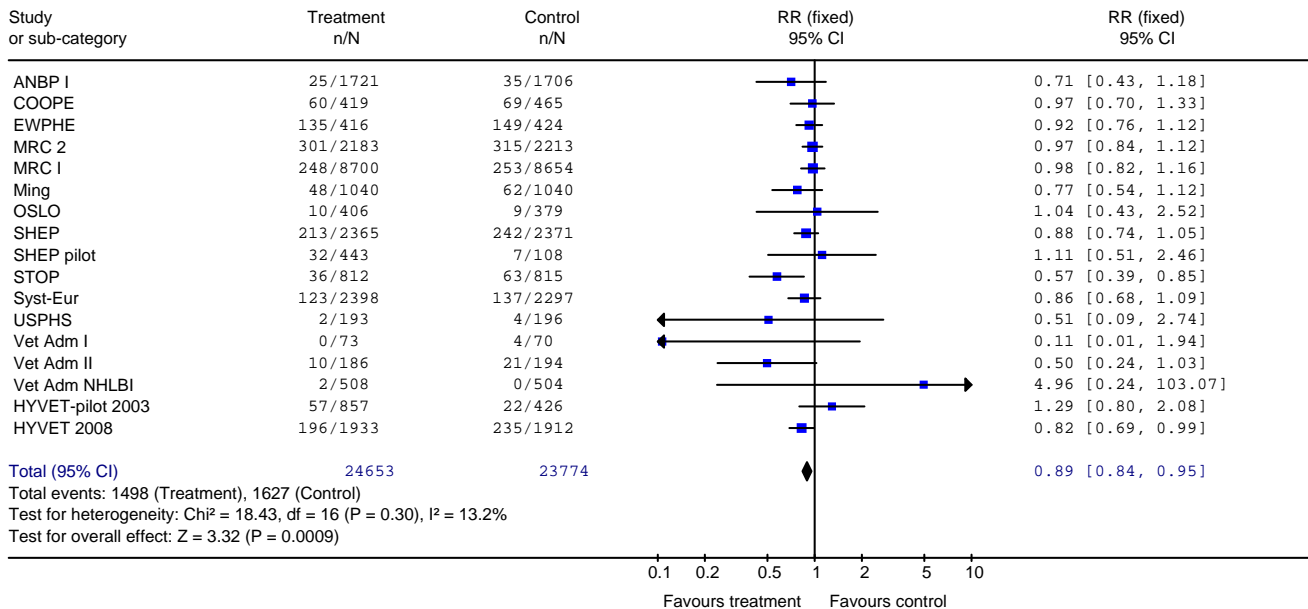
Studie	Estimert 5-års absolutt risiko for hjerneslag*	Relativ risiko (effekt mål, hjerneslag)
VA-NHLBI feasibility trial 1978 (29)	0,00 %	-
Oslo hypertension study 1980 (30)	1,20 %	0,08
MRC 1 1985 (35, 36)	1,29 %	0,55
ANBP 1 1980 (31)	1,61 %	0,59
USPHSHCS 1977 (28)	2,19 %	0,17
SYST-EUR 1997 (41)	4,19 %	0,58
MRC 2 1992 (38)	5,22 %	0,76
SHEP 1991 (40)	7,64 %	0,65
EWPHE 1985 (32)	7,90 %	0,69
Sun 1997 (42)	8,05 %	0,47
HYVET 2008 (46)	8,59 %	0,73
Coope 1986 (34)	9,53 %	0,57
SHEP Pilot 1989 (37)	9,92 %	0,45
VA I 1967 (26)	14,29 %	0,32
VA II 1970 (27)	15,62 %	0,26
STOP 1 1991 (39)	16,26 %	0,55
HYVET-PILOT 2003 (43)	19,21 %	0,5

*Basert på hyppigheten av hendelser i kontrollgruppa, ekstrapolert til 5 års oppfølging

Metaanalyser, alle medikamenter versus placebo

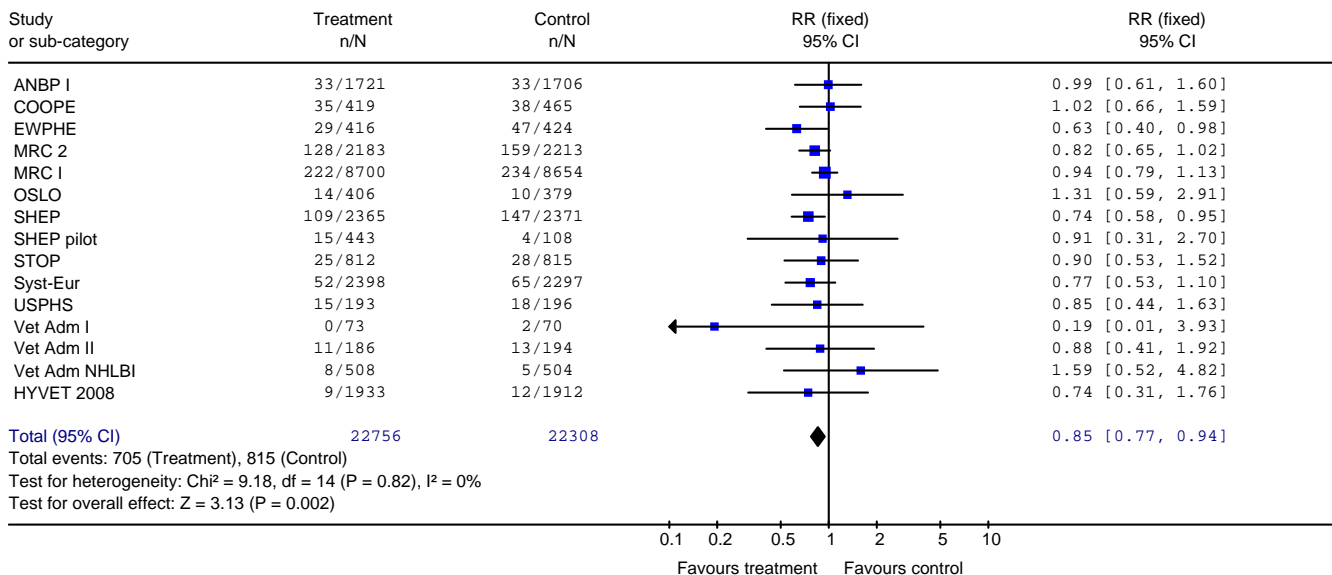
Figur 16. Blodtrykssenkende legemiddel versus placebo: Total dødelighet

Review: Antihypertensive drug vs control
 Comparison: 01 Drug vs placebo
 Outcome: 01 All cause mortality



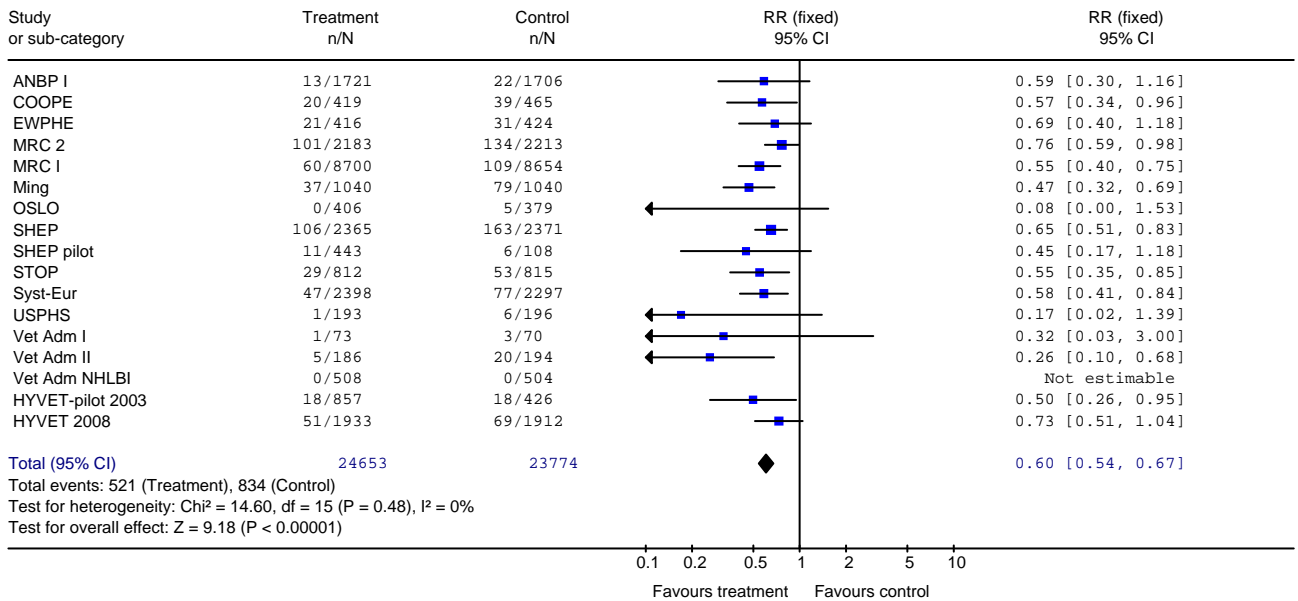
Figur 17. Blodtrykssenkende legemiddel versus placebo: Hjerteinfarkt

Review: Antihypertensive drug vs control
 Comparison: 01 Drug vs placebo
 Outcome: 02 Myocardial infarction



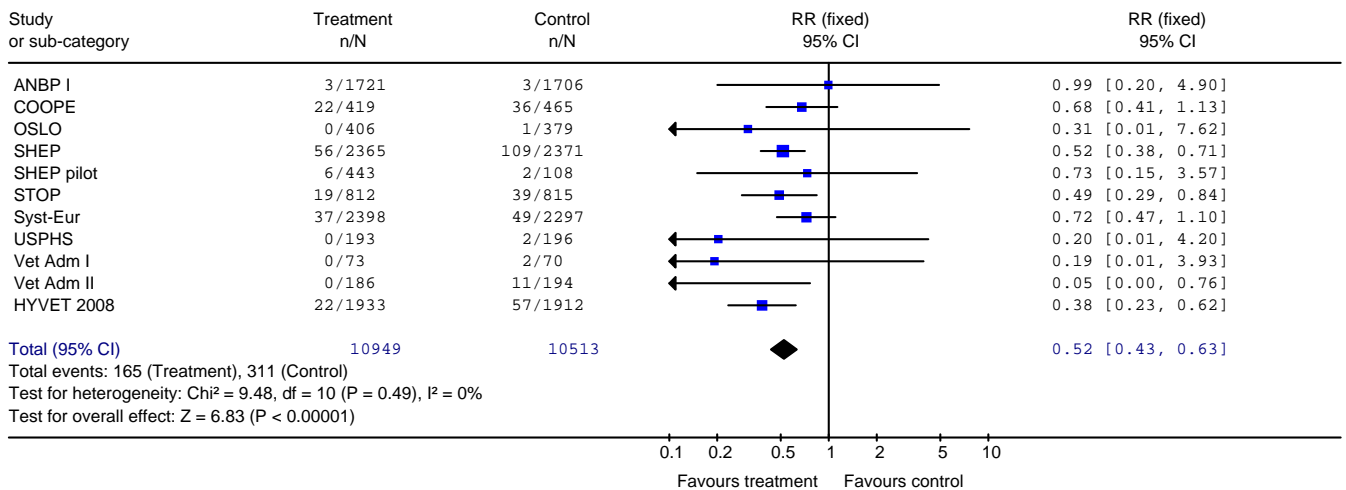
Figur 18. Blodtrykkssenkende legemiddel versus placebo: Hjerneslag

Review: Antihypertensive drug vs control
 Comparison: 01 Drug vs placebo
 Outcome: 03 Stroke



Figur 19. Blodtrykkssenkende legemiddel versus placebo: Hjertesvikt

Review: Antihypertensive drug vs control
 Comparison: 01 Drug vs placebo
 Outcome: 05 Heart failure



Blodtrykssenkende legemidler: Medikament versus medikament.

Vi inkluderte i alt 16 studier hvor to eller flere legemidler ble sammenliknet (se tabell 9, og vedlegg 3 for ytterligere detaljer). Vi har gruppert dem på følgende måte:

- Diuretikum versus kalsiumblokker (CCB)
- Diuretikum versus beta-blokker
- Diuretikum versus ACE-hemmer (ACE)
- Diuretikum og/eller beta-blokker versus ACE
- Diuretikum og/eller beta-blokker versus CCB
- Beta-blokker (+ diuretikum ved behov) versus CCB (+ ACE ved behov)
- Beta-blokker versus ARB
- CCB versus ACE
- CCB versus ARB
- Diuretikum versus alfa-blokker

Med ett unntak omfattet alle studiene både kvinner og menn. I tråd med inklusjonskriteriene våre hadde under halvparten av deltakerne i studiene gjennomgått hjerteinfarkt eller hadde annen etablert hjerte- og karsykdom, og i ni av studiene lå denne andelen under 10 %. I ALLHAT-studien var nesten en tredel av deltakerne afroamerikanere.

Tabell 9. Samlet oversikt over studiene hvor forskjellige typer blodtrykssenkende legemidler er sammenliknet.

