

ACE-hæmmere vs. AT-II-antagonister – hvilken behandling skal man vælge?

Angiotensin-I-konverterende enzy-m-hæmmere (ACEi) blev introduceret til behandling af hypertension for mere end 20 år siden, mens angiotensin-II-antagonisterne (AII-A) har været markedsført i knap 10 år. Indikationerne for begge stofgrupper er senere blevet udvidet til også at omfatte behandling af hjerteinsufficiens og progressionshæmning af kroniske nyresygdomme, hvor ACEi indtil videre har opnået de fleste registrerede indikationer. Formålet med denne artikel er på basis af litteraturstudier at gennemgå baggrunden for valg af behandling mellem de to grupper af lægemidler.

Renin-angiotensin-systemet

Renin-angiotensin-systemet er et hormonelt system, der blandt andet er involveret i blodtryksregulationen og organismens vand- og saltbalance. Fald i det intraglomerulære tryk udløser sekretion af renin, der omdanner angiotensinogen til angiotensin I, som dernæst spaltes af ACE til det vasoaktive peptid angiotensin II. Binding af dette peptid til AT1-receptoren udløser vasokonstriktion med bl.a. øget kardial afterload og intraglomerulær trykstigning som resultat. Samtidig øges den tubulære reabsorption af vand og natrium. Peptidet har også vist sig at fungere som vækstfremmer ved bl.a. kardiel hypertrofi.

ACEi virker ved at blokere ACE, men der eksisterer alternative enzymatiske veje, så angiotensin-II-koncentrationen i blodet kun redu-

ceres delvist. Da ACE også nedbryder det vasodilaterende peptid bradykinin til inaktive substanser, medfører ACE-hæmning en øget koncentration af bradykinin.

De i alt 9 ACEi'ere på det danske marked adskiller sig først og fremmest farmakokinetisk fra hinanden, mens virkningen af ekvivalente doser må betegnes som fuldt sammenlignelig. Man skal være opmærksom på en stor forskel på stoffernes Trough/Peak-ratio (T/P ratio), som er forholdet mellem effekten lige før næste dosis og den maksimale effekt. Trandolapril og perindopril har fx en T/P-ratio på ca. 70% og kan således med større fordel doseres en gang dagligt, i modsætning til fx captopril og enalapril, der oftere må doseres to gange dagligt.

AII-A'er blokerer effekten af angiotensin-II på receptorniveau. Det vil sige, at også virkningen af det alternativt dannede hormon blokeres. Nedbrydningen af bradykinin påvirkes ikke, hvilket muligvis kan forklare, at AII-A i modsætning til ACEi sjældent har hoste som bivirkning. De 6 markedsførte AII-A'er har ligesom ACEi'erne farmakokinetiske forskelle, mens deres virkning er sammenlignelig. Alle AII-A kan doseres en gang dagligt.

Hypertension og apoplexia cerebri

Mange kliniske studier har vist, at såvel ACEi som AII-A er effektive til behandling af forhøjet blodtryk. De enkelte lægemidler er undersøgt i såvel mono- som i kombinations-terapi (fortrinsvis med diuretika),

Oktober 2004

ACE-hæmmere vs. AT-II-antagonister – hvilken behandling skal man vælge? side 1

Mød os på Lægedage 2004 side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

over for placebo, direkte over for hinanden og over for andre antihypertensiva som fx betablokkere og calci-umantagonister. Flere undersøgelser har vist, at den blodtryksænkende virkning er sammenlignelig inden for og mellem de to grupper. Man kan forvente en systolisk/diastolisk blodtryksænkende effekt på mellem 5 og 10 mmHg, når lægemidlerne benyttes i monoterapi til patienter med let til moderat hypertension. Ved kombinationsbehandling med diuretika er der en særlig gunstig potenserende virkning.

