

Nya hypertonistudier av stor betydelse för klinisk praxis

Även mycket gamla har nytta av blodtryckssänkning



PETER M NILSSON, docent, universitetslektor, institutionen för kliniska vetenskaper/

medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö peter.nilsson@med.lu.se

Hjärt-kärlsjukdomarna är en för sjuklighet och dödlighet dominerande sjukdomsgrupp i vårt land, och hypertoni utgör en välbelagd riskfaktor som är möjlig att påverka med en kombination av livsstilsåtgärder och farmakologisk terapi. I mars 2008 presenterades tre stora och kliniskt viktiga hypertonistudier på American College of Cardiology (ACC)-mötet i Chicago, som har stor betydelse för debatten om hur hypertoni bör behandlas mest effektivt i olika riskgrupper.

Dessa studier har potential att påverka utformningen av nya riktlinjer på ett påtagligt sätt. Intresset för studierna var mycket stort bland kongressdeltagarna, eftersom detta har betydelse på flera plan: vetenskapligt, praktiskt kliniskt och ekonomiskt. Hypertontikerna är också den avgjort största patientgruppen i svensk sjukvård; enligt SBU (2004) nära 1,8 miljoner, varav dock endast cirka hälften är kända och under behandling.

De tre behandlingsstudierna var Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) [1], Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) [2] och Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) [3]. De sammanfattas och kommenteras här kort.

Första stora jämförelsen mellan ACE-I och ARB vid hypertoni

ONTARGET är en stor randomiserad, kontrollerad interventionsstudie på patienter med hög kardiovaskulär risk, varav 69 procent med hypertoni, rekryterade vid 733 centra i 40 länder, vilket innebär att resultaten har global betydelse. Målsättningarna var primärt att kunna visa

- att en kombination av telmisartan 80 mg (en angiotensin 2-hämmare, ARB) och ramipril 10 mg (en välbeprövad ACE-hämmare) är bättre för att förebygga kardiovaskulära händelser än ramipril 10 mg enbart
- att behandling med telmisartan 80 mg är minst lika effektiv som ramipril 10 mg, s k non-inferiority-studiedesign.

Primär sammansatt utfallsvariabel var kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och sjukhusvård för hjärtsvikt. Man randomiserade 25 620 patienter till behandling med telmisartan, ramipril eller en kombination av dem. Patienterna utgjordes av högriskindivider (medelålder 66 år; 73 procent män, 37 procent diabetiker) och liknade patienterna i HOPE-studien, där ramipril jämfördes med placebo, med gott kliniskt resultat [4].

Huvudresultatet var att kombinationen av telmisartan och ramipril inte var kliniskt bättre än ramipril ensamt, riskkvot (RR) 1,01 (95 procents konfidensintervall 0,94–1,09). Det fanns heller ingen skillnad i klinisk effekt mellan telmisartan och ramipril för den primära effektvariabeln (»non-inferiority«). Biverkningsmässigt fanns inga stora skillnader mellan ramipril

(mer hosta och angioödem) och telmisartan (mer hypotension), men kombinationen hade ökad grad av biverkningar (bl a diarré och nedsatt njurfunktion), vilket ledde till studieavbrott. Ingen skillnad i allmän klinisk effekt sågs bland patienter med respektive utan diabetes.

Likheten i behandlingseffekterna visar att telmisartan är lika bra som ramipril, men inte bättre. Frågan är om dessa resultat kan överföras även till andra ARB. Det är en viktig fråga med tanke på prisskillnaderna. ARB är för närvarande dyrare, trots prissänkning på vissa läkemedel inom denna klass, tills patentet för losartan går ut i september 2009.

Hittills kan man konstatera att resultaten stödjer fynd i en färsk metaanalys [5], som talat om likheter mellan dessa två behandlingsprinciper. För vissa patientgrupper har tidigare studier dock visat på nyttan av kombinationsbehandling med en ARB (hjärtsvikt, minskad proteinuri).

Den kliniska slutsatsen är därför att

- ramipril (som redan är väl beprövat i HOPE-studien) med fördel bör ges till kardiovaskulära riskpatienter genom att substansen är billigare, trots att telmisartan har lika god effekt
- kombinationen av ramipril och telmisartan inte ger några extra fördelar.

Fortsatt debatt får belysa om dessa fynd har implikationer för hela ARB-området. Många kliniker kommer nog att tolka ONTARGET i den riktningen. Samtidigt kan man konstatera att i de fall en patient verkligen behöver blockad av renin-angiotensinsystemet och inte tolererar en ACE-hämmare har telmisartan i dag god dokumentation vad gäller likhet i effekt med den mest väldokumenterade ACE-hämmaren (ramipril).

SAMMANFATTAT

För första gången har effekter av hypertoni-behandling jämförts mellan en ACE-hämmare och en angiotensin 2-receptorhämmare. Likheter i kliniska effektvariabler och skillnader i biverkningsprofil påvisades. Av prisskäl utgör ACE-hämmare i dag förstahandsval.

Kombinationsbehandling ledde inte till större hälsovinster, däremot till fler biverkningar (ONTARGET-studien).

Behandling av relativt »friska« äldre patienter med systolisk hypertoni (över 160 mm Hg) med en kombination av en ACE-hämmare och ett diuretikum gav påtaliga hälsovinster jämfört med placebo. Detta märktes framför allt i

minskning av stroke, dödlighet och hjärtsvikt (HYVET-studien).

En fast kombination av en ACE-hämmare och en kalciumantagonist var mer effektiv för att förhindra kardiovaskulära händelser än en fast kombination med en ACE-hämmare och ett tiaziddiuretikum hos högriskpatienter (ACCOMPLISH-studien).