Studie	Medikamentsammenlikning (startdoser)	Alder på deltakerne
HAPPHY 1987 (47)	Bendroflumetiazid (5 mg/dag) el HCTZ (50 mg/dag) vs. Atenolol (100 mg/dag) el metoprolol 200 mg/dag)	40-64
MRC 1 1985 (35, 36)	Bendrofluazid (10 mg/dag) vs. Propranolol (opptil 240 mg/dag)	35-64
MRC 2 1992 (38)	HCTZ+amilorid (25 + 2,5 mg/dag) vs. Atenolol (50 mg/dag)	65-74
CAPPP 1999 (48)	Kaptopril (50 mg/dag) vs. Atenolol (50-100 mg/dag) el metoprolol (50-100 mg/dag) el HCTZ (25 mg/dag) el bendroflumetiazid (2,5 mg/dag)	25-66
ALLHAT 2000, 2002 (50, 51)	Doxazosin (2 mg/dag) vs. Klortalidon (12,5 mg/dag) vs. Amlodipine (2,5 mg/dag) vs. Lisinopril (10 mg/dag)	> 55
NORDIL 2000 (52)	Diltiazem (180-360 mg/dag) vs. Tiazid (ikke spesifisert) el beta-blokker (Ikke spesifisert)	50-74
INSIGHT 2000 (53)	Nifedipin (30 mg/dag) vs. HCTZ (25 mg/dag) + amilorid (2,5 mg/dag)	55-80

CONVINCE 2003 (54)	Verapamil (180 mg/dag) vs. Atenolol (50 mg/dag) el HCTZ (12,5 mg/dag)	> 55
LIFE 2002 (55)	Losartan (50 mg/dag) vs. Atenolol (50 mg/dag)	55-80
ANBP 2 2003 (56)	ACE-hemmer, ikke spesifisert (valgfri dosering) vs. Tiaziddiuretikum, ikke spesifisert (valgfri dosering)	65-84
SHELL 2003 (57)	Klortalidon (12,5 mg/dag) vs. Lakidipin (4 mg/dag)	> 60
HYVET-PILOT 2003 (43)	Benflumetiazid (2,5 mg/dag) Lisinopril (2,5 mg/dag)	> 80
STOP-2 2004 (49)	Atenolol (50 mg/dag) el metoprolol (100 mg/dag) el pindolol (5 mg/dag) el HCTZ (25 mg/dag) + amilorid (2,5mg/dag) vs. Enalapril (10 mg/dag) el lisinopril (10 mg/dag) vs. Felodipin (2,5 mg/dag) el isradipin (2,5 mg/dag)	70-84
VALUE 2004 (58)	Valsartan (80 mg/dag) vs. Amlodipin (5 mg/dag)	> 50
ASCOT-BPLA 2005 (59)	Amlodipin (5 mg/dag) vs. Atenolol (50 mg/dag)	40-79
CASE-J 2008 (60)	Kandesartan (4 mg/dag) Amlodipin (2,5 mg/dag)	64 (gj.snitt)

For hver av medikamentsammenlikningene vi studerte fant vi opptil tre studier som var aktuelle, og for mange av sammenlikningene baserte vi oss på resultatene fra bare én studie.

Alle resultatene er oppsummert i tabell 10, og presenteres i mer detaljert form i vedlegg 6. Her følger noen av de viktigste funnene:

- for de fleste sammenlikningene fant vi ikke sikre forskjeller mellom legemidlene (dvs. at de observerte forskjellene ikke var statistisk signifikante [$p > 0,05$]),
- det ene medikamentet kom i noen tilfeller bedre ut med tanke på ett utfallsmål (f. eks hjertesvikt), mens det andre kom best ut for et annet (f. eks diabetes), og
- for flere av sammenlikningene ble dokumentasjonsgrunnlaget vurdert til å være av lav kvalitet (se vedlegg 5 for mer detaljert beskrivelse av graderingen av den samlede dokumentasjonen).

Vi fant ingen statistisk signifikante effektforskjeller for følgende sammenlikninger:

- diuretikum versus beta-blokker (kvalitet på dokumentasjon: *svært lav* for alle utfallsmål – se vedlegg 5 for detaljer)
- ACE-hemmer versus diuretikum og/eller beta-blokker (kvalitet på dokumentasjon: fra *svært lav* til *middels*, avhengig av utfallsmål – se vedlegg 5 for detaljer)
- CCB versus diuretikum og/eller beta-blokker (kvalitet på dokumentasjon: fra *svært lav* til *middels*, avhengig av utfallsmål – se vedlegg 5 for detaljer)

ACE-hemmer gav lavere risiko for hjertesvikt enn CCB (15 % relativ risikoreduksjon,

95 % KI 6 % til 22 %). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* (se vedlegg 5 for detaljer).

Diuretikum gav både lavere risiko for angina enn alfa-blokker (11 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI, 3 % til 19 %), og lavere risiko for hjertesvikt (49 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 42 % til 55 %). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* for begge utfallsmålene (se vedlegg 5 for detaljer).

Diuretikum gav lavere risiko for hjertesvikt enn CCB (relativ risikoreduksjon 27 %, 95 % KI 20 % til 34 %), men til gjengjeld gav CCB lavere risiko for diabetes enn diuretikum (relativ risikoreduksjon 21 %, 95 % KI 12 % til 40 %). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* for begge utfallsmålene (se vedlegg 5 for detaljer).

Diuretikum gav både lavere risiko for hjerneslag enn ACE-hemmer (relativ risikoreduksjon 12 %, 95 % KI 2 % til 20 %), og lavere risiko for angina (relativ risikoreduksjon 9 %, 95 % KI 2 % til 15 %). Til gjengjeld gav ACE-hemmer lavere risiko for diabetes enn diuretikum (relativ risikoreduksjon 35 %, 95 % KI 25 % til 44 %). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* for alle tre utfallsmålene (se vedlegg 5 for detaljer).

ARB kom bedre ut enn beta-blokker når det gjaldt hjerneslag (relativ risikoreduksjon 25 %, 95 % KI 12 % til 37 %), og diabetesutvikling (relativ risikoreduksjon 26 %, 95 % KI 12 % til 38 %). Kvalitet på dokumentasjonen: *lav* for hjerneslag og *middels* for diabetesutvikling (se vedlegg 5 for detaljer).

CCB gav ("grensesignifikant") lavere risiko enn ARB for hjerneslag (relativ risikoreduksjon 14 %, 95 % KI 0 % til 25 %), men til gjengjeld gav ARB lavere risiko for diabetes enn CCB (relativ risikoreduksjon 25 %, 95 % KI 6 % til 40 %). Kvaliteten på dokumentasjonen var *lav* for begge utfallsmålene (se vedlegg 5 for detaljer).

CCB (+ACE-hemmer ved behov) kom bedre ut enn beta-blokker (+diuretikum ved behov) både i form av lavere total dødelighet (relativ risikoreduksjon 10 %, 95 % KI 1 % til 18 %), lavere risiko for hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 12 %, 95 % KI 3 % til 20 %), lavere risiko for hjerneslag (relativ risikoreduksjon 23 %, 95 % KI 11 % til 33 %), og lavere risiko for å utvikle diabetes (relativ risikoreduksjon 31 %, 95 % KI 23 % til 38 %). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* for alle utfallsmålene (se vedlegg 5 for detaljer).

Tabell 10. Oversikt over hovedresultatene når studiene for medikamentsammenlikninger er slått sammen i metaanalyser.

Sammenlikninger	Antall studier	Antall deltakere	Effekt mål*	Effektstørrelse
Diuretikum vs. beta-blokker				
Mortalitet (total)	3	17452	RR (random), 95% KI	0,97 [0,80 til 1,18]

Hjerteinfarkt	3	17452	RR (random), 95% KI	0,88 [0,62 til 1,24]
Hjerneslag	3	17452	RR (random), 95% KI	0,79 [0,45 til 1,37]
Angina	0	0	RR (random), 95% KI	-
Hjertesvikt	1	6569	RR (random), 95% KI	0,69 [0,40 til 1,19]
Diabetes (nyoppstått)	1	6569	RR (random), 95% KI	0,88 [0,65 til 1,19]
ACE-hemmer vs. diuretikum og/eller beta-blokker				
Mortalitet (total)	2	15403	RR (random), 95% KI	1,03 [0,93 til 1,15]
Hjerteinfarkt	2	15403	RR (random), 95% KI	0,97 [0,84 til 1,12]
Hjerneslag	2	15403	RR (random), 95% KI	1,07 [0,77 til 1,49]
Angina	1	10985	RR (random), 95% KI	1,03 [0,87 til 1,22]
Hjertesvikt	2	15403	RR (random), 95% KI	0,95 [0,72 til 1,27]
Diabetes (nyoppstått)	2	15403	RR (random), 95% KI	0,90 [0,71 til 1,02]
CCB vs. diuretikum og/eller beta-blokker				
Mortalitet (total)	3	31766	RR (random), 95% KI	1,02 [0,94 til 1,12]
Hjerteinfarkt	3	31766	RR (random), 95% KI	1,03 [0,83 til 1,28]
Hjerneslag	3	31766	RR (random), 95% KI	0,93 [0,77 til 1,11]
Angina	1	16476	RR (random), 95% KI	1,08 [0,89 til 1,31]
Hjertesvikt	3	31766	RR (random), 95% KI	1,14 [0,99 til 1,32]
Diabetes (nyoppstått)	2	15290	RR (random), 95% KI	0,90 [0,78 til 1,05]
ACE-hemmer vs. CCB				
Mortalitet (total)	2	22503	RR (random), 95% KI	1,05 [0,98 til 1,11]
Hjerteinfarkt	2	22503	RR (random), 95% KI	0,97 [0,84 til 1,13]
Hjerneslag	2	22503	RR (random), 95% KI	1,13 [0,97 til 1,32]
Angina	1	18102	RR (random), 95% KI	1,07 [0,99 til 1,17]
Hjertesvikt	2	22503	RR (random), 95% KI	0,85 [0,78 til 0,94]
Diabetes (nyoppstått)	2	22503	RR (random), 95% KI	0,86 [0,73 til 1,01]
Diuretikum vs. alfa-blokker				
Mortalitet (total)	1	24335	RR (random), 95% KI	0,98 [0,88 til 1,09]
Hjerteinfarkt	1	24335	RR (random), 95% KI	0,99 [0,87 til 1,12]
Hjerneslag	1	24335	RR (random), 95% KI	0,85 [0,73 til 1,00]
Angina	1	24335	RR (random), 95% KI	0,89 [0,81 til 0,97]
Hjertesvikt	1	24335	RR (random), 95% KI	0,51 [0,45 til 0,58]
Diuretikum vs. CCB				
Mortalitet (total)	3	32506	RR (random), 95% KI	0,99 [0,88 til 1,11]
Hjerteinfarkt	3	32506	RR (random), 95% KI	0,99 [0,93 til 1,05]
Hjerneslag	3	32506	RR (random), 95% KI	1,06 [0,95 til 1,19]

Angina	2	30624	RR (random), 95% KI	1,10 [0,81 til 1,49]
Hjertesvikt	3	32506	RR (random), 95% KI	0,73 [0,66 til 0,80]
Diabetes (nyoppstått)	2	30624	RR (random), 95% KI	1,27 [1,13 til 1,42]
Diuretikum vs. ACE-hemmer				
Mortalitet (total)	3	31249	RR (random), 95% KI	1,00 [0,95 til 1,07]
Hjerteinfarkt	2	30392	RR (random), 95% KI	1,01 [0,88 til 1,17]
Hjerneslag	3	31249	RR (random), 95% KI	0,88 [0,80 til 0,98]
Angina	1	24309	RR (random), 95% KI	0,91 [0,85 til 0,98]
Hjertesvikt	2	30392	RR (random), 95% KI	0,94 [0,71 til 1,24]
Diabetes (nyoppstått)	1	24309	RR (random), 95% KI	1,55 [1,34 til 1,80]
ARB vs. beta-blokker				
Mortalitet (total)	1	9193	RR (random), 95% KI	0,89 [0,78 til 1,01]
Hjerteinfarkt	1	9193	RR (random), 95% KI	1,05 [0,86 til 1,28]
Hjerneslag	1	9193	RR (random), 95% KI	0,75 [0,63 til 0,88]
Angina	1	9193	RR (random), 95% KI	1,13 [0,90 til 1,41]
Hjertesvikt	1	9193	RR (random), 95% KI	0,95 [0,76 til 1,18]
Diabetes (nyoppstått)	1	9193	RR (random), 95% KI	0,75 [0,64 til 0,89]
ARB vs. CCB				
Mortalitet (total)	2	19948	RR (random), 95% KI	0,99 [0,86 til 1,14]
Hjerteinfarkt	2	19948	RR (random), 95% KI	1,09 [0,84 til 1,42]
Hjerneslag	2	19948	RR (random), 95% KI	1,16 [1,00 til 1,34]
Angina	1	4703	RR (random), 95% KI	0,57 [0,24 til 1,36]
Hjertesvikt	2	19948	RR (random), 95% KI	0,90 [0,76 til 1,07]
Diabetes (nyoppstått)	2	19948	RR (random), 95% KI	0,75 [0,60 til 0,94]
CCB (+ACE) vs. beta-blokker (+ diuretikum)				
Mortalitet (total)	1	19257	RR (random), 95% KI	0,90 [0,82 til 0,99]
Hjerteinfarkt	1	19257	RR (random), 95% KI	0,88 [0,80 til 0,97]
Hjerneslag	1	19257	RR (random), 95% KI	0,77 [0,67 til 0,89]
Angina	1	19257	RR (random), 95% KI	0,88 [0,75 til 1,04]
Hjertesvikt	1	19257	RR (random), 95% KI	0,84 [0,67 til 1,06]
Diabetes (nyoppstått)	1	19257	RR (random), 95% KI	0,71 [0,64 til 0,79]

*RR: Relativ risiko

I og med at en betydelig andel av deltakerne i ALLHAT-studien var afroamerikanere og fordi det har vært hevdet at at virkningen av de forskjellige legemidlene kan variere med etnisitet, gjorde vi egne metaanalyser der afroamerikanerne fra ALLHAT ikke inngikk. Konklusjonene ble i all hovedsak de samme som i vår opprinnelig analyse, med ett viktig unntak: Vi fant liten eller ingen forskjell i

hjerneslagrisiko for sammenlikningen diuretikum vs. ACE-hemmer når afro-amerikanerne i ALLHAT-studien ikke inngikk i analysen (relativ risikoreduksjon 2 %, 95 % KI 14 % risikoreduksjon til 12 % risiko*økning*). I hovedanalysen (tabell 10) som inkluderte afroamerikanerne var det en statistisk signifikant lavere hyppighet av hjerneslag blant dem som fikk diuretika.