Hypertension er den største risikofaktor for apopleksi. I PROGRESS-studiet med over 6.000 patienter er det vist, at perindopril i kombination med indapamid reducerede hyppigheden af fornyet apopleksi ved sammenligning med placebo. Den absolutte risikoreduktion var 6,0% svarende til en RRR på 28%. Der kunne dog ikke påvises nogen signifikant effekt for perindopril alene. Det samme gjorde sig gældende i en subgruppe af HOPE-studiet, hvor ramipril ikke havde signifikant effekt som sekundær profylakse efter apopleksi. I HOPE-studiet viste man til gengæld, at ramipril i forhold til placebo medførte en signifikant nedsættelse af den samlede risiko for AMI, apopleksi, kardiovaskulær død eller behov for revaskularisering hos patienter med tegn på kardiovaskulær lidelse, men uden manifest hjerteinsufficiens.

Der findes ingen direkte sammenligninger mellem ACEi og AII-A med hensyn til apopleksi. Men LIFE studiet har vist, at også AII-A reducerer frekvensen af apopleksi i forhold til atenolol. Selve trykreduktionen synes at være den mest afgørende faktor.

Hjerteinsufficiens

Fordi blokering af renin-angiotensin-systemet bl.a. fører til nedsat afterload og hæmning af kardial hypertrofi, har både ACEi og AII-A en fremtrædende plads i behandlingen af patienter med hjerteinsufficiens.

Den gavnlige effekt er i en række større og mindre undersøgelser vist på endpoints som mortalitet og morbiditet. For eksempel sammenlignedes ACEi'en enalapril med placebo eller hydralazin i 3 store, randomiserede, dobbeltblindede studier på patienter med varierende grader af manifest hjerteinsufficiens. Undersøgelserne viste alle en nedsat dødelighed med en absolut risikoreduktion mellem 7 og 18%, svarende til en relativ risikoreduktion på mellem 16 og 40%. En lignende effekt over for placebo er også påvist hos patienter med hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt ved behandling med fx captopril, ramipril eller trandolapril. I disse 6 studier er der undersøgt mere end 9.000 patienter.

AII-A'erne losartan og valsartan er undersøgt på lignende pa-

tientgrupper. I ELITE II undersøgelsen havde captopril og losartan en sammenlignelig effekt hos 3.152 patienter med hjerteinsufficiens, hvor den årlige mortalitetsrate var henholdsvis 10,4 og 11,7%. Det samme gjorde sig gældende i OPTIMAAL-studiet af 5.477 patienter med hjerteinsufficiens efter AMI. I dette studie var den totale mortalitet 16% i captoprilgruppen og 18% i losartangruppen. I begge studier var der derved en ikke signifikant forskel til fordel for captopril, mens losartan var signifikant bedre tolereret. Også captopril og valsartan har vist samme mortalitetsreduktion i sidstnævnte patientgruppe i VALIANT-studiet. I VALHeFT-studiet på 5.010 patienter reducerede valsartan en forværring i bestående hjerteinsufficiens med en relativ risikoreduktion på 24% i forhold til placebo, på trods af at majoriteten (93%) allerede var i ACEi-behandling ved forsøgets begyndelse. For nylig er der publiceret data fra en stor undersøgelse af candesartan over for placebo, hvor der blev vist effekt af AII-A på både mortalitet og morbiditet hos patienter, der ikke tidligere havde kunnet tåle ACE-hæmmere.

Om end beviserne står stærkere for ACEi'erne end for AII-A'erne, er det nu efterhånden også ved direkte sammenligninger vist for flere AII-A'er, at disse virker godt ved hjerteinsufficiens. Der synes således at være ens effekt af stofgrupperne. Kombinationsbehandling er foreløbig eksperimentel.

Nyreinsufficiens

Kliniske undersøgelser har demonstreret, at blokering af renin-angiotensin-systemet har en renoprotektiv virkning ud over, hvad der kan tilskrives en sænkning af det systemiske blodtryk. Dette gælder ved såvel diabetisk som ikke-diabetisk nyresygdom.

