

# Effekt og sikkerhet av angiotensin reseptorblokkere med og uten diuretika hos pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati

Rapport fra Kunnskapscenteret nr 24 -2008

Oversikt over oversikter



 kunnskapscenteret

**Bakgrunn:** Høyt blodtrykk (hypertensjon) øker risikoen for å utvikle hjerte- og karsykdommer, først og fremst hjerneslag og hjerteinfarkt. Det finnes ulike typer legemidler som kan senke blodtrykket, og en av medikamentklassene er angiotensin reseptorblokkere (ARB). Disse finnes også i kombinasjon med tiazid-diuretika. Denne kunnskapsoppsummeringen hadde som mål å sammenlikne de ulike legemidlene i klassen ARB hva angår effekt og sikkerhet hos pasienter med hypertensjon, hjerte-svikt og diabetisk nefropati. Rapporten er utarbeidet på oppdrag fra Statens legemiddelverk. Den skal danne kunnskapsgrunnlag for deres revurdering av refusjon for disse legemidlene. **Metode:** Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Vi har undersøkt effekt av ARB på harde endepunkter som død, kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, hjerneslag) og terminal nyresvikt. Vi utførte systematiske litteratursøk i Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination databases, Medline og Embase. **Resultat:** Vi identifiserte ingen systematiske oversikter som direkte sammenliknet legemidler innen klassen ARB, og heller ikke studier

*(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavsplass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-221-3 ISSN 1890-1298

nr 24–2008

 kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)*

som direkte sammenliknet kombinasjonslegemidlene. Dette var gjeldende for alle de harde endepunktene og for de tre pasientgrupper som ble undersøkt. Derimot forelå det studier hvor ARB ble sammenliknet med legemidler fra andre legemiddelklasser eller placebo, og med bruk av harde endepunkter. For de fleste sammenlikninger mellom ARB og annen aktiv behandling ble det ikke påvist statistisk signifikante forskjeller i effekt, og resultatene viste ikke noe entydig mønster. Disse studiene er ikke egnet til å foreta en indirekte sammenlikning av effekten av de ulike ARB.

ARB ble generelt godt tolerert. Bivirkningsprofilen til ARB varierte fra studie til studie, og det fantes ikke tilstrekkelig data til å undersøke om de adskiller seg fra hverandre med hensyn til spesifikke bivirkninger. **Konklusjon:** Vi fant ikke dokumentasjon for at et eller flere legemiddel innen ARB-gruppen er mer effektive eller sikrere enn de andre ved høyt blodtrykk, hjertesvikt eller diabetisk nefropati.

<b>Tittel</b>	Effekt og sikkerhet av angiotensin reseptorblokkere med og uten diuretika hos pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Ringerike, Tove, <i>forsker (prosjektleder)</i> Reikvam, Åsmund, <i>seniorrådgiver</i> Gjertsen, Marianne Klemp, <i>forskningsleder</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-221-3
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 24 – 2008
<b>Prosjektnummer</b>	405
<b>Rapporttype</b>	Oversikt over oversikter
<b>Antall sider</b>	64 (84 med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Statens legemiddelverk
<b>Sitering</b>	Ringerike T, Reikvam, A, Gjertsen MK. Effekt og sikkerhet av angiotensin reseptorblokkere med og uten diuretika hos pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati. Rapport Nr 24-2008. 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, juli 2008

---

# 1-side oppsummering

**Bakgrunn:** Høyt blodtrykk (hypertensjon) øker risikoen for å utvikle hjerte- og karsykdommer, først og fremst hjerneslag og hjerteinfarkt. Det finnes ulike typer legemidler som kan senke blodtrykket, og en av medikamentklassene er angiotensin reseptorblokkere (ARB). Disse finnes også i kombinasjon med tiaziddiuretika. Denne kunnskapsoppsummeringen hadde som mål å sammenlikne de ulike legemidlene i klassen ARB hva angår effekt og sikkerhet hos pasienter med hypertensjon, hjertesvikt og diabetisk nefropati.

**Metode:** Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Vi har undersøkt effekt av ARB på harde endepunkter som død, kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, hjerneslag) og terminal nyresvikt. Vi utførte systematiske litteratursøk i Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination databases, Medline og Embase.

**Resultat:** Vi identifiserte ingen systematiske oversikter som direkte sammenliknet legemidler innen gruppen ARB, og heller ikke studier som direkte sammenliknet kombinasjonslegemidlene. Dette var gjeldende for alle de harde endepunktene og for de tre pasientgrupper som ble undersøkt. Derimot forelå det studier hvor ARB ble sammenliknet med legemidler fra andre legemiddelgrupper eller placebo, og med bruk av harde endepunkter. For de fleste sammenlikninger mellom ARB og annen aktiv behandling ble det ikke påvist statistisk signifikante forskjeller i effekt, og resultatene viste ikke noe entydig mønster. Disse studiene er ikke egnet til å foreta en indirekte sammenlikning av effekten av de ulike ARB.

ARB ble generelt godt tolerert. Bivirkningsprofilen til ARB varierte fra studie til studie, og det fantes ikke tilstrekkelig data til å undersøke om de adskiller seg fra hverandre med hensyn til spesifikke bivirkninger.

**Konklusjon:** Vi fant ikke dokumentasjon for at et eller flere legemiddel innen ARB-gruppen er mer effektive eller sikrere enn de andre ved høyt blodtrykk, hjertesvikt eller diabetisk nefropati.

---

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Høyt blodtrykk er et vanlig helseproblem i Norge. Tall fra reseptregisteret tilsier at ca 20 % av befolkningen har hentet minst én resept på legemidler i klassen hjerte og kretsløp. Høyt blodtrykk er ingen sykdom i seg selv, men øker risikoen for hjerte- og karsykdommer. Det er flere årsaker til høyt blodtrykk, både arv og miljø spiller inn.

All behandling av høyt blodtrykk har som mål å redusere risikoen for hjerte- og karsykdom og tidlig død. Høyt blodtrykk er bare en av flere tilstander som påvirker denne risikoen. Andre såkalte risikofaktorer for hjerte- og karsykdom er røyking, lite mosjon, overvekt og mye fettstoff i blodet.

Det finnes flere typer legemidler som senker blodtrykket, og de har noe ulik virkningsmekanisme. Denne rapporten omhandler effekt og sikkerhet knyttet til en av disse legemiddelgruppene, angiotensin reseptorblokker (ARB). Rapporten er utarbeidet på oppdrag fra Statens legemiddelverk. Den skal danne kunnskapsgrunnlag for deres vurdering av refusjon for disse legemidlene.

---

## MANDAT

---

Det finnes i dag sju ulike ARB tilgjengelig i Norge; losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan og olmesartan. Alle finnes også som kombinasjonslegemiddel sammen med diuretika i form av hydroklortiazid. Mandatet var å undersøke dokumentert effekt av ARB på sykelighet og/eller dødelighet sammenliknet med placebo eller annen aktiv behandling. I tillegg skulle vi undersøke forskjell på blodtrykkssenkende effekt mellom de ulike ARB. Det var særlig ønsket å få vurdert studier som direkte sammenliknet ulike ARB. Livskvalitet skulle også undersøkes. Relevante pasientgrupper var pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati.

---

## METODE

---

Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Vi søkte også etter relevante randomiserte kontrollerte studier publisert i etterkant av de systematiske oversiktene for å sikre at det ikke var kommet til ny kunnskap som kunne endre konklusjonene i de systematiske oversiktene.

Vi utførte systematiske litteratursøk i Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination databases, Medline (Ovid) og Embase (Ovid) for å identifisere systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier.

To personer ved Kunnskapssenteret gjennomgikk alle titler og sammendrag til referansene som ble funnet ved litteratursøkene. Mulig relevante publikasjoner ble bestilt i fulltekst og vurdert i henhold til predefinerte relevanskriterier. Alle inkluderte publikasjoner ble kritisk vurdert med hensyn til kvalitet ved hjelp av sjekkliste for kvalitetsvurdering. Studiekvaliteten ble definert som høy, middels eller lav. Prosjektmedarbeiderne vurderte oversiktene uavhengig av hverandre, og avklarte uenighet ved diskusjon.

---

## RESULTATER

---

Vi har ikke identifisert systematiske oversikter som omhandler sammenlikning av et legemiddel i klassen ARB med et annet innen samme legemiddelgruppe. Vi har heller ikke identifisert oversikter som sammenlikner kombinasjonslegemidlene. Dette gjelder for alle endepunkter og pasientpopulasjoner denne rapporten omhandler.