Tre studier som ikke inngår i våre analyser er verdt å nevne spesielt: IPPPSH (33), SCOPE (44) og JIKEI (45). I IPPPSH (33) og SCOPE (44) ble deltakerne randomisert til placebo eller aktiv behandling (henholdsvis beta-blokker og ARB), men i begge studiene fikk et stort flertall blant deltakerne i placebogruppene tilleggsmedisasjon med et diuretikum. Oppnådd blodtrykkssenkning var omtrent lik i begge grupper, i begge studiene. Derfor blir disse studiene av mange ikke regnet som sammenlikning av placebo versus aktiv behandling, men heller sett på som sammenlikninger mellom diuretikum versus hhv. beta-blokker og ARB. Det var liten eller ingen forskjell i hvordan det gikk med pasientene i de forskjellige gruppene, bortsett fra for hyppigheten av hjerneslag i SCOPE-studien (44), hvor den relative risikoen var grensesignifikant lavere i ARB-gruppa (relativ risikoreduksjon 23 %, 95 % KI -1 % til 41%). I JIKEI-studien (45) ble personer med forhøyet risiko for hjerte- og karsykdom randomisert til ARB eller ingen behandling. De fleste deltakerne hadde hypertensjon og brukte andre blodtrykksmedikamenter i tillegg til studiemedisasjonen, og som i de to andre studiene var oppnådd blodtrykkssenkning praktisk talt lik i begge grupper. Det var også liten eller ingen forskjell i total dødelighet eller hyppighet av hjerteinfarkt, men blant dem som fikk ARB var det klart færre som fikk hjerneslag (42 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 5 % til 64 %), angina (64 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 40 % til 79 %) og hjertesvikt (47 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 8 % til 70 %). Vi mener det er vanskelig å fortolke disse resultatene og har valgt å ikke legge vekt på dem her.

Bruk av blodtrykkssenkende legemidler blant personer med diabetes

Medikament versus placebo

Vi fant ingen studier hvor personer med diabetes og hypertensjon var randomisert til å motta blodtrykkssenkende behandling eller ei. En betydelig andel av deltakerne i de placebokontrollerte forsøkene med hypertonikere omfattet også mange personer med diabetes, og for to av disse studiene fant vi resultatene rapportert separat for denne gruppa (subgruppeanalyse): SHEP (61) og Syst-Eur (62).

Resultatene for diabetikerne overlappet i så stor grad med hovedresultatene fra disse studiene, at det synes rimelig å anta at effekten av blodtrykkssenkende behandling er noenlunde lik for personer med og uten diabetes (se figurene 20-23). Dette gjelder, vel å merke, når det er snakk om effekt i form av relativ risikoreduksjon. Ser vi nærmere på de reelle tallene oppdager vi at effekten uttrykt som absolutt risikoreduksjon var betydelig større for diabetikerne enn i den generelle studiepopulasjonen. For eksempel, var det 5,1 % i placebogruppene og 3,2 % i medikamentgruppene

som fikk hjerneslag når vi ser på alle som deltok i disse to studiene (absolutt risikoreduksjon 1,9 %). For personer med diabetes var de tilsvarende andelene 9,1 % og 5,5 % (absolutt risikoreduksjon 3,6 %). Dette illustrerer at det er viktig å vurdere den absolutte risikoreduksjonen, ikke bare den relative.

Fig 20. Hovedresultater og resultater for diabetes-subgruppene i SHEP (40, 61) og Syst-Eur (41, 62): Total dødelighet

Review: Antihypertensives for diabetics, drug vs placebo
 Comparison: 01 Drug vs placebo (main results vs diabetes subgroups)
 Outcome: 01 All cause mortality

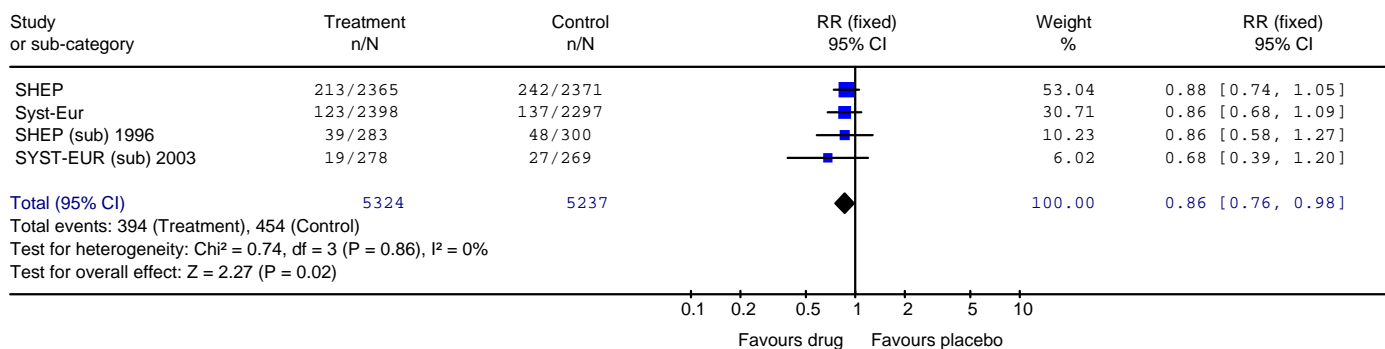


Fig 21. Hovedresultater og resultater for diabetes-subgruppene i SHEP (40, 61) og Syst-Eur (41, 62): Hjerteinfarkt

Review: Antihypertensives for diabetics, drug vs placebo
 Comparison: 01 Drug vs placebo (main results vs diabetes subgroups)
 Outcome: 02 Myocardial infarction

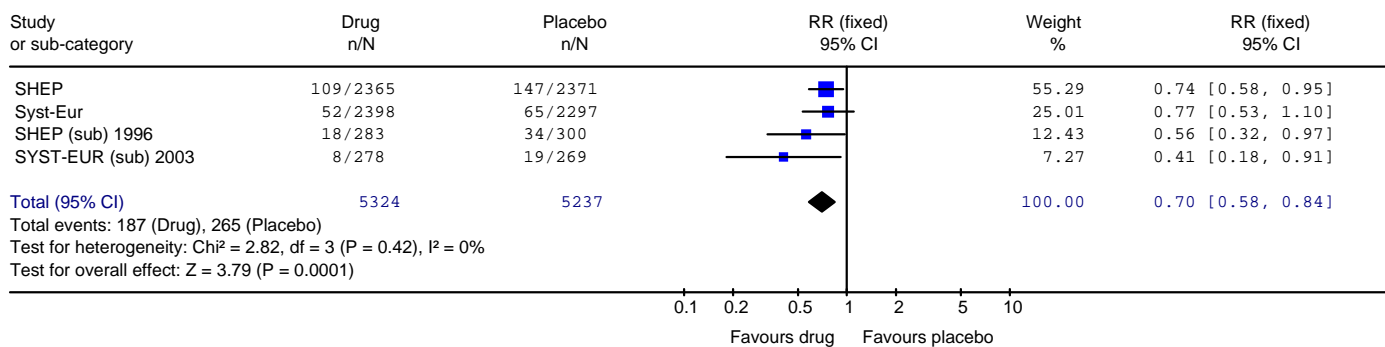


Fig 22. Hovedresultater og resultater for diabetes-subgruppene i SHEP (40, 61) og Syst-Eur (41, 62): Hjerneslag

Review: Antihypertensives for diabetics, drug vs placebo
 Comparison: 01 Drug vs placebo (main results vs diabetes subgroups)
 Outcome: 03 Stroke

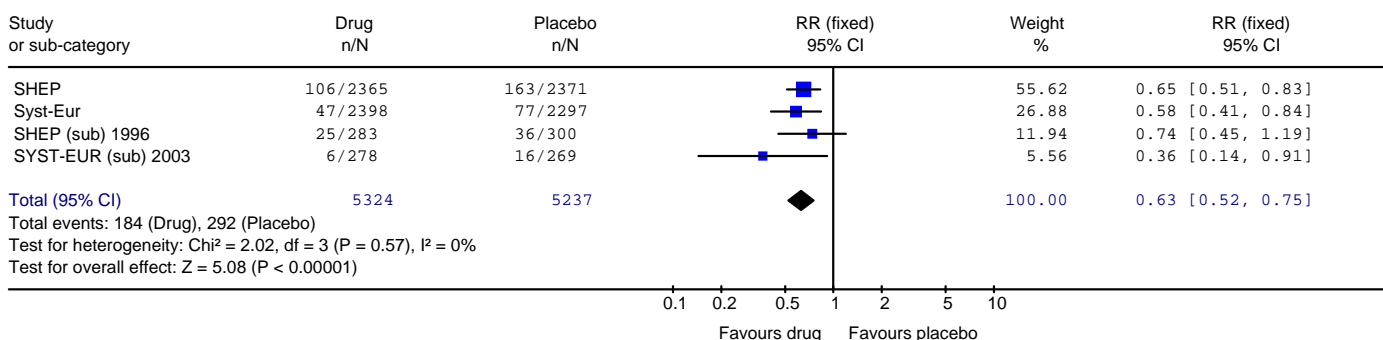
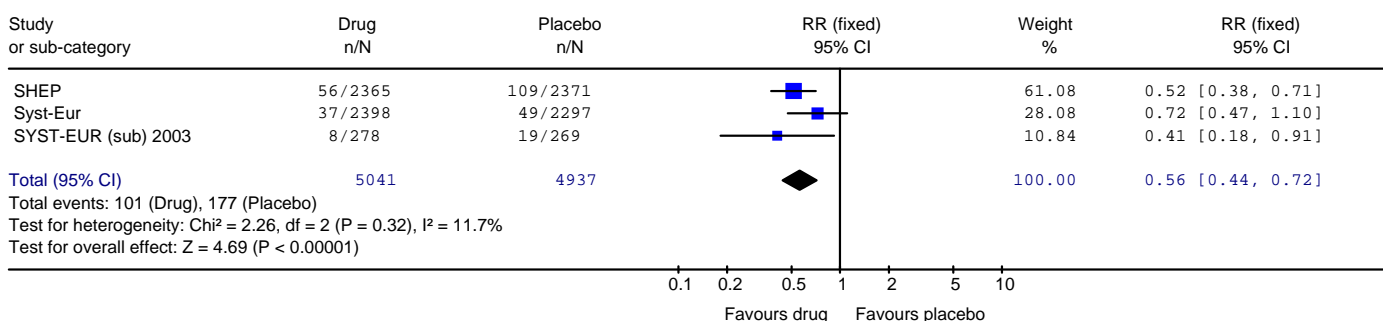


Fig 23. Hovedresultater og resultater for diabetes-subgruppene i SHEP (40, 61) og Syst-Eur (41, 62): Hjertesvikt

Review: Antihypertensives for diabetics, drug vs placebo
 Comparison: 01 Drug vs placebo (main results vs diabetes subgroups)
 Outcome: 04 Heart failure



Vi identifiserte også fire studier der kun personer med diabetes var inkludert, og hvor deltakerne ble randomisert til å motta et blodtrykkssenkende medikament eller placebo (IDNT (64, 65), RENAAL (63), DIAB-HYCAR (66) og ADVANCE (67)). Til forskjell fra de tidligere nevnte placebokontrollerte forsøkene, var det her ikke krav om at deltakerne skulle ha høyt blodtrykk. Formålet med studiene var å finne ut om bruk av enkelte typer blodtrykkssenkende medikamenter gir en gunstig virkning for personer med diabetes uavhengig av om blodtrykket blir regnet som forhøyet eller ei. Likevel var det slik at flertallet av deltakerne brukte blodtrykkssenkende behandling i tillegg til studiemedikasjonen. Tre av disse fire studiene omfattet spesifikt personer med diabetes og tegn til nyreskade i form av økt proteinutskillelse i urinen.

Resultatene sett under ett tyder på at slik tilleggsbehandling hadde liten eller ingen effekt med tanke på total dødelighet, risiko for hjerneslag eller for hjertesvikt, men at det kan minske risikoen for hjerteinfarkt (14 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 1 % til 25 %) og for å utvikle nyresvikt (17 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 4 % til 28 %). (For detaljer, se vedlegg 6). Kvaliteten på denne dokumentasjonen ble vurdert til å være *middels* eller *høy* (se vedlegg 5 for detaljer).

Én placebokontrollert studie som er verdt å nevne er DREAM-studien (68) som omfattet deltakere med nedsatt glukosetoleranse, altså ikke personer som oppfylte de diagnostiske kriteriene for diabetes. Hypertensjon var heller ikke et kriterium for å delta. Pasientene som deltok i forsøket ble tilfeldig fordelt til enten å motta ACE-hemmer eller placebo. Formålet var å undersøke om bruk av ACE-hemmer førte til bedre prognose med tanke på å utvikle diabetes. Det ble ikke påvist noen sikker forskjell mellom gruppene verken når det gjaldt hvor mange som fikk diabetes (7 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 18 % til 4 % risiko*økning*), hvor mange som fikk hjerte- og karsykdom (7 % relativ risiko*økning*, 95 % KI 24 % risikoreduksjon til 51 % risiko*økning*), eller hvor mange som døde (2 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 40 % risikoreduksjon til 60 % risiko*økning*).

Medikament versus medikament

Når det gjelder studier der personer med diabetes deltok og hvor to eller flere medikamenter ble sammenliknet, inkluderte vi ti studier, hvorav fem var subgruppeanalyser av ordinære hypertensjonsstudier (se tabell 11, og vedlegg 3 for ytterligere detaljer). Følgende sammenlikninger inngår i vårt materiale:

- Diuretikum versus kalsiumblokker (CCB)
- Diuretikum og/eller beta-blokker versus ACE
- Diuretikum og/eller beta-blokker versus CCB
- Beta-blokker versus ACE
- Beta-blokker versus ARB
- CCB versus ACE
- ACE-hemmer versus ARB
- CCB versus ARB

Tabell 11. Samlet oversikt over studiene der deltakerne var personer med diabetes og hvor forskjellige typer blodtrykksmedikamenter ble sammenliknet.

