

18. Rossle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59:988-1000.
19. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-78.
20. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
21. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131-7.
22. Ferreira CN, Rodrigues T, Cortez-Pinto H et al. The new definition of acute kidney injury in patients with cirrhosis: a critical look. *Gut* 2012;61:1513.
23. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 27. mar 2012 (epub ahead of print).
24. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:65-71e3.
25. Møller S, Aagaard NK, Schmidt L et al. Treatment of the hepatorenal syndrome and hyponatremia in cirrhosis – part II. *Dan Med J* 2012;59:(1)C4372.
26. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297-310.
27. European Association For The Study Of The Liver. Clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
28. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012;56(suppl 1):S39-S45.
29. Krag AA, Møller S, Bendtsen F. Behandling af øsofagusvaricer hos patienter med cirrose. *Ugeskr Læger* 2007;169:2753-8.
30. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-81.

ACE-inhibitorer er fortsat førstevalg ved behandling af hjertesvigt – en gennemgang af et Cochranereview

Niels Gadsbøll¹ & Christian Torp Pedersen²

EVIDENSBASERET MEDICIN

1) Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus
2) Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital

Hvilket middel er bedst til behandling af patienter med hjertesvigt? Angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer (ACE-I) eller angiotensin-II-receptorblokkere (ARB)? ACE-I hæmmer ikke kun dannelsen af angiotensin-II, men også nedbrydning af det potentielt nyttige bradykinin [1]. ARB blokerer virkningen af angiotensin-II, hvorimod ACE-I ikke fuldstændigt hæmmer dannelsen og dermed virkningen af dette peptidhormon.

Det er 25 år siden, at det første gang blev påvist, at tillæg af en ACE-I til konventionel behandling af patienter med svært hjertesvigt medfører en reduktion i patienternes mortalitet [2]. Studiet var epokegørende, og dets resultater blev i de følgende år bekræftet i flere store internationale multicenterundersøgelser.

Store var derfor forventningerne, da den første ARB (losartan) blev udviklet i starten af 1990'erne og snart fik følgeskab af en hel serie af disse nye specifikke hæmmere af angiotensin-II's virkning.

ARB-lægemidlerne blev introduceret på et tidspunkt, hvor ACE-I var en etableret behandling af patienter med systolisk hjertesvigt, og der er derfor blot udført en enkelt større undersøgelse, hvor ARB er testet mod placebo i en hjerterinsufficienspopulation [3]. Undersøgelsen inkluderede mere end 2.000 patienter, der ikke tålte ACE-I, og man fandt ingen overlevelsesgevinst af behandling med candesartancilex-

til sammenlignet med placebo, men derimod en mindre reduktion i forekomsten af hospitalsindlæggelser som følge af hjertesvigt. Tilsvarende er der kun udført et enkelt regulært mortalitets- og morbiditetsstudie, hvor ARB er sammenlignet direkte med ACE-I. I ELITE II-studiet [4] inkluderede man over 3.000 patienter, der havde systolisk hjertesvigt og blev randomiseret til behandling med losartan eller captopril. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i den totale mortalitet eller i det kombinerede sekundære endepunkt total mortalitet eller hospitalsindlæggelser for hjertesvigt, men man fandt en tendens i captoprils favør. Studiet er med rette blevet kritiseret for den beskedne maksimale losartandosis (50 mg dagligt), og i et senere studie har man påvist, at en losartandosis på 150 mg en gang dagligt er at foretrække frem for en dosis på 50 mg [5].

I en tredje kategori af undersøgelser blev kombinationsbehandling med ACE-I og ARB sammenlignet med ACE-I-monoterapi. Langt de største undersøgelser er ValHEFT [6] og CHARM-added [7], hvor der tilsammen var inkluderet mere end 7.000 patienter. I ValHEFT-studiet fandt man, at tillæg af valsartan til ACE-I-behandlingen ikke medførte nogen reduktion i den totale mortalitet sammenlignet med monoterapi med ACE-I. Derimod havde kombinationsbehandlingen en mindre effekt på patienternes morbiditet. I CHARM-added-studiet [7] var det primære ende-



ABSTRACT

Angiotensin receptor blockers for heart failure

Heran BS¹, Musini VM¹, Bassett K¹, Taylor RS², Wright JM¹

1) Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, Canada. 2) Peninsula College of Medicine and Dentistry, Universities of Exeter & Plymouth, Exeter, UK

Contact address: Balraj S Heran, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, 2176 Health Sciences Mall, Vancouver, British Columbia, V6T 1Z3, Canada. bsheran@ti.ubc.ca. bsheran@gmail.com.