Det er få resultater basert på studier hvor legemidler innen gruppen ARB er sammenliknet med annen aktiv behandling eller placebo med hensyn på harde endepunkter. Det er kun for enkelte av de sju legemidlene i gruppen ARB at det er utført randomiserte kontrollerte studier med hensikt å undersøke effekt på dødelighet, kardiovaskulære hendelser eller terminal nyresvikt. Det er ingen sikre holdepunkt for at ARB er bedre enn annen aktiv behandling vedrørende forebygging av dødsfall.

Det er brukt ulike verktøy for å måle livskvalitet hos pasienter med hypertensjon, og ofte er livskvalitet ved behandling med ARB sammenliknet med livskvalitet ved annen aktiv behandling. Dette gjør det vanskelig å sammenlikne effekt av de ulike ARB på livskvalitet. For pasienter med hjertesvikt har alle studiene benyttet Minnesota Living with Heart Failure (MLHF)-spørreskjemaet. Det var ingen forskjell mellom ARB og sammenlikningslegemiddelet når det gjaldt livskvalitet for pasienter med hjertesvikt. Studiene som sammenliknet ARB med placebo brukte ulike skjema for vurdering av livskvalitet, men generelt ga ARB lik eller noe bedre livskvalitet enn placebo. Vi fant ingen studier som sammenliknet livskvalitet hos pasienter med diabetisk nefropati.

ARB så ut til å være godt tolerert. Bivirkningsprofilen til ARB varierte fra studie til studie, og det fantes ikke nok data til å undersøke om det er forskjeller mellom de ulike ARB hva angår spesifikke bivirkninger.

---

## **DISKUSJON**

---

For å sammenlikne medikamenters effekt og sikkerhet er det vanligvis nødvendig å gjennomføre randomiserte kliniske forsøk hvor to eller flere legemidler sammenliknes direkte. Siden vi mangler slike direkte sammenlikninger mellom ulike ARB, blir det vanskelig å vurdere medikamentene opp mot hverandre. Man kan eventuelt undersøke ARB sammenliknet med annen aktiv behandling og med placebo, og deretter vurdere om dette kan gi grunnlag for indirekte sammenlikning av de ulike ARB på tvers av studier.

Det er relativt få studier med bruk av harde endepunkter hvor ARB er blitt sammenliknet med annen aktiv behandling. Resultatene fremviser ikke noe entydig mønster. Vår vurdering er at samlet sett har ARB-medikamentene ikke kommet ut verken bedre eller dårligere enn komparatorerne. Analysene blir ytterligere vanskeliggjort ved at studiene er lagt opp med kombinasjoner av flere medikamenter i hver undersøkelsesarm. Dette gjør at eventuelle effekter kan tilskrives medikamentkombinasjoner, og ikke nødvendigvis et enkelt medikament.

Studiene gir ikke noe godt grunnlag for å sammenlikne effekt og sikkerhet av medikamentene innen ARB-gruppen.

---

## **KONKLUSJON**

---

Vi har ikke funnet dokumentasjon for at et eller flere legemiddel innen ARB-gruppen er mer effektive eller sikrere enn de andre for pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati.

---

## **BEHOV FOR VIDERE FORSKNING**

---

- For å avklare om det er forskjeller mellom de ulike ARB vil randomiserte kontrollerte studier som direkte sammenlikner to eller flere av legemidlene være foretrukket metode
- Studiene bør være av så lang varighet at man kan oppdage mulige forskjeller for harde endepunkter som død, kardiovaskulære hendelser og terminal nyresvikt
- Det vil være viktig med oppfølging og registrering av bivirkninger fra en større brukergruppe for å kunne oppdage eventuelle forskjeller mellom ulike ARB med hensyn til sikkerhetsprofil. Dette er særlig viktig for å kartlegge sjeldne bivirkninger.

---

# Key messages

## **Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers alone and in combination with diuretics in patients with hypertension, heart failure or diabetic nephropathy**

**Background:** Hypertension increases the risk of developing cardiovascular diseases, in particular myocardial infarction and stroke. Several types of drugs lower blood pressure and angiotensin receptor blockers (ARB) constitute one drug class. These drugs are also found in combination with thiazide diuretics. This report aimed to compare the different drugs within the ARB class with regard to efficacy and safety in patients with hypertension, heart failure and diabetic nephropathy.

**Method:** The report is an overview of systematic reviews. We have examined the effect of ARB on clinical endpoints like death, cardiovascular events (myocardial infarct, stroke) and end-stage renal disease. We performed systematic searches in Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination databases, Medline (Ovid) and Embase (Ovid).

**Results:** We did not identify systematic reviews where drugs within the ARB class were directly compared. Neither did we find systematic reviews in which the combination drugs were compared. This applied to all clinical endpoints and all patient populations examined in this report. Studies that compared the different ARBs with other active drug treatments or with placebo, with use of hard endpoints (death, cardiovascular events, end-stage renal failure), are present but few. For most comparisons with other active treatments significant differences with regard to efficacy have not been reported. Thus these studies could not be used as a basis for trying to undertake an indirect comparison between the different drugs within the ARB class. ARBs appeared to be well tolerated. The adverse events related to the ARBs varied between studies, and there were not sufficient data to determine whether differences existed between the different ARBs concerning specific adverse drug reactions.

**Conclusion:** It has not been documented that one or several drugs within the class of ARB are more efficacious or safer than the others in patients with hypertension, heart failure or diabetic nephropathy.



---

# Executive summary

## **Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers alone and in combination with diuretics in patients with hypertension, heart failure or diabetic nephropathy**

---

### **BACKGROUND**

---

Hypertension is a common health problem in Norway. Data from the Norwegian prescription registry indicate that approximately 20 % of the population receive at least one prescription for drugs belonging to the class cardiovascular drugs. Hypertension in itself is not a disease, but hypertension increases the risk of developing cardiovascular diseases. There are several causes of hypertension; both hereditary and environmental factors are involved.

Treatment of hypertension aims at reducing the risk of cardiovascular diseases and early death. High blood pressure is only one of several factors which influence this risk. Other risk factors are smoking, sedentary lifestyle, obesity and blood lipid disorders.

Several types of drugs lower blood pressure, and they act through different mechanisms. This report deals with efficacy and safety of one of these drug classes, the angiotensin receptor blockers (ARB). The report was commissioned by the Norwegian Medicines Agency as part of their evaluation of whether one or a few selected ARBs should be regarded as the first choice ARB for treatment of hypertension, heart failure or diabetic nephropathy.

---

### **MANDATE**

---

At present, seven different ARBs are available in Norway: losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan and olmesartan. All of them are also available in combination with thiazide diuretics (hydrochlorothiazide). The mandate was to evaluate documented effect of the ARBs on morbidity and/or mortality, as compared to other drug treatments or placebo. In addition, we were to examine if the various ARBs differed with regard to blood pressure lowering efficiency. In par-

ticular, we were requested to assess studies which directly compared the different drugs within the ARB class. Quality of life should also be evaluated. Relevant populations were patients with hypertension, heart failure and diabetic nephropathy.

---

## **METHOD**

---

This report is an overview of systematic reviews. We also searched for new relevant randomized controlled trials published later than the systematic reviews, to make sure that recent knowledge would not alter the conclusions of the reviews.

We searched systematically for systematic reviews and randomized controlled trials in Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination databases, Medline (Ovid) and Embase (Ovid).

Two employees at the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services examined all identified titles and abstracts. Potentially relevant publications were ordered in full-text and evaluated according to predefined criteria. All included publications were evaluated for quality according to a predefined check-list. Study quality was assigned as high, medium or low. Evaluations were performed independently and disagreements were solved by discussion.

---

## **RESULTS**

---

We did not identify systematic reviews dealing with direct comparisons of drugs within the ARB class. Neither did we identify systematic reviews in which the combination drugs were compared. This applied to all outcomes and all patient populations under evaluation in this report.

Results based on studies that compared ARBs with other drug treatments, or with placebo, by use of hard endpoints (death, cardiovascular events, end-stage renal failure) are limited. Only a few of the seven ARBs have been included in randomized controlled trials with the aim of investigating death, cardiovascular death or end-stage renal disease. It has not been documented that ARBs compared to other active treatments are superior in preventing deaths.

For the evaluation of quality of life in patients with hypertension several quality of life instruments have been used and ARBs have been compared to several types of active treatments. This makes it difficult to judge how the different ARBs affect quality of life. For patients with heart failure, the Minnesota Living with Heart Failure (MLHF)-questionnaire has been used. Significant differences between ARBs and the comparator drug were not observed. Comparisons with placebo were done in studies of widely differing size and different questionnaires were used; in general ARBs were equal to or better than placebo. We did not identify studies which evaluated quality of life in patients with diabetic nephropathy.