Studie	Medikamentsammenlikning (startdose)	Alder på deltakerne
ABCD 1998 (75)	Nisoldipine (10 mg/dag) Enalapril (5 mg/dag)	58 (gj.snitt)
DETAIL 2004 (76)	Telmisartan (40, så 80 mg/dag) Enalapril (5, så 10 mg/dag)	35-80
FACET 1998 (74)	Fosinopril (20 mg/dag) Amlodipin (10 mg/dag)	63 (gj.snitt)
UKPDS 39 1998 (73)	Kaptopril (50, så 100 mg/dag) Atenolol (50, så 100 mg/dag)	56 (gj.snitt)
IDNT 2001 (64, 65)	Irbesartan (300 mg/dag) Amlodipin (10 mg/dag)	30-70

CAPPP 2001 (subanalyse) (70)	Kaptopril (50 mg/dag) Atenolol (50-100 mg/dag) el metoprolol (50-100 mg/dag) el HCTZ (25 mg/dag) el bendroflumetiazid (2,5 mg/dag)	25-66
NORDIL 2000 (subanalyse)	Diltiazem (180-360 mg/dag) Tiazid (ikke spesifisert) el beta-blokker (ikke spesifisert)	50-74
INSIGHT 2003 (subanalyse) (72)	Nifedipin (30 mg/dag) HCTZ+amilorid (25mg+2,5 mg/dag)	55-80
LIFE 2002 (subanalyse) (71)	Losartan (50 mg/dag) Atenolol (50 mg/dag)	55-80
STOP-2 2004 (subanalyse) (69)	Atenolol (50 mg/dag) el metoprolol (100 mg/dag) el pindolol (5 mg/dag) el HCTZ+amilorid (25 mg+2,5mg/dag) Enalapril (10 mg/dag) el lisinopril (10 mg/dag) Felodipin (2,5 mg/dag) el isradipin (2,5 mg/dag)	70-84

For de fleste av sammenlikningene fant vi bare én studie å basere oss på, noe som innebærer at mange av effektestimaterne er usikre og upresise.

Vi kan langt på vei konkludere på samme måte som vi gjorde basert på de sammenliknende studiene med blodtrykkspasienter (med og uten diabetes):

- for de fleste sammenlikningene fant vi ikke sikre forskjeller mellom legemidlene (dvs. at observerte forskjeller var ikke statistisk signifikante [$p > 0,05$]),
- det ene medikamentet kom i mange tilfeller litt (ikke-signifikant) bedre ut med tanke på ett utfallsmål (f. eks hjerteinfarkt), mens det andre kom bedre ut for et annet (f. eks hjerneslag), og
- for flere av sammenlikningene ble dokumentasjonsgrunnlaget vurdert til å være av lav kvalitet (se vedlegg 5 for mer detaljert beskrivelse av graderingen av den samlede dokumentasjonen).

Vi presenterer resultatene oppsummert (metaanalyser) i tabell 12, og med større grad av detaljrikdom i vedlegg 6. Noen funn kan være verdt å omtale spesielt:

Vi fant ingen statistisk signifikante effektforskjeller for disse sammenlikningene:

- ACE-hemmer versus beta-blokker (kvalitet på dokumentasjon: *lav* for alle utfallsmål – se vedlegg 5 for detaljer)
- ACE-hemmer versus ARB (kvalitet på dokumentasjon: *svært lav* for alle utfallsmål – se vedlegg 5 for detaljer)
- CCB versus diuretikum og/eller beta-blokker (kvalitet på dokumentasjon: *lav* for alle utfallsmål – se vedlegg 5 for detaljer)
- CCB versus diuretikum (kvalitet på dokumentasjon: *middels* for alle utfallsmål – se vedlegg 5 for detaljer)

ACE-hemmer så ut til å gi lavere risiko for hjerteinfarkt enn CCB (55 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 9 % til 78 %), men kvaliteten på dokumentasjonen var *svært lav* (se vedlegg 5 for detaljer). Effektestimater skiller seg fra funnene i de ordinære blodtrykkstudiene (hvor også personer uten diabetes deltok), der det var liten

eller ingen forskjell mellom ACE-hemmer og CCB når det gjaldt risiko for hjerteinfarkt.

CCB kom (”grensesignifikant”) bedre ut enn ARB med tanke på risiko for hjerteinfarkt (60 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 0 % til 154 %), men til gjengjeld var risikoen for hjertesvikt lavere i ARB-gruppa (37 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 14 % til 53 %). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* for begge utfallsmålene (se vedlegg 5 for detaljer). Dette stemmer rimelig godt med resultatene fra de ordinære blodtryksstudiene.

ACE-hemmer kom tilsynelatende bedre ut enn diuretikum og/eller beta-blokker når det gjaldt risiko for hjerteinfarkt (47 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 3 % til 71 %), men kvaliteten på dokumentasjonen var *lav* (se vedlegg 5 for detaljer). I de ordinære blodtryksstudiene var det knapt forskjeller å se mellom de to gruppene.

ARB kom bedre ut enn beta-blokker med tanke på risiko for hjertesvikt (40 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 8 % til 60 %). Kvalitet på dokumentasjonen: *middels* (se vedlegg 5 for detaljer). Dette skiller seg noe fra resultatene for blodtrykkspasienter generelt, hvor det ikke ble observert noen klar forskjell når det gjaldt hjertesvikt, samtidig som risikoen for hjerneslag der var klart mindre i ARB-gruppa. Men usikkerhetsmarginen (95 % KI) rundt disse effektestimaterne er til dels store, og overlapper. Disse observerte forskjellene mellom personer med diabetes og blodtrykkspasienter generelt kan skyldes tilfeldigheter pga. betydelig usikkerhet rundt effektestimaterne (vide konfidensintervall).

Tabell 12. Oversikt over hovedresultatene (metaanalyser) for medikament-sammenlikninger blant personer med diabetes.

Sammenlikninger	Antall studier	Antall deltakere	Effekt mål*	Effektstørrelse
ACE-hemmer vs. CCB				
Mortalitet (total)	3	1316	RR (random), 95% KI	1,02 [0,76 til 1,36]
Hjerteinfarkt	3	1316	RR (random), 95% KI	0,46 [0,23 til 0,90]
Hjerneslag	3	1316	RR (random), 95% KI	0,79 [0,43 til 1,46]
Angina	1	380	RR (random), 95% KI	0,11 [0,01 til 2,07]
Hjertesvikt	2	936	RR (random), 95% KI	0,92 [0,56 til 1,51]
ACE-hemmer vs. beta-blokker				
Mortalitet (total)	1	758	RR (random), 95% KI	1,14 [0,83 til 1,55]
Hjerteinfarkt	1	758	RR (random), 95% KI	1,19 [0,83 til 1,69]
Hjerneslag	1	758	RR (random), 95% KI	1,11 [0,59 til 2,06]
Angina	1	758	RR (random), 95% KI	0,72 [0,40 til 1,27]
Hjertesvikt	1	758	RR (random), 95% KI	1,19 [0,51 til 2,80]
Nyresvikt	1	758	RR (random), 95% KI	0,90 [0,23 til 3,55]

ARB vs. CCB				
Mortalitet (total)	1	1146	RR (random), 95% KI	1,03 [0,78 til 1,35]
Hjerteinfarkt	1	1146	RR (random), 95% KI	1,60 [1,00 til 2,54]
Hjerneslag	1	1146	RR (random), 95% KI	1,83 [0,99 til 3,39]
Hjertesvikt	1	1146	RR (random), 95% KI	0,63 [0,47 til 0,86]
Nyresvikt	1	1146	RR (random), 95% KI	0,77 [0,59 til 1,01]
ACE-hemmer vs. ARB				
Mortalitet (total)	1	250	RR (random), 95% KI	0,92 [0,31 til 2,78]
Hjerteinfarkt	1	250	RR (random), 95% KI	0,62 [0,23 til 1,68]
Hjerneslag	1	250	RR (random), 95% KI	0,92 [0,31 til 2,78]
Hjertesvikt	1	250	RR (random), 95% KI	0,72 [0,28 til 1,87]
ACE-hemmer vs. diuretikum og/eller beta-blokker				
Mortalitet (total)	2	1060	RR (random), 95% KI	0,70 [0,39 til 1,24]
Hjerteinfarkt	2	1060	RR (random), 95% KI	0,53 [0,29 til 0,97]
Hjerneslag	2	1060	RR (random), 95% KI	0,97 [0,69 til 1,37]
Hjertesvikt	2	1060	RR (random), 95% KI	0,72 [0,47 til 1,10]
CCB vs. diuretikum og/eller beta-blokker				
Mortalitet (total)	2	1211	RR (random), 95% KI	0,91 [0,67 til 1,26]
Hjerteinfarkt	2	1211	RR (random), 95% KI	1,22 [0,82 til 1,79]
Hjerneslag	2	1211	RR (random), 95% KI	0,90 [0,63 til 1,28]
Angina	0	0	RR (random), 95% KI	-
Hjertesvikt	2	1211	RR (random), 95% KI	1,22 [0,58 til 2,59]
ARB vs. beta-blokker				
Mortalitet (total)	1	1195	RR (random), 95% KI	0,63 [0,47 til 0,84]
Hjerteinfarkt	1	1195	RR (random), 95% KI	0,85 [0,57 til 1,27]
Hjerneslag	1	1195	RR (random), 95% KI	0,82 [0,58 til 1,16]
Angina	1	1195	RR (random), 95% KI	1,04 [0,63 til 1,70]
Hjertesvikt	1	1195	RR (random), 95% KI	0,60 [0,40 til 0,92]
CCB vs. Diuretikum				
Mortalitet (total)	1	1302	RR (random), 95% KI	1,33 [0,92 til 1,94]
Hjerteinfarkt	1	1302	RR (random), 95% KI	0,89 [0,52 til 1,50]
Hjerneslag	1	1302	RR (random), 95% KI	1,11 [0,58 til 2,12]
Hjertesvikt	1	1302	RR (random), 95% KI	0,66 [0,24 til 1,85]

*RR: Relativ risiko

GLUKOSESENKENDE LEGEMIDLER (TABLETTER)

Inkluderte studier

Vi inkluderte fem studier hvor effekten av perorale glukosesenkende legemidler ble evaluert med tanke på primærforebygging av hjerte- og karsykdom. I tre av studiene var deltakerne personer med type 2-diabetes, mens de som deltok i de to andre studiene hadde nedsatt glukosetoleranse. Det var flere typer glukosesenkende legemidler som ble prøvet ut i de forskjellige studiene: sulfonylureaderivater, metformin, akarbose og rosiglitazon (se tabell 13).

Tabell 13. Samlet oversikt over inkluderte studier av glukosesenkende medikamenter

Studie per medikament eller pasientgruppe	Populasjon (diagnose)	Medikament	Kjønn	Alder
UKPDS 34 1998 (80)	Diabetes type 2	Metformin	M+K	25-65
UKPDS 33 1998 (79)	Diabetes type 2	Sulfonylureaderivater	M+K	25-65
STOP-NIDDM 2003 (77)	Nedsatt glukosetoleranse	Akarbose	M+K	Gjennsnitt 54,5 år
DREAM 2006 (78)	Nedsatt glukosetoleranse	Rosiglitazon	M+K	> 30
RECORD 2007 (81)	Diabetes type 2	Rosiglitazon	M+K	40-75

Vi slo sammen resultatene for de to rosiglitazonstudiene i én metaanalyse. For de resterende tre studiene valgte vi å rapportere resultatene enkeltvis fordi de var svært forskjellige både når det gjaldt studiepopulasjon og hvilke medikamenter som ble prøvet ut.

Samlet vurdering

Resultatene er oppsummert i tabell 14 (for ytterligere detaljer, se vedlegg 6).

I to av studiene ble det rapportert gunstige effekter på enkelte utfall:

- I metforminstudien (UKPDS 34 (80)) observerte man en effekt på total dødelighet (relativ risikoreduksjon 32 %, 95 % KI 7 % til 51 %) og hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 36 %, 95 % KI 8 % til 55 %), men kvaliteten på denne dokumentasjonen vurderte vi som *lav* (se vedlegg 5 for detaljer).
- I akarbosestudien (STOP-NIDDM (77)) fant man en effekt på hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 92 %, 95 % KI 36 % til 99 %). Kvaliteten på dokumentasjonen vurderte vi som *middels* (se vedlegg 5 for detaljer).

Disse resultatene er ikke bekreftet i andre studier, og de vide konfidensintervallene

viser at det er betydelig usikkerhet knyttet til effektestimaterne.

Metaanalysen som omfattet de to rosiglitazonstudiene, viste at forekomsten av hjerte- og karsykdommer var høyere blant dem som fikk medikamentet, men forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p > 0,05$) for de fleste utfallene. Unntaket var hjertesvikt: Nesten tre ganger så mange fikk hjertesviktdiagnosen blant dem som fikk rosiglitazon (relativ risikoøkning 174 %, 95 % KI 16 % til 816 %). Det er stor usikkerhet knyttet til disse funnene, ikke minst fordi kvaliteten på den samlede dokumentasjonen ble klassifisert som *svært lav* (for hjertesvikt) eller *lav* (se vedlegg 5 for detaljer).

Tabell. 14. Oppsummering av resultatene som gjelder forebygging av hjerte- og karsykdom fra effektstudier av glukosesenkende legemidler.