Editorial group: Cochrane Heart Group. Publication status and date: New, published in Issue 4, 2012.

Review content assessed as up-to-date: 14 December 2010.

Citation: Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM.

Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Chronic heart failure (HF) is a prevalent world-wide. Angiotensin receptor blockers (ARBs) are widely prescribed for chronic HF although their role is controversial.

OBJECTIVES

To assess the benefit and harm of ARBs compared with ACE inhibitors (ACEIs) or placebo on mortality, morbidity and withdrawals due to adverse effects in patients with symptomatic HF and left ventricular systolic dysfunction or preserved systolic function.

SEARCH STRATEGY

Clinical trials were identified by searching CENTRAL, HTA, and DARE, (The Cochrane Library 2010 Issue 3), as well as MEDLINE (2002 to July 2010), and EMBASE (2002 to July 2010). Reference lists of retrieved articles and systematic reviews were checked for additional studies not identified by the electronic searches.

SELECTION CRITERIA

Double blind randomised controlled trials in men and women of all ages who have symptomatic (NYHA Class II to IV) HF and: 1) left ventricular systolic dysfunction, defined as left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 40%; or 2) preserved ejection fraction, defined as LVEF $>$ 40%.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two authors independently assessed risk of bias and extracted data from included studies.

MAIN RESULTS

Twenty two studies evaluated the effects of ARBs in 17,900 patients with a LVEF \leq 40% (mean 2.2 years). ARBs did not reduce total mortality (RR 0.87 [95% CI 0.76, 1.00]) or total morbidity as measured by total hospitalisations (RR 0.94 [95% CI 0.88, 1.01]) compared with placebo.

Total mortality (RR 1.05 [95% CI 0.91, 1.22]), total hospitalisations (RR 1.00 [95% CI 0.92, 1.08]), MI (RR 1.00 [95% CI 0.62, 1.63]), and stroke (RR 1.63 [0.77, 3.44]) did not differ between ARBs and ACEIs but withdrawals due to adverse effects were lower with ARBs (RR 0.63 [95% CI 0.52, 0.76]). Combinations of ARBs plus ACEIs increased the risk of withdrawals due to adverse effects (RR 1.34 [95% CI 1.19, 1.51]) but did not reduce total mortality or total hospital admissions versus ACEI alone.

Two placebo-controlled studies evaluated ARBs in 7151 patients with a LVEF $>$ 40% (mean 3.7 years). ARBs did not reduce total mortality (RR 1.02 [95% CI 0.93, 1.12]) or total morbidity as measured by total hospitalisations (RR 1.00 [95% CI 0.97, 1.05]) compared with placebo. Withdrawals due to adverse effects were higher with ARBs versus placebo when all patients were pooled irrespective of LVEF (RR 1.06 [95% CI 1.01, 1.12]).

AUTHORS' CONCLUSIONS

In patients with symptomatic HF and systolic dysfunction or with preserved ejection fraction, ARBs compared to placebo or ACEIs do not reduce total mortality or morbidity. ARBs are better tolerated than ACEIs but do not appear to be as safe and well tolerated as placebo in terms of withdrawals due to adverse effects. Adding an ARB in combination with an ACEI does not reduce total mortality or total hospital admission but increases withdrawals due to adverse effects compared with ACEI alone.

punkt kardiovaskulær død eller indlæggelser for hjertesvigt. Her medførte kombinationen af candesartancilexetil og ACE-I en reduktion i det primære endepunkt sammenlignet med monoterapi med ACE-I. Derimod medførte kombinationsbehandlingen flere bivirkninger og flere *withdrawals*, hvilket også var tilfældet i ValHeft-studiet.