For ACEi's vedkommende er det fx vist, at behandling med lisinopril nedsætter progressionen af diabetisk nefropati, idet albuminudskillelsen i urinen nedsættes med 2,2 mikrol/min (RRR 18,8%) i

Tabel 1. Vedligeholdelsesdosis og priser for ACE-hæmmere og AII-A ved hypertension.

	Vedligeholdelsesdosis	Doseringshyppighed	Billigste pris for vedligeholdelsesdosis
ACE-hæmmere			
Benazepril	20-40 mg	1-2×dgl.	11,30-22,60 kr.
Captopril	100 mg	2×dgl.	1,60 kr.
Enalapril	20 mg	1-2×dgl.	0,70 kr.
Fosinopril	40 mg	1×dgl.	14,95 kr.
Lisinopril	20 mg	1×dgl.	1,40 kr.
Perindopril	4-8 mg	1×dgl.	6,85-10,05 kr.
Quinapril	20-40 mg	1-2×dgl.	5,35-10,75 kr.
Ramipril	5-10 mg	1×dgl.	0,55-1,15 kr.
Trandolapril	4 mg	1×dgl.	8,20 kr.
AII-antagonister			
Candesartan	8-16 mg	1×dgl.	6,80-9,35 kr.
Eprosartan	600 mg	1×dgl.	6,90 kr.
Irbesartan	150-300 mg	1×dgl.	7,70-10,55 kr.
Losartan	50-100 mg	1×dgl.	7,55-12,55 kr.
Telmisartan	40-80 mg	1×dgl.	7,10-8,45 kr.
Valsartan	80-160 mg	1×dgl.	7,30-9,60 kr.

forhold til placebo. I studiet indgik 530 type 1 diabetiske patienter med normal nyrefunktion, og resultaterne var signifikante, også når der blev korrigeret for forskelle i systemisk blodtryk mellem grupperne. Flere mindre undersøgelser – også af patienter med diabetisk nefropati og nedsat nyrefunktion – har bekræftet dette resultat i undersøgelser, hvor der blev anvendt captopril eller enalapril. To store placebokontrollerede undersøgelser af patienter med ikke-diabetisk nefropati og nedsat nyrefunktion viste, at behandling med henholdsvis benazepril hos 583 patienter eller ramipril hos 323 patienter begrænsede sygdommens progression målt ved tab af nyrefunktion eller ved behov for dialyse. Ved ikke-diabetisk nefropati er lignende resultater bl.a. opnået med enalapril.

Der er data fra 3 omfattende kontrollerede undersøgelser, hvor behandling med en AII-A blev afprøvet på patienter med type 2 diabetes. Én undersøgte effekten af irbesartan over for henholdsvis placebo og amlodipin hos 1.715 patienter med makroalbuminuri og nedsat nyrefunktion. Det kombinerede endepunkt »fordobling af S-kreatinin, dialysekrævende nefropati eller død« opnåedes af 32,6% i irbesartangruppen, 39,0% i placebogruppen og 41,1% i amlodipin-gruppen – forskellene var signifikante. Der opnåedes lignende resultater i et andet studie med irbesartan over for placebo hos 590 patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion samt i et tredje studie af losartan som add-on-terapi i forhold til placebo hos 1.513 patienter med makroalbuminuri og nedsat nyrefunktion. Et senere korttidsstudie har bekræftet disse resultater. I dette studie behandlede man 332 type 2 diabetikere med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion med valsartan, der blev sammenlignet med effekten af amlodipin.

Kombinationsbehandling, dvs. hvor en ACEi og en AII-A anvendes samtidig, er i flere studier vist at være mere effektiv end tilsvarende

Box 1. Nøglebudskaber

Anvend ACE-hæmmere eller AT-II-antagonister ved behandling af hjerteinsufficiens og progredierende nyresygdom samt som ligeværdigt alternativ til andre antihypertensiva ved ukompliceret hypertension.

Start med en ACE-hæmmer og skift kun til en AT-II-antagonist, hvis ACE-hæmmeren ikke tåles (specielt ved generende hoste). Med hensyn til type 2 diabetes er dokumentationen dog bedst for AT-II-antagonister.