ARB appeared to be well tolerated. The adverse events related to the ARBs varied between studies, and there were not sufficient data to determine whether differences existed between the different ARBs concerning specific adverse drug reactions.

---

## **DISCUSSION**

---

Controlled clinical trials, in which two or more drugs are directly compared, are usually needed for estimation of efficacy and safety of drug treatment. Because direct comparisons between the various ARBs are absent, it is difficult to evaluate them against each other. It could be a possibility to evaluate how ARBs have fared in comparison with other drugs or placebo, and on basis of this try to undertake an indirect comparison of the ARBs. Only few studies have, with use of hard endpoints, compared ARBs to other active treatment. The results do not exhibit an unambiguous pattern. Our conclusion is that the ARBs do not perform better or worse than the comparator drugs. The analyses are complicated by the fact that the studies have used combination of drugs in each study arm. This implies that observed drug effects might be caused by drug combinations and not by a single drug.

Accordingly, the studies are not well suited for evaluation of efficacy and safety of the drugs within the ARB class.

---

## **CONCLUSION**

---

We did not find it documented that one or several of the drugs within the class of ARB are more efficacious or safer than the others in patients with hypertension, heart failure or diabetic nephropathy.

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 Directorate for Health and Social Affairs, 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](mailto:post@kunnskapssenteret.no)  
Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>1-SIDE OPPSUMMERING</b>	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>3</b>
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>6</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY</b>	<b>7</b>
<b>INNHold</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>13</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>14</b>
Mandat for rapporten	14
Bakgrunn	15
Medikamentell behandling av hypertensjon, hjertesvikt og diabetisk nefropati	15
Hypertensjon	16
Hjertesvikt	16
Diabetisk nefropati	17
Valg av endepunkter	17
Avgrensning innen pasientpopulasjonene hypertensjon, hjertesvikt og diabetisk nefropati	18
<b>METODE</b>	<b>20</b>
Identifisering av litteratur	20
Inklusjonskriterier	20
Litteratursøk	21
Vurdering av relevans og kvalitet	21
Analyse av data – effekt og sikkerhet	22
<b>RESULTAT</b>	<b>23</b>
Litteratursøk	23
Hypertensjon	25
Beskrivelse av det inkluderte litteraturgrunnlaget for hypertensjon	25
Dødelighet	27
Kardiovaskulære hendelser	28
Blodtrykkssenkende effekt	29

Livskvalitet	30
Hjertesvikt	32
Beskrivelse av det inkluderte litteraturgrunnet for hjertesvikt	32
Dødelighet	34
Kardiovaskulære hendelser	36
Livskvalitet	37
Diabetisk nefropati	40
Beskrivelse av det inkluderte litteraturgrunnet for diabetisk nefropati	40
Dødelighet	43
Terminal nyresvikt (end-stage kidney disease (ESKD))	45
Kardiovaskulære hendelser	46
Intermediære endepunkter	47
Livskvalitet	52
Frafall og bivirkninger	52
Frafall	52
Frafall på grunn av bivirkninger	52
Bivirkninger	53
<b>DISKUSJON</b>	<b>54</b>
Metoden	54
Studier med harde endepunkter	54
Studier med surrogatendepunkter	55
Studier med kombinasjonslegemidlene	57
Frafall og bivirkninger	57
<b>KONKLUSJON</b>	<b>58</b>
Behov for videre forskning	58
<b>REFERANSER</b>	<b>59</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>64</b>
Vedlegg 1 Søkestrategi	64
Søk etter systematiske oversiktsartikler	64
Søk etter randomiserte kontrollerte studier	68
Vedlegg 2 Trinn 2 skjema	70
Vedlegg 3 Skjema for vurdering av kvalitet	71
Vedlegg 4 Liste over ekskluderte SR og RCT	72
Liste over ekskluderte SR	72
Liste over ekskluderte RCT	74
Vedlegg 5 Tabell over frafall og bivirkninger	74
Tabell basert på studier inkludert fra Furmaga og medarbeidere (9)	74
Tabell basert på studier fra suppleringsøket	78
Vedlegg 6 Evidenstabeller	79

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag fra Statens legemiddelverk å oppsummere tilgjengelig forskning om de ulike angiotensin reseptorblokkerne (ARB) alene eller som kombinasjonspreparat med diuretika på effekt og sikkerhet hos pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati. Denne kunnskapsoppsummeringen er tenkt som et dokumentasjonsgrunnlag for en vurdering av om ordningen med foretrukket legemiddel kan innføres.

Ved Kunnskapssenteret ble det opprettet en prosjektgruppe som skulle arbeide med problemstillingen. Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: forsker, Tove Ringerike, Kunnskapssenteret
- Prosjektmedarbeider: seniorrådgiver, Åsmund Reikvam, Kunnskapssenteret
- Forskningsbibliotekar: Sigrun Espelien Aasen
- Prosjektansvarlig: forskningsleder, Marianne Klemp Gjertsen

Rapporten har vært til intern fagfelleevaluering ved Kunnskapssenteret. Vurderingene er utført av Ida-Kristin Ørjaseter Elvsaa og Bjørn Anton Graff. Rapporten har også vært til ekstern fagfelleevaluering hos Sverre Erik Kjeldsen og Trond Jenssen.

Vi takker for konstruktive innspill.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp Gjertsen  
*Forskningsleder*

Tove Ringerike  
*prosjektleder*

---

# Problemstilling

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppgave av Statens legemiddelverk å gjennomgå dokumentasjonen for angiotensin reseptorblokkere (ARB) med og uten diuretika. Kunnskapsoppsummeringen skal gi grunnlag for Legemiddelverkets vurdering av om ordningen med foretrukket legemiddel (St.meld. nr. 18) skal innføres for ARB med og uten diuretika i behandling ved hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati. Før en eventuell innføring av ordning med foretrukket legemiddel er det viktig å avklare om det er forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene i gruppen.

Problemstillingen i denne kunnskapsoppsummeringen er derfor å sammenlikne de ulike legemidlene i klassen ARB, som også finnes som kombinasjonspreparater med diuretika, hva angår effekt og bivirkninger hos pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati.

---

# Innledning

I denne innledningen redegjør vi for mandatet som ble gitt i forbindelse med bestillingen av prosjektet Vi gir en kort gjennomgang av hva som kjennetegner de ulike pasientpopulasjonene og hva som er vanlig behandling i dag, basert på lærebøker, oppslagsverk og retningslinjer (1-8). Til slutt redegjør vi for valg av endepunkter og de begrensninger vi har gjort innen pasientpopulasjonene.

---

## MANDAT FOR RAPPORTEN

---

Legemiddelverket angir følgende bakgrunn for bestillingen: ”Helse- og omsorgsdepartementet vil innføre en ordning med foretrukket legemiddel der det fastsettes hva som ut fra medisinskfaglige og økonomiske hensyn regnes som det riktige førstevalget innen et terapiområde (St.meld. nr. 18). En slik ordning vil gjøre det mulig å redusere legemiddelutgiftene til terapeutisk likeverdige legemidler. Det er planlagt å innføre en ordning med foretrukket legemiddel for ARB.”

”En kunnskapsoppsummering vil være grunnlag for Legemiddelverkets vurdering av refusjonsstatus for ulike ARB, og om ett eller flere preparater kan være første valg ved oppstart av behandling ved hypertensjon, hjertesvikt eller diabetes.”

Det finnes i dag sju ulike ARB tilgjengelig i Norge, losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan og olmesartan. Alle finnes også som kombinasjonslegemiddel sammen med diuretika i form av hydroklortiazid.

Følgende mandat ble gitt i bestillingen av prosjektet:

”Det ønskes følgende vurderinger:

1. Hvilke ARB har dokumentert effekt på sykelighet og/eller dødelighet ved **hypertensjon** sammenlignet med placebo eller annen aktiv behandling?
2. Er det forskjell mellom ARB når det gjelder blodtrykkssenkende effekt ved **hypertensjon**?
3. Hvilke ARB har dokumentert effekt på sykelighet og/eller dødelighet ved **hjertesvikt** sammenlignet med placebo eller annen aktiv behandling?
4. Hvilke ARB har dokumentert effekt på progresjon/sykelighet/dødelighet ved **diabetisk nefropati** sammenlignet med placebo eller annen aktiv behandling?



Det er særlig viktig å se på studier som direkte sammenligner ulike ARB. Det er også ønskelig å inkludere livskvalitet som et av endepunktene.”

