



Ulf Dahlström, professor, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping (ulf.dahlstrom@lio.se)

Ny hjärtsviktsbehandling i sikte

Angiotensin II-receptorblockerare visar lovande sidor i stor studie

I I detta nummer av Läkartidningen beskrivs de viktigaste resultaten från CHARM-programmet (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) som publicerades i fyra separata artiklar i septembernumret av *Lancet* 2003. CHARM är ytterligare en studie, den mest omfattande av dem alla vid denna tidpunkt, som belyser värdet av behandling med angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med hjärtsvikt.

Bakgrunden till studien är följande: ACE-hämmare har i ett flertal studier visat sig gynnsamt påverka bl a dödlighet såväl som sjuklighet hos patienter med hjärtsvikt av olika svårighetsgrad. Emellertid har det länge varit känt att man endast partiellt blockerar bildningen av angiotensin II med hjälp av ACE-hämmare och att angiotensin II kan bildas via andra vägar som konverterar angiotensin I till angiotensin II med hjälp av humant kymas, kallikrein och katepsin för att nämna några. Genom behandling med angiotensin II-receptorblockerare ansåg man då att man skulle få en mer effektiv blockad av bildningen av angiotensin II än man erhöll med ACE-hämmare.

ACE-hämmare kontra angiotensin II-receptorblockerare

När ELITE-studien publicerades 1997 [1] trodde många att detta var början till en ny era där ACE-hämmarnas tid i behandlingen av hjärtsvikt var slut och att angiotensin II-receptorblockerare skulle bli det rekommenderade läkemedlet. I ELITE-studien jämfördes den etablerade ACE-hämmaren kaptopril med angiotensin II-receptorblockeraren losartan hos patienter med kronisk hjärtsvikt, och målet med studien var att se om det fanns någon skillnad på effekten på njurfunktionen (detta kunde inte påvisas).

Trots att studien inte hade statistisk styrka att studera mortalitet koncentrerades diskussionen på att man såg en skillnad avseende mortalitet mellan de två olika läkemedlen till losartans fördel. Dock infriades inte förväntningarna när resultaten av ELITE II-studien (samma typ av studie som ELITE I men nu med statistisk styrka och med mål att studera effekten på mortalitet) presenterades år 2000 [2]; ingen skillnad avseende mortalitet hade kunnat påvisas.

Härnäst presenterades OPTIMAAL-studien 2002 [3]. I denna studie jämfördes losartan med kaptopril men nu hos patienter som utvecklat hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt. Även denna studie hade statistisk styrka att studera mortalitet, men inte heller denna kunde påvisa att losartan var överlägset den etablerade ACE-hämmaren kaptopril.

I november 2003 publicerades den hittills största studien vad gäller hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt, nämligen VALIANT-studien [4] som jämförde angiotensin II-receptorblockeraren valsartan mot kaptopril ensamt eller i kombination med kaptopril. I VALIANT-studien ingick nästan 15 000 patienter. Studien visade i korthet att valsartan var lika effektivt som den etablerade ACE-hämmaren kaptopril och

Sammanfattat

Den s k CHARM-studien visar övertygande att patienter med symtomatisk hjärtsvikt kan förbättras ytterligare (utöver optimal konventionell behandling) vid kombinationsbehandling med angiotensin II-receptorblockeraren kandesartan.

Studien visar att antalet patienter som behövde sjukhusvård på grund av hjärtsvikt samt antalet sjukhusinläggningar för hjärtsvikt minskade signifikant vid behandling med kandesartan.

Se även artikeln på sidan 764 i detta nummer.

att kombinationsbehandling med kaptopril inte medförde någon effekt på överlevnaden utan i stället gav ökade bieffekter.

Färre behövde sjukhusvård

I CHARM-studien inkluderades drygt 7 600 patienter. Studien omfattar tre delstudier: CHARM-Added, -Alternative och -Preserved, vilka analyserades dels var för sig avseende ett primärt kombinerat effektmått bestående av faktorerna risk för kardiovaskulär död eller återinläggning på sjukhus på grund av hjärtsvikt, dels som en sammanvägd studie (CHARM-Overall) avseende det primära effektmåttet total dödlighet.

I CHARM-Overall fann man ingen signifikant effekt på det primära effektmåttet total mortalitet (1,6 procent absolut riskreduktion och 9 procent relativ riskreduktion; $P=0,055$). Däremot fann man signifikanta effekter med en minskning av antalet patienter som behövde sjukhusvård på grund av hjärtsvikt samt antalet sjukhusinläggningar för hjärtsvikt.

Det mest intressanta fyndet var dock att behandling med kandesartan minskade nyinsjuknandet i diabetes, ett fynd som tidigare visats för losartan i hypertoni-studien LIFE [5]. I CHARM-studien gör man en modifierad Coxregressionsanalys där man korregerar för ett stort antal olika variabler. Man har dock inte korregerat för effekten av behandling med spironolakton, varför jag anser det mest korrekt att använda den okorrigerade analysen vid bedömningen av resultatet.