Der kan frit vælges mellem de enkelte præparater inden for de to grupper – tag hensyn til prisen.

Husk dosisreduktion af ACE-hæmmere (fosinopril undtaget) til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nefropati er en stærk indikation – ikke en kontraindikation – for behandling. Start med lav dosering og kontrollér nyrefunktionen tæt.

monoterapi. Dette er blandt andet påvist i et studie, hvor man anvendte candesartan og lisinopril hos 199 type 2 diabetikere med diabetisk nefropati, men bevarede nyrefunktion. Studiet demonstrerede, at kombinationsbehandling medførte en absolut diastolisk blodtryksreduktion på 16 mmHg (CI: 13,6-18,9), hvilket var signifikant mere end monoterapi med hhv. candesartan og lisinopril (hhv. 10,4 og 10,7 mmHg). Kombinationsbehandling medførte desuden en større hæmning af albuminudskillelsen i urinen målt med albumin/kreatinin-ratio (50%) i forhold til monoterapi (hhv. 24% og 39%). Indtil videre må kombinationsbehandling dog reserveres særlige patientgrupper med vanskeligt behandlelig hypertension og i øvrigt betragtes som eksperimentel.

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion anbefales det at reducere dosis af ACEi (undtaget fosinopril) tilsvarende, da stofferne er renalt udskilte. AII-A er derimod alle hepatisk eliminerede, hvorfor dosismodifikationer af disse lægemidler ikke er nødvendige hos denne patientgruppe.

Yderligere forsigtighed ved brug af begge lægemiddelgrupper tilrådes dog ved nedsat nyrefunktion, fordi hyperkaliæmi er en dosisrelateret bivirkning, der kan blive særligt alvorlig ved disse tilstande. Hos patienter med nedsat nyrefunktion vil man endvidere sædvanligvis observere en stigning i P-kreatinin op til 20%. Denne stigning, der repræsenterer et hæmodynamisk betinget fald i ny-

refunktionen, kan oftest tolereres som en nødvendig »omkostning« mod, at man opnår den progressionshæmmende effekt. Hos nogle patienter må man dog seponere behandlingen på grund af dette initiale funktionstab.

Der findes ingen direkte sammenligninger mellem ACEi og AII-A ved nefropati, hverken diabetisk eller ikke-diabetisk, men ud fra de foreliggende arbejder er der langt mest evidens for anvendelse af ACEi ved type 1 diabetes og for AII-A ved type 2 diabetes. Ved ikke-diabetisk nefropati synes begge ligeværdige.

Bivirkninger

Bivirkningerne må for størstedelens vedkommende antages at være ens inden for hver af de to klasser, hvorfor det ikke er rationelt at skifte præparat inden for samme klasse. AII-A kan med fordel anvendes til patienter, der har udviklet hoste under ACEi-behandling. Det samme gør sig ikke gældende for patienter, der har udviklet hyperkaliæmi under ACEi-behandling. Hos disse patienter bør man benytte dosisreduktion, eventuelt tillæg af loopdiuretikum og seponering af evt. kaliumtilskud. Med hensyn til angioneurotisk ødem, der er en potentielt livstruende bivirkning, er det i forskellige opgørelser rapporteret, at dette ses hos 0,1-1% af ACEi-behandlede patienter. Udvikling af angioneurotisk ødem er en kontraindikation mod fortsat ACEi-behandling. I tilfælde af stærk indikation for et lægemiddel, der påvirker renin-angiotensin-

systemet (fx ved diabetisk nefropati), kan en AII-A forsøges under tæt observation. Observationelle studier tyder på, at mere end 80% vil kunne tolerere denne behandling uden på ny at udvikle angio-neurotisk ødem.