---

## **BAKGRUNN**

---

Høyt blodtrykk (hypertensjon) er et vanlig helseproblem i den vestlige verden. Tall fra Reseptregisteret viser at vel 880 000 individer (19 % av befolkningen) har hentet minst en resept innenfor hjerte- og kretsløpsområdet. Høyt blodtrykk gir økt risiko for hjerte- og karsykdommer ved at det kan føre til forkalkninger og skader i blodårene. Det er flere årsaker til høyt blodtrykk, både arv og miljø spiller inn. I noen tilfeller kan annen sykdom være årsaken til høyt blodtrykk.

All behandling av høyt blodtrykk har som mål å redusere risikoen for hjerte- og karsykdom og tidlig død. Høyt blodtrykk er bare en av flere ting som påvirker denne risikoen. Andre såkalte risikofaktorer for hjerte- og karsykdom er røyking, lite mosjon, overvekt og mye fettstoff i blodet. Røykeslutt, fysisk aktivitet, sunt kosthold og vektreduksjon er viktig for å redusere risikoen for hjerte- og karsykdom. Menn har høyere risiko for hjerte- og karsykdom enn kvinner, og risikoen øker med alderen.

Det er ingen naturgitt grense for hva som er normalt og hva som er høyt blodtrykk. Heller ikke er det noen entydig grense for hvor høy den totale risikoen for hjerte- og karsykdom skal være, for at man velger å starte behandling med legemidler. Ulike retningslinjer gir ulike anbefalinger for når det er riktig å starte medikamentell blodtrykksbehandling.

### **Medikamentell behandling av hypertensjon, hjertesvikt og diabetisk nefropati**

Det finnes flere typer legemidler som senker blodtrykket, med noe ulik virkningsmekanisme. Diuretika regulerer blant annet vannmengden i kroppen,  $\beta$ -blokkere regulerer virkningen av adrenalin, noradrenalin og dopamin på beta- adrenerge reseptorer, kalsiumantagonister har innvirkning på spenningsavhengige reseptorer i hjertet og blodårer, mens angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere og ARB virker på renin-angiotensin-aldosteron-(RAA) systemet som regulerer blodtrykk, væske- og elektrolyttbalansen.

RAA-systemet regulerer blodtrykk, væske- og elektrolyttbalansen. Renin dannes i nyrene og omdanner angiotensinogen til inaktivt angiotensin. Angiotensin I hydrolyseres deretter av det angiotensinkonverterende enzymet (ACE) til angiotensin II. Angiotensin II akselererer utviklingen av aterosklerose og stimulerer AT 1-reseptoren, hvilket kan gi vasokonstriksjon og myokardial og vaskulær hypertrofi. Angiotensin II øker også binyrenes produksjon av aldosteron, som i sin tur gir natri-

um- og væskeretensjon. Ved hjertesvikt er RAA-systemet aktivert, og med potensielt negative effekter knyttet til de omtalte virkningsmekanismer.

Medikamentgruppen ACE-hemmere utøver en gunstig effekt ved å hemme ACE-enzymet mens ARB blokkerer AT 1-reseptoren. Begge medikamenttypene senker blodtrykket, og har i kliniske studier vist seg å ha gunstig effekt ved hjertesvikt og ved nefropati, både diabetisk og ikke-diabetisk.

For hjertesvikt gjelder at dersom medikamenter med virkning på RAA-systemet skal brukes, er ACE-hemmer førstevalg. I noen situasjoner kan ARB bli aktuelle. Derfor har noen ARB-medikamenter indikasjonen hjertesvikt under visse betingelser og med visse forbehold. Ved diabetisk nefropati er det gjort kontrollerte kliniske forsøk med både ACE-hemmere og ARB, og i følge dagens behandling kan begge medikamenttypene være aktuelle ved denne tilstanden.

## **Hypertensjon**

Hypertensjon er blitt definert på ulike måter. I Europa er det vanlig å bruke betegnelsen hypertensjon når systolisk blodtrykk er over 140 mmHg eller når diastolisk blodtrykk er over 90 mmHg. I de fleste tilfeller er årsaken ikke kjent, og betegnelsen essensiell hypertensjon benyttes da. Hypertensjon er utbredt i den vestlige befolkning, og forekomsten øker med økende alder. Vanligvis er moderat hypertensjon, som er hyppigst forekommende, ikke ledsaget av symptomer, og personer med hypertensjon vil være symptomfri i mange år. Men ved vedvarende høyt blodtrykk øker risikoen for organskade. Slik skade vil først være subklinisk, uten symptomer, før det på et sent stadium kommer manifeste symptomer. Organene som affiseres er blodkar, hjerte, hjerne og nyrer, og nettopp organskade er den fryktede konsekvens av ubehandlet hypertensjon. Hjertesvikt kan være hjerteinfarkt og hjertehypertrofi, tilstander som så kan resultere i hjertesvikt, mens det i nyrene kan utvikles nefropati og deretter nyresvikt.

## **Hjertesvikt**

Hjertesvikt oppstår når hjertets pumpeevne ikke svarer til kroppens behov. I tre fjerdedeler av tilfellene skyldes hjertesvikt iskemisk hjertesykdom eller hypertensjon. Andre årsaker er primær myokardsykdom, medfødt hjertefeil og pulmonal hypertensjon. Svikt av venstre hjertekammer er den måten hjertesvikt oftest manifesterer seg ved. Tungpustenhet, tretthet, slapphet og hjertebank er symptomer som opptrer ved hjertesvikt. Det kan være ulike grader av hjertesvikt, avgjørende for alvorlighetsgrad er ofte hvor stor del av hjertemuskulaturen som er skadet eller tapt. Hjertesvikt klassifiseres vanligvis funksjonelt etter New York Heart Association sitt system. Det består av 4 klasser; NYHA I–IV, som går fra ingen symptomer ved fysisk aktivitet (I) til symptomer i hvile (IV). Ved alvorlig hjertesvikt er leveutsiktene bety-

delig redusert, og dødeligheten er høy. Pasientene vil ha øket risiko for forverring av hjertesvikten, for hjerteinfarkt og for plutselig død.

### **Diabetisk nefropati**

Nefropati kan ha ulike årsaker, men hypertensjon og diabetes mellitus er hyppige årsaker til nefropati. Både diabetes mellitus type 1 og type 2 kan gi nefropati. Nefropati kan også foreligge uten diabetes, og ved slike tilstander vil mange av de samme betraktningene gjøre seg gjeldende som for den diabetiske nefropati. Det er diabetisk nefropati som er i sentrum i denne rapporten. Ved diabetisk nefropati dreier det seg om småkarsykdom; det er kommet en mikrovaskulær komplikasjon som medfører risiko for progresjon av nyreskaden. Forekomst av mikroalbuminuri er et tidlig tegn på diabetisk nefropati, og ved progresjon blir det mer uttalt proteinuri. Parallelt med dette reduseres glomerulusfiltrasjonen. Denne kan beregnes på ulike måter. Estimert GFR (glomerular filtration rate) gir nyttig informasjon om nyrenes funksjon. Ved langt fremskredet nyreskade nås stadiet terminal nyresvikt (end stage renal disease, ESRD) som defineres som det stadiet hvor pasienten har behov for dialyse eller nyretransplantasjon. ESRD er vanligvis resultat av et vedvarende årelangt fall i GFR, og nivået av GFR kan i stor grad predikere når ESRD inntreffer. Normalt er GFR >90 ml/min. Når en pasients GFR-fall krysser en tredjedel av restfunksjonen (GFR <30 ml/min) vil et videre fall mot ESRD-nivå skje ganske raskt.

Pasienter med diabetisk nefropati har betydelig økt risiko for makrovaskulære komplikasjoner som kan manifestere seg ved kardiovaskulære hendelser, som hjerteinfarkt, hjerneslag og plutselig hjertedød.

### **Valg av endepunkter**

Med bakgrunn i mandatet og fordi Legemiddelverket skal bruke rapporten skal brukes til å vurdere om ordningen med foretrukket legemiddel (St.meld. nr. 18) kan innføres, har vi vektlagt å undersøke medikamentenes effekt på harde endepunkter, dvs. *dødelighet og sykelighet*. *Dødelighet* er kardiovaskulær dødelighet holdt opp mot total dødelighet, mens det i sykelighet primært inkluderes *kardiovaskulære hendelser* (hjerteinfarkt og hjerneslag) og *terminal nyresvikt* (behov for dialyse eller nyretransplantasjon).

Intermediære endepunkter (surrogatendepunkter som for eksempel forandring i blodtrykksnivået eller GFR) er også vurdert for områder hvor det mangler studier med harde endepunkter. Studier med slike endepunkter har ikke den samme beviskraft som de som er designet med de harde endepunktene nevnt ovenfor. Endring av klinisk praksis bør være basert på resultater fra studier med harde endepunkt (dødelighet og sykelighet).