Sammenlikning	Antall studier	Antall deltakere	Effekt mål*	Effektstørrelse
Sylfonylurea vs. kontroll				
Mortalitet (total)	1	2130	RR, 95 % KI	0,98 [0,83 til 1,16]
Hjerteinfarkt	1	2130	RR, 95 % KI	0,85 [0,70 til 1,03]
Hjerneslag	1	2130	RR, 95 % KI	1,21 [0,85 til 1,71]
Angina	1	2130	RR, 95 % KI	1,15 [0,84 til 1,58]
Hjertesvikt	1	2130	RR, 95 % KI	1,08 [0,69 til 1,69]
Metformin vs. kontroll				
Mortalitet (total)	1	753	RR, 95 % KI	0,68 [0,49 til 0,93]
Hjerteinfarkt	1	753	RR, 95 % KI	0,64 [0,45 til 0,92]
Hjerneslag	1	753	RR, 95 % KI	0,63 [0,32 til 1,24]
Angina	1	753	RR, 95 % KI	1,15 [0,64 til 2,05]
Hjertesvikt	1	753	RR, 95 % KI	0,78 [0,37 til 1,64]
Akarbose vs. placebo				
Hjerteinfarkt	1	1368	RR, 95 % KI	0,08 [0,01 til 0,64]

Hjerneslag	1	1368	RR, 95 % KI	0,50 [0,09 til 2,74]
Angina	1	1368	RR, 95 % KI	0,42 [0,15 til 1,18]
Hjertesvikt	1	1368	RR, 95 % KI	0,20 [0,01 til 4,18]
Rosiglitazone vs kontroll				
Mortalitet (total)	2	9716	RR (fixed), 95 % KI	0,92 [0,71 til 1,20]
Hjerteinfarkt	2	9716	RR (fixed), 95 % KI	1,26 [0,86 til 1,86]
Hjerneslag	1	5269	RR (fixed), 95 % KI	1,40 [0,44 til 4,40]
Angina	1	5269	RR (fixed), 95 % KI	1,20 [0,66 til 2,17]
Hjertesvikt	2	9716	RR (fixed), 95 % KI	2,74 [1,63 til 4,63]

*RR: Relativ risiko

SAMMENSATTE TILTAK

Vi inkluderte i alt seks studier av sammensatte tiltak rettet mot personer med forhøyet kardiovaskulær risiko: Oslostudien (82), HDFP (83-85), MRFIT (88-90), Finnish Businessmen-studien (86, 87), DIS (91) og Steno-2 (92), se tabell 15 (og vedlegg 3 for ytterligere detaljer).

Tabell 15. Beskrivelse av studier av sammensatte tiltak for personer med forhøyet risiko for hjerte- og karsykdom.

Studie	Deltakere	Tiltak
Oslostudien 1981 (82)	Friske menn (40 til 49 år) med normalt blodtrykk, men beregnet koronar risiko tilhørende øvre kvartil (basert på kolesterolnivå, røykevaner og blodtryksnivå). 4 av 5 som deltok var røykere.	Råd om lavere fettinnhold i kosten, og om røykeslutt
HDFP 1984 (83-85)	Kvinner og menn (30 til 69 år) med diastolisk blodtrykk over 90 mmHg	Standardisert behandlingsregime ("Stepped care"), i tillegg til tilrettelagt, gratis oppfølging av blodtryksbehandlingen og rådgivning om kosthold og røykeslutt
Finnish Businessmen 1985 (86, 87)	Friske forretningsmenn (40 til 55 år) med minst én risikofaktor for hjertesykdom	Skriftlig og muntlig formidlete kostholdsråd; mosjonsprogram; råd om røykeslutt. Rådgivning gjentatt personlig hver 4. måned og supplert med antihypertensiv og/eller lipidsenkende behandling ved behov.
MRFIT 1986 (88-90)	Friske menn (35 til 57 år) uten hjertesykdom, med beregnet koronar risiko tilhørende øvre 10 til 15 % (basert på Framinghamformelen)	Individuell og gruppebasert rådgivning vedrørende kosthold og røykeslutt. Blodtrykksenkende medikamenter.
Diabetes Intervention Study 1991	Kvinner og menn (30 til 55 år) med nyopplaget diabetes type 2.	Muntlig og skriftlig rådgivning om kalori- og fettfattig kost, råd om fysisk aktivitet og om røykeslutt, blodtryksbehandling (ved blodtrykk >160/95 mmHg). Halvparten av deltakerne fikk dessuten lipidsenkende behandling med klofibrat eller placebo.
Steno-2 2003 (92)	Kvinner og menn med diabetes type 2 og mikroalbuminuri	Råd om fettfattig kost, mosjon og tilbud om røykeavvenningskurs. Forskrivning av ACE-hemmer, vitamin- og mineraltilskudd og acetylsalisylsyre. Glukosesenkende behandling ved behov.

Med unntak av Oslostudien (82), var medikamentell behandling en del av tiltakspakken i alle studiene. Tiltakene ble stort sett prøvet mot ordinær oppfølging hos egen lege. I Oslostudien (82) bestod tiltaket av råd om diett- og røykeslutt. Også i MRFIT (88-90) og den finske studien (86, 87) var tiltakene rettet mot livsstilsendringer (kosthold, fysisk aktivitet og røyking), men her supplert med medika-

mentell behandling. Den sentrale komponenten i tiltakspakken i HDFP (83-85) var et intensivt program for medikamentell blodtrykksbehandling, i tillegg til at det ble det gitt råd om livsstilsendring.

To av studiene var rettet mot personer med diabetes: DIS (91) og Steno-2 (92). I DIS (91) ble pasienter med nyoppdaget diabetes type 2 randomisert til enten vanlig oppfølging eller den aktuelle tiltakspakken (+ placebo eller klofibrat). Tiltakspakken omfattet råd om vektreduksjon, kosthold, fysisk aktivitet og røykeslutt samt at det ble forskrevet blodtrykkssenkende medikamenter ved hypertensjon (>160/95 mmHg). I Steno-2 (92) var deltakerne personer med type 2-diabetes og mikroalbuminuri. De ble randomisert til å ordinær oppfølging hos egen lege eller et intensivt oppfølgingsopplegg på en spesialklinikk for diabetes. Tiltakspakken der bestod av råd om fettfattig kost og en halvtimes moderat mosjon 3-5 ganger i uka, tilbud om røykeslutt-kurs, forskrivning av ACE-hemmer, vitamintilskudd og acetylsalisylsyre. Avhengig av hvorvidt oppsatte behandlingsmål ble nådd, ble pasientene satt på glukosesenkende behandling (metformin og/eller gliklazid, ev. også insulin).

Tre av studiene omfattet kun middelaldrende menn.

Etter vårt skjønn er de forskjellige tiltakspakkene for ulike til at det er rimelig å slå resultatene sammen i metaanalyse. Vi har derfor valgt å presentere hver studie for seg.

Samlet vurdering

Sett under ett gir ikke disse resultatene noe entydig svar på om, eller i hvilken grad, slike tiltak er effektive (se tabell 16, og vedlegg 6 for ytterligere detaljer).

I HDFP (83-85) og Steno-2 (92) var bruk av medikamenter en sentral del av tiltakspakken, og i begge disse studiene observerte man færre tilfeller av hjerneslag og hjerteinfarkt i tiltaksgruppene.

I de tre andre studiene hvor medikamenter også inngikk, men spilte en mindre rolle, var resultatene lite overbevisende (MRFIT (88-90) og DIS (91)), og til dels negative (Finnish Businessmen (86, 87)).

I Oslostudien (82), som dreide seg om en rein ikke-medikamentell intervensjon, var det nesten halvparten så mange hjerteinfarkt blant deltakerne som mottok tiltaket. Når det gjaldt hjerneslagtilfeller var det liten eller ingen forskjell.

Vi har klassifisert kvaliteten på dokumentasjonen som *lav* eller *middels*, avhengig av hvilken studie og hvilket utfallsmål det er snakk om (se vedlegg 5).

Tabell 16. Oppsummering av resultatene som gjelder forebygging av hjerte- og karsykdom fra effektstudier av sammensatte tiltak.

Studie	Antall deltakere	Effekt mål*	Effektstørrelse
HDFP (83-85)			
Mortalitet (total)	10940	RR, 95 % KI	0,83 [0,72 til 0,95]
Hjerteinfarkt	10940	RR, 95 % KI	0,83 [0,75 til 0,92]
Hjerneslag	10940	RR, 95 % KI	0,64 [0,50 til 0,82]
Angina	10940	RR, 95 % KI	0,72 [0,63 til 0,83]
Oslostudien (82)			
Mortalitet (total)	1232	RR, 95 % KI	0,69 [0,37 til 1,29]
Hjerteinfarkt	1232	RR, 95 % KI	0,55 [0,32 til 0,95]
Hjerneslag	1232	RR, 95 % KI	1,04 [0,21 til 5,13]
MRFIT (88-90)			
Mortalitet (total)	12866	RR, 95 % KI	1,02 [0,86 til 1,21]
Hjerteinfarkt	12866	RR, 95 % KI	0,93 [0,72 til 1,19]
Hjerneslag	12866	RR, 95 % KI	1,20 [0,74 til 1,95]
Angina	12866	RR, 95 % KI	0,79 [0,72 til 0,87]
Hjertesvikt	12866	RR, 95 % KI	0,12 [0,03 til 0,51]
Finnish Businessmen (86, 87)			
Mortalitet (total)	1222	RR, 95 % KI	1,99 [0,69 til 5,80]
Hjerteinfarkt	1222	RR, 95 % KI	2,10 [0,96 til 4,61]
Hjerneslag	1222	RR, 95 % KI	0,06 [0,00 til 1,01]
Diabetes Intervention Study (91)			
Mortalitet (total)	1028	RR, 95 % KI	0,66 [0,34 til 1,26]
Hjerteinfarkt	1028	RR, 95 % KI	1,94 [0,97 til 3,86]
Hjerneslag	1028	RR, 95 % KI	2,21 [0,25 til 19,71]
Steno-2 (92)			
Mortalitet (total)	160	RR, 95 % KI	0,80 [0,40 til 1,60]
Hjerteinfarkt	160	RR, 95 % KI	0,29 [0,11 til 0,76]
Hjerneslag	160	RR, 95 % KI	0,15 [0,05 til 0,48]

* RR: Relativ risiko

KOSTTILSKUDD

Vi inkluderte to studier av kosttilskudd: I PPP- studien (12) ble E-vitamin prøvet ut mot placebo, og i JELIS-studien (93) fikk alle deltakerne et statin, men ble i tillegg randomisert til omega-3-fettsyre konsentrat (eicosapentanoensyre - EPA) eller placebo (se tabell 17, og vedlegg 3 for ytterligere detaljer).

Tabell 17. Inkluderte studier av kosttilskudd for primærforebygging av hjerte- og karsykdom.

Studier	Deltakere	Tiltak
PPP 2001 (12)	Kvinner og menn (≥ 50 år) med minst én risikofaktor for hjerte- og karsykdom.	300 mg E-vitamin (syntetisk alfa-tokoferol) kapsel, 1 gang daglig
JELIS 2005 (93)	Kvinner og menn (40 til 75 år) med kolesterolnivå over 6,5 mmol/L, på statinbehandling.	300 mg EPA etylester (>98%) kapsel, 1 gang daglig

Resultatene i PPP-studien (12) gav ingen støtte til troen på at E-vitamin har noen virkning når det gjelder å forebygge hjerte- og karsykdom (se tabell 18).

I JELIS-studien (93) var det ingen tegn til at omega-3-fettsyre (EPA) hadde noen effekt, verken når det gjaldt total dødelighet eller hjerneslagrisiko, men hyppigheten av hjerteinfarkt var lavere blant dem som fikk tilskuddet (se tabell 18). Forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p > 0,05$), men når forfatterne slo sammen alle "major coronary events" (som var det primære utfallsmålet i studien), fant de et statistisk signifikant effektestimat (19 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 5 % til 31 %). Det var 262 "major coronary events" blant de 9326 deltakerne i EPA- og 324 blant de 9319 i kontrollgruppa, noe som tilsvarer en absolutt risikoreduksjon på 0,7 % over en periode på ca. fire og et halvt år.

Vi har klassifisert kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget som *lav* for alle utfallsmål i begge studiene (se vedlegg 5).

Tabell 18. Oppsummering av resultatene som gjelder forebygging av hjerte- og karsykdom fra effektstudier av kosttilskudd.

Studie	Antall deltakere	Effekt mål*	Effektstørrelse
Primary Prevention Project (E-vitamin) (12)			
Mortalitet (total)	4495	RR, 95 % KI	1,07 [0,78 til 1,49]
JELIS-studien (omega-3-fettsyre) (93)			
Mortalitet (total)	18645	RR, 95 % KI	1,08 [0,91 til 1,27]
Hjerteinfarkt	18645	RR, 95 % KI	0,78 [0,59 til 1,03]
Hjerneslag	18645	RR, 95 % KI	1,02 [0,83 til 1,27]
Hjerteinfarkt	4495	RR, 95 % KI	0,89 [0,51 til 1,58]
Hjerneslag	4495	RR, 95 % KI	1,24 [0,67 til 2,31]

* RR: Relativ risiko

Ytterligere detaljer er vist i vedlegg 6.

Diskusjon

HOVEDFUNNENE

Antitrombotiske legemidler

Resultatene tyder på at ASA muligens reduserer risikoen for hjerteinfarkt (22 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI: 3 % til 38 %) og for dødsfall (6 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 0 % til 13 %). Det kan se ut til at virkningen med hensyn på hjerteinfarkt bare gjelder for menn. Samtidig tyder resultatene på at ASA kan beskytte kvinner, men ikke menn, mot å få hjerneslag (18 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 4 % til 30 % blant kvinner).

Effekten av warfarin, eller ASA i kombinasjon med warfarin, har bare vært prøvet ut i én studie, der kun menn deltok. Resultatene tyder på liknende effektstørrelser som for ASA.

Bruk av antitrombotiske legemidler er forbundet med økt risiko for blødninger, også ved lav dosering.

Lipidsenkende legemidler

Statinbehandling reduserer risikoen for hjerteinfarkt (23 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 18 % til 28 %). Hjerneslaghyppigheten ser også ut til å gå ned blant dem som får disse medikamentene (relativ risikoreduksjon 17 %, 95 % KI 10 % til 24 %). Det samme gjelder den totale dødeligheten selv om resultatene her er mindre overbevisende (relativ risikoreduksjon 7 %, 95 % KI 1 % til 14 %). For andre lipidsenkere enn statiner er resultatene mindre overbevisende, men det ser ut til at også disse legemidlene gir gevinst med tanke på risiko for hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 16 %, 95 % KI 6 % til 26 %).

Blodtrykkssenkende legemidler

Blodtrykkssenkende behandling reduserer risikoen for hjerneslag (relativ risikoreduksjon 40 %, 95 % KI 33 % til 46 %), hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 15 %, 95 % KI 6 % til 23 %), utvikling av hjertesvikt (relativ risikoreduksjon 48 %, 95 % KI 37 % til 57 %) og død (relativ risikoreduksjon 11 %, 95 % KI 5 % til 16 %).