Konklusioner

Sammenfattende kan det siges, at den gavnlige effekt af såvel ACEi som AII-A ved behandling af hypertension, hjerteinsufficiens og kronisk, progredierende nyresygdom er dokumenteret i talrige store randomiserede, kontrollerede undersøgelser. Da ACEi har været på markedet i dobbelt så lang tid som AII-A, er mængden af klinisk opnået evidens naturligt nok størst for den førstnævnte stofgruppe. Dermed dog ikke være sagt, at evi-

densen for brug af AII-A ikke er overbevisende nok.

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion anbefales det at reducere dosis af ACEi (undtagen fosinopril) tilsvarende, da de er renalt udskilte, og da hyperkalæmi er en dosisrelateret bivirkning. Begge stofgrupper er kontraindicerede til gravide og til patienter mistænkt for nyrearterie-stenose, den være sig fibromuskulær eller arteriosklerotisk betinget.

Kronisk nyresygdom er en stærk indikation for behandling, men det anbefales at følge nyrefunktionen tæt.

Såfremt man finder indikation for at anvende et angiotensinblokerende behandlingsprincip, foreslås det at anvende en ACEi som førstevalgspræparat til langt de fle-

ste patienter og skifte til en AII-A, hvis ACEi ikke tåles. Ved type 2 diabetes er dokumentationen for effekt af AII-A dog bedst, men formentlig kan der ekstrapoleres begge veje.

Ved ordination skal der tages de sædvanlige hensyn i forhold til doseringshyppighed og pris. Prisen for behandling med de forskellige stoffer er vist i Tabel 1. Der kan i øvrigt frit vælges mellem de forskellige lægemidler i de to grupper, da de gavnlige virkninger – samt bivirkningerne – i al væsentlighed synes at være klasseeffekter.

Thomas Elung-Jensen
Bo Feldt-Rasmussen
Nefrologisk Klinik P, Rigshospitalet

Mød os på Lægedage 2004

Institut for Rationel Farmakoterapi er igen i år repræsenteret ved Lægedage 2004 i Bella Center med et symposium torsdag d. 11. november kl. 9.00-12.30. Titlen er *Almene Principper samt Profylakse og Behandling af Kardiovaskulær Sygdom*. Her kan du få en opdatering vedr. den Nationale Rekommandationsliste, belyst farmakologiske konsekvenser af generisk ordination og komme i dybden med lægemiddelreklamers indhold. Efter pausen vil tre ømme punkter – hypertension, AK-behandling og statinbehandling – blive berørt.

For tredje år i træk kan du samtidig møde IRF's medarbejdere i en stand i udstillingsarealet. Hver dag kl. 13-14 kan du her stille skarpe spørgsmål til eksperter (Tabel 1).

Som noget nyt i år kan du få lov at dyste på din viden om rationel farmakoterapi. Med daglige konkurrencer i messeavisen får du hver dag chancen for at vinde attraktive præmier, når du afleverer den korrekte besvarelse på IRF's stand (nr. A-31). Læs det fulde pro-

gram for vores aktiviteter på Lægedage på www.irf.dk, hvor du samtidig kan tilmelde dig det elektroniske nyhedsbrev.

Nina Hannover Bjarnason
Klin. Farmakol. Afd. Q, Rigshospitalet

Marianne Møller
Institut for Rationel Farmakoterapi

Tabel 1. Oversigt over Mød Eksperten ved IRF's stand på Lægedage 2004.

Tid	Emne	Ekspert
Mandag d. 8/11	Bivirkninger	Overlæge Doris Stenver, LMS
Tirsdag d. 9/11	Medicintilskud	Sektionsleder Karen Kolenda, LMS Farmaceut Lone Mikkelsen, LMS
Onsdag d. 10/11	Den Nationale Rekommandationsliste	Institutchef Jens Peter Kampmann, IRF
Torsdag d. 11/11	Patientsikkerhed og Medicineringsfejl	Læge Anne-Marie Hellebæk, Overlæge Stig Ejdrup Andersen Dansk Selskab for Patientsikkerhed
Fredag d. 12/11	Interaktionsdatabasen	Farmaceut Lise Aagaard, LMS Læge Mogens Brandt Kristensen, LMS