Mandatet ber spesielt om at blodtrykkssenkende effekt av ulike ARB ved hypertensjon blir vurdert. Vi vil presisere at blodtrykksreduksjon er et intermediært endepunkt. Mange av disse studiene er dessuten korttidsstudier som ikke kan vektlegges på samme måte som flerårige store kontrollerte forsøk med kliniske hendelser som endepunkt. Studier av graden av blodtrykkssenkning er egnet til å gi indisier, ikke bevis, vedrørende klinisk effekt.

Også for diabetisk nefropati kan betydningen av ulike endepunkter diskuteres. Det er få studier som har undersøkt dødelighet og sykkelighet ved behandling av diabetisk nefropati med ARB. Surrogatendepunkter, som grad av albuminuri og mikroalbuminuri, er ofte brukt i disse studiene. Det virkelig harde endepunktet hva angår nyreskade er terminal nyresvikt (ESRD, behov for dialyse eller nyretransplantasjon). Dette utfallsmålet kan sidestilles med endepunktene for kardiovaskulær sykdom. Dog er GFR-nivå, og i noen grad kreatinnivå, endepunkter som på en mer entydig måte er knyttet opp mot ESRD. Derfor er GFR-nivå og utvikling av GFR et endepunkt som kan gi nyttig informasjon. Imidlertid er det ved nefropati, både diabetisk nefropati og nefropati med annen etiologi, betydelig forøket risiko ikke bare for terminal nyresvikt, men også for kardiovaskulære hendelser, inklusive kardiovaskulær død. Dette forholdet blir aksentuert når det dreier seg om *diabetisk* nefropati, siden diabetes er en fremtredende risikofaktor i forhold til utvikling av hjerte- og karsykdom. Det er derfor viktig ved diabetisk nefropati, i tillegg til å forebygge terminal nyresvikt, også å erkjenne den høye risikoen for hjerte- og karhendelser. Medikamentell behandling har som mål å forebygge alle de nevnte kliniske hendelser. I tråd med dette har den primære vurderingen av ARB-effekter ved diabetisk nefropati hatt som mål å vurdere risiko for både terminal nyresvikt og hjerte- og karhendelser. Fall i GFR må betraktes som mer enn et surrogatendepunkt, og har beviskraft.

Livskvalitet er nevnt sekundært i mandatet. Dette er et viktig endepunkt, men det er ikke lett å evaluere, og det kommer gjerne i skyggen av de harde endepunktene. I den grad det foreligger studiedokumentasjon for livskvalitet inngår det i evalueringen.

Ved vurdering av sikkerhet av de ulike ARB har vi valgt å legge vekt på total forekomst av bivirkninger, frafall på grunn av bivirkninger samt alvorlige bivirkninger. I tillegg har vi oppsummert spesielle bivirkninger hvor dette er rapportert.

### **Avgrensning innen pasientpopulasjonene hypertensjon, hjertesvikt og diabetisk nefropati**

Oppgaven innebar at vi skulle undersøke om et medikament innen ARB-gruppen er fordelaktig hva angår behandling for enten hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati. I denne sammenheng må det tas hensyn til at alle disse tre sykdomstilstandene kan bli definert på ulike måter. Videre vil de tre hovedgruppene kunne inndeles i ulike undergrupper. Vi har derfor valgt å konsentrere analysene om de

pasientgruppene som utgjør hoveddelen av pasientene innen hver av de tre diagnosegruppene. Studier som tar for seg spesielle undergrupper, og som derved ikke gir grunnlag for generalisering om hovedpopulasjonene, er ikke inkludert i materialet.

### *Hypertensjon*

For hypertensjon betyr dette at studier av essensiell hypertensjon danner utgangspunktet. Gjennomgående har pasientene ikke hatt organkomplikasjoner (primærforebygging). Studier som spesifikt har rettet seg mot hypertensjon etter slag eller hjerteinfarkt er ekskludert. Derimot kan pasientgruppene ha hatt ulik risiko for hjerte- og karhendelser, på grunn av tilstedeværelse av ulikt antall og nivå av andre risikofaktorer. Fortsatt dreier det seg om primærprofylakse, og inklusjonskriteriene er oppfylt.

Studier som spesifikt har vært rettet mot behandling av hypertensjon hos pasienter med diabetes, har vi valgt å se på særskilt. Under tvil har vi valgt å ta med studier som inkluderte pasienter med hypertensjon ledsaget av venstre ventrikkelhypertrofi.

### *Hjertesvikt*

For hjertesvikt gjelder at pasientpopulasjonene har hatt klinisk hjertesvikt, oftest på grunnlag av iskemisk hjertesykdom eller hypertensjon, eller det dreier seg om primært sviktende funksjon av hjertemuskelceller. Også pasientgrupper med redusert venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon, klassifisert som hjertesvikt, har kunnet inngå i analysene.

### *Diabetisk nefropati*

Diabetisk nefropati gjelder pasienter som har diabetes og som har utviklet nefropati som i hovedsak antas å være forårsaket av diabetessykdommen. Det første tegnet på at det foreligger nefropati er gjerne at det kan påvises albuminuri, ofte i så liten mengde at det karakteriseres som mikroalbuminuri. Graden av nyreskade kan variere mye innen gruppen med diabetisk nefropati, og kliniske studier har variert atskil- lig med hensyn til grad av nyreskade hos pasienter som har vært inkludert.

Pasienter med albuminuri kan samtidig ha redusert glomerulusfiltrasjon, forhøyet kreatinin og redusert kreatininclearance. Således er diagnosen diabetisk nefropati vidtfavnende, og inkluderer pasienter med diabetes og avvik fra det normale i en eller flere av de nevnte laboratorievariabler.

Imidlertid er det ikke klart hvordan medikamentelt induisert endring av albuminutskillelsen forholder seg til endring av GFR, til progresjon til terminal nyresvikt (definert som behov for dialyse eller nyretransplantasjon) og til kardiovaskulære hendelser. De sistnevnte er de harde kliniske endepunktene. Mange av studiene av pasienter med diabetisk nefropati har i hovedsak brukt endringer i laboratorievariablene som endepunkt, og således vært konsentrert rundt endepunkter som må oppfattes som surrogatendepunkter (kfr også kapitlet ovenfor, *Valg av endepunkter*).

---

# Metode

Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Systematiske oversikter er kunnskapsoppsummeringer som har gjort brede og systematiske søk for å identifisere all relevant vitenskapelig litteratur. Vi søkte også etter randomiserte kontrollerte studier publisert i etterkant av de systematiske oversiktene. Dette ble gjort for å sikre at det ikke var kommet til ny kunnskap som kunne endre konklusjonene i de systematiske oversiktene.

Berørte legemiddelfirma fikk anledning til å komme med kommentarer og innspill til prosjektplanen. Deres kommentarer var generelt at de ønsket en oppdeling og presisering av endepunktene progresjon og sykkelighet. Dette er tatt til følge.

Arbeidet ble koordinert av en prosjektgruppe ved Kunnskapscenteret. Den ferdige rapporten ble kvalitetsvurdert (fagfellevurdert) både internt i organisasjonen og av to eksternt oppnevnte eksperter på fagfeltet.

---

## IDENTIFISERING AV LITTERATUR

---

Vi la mandatet til grunn ved utarbeiding av litteratursøk. Vi søkte etter publisert litteratur som oppfylte våre inklusjonskriterier for populasjon og intervensjon. Ved utvelgelse av relevant litteratur sorterte vi også etter studiedesign og endepunkter.

### Inklusjonskriterier

Studiedesign: Systematiske oversikter

Randomiserte kontrollerte studier med følgende sammenlikninger

1. ARB vs. ARB
2. ARB vs. annen aktiv behandling
3. ARB vs. Placebo

Populasjon: Pasienter med

- Hypertensjon
- Hjertesvikt
- Diabetisk nefropati

Intervensjon: Behandling med ARB (losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesatran) med og uten diuretika

Endepunkter: Dødelighet  
Sykelighet  
Blodtrykksreduksjon  
Progresjon  
Livskvalitet  
Bivirkninger  
Frafall

Språk: Engelsk

---

## LITTERATURSØK

---

Vi utførte to systematiske litteratursøk i følgende databaser for å identifisere systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier:

- Cochrane Library
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- Medline (Ovid)
- Embase (Ovid)

Vi utførte søk etter systematiske oversikter 7. mai 2007, og vi utførte et oppdateringssøk etter randomiserte kontrollerte studier publisert etter at søkene var utført i de systematiske oversiktene 11. oktober 2007. Søkefilter for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier ble brukt ved søk i Medline og Embase. Emneord og tekstord i litteratursøket ble satt sammen av en bibliotekar etter diskusjon med prosjektleder. Søkestrategien er beskrevet i vedlegg 1.

Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle medikamentene i Norge ble bedt om å sende inn relevant litteratur som vi ikke hadde identifisert ved vårt litteratursøk. Vi vurderte de innsendte referansene i forhold til inklusjonskriteriene på samme måte som referansene som ble identifisert i litteratursøket.

---

## VURDERING AV RELEVANS OG KVALITET

---

To personer ved Kunnskapssenteret gjennomgikk uavhengig av hverandre alle titler og sammendrag. Oversikter som kunne være relevante i forhold til kriterier for inklusjon, ble bestilt i fulltekst og vurdert i henhold til relevanskriterier (vedlegg 2). Supplerende randomiserte kontrollerte studier som kunne være relevante for oppdatering av utfall i de systematiske oversiktene ble bestilt og vurdert for relevans i forhold til dette. Uenighet ble avklart ved diskusjon. To personer fra Kunnskapssenteret vurderte uavhengig av hverandre alle inkluderte systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier kritisk med hensyn til kvalitet ved hjelp av sjekklister for kvalitetsvurdering (vedlegg 3). Studiekvaliteten ble definert som høy, middels

eller lav. Vurderingene ble utført individuelt. Uenighet ble avklart ved diskusjon med prosjektansvarlig.

---

## **ANALYSE AV DATA – EFFEKT OG SIKKERHET**

---

Vi har oppsummert resultatene for de predefinerte endepunktene beskrevet under identifisering av litteratur. Dersom studiene har rapportert ytterligere endepunkter har vi ikke rapportert disse. Vi har først og fremst hentet resultater fra systematiske oversikter. Vi søkte også etter relevante randomiserte kontrollerte studier publisert i etterkant av de systematiske oversiktene. Dette ble gjort for å sikre at vi skulle få med eventuell ny kunnskap som kunne endre konklusjonene i de systematiske oversiktene. I de tilfeller hvor det var kommet ytterligere ny dokumentasjon, er dette beskrevet i sammenheng med resultatene fra de systematiske oversiktene.



---

# Resultat

Vår rapport om effekt og sikkerhet av ARB ved hypertensjon, hjertesvikt og diabetisk nefropati bygger på egen og andres vurdering av litteratur om dette. Vi presenterer her våre resultater knyttet til metoden som er brukt for å finne dokumentasjonsgrunnlaget, deretter følger de kliniske resultatene.

---

## LITTERATURSØK

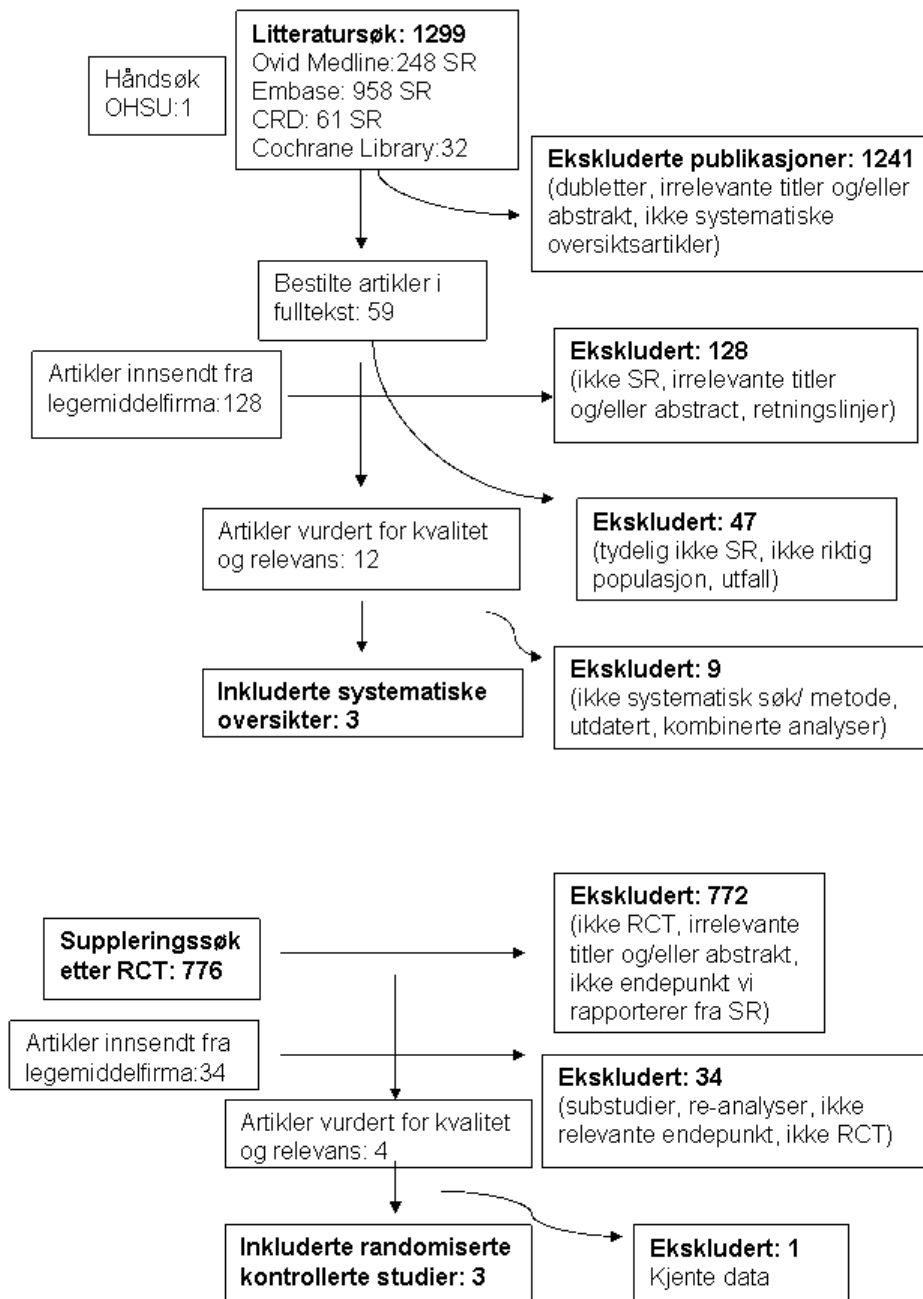
---

Vi utførte litteratursøk etter systematiske oversiktsartikler (SR) 7. mai 2007. Vi identifiserte 1101 potensielle SR i det innledende søket, hvorav 59 referanser ble vurdert i fulltekst (fig. 1). Ved gjennomgang av publikasjoner i fulltekst endte vi med tre publikasjoner som oppfylte inklusjonskriteriene. For systematiske oversikter med overlappende fokus, ble den nyeste og mest omfattende valgt. De fleste studiene ble ekskludert på bakgrunn av manglende systematisk søk, manglende redegjørelse for metode og fordi legemiddelgrupper var slått sammen slik at vi ikke kunne nyttegjøre oss resultatene på enkeltlegemiddelnivå.

For å forsikre oss om at nye funn ikke endret resultatene fra de systematiske oversiktene, gjorde vi et suppleringsøk etter nye randomiserte kontrollerte studier (RCT) den 11. oktober 2007. Søkestrategien tilsvarte den vi benyttet for SR, men med søkefilter for RCT. Utvelgelse av artikler ble begrenset til de artiklene som rapporterte utfallsmål som ble omhandlet i de systematiske oversiktene. Totalt ble tre nyere RCT inkludert (fig. 1).

Vi identifiserte ingen systematiske oversikter som undersøkte bruken av kombinasjonslegemidler, dvs. ARB i kombinasjon med diuretika, verken for pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati.

Ingen av de systematiske oversiktene hadde identifisert studier som direkte sammenliknet ulike legemidler innen gruppen ARB. Heller ikke i suppleringsøket fant vi artikler med direkte sammenlikninger for de harde endepunktene som inngår i vår vurdering.



**Figur 1. Flytdiagram over identifisert litteratur** Eksklusjonsliste finnes i vedlegg 4

---

## HYPERTENSJON

---

### **Beskrivelse av det inkluderte litteraturgrunnlaget for hypertensjon**

Vi fant to systematiske oversikter, av høy og middels kvalitet, som omhandlet sykkelighet, dødelighet, blodtrykkssenkende effekt, livskvalitet, bivirkninger og/eller frafall hos pasienter med hypertensjon (9;10). Disse inkluderte til sammen ti randomiserte kontrollerte studier, med 31618 pasienter. Blant de inkluderte studiene var det ingen studier som direkte sammenliknet ARB mot ARB, åtte studier sammenliknet ARB med annen aktiv behandling og tre studier sammenliknet ARB mot placebo og/eller aktiv behandling (tab. 1).