Når det gjelder sammenlikninger mellom forskjellige medikamenttyper, eller mellom medikamentkombinasjoner (i de fleste studiene) kom ingen klart best ut. For de fleste av sammenlikningene fant vi ikke sikre forskjeller (dvs. forskjellene var ikke statistisk signifikante [$p > 0,05$]), hvilket tyder på at det viktigste er å senke blodtrykket. I noen tilfeller kom det ene medikamentet litt bedre ut med tanke på ett utfallsmål (f. eks hjertesvikt), mens det andre medikamentet kom bedre ut for et annet (f. eks diabetes). Beta-blokkere og alfa-blokkere kom ikke statistisk signifikant best ut i en eneste av sammenlikningene, og dokumentasjonen til støtte for disse medikamentgruppene kan derfor ses på som noe svakere enn for de andre. Beta-blokker har som førstelinjebehandling kommet klart (statistisk signifikant) dårligere ut i direkte sammenlikninger med CCB og ARB.

Resultatene for undergruppa av personer med diabetes overlappet i stor grad med hovedresultatene fra disse studiene.

Når det gjelder bruk av blodtrykkssenkende legemidler som *tilleggsbehandling* for personer med diabetes er ikke dette vist å ha effekt verken på total dødelighet, risiko for hjerneslag eller for hjertesvikt, men det kan redusere risikoen for hjerteinfarkt (14 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 1 % til 25 %) og for å utvikle nyresvikt (17 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI 4 % til 28 %). Med tilleggsbehandling menes her bruk av blodtrykkssenkende legemiddel enten pasienten har hypertensjon eller ei (eventuelt i tillegg til annen blodtrykkssenkende behandling).

Heller ikke for personer med diabetes har vi funnet klare holdepunkter for at enkelte blodtrykkssenkende legemidler peker seg ut som bedre enn andre.

Glukosesenkende legemidler

Resultatene fra én studie med sylfonylurea viste ingen klar effekt på forekomst av hjerte- og karsykdom.

Basert på resultater fra én studie ser det ut til at metformin muligens har en effekt på total dødelighet (relativ risikoreduksjon 32 %, 95 % KI 7 % til 51 %) og på risiko for hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 36 %, 95 % KI 8 % til 55 %).

Basert på resultater fra én studie ser det ut til at akarbose trolig har en effekt på risiko for hjerteinfarkt (relativ risikoreduksjon 92 %, 95 % KI 36 % til 99 %).

Resultatene fra de to rosiglitazonstudiene vi har inkludert, gir mistanke om at risikoen for hjerte- og karsykdommer øker ved bruk av dette medikamentet, selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant ($p > 0,05$) for de fleste utfallene.

Sammensatte tiltak (med livsstilsråd)

Sett under ett gir ikke resultatene fra studiene vi har identifisert noe entydig svar på hvorvidt, eventuelt i hvilken grad, sammensatte tiltak for å redusere risiko for hjer-

te- og karsykdom har en effekt.

Kosttilskudd

Resultatene fra én studie tyder på at omega-3-fettsyre (EPA) ikke har noen effekt, verken når det gjelder total dødelighet eller hjerneslagrisiko, men muligens kan beskytte mot hjerteinfarkt (22 % relativ risikoreduksjon, 95 % KI -3 % til 41 %).

Basert på resultater fra én studie ser det ikke ut til at E-vitamin har noen som helst virkning når det gjelder å forebygge hjerte- og karsykdom.

KVALITETEN PÅ DOKUMENTASJONEN

Den samlede dokumentasjonen vi har bygget våre resultater på var av blandet kvalitet, vurdert ved hjelp av GRADE-instrumentet (se vedlegg 5).

Når det gjaldt effektene av lipid- og blodtrykkssenkende behandling var kvaliteten gjennomgående høy. Det innebærer at vi har stor tillit til de effektestimaterne vi har kommet fram til når det gjelder slik behandling, og at videre forskning antakelig ikke vil føre til at våre konklusjoner endres.

For øvrig er vår tillit til resultatene mindre, og det er sannsynlig at nyere forskningsfunn vil medføre at effektestimaterne blir forandret: Dokumentasjonen for effektforskjeller mellom blodtrykkssenkende medikamenter varierte, fra svært lav til middels. For ASA var kvaliteten på dokumentasjonen lav med tanke på forebygging av hjerteinfarkt, men høy for hjerneslag og total dødelighet. For omega-3-fettsyre og E-vitamin var kvaliteten på den samlede dokumentasjonen lav. For sammensatte tiltak var den av lav eller middels kvalitet.

VÅRE RESULTATER SAMMENLIKNET MED ANDRE SYSTEMATISKE OVERSIKTER

En rekke systematiske oversikter som omfatter problemstillingene vi har behandlet, er publisert tidligere. Vi har sammenliknet resultatene fra enkelte systematiske oversikter av relativt ny dato, med våre. Vi vil forvente at det ikke er perfekt samsvar mellom våre resultater og det andre har kommet fram til, blant annet fordi valg av inklusjons- og eksklusjonskriterier vil variere noe.

Antitrombotiske legemidler

Resultatene i en systematisk oversikt fra 2006 over ASA som primærforebyggende tiltak for hjerte- og karsykdom, kom fram til effektestimater av samme størrelsesorden som oss (94). Forfatterne gjorde separate analyser for kvinner og menn, og fant de samme tendenser som vi fant.

Lipidsenkende legemidler

I en systematisk oversikt fra 2006 vurderte forfatterne effekten av statiner for primærforebygging av hjerte- og karsykdom, og resultatene er i stor overensstemmelse med våre (95).

I to nyere systematiske oversikter ble kjønnsespesifikke effekter av lipidsenkende behandling studert (96, 97). I den ene konkluderte forfatterne at statiner ikke er effektivt med tanke på primærforebygging av hjerte- og karsykdom blant kvinner (97). Vi konkluderte derimot med at det ikke er klare holdepunkter for at effekten av statinbehandling er kjønnsavhengig. I den andre systematiske oversikten var konklusjonen at kvinner og menn har tilnærmet samme gevinst av statinbehandling med tanke på risiko for kardiovaskulære hendelser, men at effekten er større for menn når det gjelder total dødelighet og risiko for hjerneslag (96). Hovedgrunnen til at konklusjonene spriker noe er antakelig valg av metodisk tilnærming. Vi har brukt statistiske teknikker for å undersøke om det er en signifikant forskjell i behandlingseffekt mellom kvinner og menn. Denne framgangsmåten er i tråd med anbefalinger fra metodologisk ekspertise vedrørende subgruppeanalyser (98, 99). I de andre systematiske oversiktene, derimot, analyserte forfatterne resultatene for kvinner for seg, uten å skjele verken til de samlede hovedresultatene eller å teste om det var en statistisk signifikant forskjell mellom effektestimaterne for kvinner og menn. Dette kan gi misvisende resultater blant annet som følge av tilfeldige funn (98).

Blodtrykkssenkende legemidler

Våre estimater for effekten av medikamentell blodtrykksbehandling er i overensstemmelse med resultatene fra den første store metaanalysen over randomiserte forsøk av antihypertensiv behandling fra 1990 (100). Siden den gang har det, av etiske grunner, vært gjennomført få placebokontrollerte forsøk med blodtrykksmedikamenter.

På oppdrag fra det engelske National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) utarbeidet British Hypertension Society og Royal College of Physicians retningslinjer i 2006, som inkluderte en systematisk oversikt over studier av medikamentell blodtrykksbehandling (101). Til tross for at de gjorde noen valg og vurderinger som var forskjellige fra våre, blant annet når det gjaldt inklusjonskriterier for studier, er resultatene praktisk talt i full overensstemmelse når det gjelder effektestimater for sammenlikninger mellom forskjellige medikamentklasser. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) i Sverige oppdaterte i 2007 sin rapport "Måttligt förhöyt blodtryck". De utførte ikke egne metaanalyser, men valgte å oppsummere resultatene fra studiene kvalitativt. Konklusjonen er i god overensstemmelse med resultatene fra våre metaanalyser: "De stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister och ARB har likartade gynnsamma behandlingseffekter vid okomplicerad hypertoni. Behandlingseffekten av betablockerare är mindre, betingat av en lägre riskreduktion av slaganfall" (102).

Vi har ikke undersøkt om virkningene av forskjellige typer blodtrykksmedikamenter varierer avhengig av hvilken aldergruppe det er snakk om. I en fersk rapport fra Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration konkluderes det med at den foreliggende dokumentasjonen ikke tyder på at foreligger en slik sammenheng (103).

Medikamentell blodtrykkssenkende behandling for personer med diabetes ble behandlet spesielt i en systematisk oversikt fra 2003 (104). Konklusjonen der er i overensstemmelse med våre resultater: "Choice of initial blood pressure agent in patients with diabetes is difficult to define precisely. It could be argued, given the conflicting available evidence, that there are no obviously superior agents" (104).

Vi fant få studier av hypertensjonsbehandling av personer med diabetes med tanke på forebygging av hjerte- og karsykdom hvor nyresvikt også var med som utfallsmål. I to systematiske oversikter fra 2005 var det noe sprik i konklusjonen når det gjaldt hvorvidt enkelte blodtrykkssenkende legemidler er bedre dokumentert enn andre med tanke på å forebygge utvikling av nyresykdom blant personer med diabetes (105, 106). I ingen av oversiktene fant man solide nok data fra sammenliknende studier til å kunne konkludere at enkelte legemidler er bedre enn andre. Grunnen til at konklusjonene ble noe forskjellige var at forfatterne av den ene oversikten la vekt på at det kun er for ACE-hemmere det kan vises til positive resultater fra placebokontrollerte studier – som et argument for å velge disse framfor andre legemidler (106). Forfatterne av den andre oversikten kunne på sin side vise at risikoen for utvikling av nyresykdom blant deltakerne i de kliniske studiene var knyttet til grad av blodtrykkssenkning, noe de mente talte for at effektiv senking av blodtrykket er avgjørende - ikke valg av medikament (105).

Glukosesenkende legemidler

En Cochrane-oversikt fra 2006 om alfaglukosidasehemmere kom til samme konklusjon som oss vedrørende akarbose, nemlig at dette legemiddelet trolig har en effekt på risiko for hjerteinfarkt, men med et klart forbehold om at det er behov for flere studier for å få disse resultatene bekreftet (107).

Konklusjonen i en Cochrane-oversikt fra 2005 om effekt av metforminbehandling sammenfalt også med vår: metformin har muligens en effekt på total dødelighet og på risikoen for hjerteinfarkt (108).

Vi kjenner ikke til publiserte systematiske oversikter som har sett på virkninger av sulfonylurea med tanke på forebygging av hjerte- og karsykdom.

Det er nylig publisert flere systematiske oversikter over virkningene av rosiglitazon med tanke på forekomst av hjerte- og karsykdom (109-111). I to av oversiktene ble det konkludert at bruk av rosiglitazon medfører økt risiko for hjerteinfarkt (109, 111), og konklusjonen i den tredje var at medikamentet førte til økt risiko for kardio-

vaskulær sykdom (110). Dette passer med vårt resultat: Det var flere hjerteinfarkt blant pasientene som fikk rosiglitazon, selv om forskjellen i vårt materiale ikke var statistisk signifikant. Den ene systematiske oversikten hadde også hjertesvikt som utfallsmål, og kom til at risikoen var mer enn fordoblet blant dem som fikk rosiglitazon. Det stemmer godt med vårt estimat (relativ risiko: 2,7).

Vi fant ingen studier av pioglitazon som oppfylte våre inklusjonskriterier. En Cochrane-oversikt fra 2006 som hadde bredere inklusjonskriterier enn oss, konkluderte med at det ikke forelå overbevisende dokumentasjon for at pioglitazon forebygger sykkelighet eller død blant pasienter som benytter medikamentet (112).

Sammensatte tiltak

En Cochrane-oversikt fra 2006 over studier av sammensatte tiltak for forebygging av hjerte- og karsykdom omfattet befolkningsrettede tiltak og programmer i arbeidslivet, i tillegg til tiltak for personer med forhøyet risiko for hjerte- og karsykdom (113). Konklusjonene er i stor grad sammenfallende: De fant - som oss - at resultatene sprikte, og sett under ett tydet funnene på at de sammensatte tiltakene hadde liten eller ingen innvirkning på total dødelighet eller hyppighet av hjerteinfarkt.

Kosttilskudd

I en systematisk oversikt fra 2003 samlet forfatterne inn tall på total dødelighet og innsidens av hjerte- og karsykdom blant deltakerne i randomiserte forsøk med antioksidanter (E-vitamin eller beta-karoten) (114). Forfatterne begrenset seg ikke til studier der formålet var forebygging av hjerte- og karsykdom. Resultatene viste at det var praktisk talt like mange dødsfall og tilfeller av hjerte- og karsykdom blant dem som fikk E-vitamin som blant dem som ikke fikk det. Dette stemmer godt med resultatene av den ene studien vi fant som oppfylte våre inklusjonskriterier. Når det gjaldt beta-karoten viste resultatene en liten, men statistisk signifikant ($p < 0,05$), forskjell både i antall dødsfall generelt og antall dødsfall pga. hjerte- og karsykdom - i *disfavør* av beta-karoten. I en nyere systematisk oversikt fra 2008 ble det gjort en liknende øvelse, men her inkluderte forfatterne et bredere spekter av antioksidanter og så kun på total dødelighet (115). Også i denne oversikten viste resultatene et litt høyere antall døde blant dem som hadde fått antioksidanter.

Hvorvidt omega-3-fettsyrer virker forebyggende på hjerte- og karsykdom var problemstillingen i en Cochrane-oversikt fra 2004, hvor forfatterne inkluderte 48 randomiserte kontrollerte forsøk (116). Deres konklusjon var at dokumentasjonen er utilstrekkelig til å kunne fastslå om omega-3-fettsyrer har en forebyggende effekt med tanke på total dødelighet, hjerte- og karsykdommer, og kreftforekomst. I den eneste studien vi fant som oppfylte våre inklusjonskriterier, viste resultatene en lovende, men ikke overbevisende, effekt på forekomst av hjerteinfarkt.