Svenska riktlinjer (Läkemedelsverket 2006) påverkas ännu endast marginellt av dessa nya fynd, med undantag av den påvisade kliniska nyttan av att behandla riktigt gamla patienter (HYVET), något som dock kan vålla etiska och praktiska gränsdragningsproblem.

Vinster med att behandla gamla – men etiska problem finns

HYVET [2] är en internationell, randomiserad interventionsstudie på 3 845 hypertoniker i åldern 80 år eller däröver. Inklusionskriterierna var systoliskt blodtryck över 160 mm Hg och frånvaro av demens eller svår sjukdom. Resultatet visade att aktiv behandling gav påtagliga kliniska kardiovaskulära vinster med reducering av stroke (-30 procent; $P=0,055$), dödlig stroke (-39 procent; $P=0,05$), total mortalitet (-21 procent) och hjärtsvikt (-64 procent) efter en blodtrycksreduktion på 15/6 mm Hg jämfört med placebo efter två år.

Vad gäller totalmortaliteten visades en RR på 0,79 (95 procents konfidensintervall 0,65–0,95; $P=0,019$). Detta resultat innebär att man inte kan anse att kronologiskt hög ålder hos en patient med högt systoliskt blodtryck automatiskt får till följd att antihypertensiv terapi inte kan komma i fråga. Tvärtom bör sådan terapi erbjudas till »friska« äldre för att skydda dessa mot framför allt stroke, mortalitet och hjärtsvikt, det sistnämnda ett tillstånd som i hög grad nedsätter livskvaliteten.

Det kan förvisso innebära etiska och praktiska problem att medicinera många gamla patienter, och fördelar måste vägas mot nackdelar. Livet tar slut någon gång, och det är trots allt bättre att avlida i en snabbt förlöpande hjärt-kärlsjukdom än genom en långsamt smygande sjukdom som demens eller cancer (konkurrerande mortalitet).

Värdet av fasta läkemedelskombinationer

ACCOMPLISH, slutligen, är en internationell randomiserad, kontrollerad interventionsstudie, där man hos högriskpatienter

»De nya studier som här beskrivits omfattade sammanlagt nära 40 000 patienter och för därför kunskapsläget starkt framåt.«

ter med hypertoni jämfört från början fasta kombinationer med hypertoniläkemedel [3]. Dessa utgjordes av antingen en ACE-hämmare och en kalciumantagonist (benazepril och amlodipin) till 5 721 patienter eller en ACE-hämmare och ett diuretikum (benazepril och hydroklortiazid) till 5 741 patienter.

Utfallsvariabler var kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt och stroke, sjukhusvård för instabil angina samt koronar revaskularisering. Inklusionskriterier var ålder över 60 år, systoliskt blodtryck över 160 mm Hg eller pågående antihypertensiv terapi samt förekomst av kardiovaskulär sjukdom eller olika tecken på organskada.

Studien avbröts i november 2007 av säkerhetskommittén på grund av signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna. Resultatet visade att kombinationen ACE-I och kalciumantagonist var bättre än jämförelsekombinationen; RR 0,80 (95 procents konfidensintervall 0,72–0,90; $P=0,002$). Effekten var likartad på såväl »hårda« utfall som stroke och hjärtinfarkt som på angina och revaskularisering. Detta gällde även för patienter med respektive utan diabetes. En slutredovisning väntar på att publiceras senare i år.

Detta resultat visar dock att en liknande kombination som tidigare användes i ASCOT-studien [6] var fördelaktig och att

man i klinisk praxis i ökad grad bör använda just kombinationen ACE-I och kalciumantagonist. Detta kan i dag genomföras med billiga generika (t ex ramipril och amlodipin). I USA marknadsförs en fast kombination, som i ACCOMPLISH, men inte i Europa, vilket kan ha olika skäl.

Sammanfattande bedömning

Blodtrycksbehandling är fortsatt viktig för att minska kardiovaskulära risker hos individer över ett brett åldersspann – om den beräknade kardiovaskulära (absoluta) risken att insjukna är hög. Kronologiskt hög ålder i sig bör inte vara ett hinder för aktiv behandling av systolisk hypertoni ifall indikation finns. En kombination av en ACE-hämmare och en kalciumantagonist fungerar bra, medan en kombination av en ACE-hämmare och en ARB inte ger tilläggsvinster, enligt ONTARGET-studien. Billiga och effektiva läkemedel bör väljas i första hand, och bra exempel på detta är ramipril och amlodipin, med tillägg av diuretika, framför allt till äldre individer.

Man kan räkna med att dessa nya studier kommer att betyda en hel del vid revidering av nuvarande svenska [7] och europeiska riktlinjer på hypertoniområdet [8]. För stora patientgrupper, som hypertoniker, måste stor möda läggas på att få fram evidensbaserade och kostnadseffektiva behandlingar med god tolererbarhet. De nya studier som här beskrivits omfattade sammanlagt nära 40 000 patienter och för därför kunskapsläget starkt framåt. Inför den enskilde patienten kan, som alltid, individuella faktorer påverka terapivalet, men nya studier och gällande riktlinjer är till för att underlätta detta val på en bas av livsstilsbefrämjande åtgärder.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna. Författaren har föreläst på möten för de flesta företag inom det kardiovaskulära området.*

REFERENSER

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al; the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* Epub 2008 Mar 31.
3. Jamerson KA; Avoiding Cardiovascular events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial. The first hypertension trial comparing the effects of two fixed-dose combination therapy regimens on cardiovascular events: Avoiding Cardiovascular events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH). *J Clin Hypertens.* (Greenwich) 2003;5(4 Suppl 3):29-35.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
5. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med.* 2008;148:16-29.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. 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.
7. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket. 2006;17(3):16-97.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Nilsen PM, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28:1462-536; *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.