I tillegg identifiserte vi én randomisert kontrollert studie, publisert etter at de systematiske oversiktene hadde avsluttet sine søk (11). Den var av medium til lav kvalitet og sammenliknet ARB mot annen aktiv behandling.

### ***Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene og den randomiserte kontrollerte studien***

Furmaga og medarbeidere (9) sin systematiske oversikt understøkte effekten av de ulike ARB i forhold til dødelighet, kardiovaskulære hendelser, endring i nyrefunksjon og livskvalitet. De inkluderte pasienter som bare hadde hypertensjon eller som i tillegg hadde ledsagende sykdommer (koronar hjertesykdom, kardiovaskulær sykdom, diabetes). Vi rapporterer her kun resultater knyttet til studier på pasienter som ikke samtidig hadde andre relaterte sykdommer (primærforebygging).

McDonald og medarbeidere (10) sin systematiske oversikt ønsket kun å undersøke hvordan bruk av ARB påvirket risiko for hjerteinfarkt hos pasienter med forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser. De inkluderte kontrollerte studier hvor minst en av gruppene fikk ARB. I tillegg måtte hjerteinfarkt ha blitt rapportert som et prespesifisert utfall eller som uønsket hendelse.

Van Bortel og medarbeidere (11) utførte en dobbel-blind, randomisert studie over 12 uker på 314 pasienter med hypertensjon. Pasientene ble behandlet med nebivolol eller losartan. Hensikten var å sammenlikne effekt på blodtrykk og livskvalitet.

Tabell 1. Inkluderte systematiske oversikter (SR) for vurdering av ARB hos pasienter med hypertensjon

Publikasjon Kvalitet	Tittel	Problemstilling	Inkluderte RCT i SR (sammenlikning) Antall inkluderte pasienter
Furmaga et al, 2006 (9)  Kvalitet: høy	Drug class review on Angiotensin II receptor antagonists	Evaluere effekt og sikkerhet av ulike ARB hos pasienter med hypertensjon, nylig hjerteinfarkt (MI), hjertesvikt (HF), nefropati eller høy risiko for kardiovaskulære hendelser.  <i>Fokus har vært på harde endepunkter og livskvalitet.</i>	Inkluderte studier av pasienter med hypertensjon - Dahlof, 2002 (LIFE) (losartan vs atenolol), N=9193 - Julius, 2004 (VALUE) (valsartan vs amlodipin), N=15245 - Lithell, 2003 (SCOPE) (kandesartan vs placebo), N=4937 - Degl'Innocenti, 2004 (SCOPEsubstudie), N=2850 - De Rosa, 2002 (losartan vs enalapril), N=50 - Tedesco, 1999 (losartan vs HCTZ), N=69 - Dahlof, 1997 (losartan vs amlodipin), N=898 - Tanser, 2000 (kandesartan vs enalapril vs placebo), N=156 - Rake, 2001 (eprosartan vs enalapril vs placebo), N=136 - Breeze, 2001 (eprosartan vs enalapril), N=529
McDonald et al., 2005 (10)  Kvalitet: medium	Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review	Undersøke om det er en sammenheng mellom bruk av ARB og risiko for hjerteinfarkt	- Lithell, 2003 = SCOPE (kandesartan vs placebo) N=4937 - Bakris, 2001 (COER-verapamil vs enalapril vs losartan vs placebo) N=405

Tabell 2. Inkluderte supplerende RCT for vurdering av ARB hos pasienter med hypertensjon

Publikasjon Kvalitet	Tittel	Problemstilling	Sammenlikning i RCT Antall inkluderte pasienter
Van Bortel et al., 2005 (11) Kvalitet: medium til lav	Quality of Life and Antihypertensive Effect With Nebivolol and Losartan	Undersøke effekt på blodtrykk og total livskvalitet	Nebivolol vs losartan, N=314 (ITT definert som 298)

## Dødelighet

Både total dødelighet og dødelighet av kardiovaskulære årsaker ble vurdert.

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

Furmaga og medarbeidere identifiserte to studier som sammenliknet ARB med annen aktiv behandling, LIFE-studien (12) og VALUE-studien (13) (tab. 3). LIFE-studien sammenliknet losartan med atenolol og VALUE-studien sammenliknet valsartan med amlodipin. For total dødelighet ga LIFE-studien hazard ratio og 95 % konfidensintervall 0,9 (0,88-1,03) for losartan sammenliknet med atenolol, mens VALUE-studien ga hazard ratio og 95 % konfidensintervall 1,04 (0,94-1,14) for sammenlikningen valsartan mot amlodipin. Heller ikke for kardiovaskulær død var det signifikante forskjeller mellom ARB og sammenlikningslegemiddelet.

Tabell 3. Enkeltresultater ved evaluering av dødelighet, ARB vs annen aktiv behandling

Studie	Pasienter	Sammenlikning	Resultat
Dahlof, 2002 LIFE N=9193	55 til 80 år med hypertensjon og venstre ventrikkel hypertrofi. Oppfølgingstid:4,8 år	Losartan 50 mg (titrering til 100 mg); atenolol 50 mg (titrering til 100 mg). Alle fikk 12,5 mg HCTZ som kunne økes til 25 mg.	Total dødelighet: L:8 %; Atenolol: 9 %, adjusted HR 0,90 (0,88 – 1,03), p=0,128  CV død: ikke statistisk signifikant forskjell, p=0,206.
Julius, 2004 VALUE N=15245	Over 50 år med hypertensjon og andre kardiovaskulære risikofaktorer. Oppfølgingstid:4,2 år	Start med valsartan 80 mg; amlodipin 5 mg 5-steps titrering: dobling av grunndose, så legg på 12,5 mg HCTZ, så doble HCTZ, så andre HTN legemidler for å nå mål BP<140/90 mmHg	Total dødelighet: V:11 %; amlodipin:10,8 %, HR 1,04(0,94 – 1,14), p=0,45  CV død: lik mellom gruppene (4 % i hver), HR 1,01 (0,86-1,18) p=0,9

Data er hentet fra Furmaga et al., 2006

### **ARB sammenliknet med placebo**

Furmaga og medarbeidere inkluderte kun en studie som sammenliknet ARB med placebo, SCOPE-studien (14). Det var lov å øke dosen kandesartan/placebo og legge til "open-label" HCTZ og eventuelt andre antihypertensive behandlinger (ikke ARB eller ACE-hemmer). Dette viste seg å være nødvendig for en stor andel av pasientene. Kun 25 % av pasientene i kandesartan og 16 % i placebogruppen fikk bare studielegemiddel. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom kandesartan og placebo i total dødelighet eller i dødelighet av kardiovaskulære årsaker.

## Kardiovaskulære hendelser

For kardiovaskulære hendelser rapporterer vi dem slik de er rapportert i de inkluderte systematiske oversiktene. De inkluderer både ikke-dødelige hendelser og hendelser med fatal utgang.

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

Furmaga og medarbeidere viste igjen til studiene LIFE og VALUE (12;13) når de skulle vurdere ARB sammenliknet med annen aktiv behandling (tab 4.). Det var undersøkt om det er forskjell mellom behandlingsgruppene for flere ulike kardiovaskulære hendelser. Det var kun for slag at det var statistisk signifikant forskjell på losartan og atenolol med hazard ratio 0,75 (95 % KI 0,63 – 0,89, p=0,001) i favør av losartan. For fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt var det statistisk signifikant forskjell på valsartan og amlodipin med hazard ratio 1,19 (95 % KI 1,02 – 0,38, p=0,02) i favør av amlodipin.

McDonald og medarbeidere (10) hadde kun fokus på risiko for hjerteinfarkt. For sammenlikningen ARB mot ACE-hemmer var bare en studie inkludert (15). Odds ratio for hjerteinfarkt var 2,90 (95 % KI 0,12 – 71,88) for losartan mot enalapril.