Medeldosen av kandesartan i studien blev hög, 23–25 mg av måldosen 32 mg, varför vi kan dra slutsatsen att studiedosen var adekvat utifrån tillgängliga uppgifter om optimal dos för kandesartan.

I CHARM-Alternative uppfylldes det primära effektmåttet på ett övertygande sätt, och endast ett fåtal patienter kun-

I CHARM-Alternative uppfylldes det primära effektmåttet på ett övertygande sätt, och endast ett fåtal patienter kunde inte fullfölja studien på grund av biverkningar av kandesartan-behandlingen ... Detta är första gången man i en studie på ett övertygande sätt visat att angiotensin II-receptorblockerare kan användas vid intolerans mot ACE-hämmare.

de inte fullfölja studien på grund av biverkningar av kandesartan-behandlingen. I denna delstudie inkluderades drygt 2 000 patienter med hjärtsvikt och ejektionsfraktion <40 procent som inte tålde behandling med ACE-hämmare. Detta är första gången man i en studie på ett övertygande sätt visat att angiotensin II-receptorblockerare kan användas vid intolerans mot ACE-hämmare.

I CHARM-Added uppfylldes även det primära effektmåttet (absolut riskreduktion 4,4 procent, relativ riskreduktion 15 procent; $P=0,011$). I denna studie inkluderades drygt 2 500 patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II–IV (New York Heart Association) och som trots optimal behandling med ACE-hämmare hade symptomatisk hjärtsvikt. Dessa patienter fick tilläggsbehandling med kandesartan/placebo. Drygt 70 procent av dessa patienter var i NYHA-klass III, och en majoritet av dem borde enligt riktlinjerna för konventionell behandling ha behandling med spironolaktin. I studien hade endast 17 procent denna behandling, däremot hade 55 procent behandling med betablockerare, vilket var glädjande.

I VALIANT-studien anges inte hur många som hade behandling med spironolaktin, medan däremot hela 70 procent fick behandling med betablockerare. Man kan alltid spekulera över om dylika skillnader kan ha någon inverkan på resultaten.

CHARM-Added visar i motsats till VALIANT-studien att en kombinationsbehandling med ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare kan ge gynnsamma effekter på effektmåttet kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt. Dock får man vara försiktig när man jämför dessa båda studier, eftersom olika typer av hjärtsviktpatienter har ingått i de olika studierna.

Hade alla patienter verkligen hjärtsvikt?

I CHARM-Preserved fann man ingen signifikant skillnad på det primära effektmåttet kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt. I studien inkluderades drygt 3 000 patienter med klinisk hjärtsvikt och normal systolisk hjärtfunktion, definierat som ejektionsfraktion >40 procent.

I artikeln på sidan 764 i detta nummer skriver Hans Persson och Karl Swedberg att studien är i enlighet med de re-

sultat man funnit i de två andra delstudierna. Jag håller inte med om detta. För det första vet vi inte om alla patienter som inkluderades i denna del av CHARM-studien verkligen hade hjärtsvikt (inklusionskriterier: EF >40 procent och kliniska symptom/fynd förenliga med hjärtsvikt). Det är välkänt att kliniska korrelerat inte är tillräckliga för att ställa diagnosen hjärtsvikt, utan att det även krävs objektiva tecken på rubbad hjärtfunktion (systolisk eller diastolisk). Dessutom uppfylldes inte delstudiens effektmått. Lite störande är det också att 19 procent av patienterna i denna delstudie hade behandling med ACE-hämmare. Slutligen skulle det vara intressant att veta hur många av de inkluderade patienterna som hade diastolisk hjärtfunktionsrubbnig.

Fler studier på väg

Sammantaget visar de båda delstudierna CHARM-Alternative och CHARM-Added övertygande resultat. Den kliniska implikationen av CHARM-Added är att patienter med symptomatisk hjärtsvikt trots optimal konventionell behandling (viktigt att denna drivs så långt som möjligt) kan erhålla ytterligare förbättring vid kombinationsbehandling med kandesartan.

CHARM-Preserved är ett lovligt försök att studera en grupp av patienter med klinisk hjärtsvikt och relativt normal systolisk hjärtfunktion. För denna patientgrupp finns i nuläget ingen konsensus om hur gruppen skall definieras. För dessa patienter saknas idag välkontrollerade studier som talar om hur de skall behandlas. Fler studier behövs inom detta område, och dylika är på väg: t ex I-PRESERVE-studien där man studerar behandling med irbesartan hos patienter med klinisk hjärtsvikt och bibehållen systolisk funktion.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren anlitats av läkemedelsföretag och diagnostikföretag som föreläsare eller som expert. Författaren har också varit huvudansvarig för eller koordinator i olika läkemedelsstudier. För dessa insatser har författaren erhållit ersättning för omkostnader och ibland arvoden: bl a från AstraZeneca och flera andra företag.

Referenser

1. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
2. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
3. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
4. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, 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.