STYRKER OG SVAKHETER VED DENNE KUNNSKAPSOPP-

Systematisk kunnskapsoppsummering som metode

Den viktigste styrken ved dette arbeidet er vår systematiske tilnærming til innhenting, vurdering og oppsummering av forskningslitteraturen som foreligger. Det medfører at vi har framskaffet en oversikt over relevant forskningslitteratur som vi tror er tilnærmet fullstendig. Vi kan ikke utelukke at vi har gått glipp av enkelte viktige forskningsfunn, men sannsynligheten for det er liten. Én indikasjon på at vi har lykkes godt i vårt litteratursøk er at vi fant en studie (42) som vi ikke har sett i andre systematiske oversikter. På den annen side er enkelte av de inkluderte studiene identifisert via andre kanaler enn våre systematiske litteratursøk (for eksempel fra andre systematiske oversikter eller eksperter på feltet). Dessuten kan vi kritiseres for at vår søkestrategi ikke omfattet tekstord og var noe grovmasket, og for at den ikke var lagt opp godt nok med tanke på å fange opp studier som ikke er publisert i fagtidsskrift ("grå litteratur").

Når det gjelder vurderingen av relevans og kvalitet på studiene vi har identifisert, er det i noen grad basert på skjønn. Ved at alle vurderinger er gjort av minst to fagpersoner har vi søkt å unngå feilvurderinger. I den sammenheng har det vært en styrke at arbeidet har vært utført av et bredt sammensatt panel av fagpersoner med god kjennskap til de ulike terapigrupper.

I likhet med annen forskningsaktivitet, gir ikke systematiske oversikter svar på andre spørsmål enn de som stilles av forfatterne. I vårt tilfelle har vi valgt ut intervensjoner og utfallsmål som vi har vurdert som de mest relevante. Det er utvilsomt andre aspekter som vil være av interesse for beslutninger om igangsetting av tiltak. Vi har, for eksempel, ikke oppsummert bivirkningsprofilene for de forskjellige legemidlene. I lys av at ingen av blodtrykksmedikamentene viste seg å komme klart bedre ut enn andre, ville det vært nyttig å også ha oppsummert bivirkninger og tolerabilitet for de forskjellige legemidlene, på en systematisk måte. Likeså kan vår prioritering av utfallsmål diskuteres. Vi valgte å legge vekt på det vi oppfattet som de viktigste kliniske endepunktene, og valgte bort andre, som claudicatio intermittens og vaskulær demens.

Selv om vår oppgave i første rekke var å oppsummere effekter av medikamentelle tiltak har vi også søkt etter studier av ikke-medikamentelle tiltak. Grunnen til at vi knapt nok omtaler tiltak som kostholdsendring, røykeslutt, og økt fysisk aktivitet, er at det er gjennomført svært få studier av denne type intervensjoner hvor man har målt effekt med tanke på sykkelighet og total dødelighet. Nedsatt dødelighet som følge av et røykesluttprogram er vist i én langtidsstudie (15 år) av friske røykere med objektive tegn til mild luftveisobstruksjon. Personer med alvorlig sykdom, hypertensjon eller overvekt deltok ikke, og i tillegg til røykesluttprogrammet inngikk legemiddelet ipratropium som en del av tiltaket (117). Den eneste studien av tiltak kun

rettet mot livsstilsendring som vi har inkludert er Oslostudien (82). Et stort flertall av deltakerne var røykere, og rådgivning om røykeslutt var en del av tiltakspakken som ble tilbudt. Det var nesten halvparten så mange hjerteinfarkt blant dem som mottok tiltaket, men seinere studier av livsstilsintervensjoner har ikke vist like oppløftende resultater. Disse funnene innebærer ikke at det å endre livsstil ikke har en forebyggende effekt med tanke på hjerte- og karsykdom - om så er tilfelle har vi ikke vurdert i denne rapporten. Vi har vurdert hvorvidt tiltak for livsstilsendring er vist å virke forebyggende på hjerte- og karsykdom, og for denne problemstillingen fant vi at dokumentasjonen er svak. Saltrestriksjon er vist å kunne føre til blodtrykksreduksjon, men i hvilken grad det i sin tur medfører lavere risiko for hjerte- og karsykdom er ikke avklart (118). En fersk oppfølgingsstudie av to mindre randomiserte forsøk fra 10-15 år tilbake gav støtte til antakelsen om at saltrestriksjon også forebygger hjerte- og karsykdom (119).

Metaanalyse som metode

Enkeltstudier gir ofte ikke klare ("statistisk signifikante") svar på hvorvidt et tiltak er effektivt, eller ei. Dette kan skyldes at tiltaket har liten eller ingen effekt, eller at studien ikke er av tilstrekkelig størrelse eller varighet til å avdekke en effekt. Ved å slå sammen flere studier øker den "statistiske styrken", og en effekt som ikke var tydelig i enkeltstudier, kan komme til syne. Dette er en av hovedbegrunnelsene for å gjøre metaanalyser, og i flere av våre analyser er det nettopp denne metoden som har gjort det mulig å konkludere. Samtidig er også slik at vi i mange tilfeller ikke har kunnet påvise noen forskjell, heller ikke etter å ha utført en metaanalyse. Hvorvidt dette er et uttrykk for manglende statistisk styrke eller at tiltaket ikke er effektivt, kan vi ikke vite sikkert – "ingen påvist effekt" er ikke det samme som "påvist ingen effekt".

Noen ganger kan vi konkludere med at en eventuell forskjell sannsynligvis er så liten at den er uten eller av liten klinisk betydning, selv om resultatet ikke er statistisk signifikant. Hvis grensene for konfidensintervallet er slik at vi kan utelukke klinisk betydningsfulle forskjeller, spiller det liten rolle om resultatet er statistisk signifikant, eller ei. Tilsvarende: En statistisk signifikant forskjell er ikke nødvendigvis klinisk viktig.

En utfordring ved bruk av metaanalyse er vurderingen av hvorvidt to eller flere studier er tilstrekkelig like til at det er rimelig å slå resultatene sammen i én analyse. Denne vurderingen vil alltid være noe preget av skjønn, og vurderingene vi har gjort, kan kritiseres. Det er, for eksempel, ikke åpenbart at resultatene fra en studie der alle deltakerne var eldre menn i USA kan slås sammen med resultatene fra en annen studie der deltakerne var middelaldrende av begge kjønn fra en annen del av verden. Det heller ikke nødvendigvis slik at medikamenter i samme "klasse" (ulike beta-blokkere, ulike statiner osv.) er likeverdige. Vi har gjennomgående slått sammen resultater fra studier som har benyttet forskjellige medikamenter, når disse har tilhørt samme klasse. Ett aktuelt eksempel er beta-blokkeren atenolol, som har kommet i miskreditt etter at resultatene av metaanalyser har tydet på at atenolol kan gi dårli-

gere resultater enn andre beta-blokkere (120). Vi har heller ikke skilt mellom studier som har brukt høye og lave doser diuretika, selv om det er etablert praksis å benytte langt lavere doser i dag enn hva tilfellet var da mange av disse studiene ble gjennomført. Høydosebehandling kan gi dårligere effekt med tanke på forebygging av hjerte- og karsykdom (121). Det er ingen klare kriterier for å klassifisere høy- eller lavdosedstudier. I vedlegg 7 presenterer vi én mulig inndeling. I den grad vi har inkludert høydosedstudier i våre analyser kan det ha ført til en undervurdering av effektene av diuretika.

Vi har vært ute etter å anslå effektene av tiltak rettet mot personer som ikke tidligere er rammet av hjerte- og karsykdom (primærforebygging). Likevel har vi valgt å inkludere studier der en andel – opp mot halvparten – av deltakerne hadde etablert hjerte- og karsykdom. Dette begrunnet vi med at disse studiene også inneholder relevant informasjon om den primærforebyggende effekten i og med at de fleste av deltakerne var hjerte- og karfriske. Dette er også i overensstemmelse med tilnærmingen som ble benyttet da Verdens helseorganisasjon utviklet sine siste retningslinjer for primærforebygging av hjerte- og karsykdom (122). I metaanalysene våre er det gjennomgående godt samsvar i resultater på tvers av studiene (lite heterogenitet), og det styrker oss i troen på at vår tilnærming var hensiktsmessig.

Det kan være større eller mindre grad av variasjon mellom studiene med hensyn til definisjon av utfall som for eksempel ”hjertesvikt” eller opptelling av utfallsmål (endepunkter). Det fremgår ikke alltid klart av artiklene om forfatterne har telt antall pasienter med hendelser (hjerteinfarkt, hjerneslag, etc.) eller antall hendelser (dvs. at samme pasient kunne telle med mer enn én hendelse). Det er ikke alltid like lett å lese nødvendige detaljer ut av forskningsrapportene, og det er sannsynligvis ikke fullt samsvar i definisjonen av endepunkter på tvers av studiene i hver metaanalyse. Vi tror ikke dette er av vesentlig betydning for resultatene fordi det neppe medfører systematiske skeivheter (bias) mellom gruppene som sammenliknes i hver enkelt studie. Men dersom de diagnostiske kriteriene som benyttes medfører skeivheter mellom gruppene kan det være et alvorlig problem. Det har for eksempel vært stilt spørsmålsteget ved hjertesviktdiagnostikken i ALLHAT-studien, og om den har gjort at resultatene endte opp til fordel for diuretika framfor de andre legemidlene som ble prøvet ut (123).

Metaanalysene i denne rapporten er bygget på opptelling av hendelser (hjerteinfarkt, død, hjertesvikt, etc.) i intervensjons- og kontrollgruppa ved avslutningen av de randomiserte studier. Tallene fra studieavslutningen er imidlertid øyeblikksbilder. Om det for medikament A er 10 % færre hjerteinfarkt enn for medikament B ved studieavslutningen, kan forskjellen være både større eller mindre tidligere eller senere i forløpet. Ved å studere ”arealet mellom overlevelseskurvene” vil man unngå problemet med varierende effektestimater i forløpet av en studie og dermed muligens få et ”riktigere” bilde av effektforskjellene. Slike analyser krever tilgang til mer av studienes data enn vi har hatt.

Når man starter forebygging mot hjerte- og karsykdom hos personer i 50 års alderen, vil noen av pasientene kunne leve opp mot 50 år etter behandlingsstart (for 60-åringer opp mot 40 år, etc.). Resultatene i denne rapporten bygger på randomiserte studier av noen få års varighet. Vi kjenner således lite til langtidseffekten av de behandlinger som analyseres. Det kan ikke utelukkes at effekten (den relative risikoreduksjon) over tid er større eller mindre enn det vi har rapportert. Vi risikerer også at bivirkninger som opptrer etter mange års behandling eller som er sjeldne, ikke fanges opp.

De randomiserte studiene gir begrenset grunnlag for å vurdere hvor stor andel av pasientene som har effekt av behandlingen. Dersom man setter pasienter på behandling med for eksempel et statin, og 30 % av pasientene uansett ville ha dødd uten noensinne å ha hatt en hjerte- eller karhendelse, er det maksimalt 70 % av pasientene som kan tenkes å ha effekt av behandlingen, med tanke på risiko for død. Videre kan vi heller ikke vite hvor stor andel av de resterende 70 % som kan forvente å få en effekt. Resultatene fra den randomiserte studien vil se likedan ut enten *alle* får en "liten" effekt i form av at hjerteinfarkt, hjerneslag osv. forsinkes noe, eller om det er *noen få* som får en stor effekt i form av ut sykdomshendelser forsinkes mye, eventuelt ikke oppstår i det hele tatt. Fordelingen av effekten kan imidlertid påvirke folks ønsker om å ta en behandling (124).

Det publiseres stadig nye forskningsresultater fra studier av tiltak for forebygging av hjerte- og karsykdommer. Systematiske oversikter, som vår, er "ferskvare" i den forstand at konklusjonene innen få år kan bli utdaterte og misvisende, eventuelt feilaktige som følge av nye forskningsfunn (125). Særlig gjelder dette for de resultatene som er usikre fordi dokumentasjonen er av lav kvalitet.

OVERFØRBARHET AV RESULTATER TIL DEN KLINISKE HVERDAG I NORGE

Det viktigste spørsmålet knyttet til relevansen av våre resultater for norsk praksis, dreier seg om deltakerne i studiene vi har inkludert. Liknet disse menneskene tilstrekkelig mye på "vanlige" norske pasienter til at vi kan anta at resultatene vil bli de samme?

Menn og eldre er overrepresentert i mange av disse studiene, og dermed kan det stilles spørsmålsteget ved om resultatene er gyldige for kvinner eller middelaldrende, som i praksis vil være viktige målgrupper for mange av tiltakene vi har omtalt. Vi har forsøkt å tilnærme oss denne problemstillingen når det gjelder effekt av ASA og av statiner ved at vi har sammenliknet resultatene for henholdsvis kvinner og menn, og for forskjellige aldersgrupper. Vi fant holdepunkter for at det *er* en vesentlig kjønnsforskjell når det gjelder i hvilken grad ASA kan forventes å ha en forebyggende effekt

på hjerte- og karsykdom, med lavere virkning blant kvinner enn blant menn, alle fall når det gjelder hjerteinfarkt (mens den forebyggende effekten for hjerneslag var høyere hos kvinner). Når det gjaldt statiner var ikke slike kjønnsforskjeller like tydelige, og det var heller ikke holdepunkter for at effekten, i form av relativ risikoreduksjon, varierte med alder.