Den bedst gennemførte sammenligning af ARB og ACE-I er foretaget i VALIANT-undersøgelsen [8], hvor næsten 15.000 patienter med nedsat ventrikel-funktion efter myokardieinfarkt blev randomiseret til 150 mg captopril dagligt, 160 mg valsartan dagligt eller en kombination. Der var samme overlevelse i de tre arme, men kombinationsbehandlingen øgede antallet af bivirkninger. VALIANT-undersøgelsen er en af de få undersøgelser, hvor der er anvendt veldefinerede måldoser af ACE-I og ARB, og om end patienterne var en post-akut myokardieinfarkt-population,

understøtter dens resultater konklusionerne, hvad angår ACE-I vs. ARB i behandling af patienter med kronisk hjerteinsufficiens. Alt i alt er der overbevisende dokumentation for en overlevelsesgevinst ved ACE-I-behandling af patienter med kronisk hjertesvigt og nedsat funktion af venstre ventrikel. Der er rimelig evidens for, at ACE-I og ARB har samme effekt, men der er ikke holdepunkter for, at kombinationen af ACE-I og ARB giver nogen fordele.

Denne opfattelse har været gældende i flere år og er indskrevet i såvel de europæiske som de danske retningslinjer for behandling af patienter med systolisk hjertesvigt.

I ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 [9] anføres således: »ARB's remain recommended as an alternative (to ACE-I) in patients intolerant of an ACE-inhibitor ...«. Lignende rekommandationer er



Bothrops jararaca, den brasilianske slange, hvis gift indeholder en potent inhibitor af det angiotensin-konverterende enzym (ACE). Opdagelsen af giftens virkningsmekanisme blev udgangspunktet for udviklingen af captopril, den første oralt virkende ACE-I.

angivet i Dansk Cardiologisk Selskabs rapport om hjerteinsufficiens 2007 [10].

I lyset af at der siden 2003 ikke er publiceret nogle nye studier om ARB til patienter med hjertesvigt, er det lidt overraskende, at der i indeværende år er publiceret en ny Cochraneanalyse [11]. Denne adskiller sig fra tidligere metaanalyser ved at beskæftige sig med andre endepunkter end mortalitet og indlæggelser pga. hjertesvigt. Forfatterne konkluderer: »ARBs were no better than placebo or ACE inhibitors in reducing the risk of death, disability, or hospital admission for any reason. However, more patients stopped treatment early with ARB's than with placebo due to sideeffects. Adding an ARB to an ACE-I also did not reduce the risk of death, disability, or hospital admission for any reason as compared to ACE-I alone, although more patients taking the combination stopped early due to side effects«.

Metaanalysen giver en klar fremstilling af litteraturen, men man skimter i enkelte tilfælde en lidt tendentiøs »anti-ARB«-tolkning af resultaterne. Dette afspejles også i konklusionen, hvor det på det nærmeste afvises, at ARB er bedre end placebo. Dette er en overfortolkning af ikke mindst resultaterne af ELITE II-studiet, og den samlede evidens synes at vise tilnærmelsesvis samme effekt af ARB og ACE-I ved hjertesvigt.

Det afgørende er imidlertid, at Cochraneundersøgelsen ikke ændrer ved gældende rekommandationer: ACE-I er førstevalgspræparat til behandling af patienter med systolisk hjertesvigt, og ARB bør reserveres til patienter med bivirkninger af ACE-I.

Afslutningsvis skal det fremhæves, at man i metaanalysen også analyserer effekten af ARB hos pa-

tienter med hjertesvigt og normal systolisk hjerte-funktion. Her er konklusionen, at ARB ikke har nogen effekt på hverken mortalitet eller morbiditet. Dette er helt korrekt, og det samme gælder i øvrigt for ACE-I.

KORRESPONDANCE: Niels Gadsbøll, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus, Lykkebækvej 1, 4600 Køge. E-mail: nga@regionsjælland.dk

ANTAGET: 9. november 2012

FØRST PÅ NETTET: 22. april 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Probstfield JL, O'Brien KD. Progression of cardiovascular damage: the role of renin-angiotensin system blockade. *Am J Cardiol* 2010;105:10A-20A.
2. The consensus trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (consensus). *New Engl J Med* 1987;316:1429-35.
3. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
4. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R 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.
5. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (heal study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
6. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001;345:1667-75.
7. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
8. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New Engl J Med* 2003;349:1893-906.
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69.
10. Rapport om hjerteinsufficiens. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2007.
11. Heran BS, Musini VM, Bassett K et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003040.