For lipidsenkende og blodtrykkssenkende medikamenter fant vi at resultatene i form av relativ risikoreduksjon var svært sammenfallende på tvers av studiene, noe som styrker oss i troen på at det ikke er store forskjeller i effekt på tvers av forskjellige populasjoner. Det synes rimelig å anta at kvinner som menn og gamle som unge, har omtrent like mye å hente på bruken av slike legemidler, når det er snakk om gevinst i relativ forstand. Det er et vesentlig poeng at selv om effekten i form av relativ risikoreduksjon er lik, er den absolutte gevinsten dramatisk forskjellig for grupper som er lite utsatt for å rammes av hjerte- og karsykdom (f. eks. unge ikke-røykende kvinner) sammenliknet med dem med høy risiko for å bli syke (f. eks. eldre mannlige røykere). Dette gjelder ikke minst med tanke på de antitrombotiske legemidlene hvor gevinst i form av redusert risiko for hjerte- og karsykdom må veies opp mot den økte risikoen for blødning som følger med bruk av disse medikamentene.

Alder er en sentral risikofaktor for å rammes av hjerte- og karsykdom. Ved kun å skjele absolutt risiko (for eksempel 10-års estimert kardiovaskulær risiko) vil svært mange eldre bli regnet som kandidater for forebyggende behandling, mens det vil gjelde få unge mennesker. Det kan argumenteres for at ung alder også bør vektlegges i en slik vurdering fordi en da kan forvente virkninger lenger inn i framtida. På den annen side innebærer en slik tilnærming at legemidler, og andre tiltak, iverksettes tidlig og blir brukt over svært langt tid. Hvorvidt det er ønskelig vil blant annet være avhengig av preferansene til den det gjelder.

Det kan være grunn til å tro at effekt av enkelte medikamenter i noen grad er bestemt av hva slags etnisk gruppe pasientene tilhører. Dette har vært særlig diskutert i forbindelse med valg av blodtrykksmedikamenter, hvor resultater fra enkelte studier har tydet på at for eksempel ACE-hemmere har dårligere forebyggende effekt blant afroamerikanere (101), noe vi også fant holdepunkter for i vår litteraturgjennomgang. Det store flertallet av deltakerne i studiene vi har inkludert har vært klassifisert som "caucasian", og vi kan anta at de dermed likner mye på flertallet av norske pasienter i så måte.

Vi har ikke funnet studier hvor legemidler fra de forskjellige gruppene har vært sammenliknet, for eksempel ASA mot blodtrykkssenkende medisiner eller statiner. Vårt arbeid kan dermed bare i begrenset grad brukes til å vurdere hvilke av tiltakene som bør prioriteres framfor andre.

Den praktiserende lege iverksetter ofte flere tiltak samtidig, inklusive livsstilsråd og ett eller flere legemidler. Derfor er det nedslående at studier som kan bidra til å rett-

lede praksis vedrørende bruk av sammensatte tiltak, i så liten grad er utført. Vi vet for eksempel svært lite om hva slags gevinst en kan forvente av å legge til det andre, tredje eller fjerde legemidlet, med tanke på å forebygge hjerte- og karsykdom.

Avgjørelsen om å ta i bruk en medisinsk behandling er et spørsmål ikke bare om effektivdokumentasjon, men også om verdier. Det er derfor ikke gitt at alle pasienter vil ønske å motta en behandling som er vist å være effektiv, eller at helsemyndighetene vil anbefale å bruke den.

Konklusjon

En rekke medikamentelle tiltak kan være effektive med tanke på primærforebygging av hjerte- og karsykdom:

- Acetylsalisylsyre kan muligens forebygge hjerteinfarkt, men i første rekke blant menn, og bruk av dette medikamentet er forbundet med en viss blødningsrisiko.
- Lipidsenkende midler, og da først og fremst statinene, er vist å redusere risikoen for hjerteinfarkt og hjerneslag.
- Blodtrykkssenkende legemidler forebygger både hjerteinfarkt, hjerneslag og hjertesvikt. Det er ingen medikamentklasser som peker seg klart ut som det beste, heller ikke for personer med diabetes, men dokumentasjonen til støtte for beta-blokkere og alfa-blokkere er noe svakere enn for de andre medikamentgruppene.
- Blant de glukosesenkende midlene kan resultatene tyde på at metformin og akarbose har en forebyggende effekt på hjerteinfarkt, men det er stor usikkerhet knyttet til disse funnene. Verken sylfonylurea eller rosiglitazon ser ut til å redusere risiko for hjerte- og karsykdom.

Når det gjelder sammensatte tiltakspakker gir ikke den tilgjengelige dokumentasjonen noe entydig svar på hvorvidt disse er effektive for å forebygge hjerte- og karsykdom. For kosttilskudd fant vi få studier, og resultatene var lite overbevisende med tanke på forebygging av sykdom eller død.

Det er en slående mangel på effektstudier av ikke-medikamentelle tiltak for forebygging av hjerte- og karsykdom med sykkelighet og dødelighet som utfallsmål.

Behov for videre forskning

Et av hovedfunnene i denne rapporten er mangelen på gode studier av ikke-medikamentelle tiltak. Det er behov for mer kunnskap hva slags - og i hvilken grad - livsstilsintervensjoner kan bidra til å forebygge hjerte- og karsykdom. Bør det satses mer på tiltak rettet mot hele befolkningen, eller er det mest å hente på tiltak rettet mot den enkelte? Er det mest effektivt å satse på røykeslutt, kostholdsending (for eksempel saltrestriksjon) eller å øke det fysiske aktivitetsnivået. Og hvilke konsekvenser har tiltak for livsstilsending på sosiale ulikheter i helse? Er det slik at medikamenter i praksis utnyttes bedre av alle sosioøkonomiske grupper sammenliknet med ikke-medikamentelle tiltak, som kanskje i størst grad har effekt på grupper med høy utdanning og/eller inntekt?

I Norge har vi pågående verdens største befolkningsundersøkelser hvor det ligger godt til rette for å gjennomføre ikke-medikamentelle intervensjonsstudier, men dette fordrer at det finnes politisk vilje til å investere i å generere slik kunnskap.

Et annet brennende forskningsspørsmål dreier seg om nytten av sammensatte tiltak. I vanlig klinisk praksis iverksettes gjerne en rekke tiltak parallelt med tanke på å redusere risiko for hjerte- og karsykdom, ofte inkludert flere legemidler. Hvor stor tilleggseffekt som oppnås ved å legge til et nytt tiltak, er det lite solid kunnskap om.

Referanser

1. Flaa A, Kjeldsen SE. Are all the hypertensives made equal? *Herz* 2006; 31: 323-30.
2. Marchioli R, Marfisi RM. [Primary and secondary prevention of ischemic cardiopathy. A meta-analysis with meta-regression as a biologic mechanism: reflections on clinical practice based on scientific evidence]. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 434-59.
3. Medisinsk metodevurdering. En innføring. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2003.
4. Bjørndal A, red. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Kunnskapssenteret, 2006.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-8.
6. Review Manager (RevMan). Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003.
7. Identifying and measuring heterogeneity. I: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0*. The Cochrane Collaboration, 2008.
8. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313-6.
9. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final re-

port on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.

10. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-41.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
12. Tognoni G, Avanzini F, Pangrazzi J et al. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. *Lancet* Vol 357(9250)(pp 89-95), 2001 Date of Publication: 13 JAN 2001 2001; 89-95.
13. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
14. Dorr AE, Gunderson K, Schneider JC, Jr. et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978; 31: 5-14.
15. Rifkind BM. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial: results and implications. *The American journal of cardiology* 1984; 54: 30C-4C.
16. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 317(20):1237-45, 1987.
17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine* 1995; 333: 1301-7.
18. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
19. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
21. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. 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.[see comment]. *Lancet* 361(9364):1149-58, 2003.
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of car-

- diovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
23. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
 24. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial.[see comment]. *Lancet* 2006; 368: 1155-63.
 25. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
 26. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-34.
 27. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-52.
 28. Smith WM. Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial. *Circulation Research* 40(5 Suppl 1):I98-105, 1977.
 29. Perry HM, Jr., Goldman AI, Lavin MA et al. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 304: 267-92.
 30. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69: 725-32.
 31. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980; 1: 1261-7.
 32. Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1(8442):1349-54, 1985.
 33. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *Journal of Hypertension* 3(4):379-92, 1985.
 34. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145-51.
 35. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *British medical journal (Clinical research ed)* 1985; 291: 97-104.
 36. Medical Research Council Working Party on Mild Hypertension. Coronary heart disease in the Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension. Medical Research Council Working Party on Mild Hypertension. *Brit-*

ish Heart Journal 59(3):364-78, 1988.

37. Perry HM, Jr., Smith WM, McDonald RH et al. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke* 1989; 20: 4-13.
38. Peart S, Brennan PJ, Broughton P et al. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-12.
39. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
40. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
41. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
42. Sun M, Zhou H, Jia Z. [Prevention and treatment of stroke after hypertension for ten years in Hunan Province]. [Chinese]. *Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chinese Journal of Internal Medicine* 36(5):312-4, 1997.
43. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Journal of Hypertension* Vol 21(12)(pp 2409-2417), 2003 2003; 2409-17.
44. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial.[see comment]. *Journal of Hypertension* 21(5):875-86, 2003.
45. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431-9.
46. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
47. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-72.
48. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. 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.
49. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. 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.
50. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to an-

giotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).[see comment][erratum appears in JAMA 2003 Jan 8;289(2):178]. JAMA 288(23):2981-97, 2002.

51. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group.[see comment][erratum appears in JAMA 2002 Dec 18;288(23):2976]. JAMA 283(15):1967-75, 2000.
52. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359-65.
53. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. 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.
54. CONVINCENCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 2003; 289: 2073-82.
55. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
56. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly.[see comment]. New England Journal of Medicine 348(7):583-92, 2003.
57. Malacco E, Mancia G, Rappelli A et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. Blood Press 2003; 12: 160-7.
58. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.
59. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR 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.
60. Ogihara T, Nakao K, Fukui T et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. Hypertension 2008; 51: 393-8.
61. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group.[see comment][erratum appears in JAMA 1997 May 7;277(17):1356]. JAMA 276(23):1886-92, 1996.
62. Safar M, Thijs L, Staessen JA. [Syst-Eur study: analysis of the benefits of nitrendipine in hypertensive type 2 diabetics]. [French]. Archives des Maladies

du Coeur et des Vaisseaux 96(7-8):768-71, 2003; -Aug.

63. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 345(12):861-9, 2001.
64. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* Vol 345(12)(pp 851-860), 2001 Date of Publication: 20 SEP 2001 2001; 851-60.
65. Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.
66. Marre M, Lievre M, Chatellier G et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: Randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *British Medical Journal* Vol 328(7438)(pp 495-499), 2004 Date of Publication: 28 FEB 2004 2004; 495-9.
67. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
68. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-62.
69. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: Results from the Swedish trial in old patients with hypertension - 2. *Journal of Hypertension* Vol 18(11)(pp 1671-1675), 2000 2000; 1671-5.
70. CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091-6.
71. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.[see comment][comment]. *Lancet* 359(9311):1004-10, 2002.
72. Mancia G, Brown M, Castaigne A et al. Outcomes with nifedipine GITS or Captopril in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 41(3):431-6, 2003.
73. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
74. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* Vol 21(4)(pp 597-603), 1998 1998; 597-603.
75. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. 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.
76. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* Vol 351(19)(pp 1952-1961), 2004 Date of Publication: 04 NOV 2004 2004; 1952-61.
 77. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003; 290: 486-94.
 78. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
 79. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 80. Turner RC, Holman RR, Stratton IM et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
 81. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
 82. Hjermann I, Velve BK, Holme I et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet* 1981; 2: 1303-10.
 83. Borhani NO, Blaufox MD, Oberman A et al. Incidence of coronary heart disease and left ventricular hypertrophy in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29: 55-62.
 84. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA* 1982; 247: 633-8.
 85. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-71.
 86. Miettinen TA, Huttunen JK, Naukkarinen V et al. Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. Risk factor changes, incidence, and mortality. *JAMA* 1985; 254: 2097-102.
 87. Miettinen TA, Huttunen JK, Naukkarinen V et al. Long-term use of probucol in the multifactorial primary prevention of vascular disease. *American Journal of Cardiology* 57(16):49H-54H, 1986.
 88. Grimm RH. The drug treatment of mild hypertension in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. A review. *Drugs* 1986; 31 Suppl 1: 13-21.
 89. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:

90. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Coronary heart disease death, nonfatal acute myocardial infarction and other clinical outcomes in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1-13.
91. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H et al. Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 14(4):308-17, 1991.
92. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 348(5):383-93, 2003.
93. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *American Heart Journal* 146(4):613-20, 2003.
94. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-13.
95. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2307-13.
96. Dale KM, Coleman CI, Shah SA et al. Impact of gender on statin efficacy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 565-74.
97. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243-52.
98. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005; 365: 176-86.
99. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992; 116: 78-84.
100. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
101. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians, 2006.
102. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Måttligt förhöjt blodtryck uppdatering 2007. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2007.
103. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-3.
104. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care.

Ann Intern Med 2003; 138: 593-602.

105. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
106. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004136.
107. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005061.
108. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002966.
109. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
110. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006063.
111. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-95.
112. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006060.
113. Ebrahim S, Beswick A, Burke M et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001561.
114. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-23.
115. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD007176.
116. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003177.
117. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
118. Hooper L, Bartlett C, Davey SG et al. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003656.
119. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885.
120. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
121. Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ* 1999;

161: 25-32.

122. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization, 2007.
123. Palmer CR, Brown MJ, Mancia G et al. Long-term cardiovascular consequences of diuretics vs calcium channel blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors. *JAMA* 2003; 289: 2066-7.
124. Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Preferences for 'life-saving' programmes: small for all or gambling for the prize? *Health Econ* 2008; 17: 709-20.
125. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT et al. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 224-33.

Vedlegg (oversikt)

Disse er tilgjengelige på Kunnskapssenterets hjemmesider
(www.kunnskapssenteret.no)

Vedlegg 1: Søkestrategi (Search strategy)

Vedlegg 2: Sjekkliste for randomiserte kontrollerte forsøk

Vedlegg 3: Evidenstabeller (Evidence-tables)

Vedlegg 4: Ekskludert litteratur (Table of excluded studies)

Vedlegg 5: Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen ("GRADE" Evidence-profiles)

Vedlegg 6: Meta-analyser

Vedlegg 7: Oversikt over dosering av diuretika i hypertensjonsstudier