Tabell 4. Enkeltresultater ved evaluering av CV hendelser, ARB vs annen aktiv behandling

Studie	Sammenlikning	Resultat
Dahlof, 2002 LIFE-studien  N=9193	Losartan 50 mg (titrering til 100 mg); atenolol 50 mg (titrering til 100 mg).  Alle fikk 12,5 mg HCTZ som kunne økes til 25 mg.	Slag (fatalt og ikke-fatalt): L: 5 %; Atenolol: 7 %, justert HR 0,75 (0,63 – 0,89), p=0,001.  For andre CV-endepunkter var det ikke signifikant forskjell mellom gruppene (CV død, MI, angina, sykehusinnleggelse for HF, gjenoppliving etter hjertestans, mfl)
Julius, 2004 VALUE-studien  N=15245	Valsartan 80 mg; amlodipin 5 mg 5-stegs titrering, start dobling av grunndose, så legge på 12,5 mg HCTZ, så doble HCTZ, så andre HTN legemidler for å nå mål BP<140/90 mmHg	Fatalt- og ikke-fatalt MI: V: 4,8 %; amlodipin 4,1 %, HR 1,19 (1,02 – 1,38), p=0,02.  Ingen signifikant forskjell mellom gruppene for fatal og ikke-fatalt HF, fatalt og ikke-fatalt slag
Bakris, 2002*  N=231	Losartan; enalapril	Hjerteinfarkt OR 2,9 (0,12 – 71,88)

Data er hentet fra Furmaga et al., 2006; \*Data hentet fra McDonald et al., 2005

MI-hjerteinfarkt; HF-hjertesvikt; CV-kardiovaskulær

### **ARB sammenliknet med placebo**

Furmaga og medarbeidere refererte igjen til SCOPE-studien (14). Det primære endepunktet i SCOPE var første kardiovaskulære hendelse (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt (MI) eller ikke-dødelig slag). Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene for dette endepunktet, 9,8 % i kandesartangruppen vs. 10,9 % i placebogrupperen opplevde et av utfallene i det primære endepunktet. Dette ga relativ risikoreduksjon 10,9 % (95 % KI 6 – 25,1 %, p=0,19). Analysen av de sekundære endepunktene viste at det ikke var forskjell mellom gruppene med hensyn til hjerteinfarkt (dødelig, ikke-dødelig eller totalt) eller dødelig slag. Derimot var det redusert risiko for ikke-dødelige slag ved bruk av kandesartan sammenliknet med placebo. Dette inntraff hos 2,8 % av pasientene i kandesartangruppen og 3,8 % i placebogrupperen. Relativ risikoreduksjon var 27,8 % (95 % KI 1,3 – 47,2 %, p=0,04) (tab. 5).

McDonald og medarbeidere (10) undersøkte risiko for hjerteinfarkt. For sammenlikningen ARB mot placebo inkluderte de to studier (14;15). Ikke i noen av studiene var det statistisk signifikant forskjell mellom ARB og placebo med hensyn til infarktrisiko.

Tabell 5. Enkeltresultater ved evaluering av CV-hendelser, ARB vs placebo

Studie	Pasienter	Sammenlikning	Resultat
Lithell, 2003 SCOPE- studien N=4937	70-89 år Hypertensjon, både behandlet og ubehandlet	Kandesartan 8-16 mg; placebo Open-label 12,5 mg HCTZ om BP >160/100 mmHg	Ikke-dødelig MI: Ikke signifikant forskjell Ikke-dødelig slag: 2,8 % vs. 3,8 % ; RRR 27,8 % (1,3 – 47,2), p=0,04 Alle slag: RRR 23,6 %, p=0,056
Lithell, 2003* SCOPE- studien N=4937		Kandesartan; placebo	Hjerteinfarkt: OR: 1,11 (0,78 – 1,56)
Bakris, 2002* N=176		Losartan; placebo	Hjerteinfarkt OR: 0,45 (0,06 – 37,23)

Data er hentet fra Furmaga et al., 2006; \*Data hentet fra McDonald et al., 2005 RRR-relativ risikoreduksjon; OR-odds ratio

### **Blodtrykkssenkende effekt**

Det var i utgangspunktet ønskelig å undersøke blodtrykkssenkende effekt, men vi identifiserte ikke systematiske oversikter som oppsummerte en slik direkte sammenlikning, ARB mot ARB (jfr. mandat).

## Livskvalitet

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

Furmaga og medarbeidere identifiserte seks ulike studier som undersøkte livskvalitet under behandling med ARB sammenliknet med andre aktive behandlinger (16-21). De rapporterte at det er vanskelig å sammenlikne effekt av ARB på livskvalitet da ulike verktøy eller legemidler fra ulike legemiddelklasser ble brukt som sammenlikning. For detaljer, se tabell 6.

I suppleringsøket fant vi en studie utført av van Bortel og medarbeidere (11) som sammenliknet tredjegerasjons  $\beta$ -blokkeren nebivolol med losartan. Livskvalitet ble målt ved hjelp av et spørreskjema, hvor de viktigste parameterne var hvor ofte pasienten klaget på symptomer og en helsestatusindeks. Hovedkonklusjonen var at det ikke var forskjell i livskvalitet mellom behandlingsgruppene.

Tabell 6. Enkeltresultater ved evaluering av livskvalitet, ARB vs annen aktiv behandling

Studie	Sammenlikning	Resultat (mean follow-up)	QoL verktøy
Tedesco, 1999 N=69	Losartan 50 mg; HCTZ 25 mg	Losartan start 0.90(0.08) vs. 26 m 0.96(0.06)( $p < 0.01$ ; 95% KI -0.08 to -0.02); HCTZ start 0.89(0.07) vs. 26m 0.94(0.08) ( $p < 0.02$ ; 95% KI -0.09 to -0.01) Losartan bedre enn HCTZ, $p < 0,001$	46 punkts skjema for pasienter med HTN
Dahlof, 1997 LOA-studien N=898	Losartan 50 mg(100 mg); losartan+HCTZ 50 mg (25 mg HCTZ); amlodipin 5 mg (10 mg) (dosejustering om DBP>90 mmHg ved uke 6)	losartan 12u 110.0 vs. start 107.5 ( $p < 0.001$ ); losartan + HCTZ 12u 109.8 vs. start 108.1 ( $p = 0.002$ ); amlodipin 12u 108.7 vs. start 108.2 (NS) Losartan vs amlodipin "Positive well-being", $p = 0,005$ "General health", $p = 0,097$	PGWB index
Tanser, 2000 * N=156	Kandesartan 8 mg; enalapril 10 mg; placebo	8u; "contentment": gjennomsnittlig forskjell kandesartan vs placebo=7.6mm (0.7-14.4), $p = 0.03$ Søvn og vitalitet ikke signifikant	Minor Symptom Evaluation (100 mm VAS skala)
Rake, 2001 * N=136	Eprosartan 600 mg bid; enalapril 20 mg; placebo	6u; ingen signifikante forskjeller PGWB Total (gjennomsnittlig endring): Placebo=0.20; Enalapril=0.94; Eprosartan=(-0.29)	PGWB index
Breeze, 2001 ** N=529	Eprosartan 400-600 mg bid; enalapril 5-20 mg	Forskjell i gjennomsnittlig endring Eprosartan:Enalapril (26u/monoterapi endpoint 12 u) Total PGWB: -2.48(-4.63, -0.32)/-0.79(-2.72, 1.15)	PGWB index



De Rosa, 2002 N=50	Losartan 12,5-50 mg; enalapril 5-20 mg (Titring generelt hver 7 dag hvis tolerert og DBP >90 mmHg)	3år, QoL ved 12u; ingen signifikante for- skjeller bortsett fra hoste: losartan 2 %; enalapril 12 %, p=0,01. Andre data ikke rapportert	Flere ulike QoL verktøy
Van Bortel, 2005 N=314	Losartan 50 mg; nebivolol 5 mg (mulig å legge til HCTZ)	Ingen signifikant forskjell i livskvalitet	Selvadministrert spørreskjema (symptomrate og helsestatus index)

Data er hentet fra Furmaga et al., 2006 og van Bortel et al., 2005

\* pasienter med tidligere ACE-hemmer induisert hoste, \*\* mulig å legge til 12,5-25 mg HCTZ ved behov, etter 12 uker

PGWB – psychological general well-being index; u-uker, m-måneder,

### **ARB sammenliknet med placebo**

Furmaga og medarbeidere identifiserte kun en substudie av SCOPE-studien (22) for sammenlikning ARB mot placebo. Ved utvalgte studiesentra ble det utført målinger av livskvalitet ved hjelp av flere ulike skjema. Det var ingen forskjell mellom kandesartan og placebo for endring i total PGWB-score fra studiestart til siste besøk. Dette skjemaet måler ulike sider av livskvalitet. Statistisk signifikans i favør av kandesartan ble funnet for "anxiety" (p=0,01) og "positive well-being" (p=0,04). I tillegg var det signifikans på forskjell i "cardiac symptom score", som del av "subjective symptom assessment profile" (SSA-P) (p=0,03) og på "current health" i EuroQoL-skjemaet (p=0,008).

Tabell 7. Enkeltresultater ved evaluering av livskvalitet, ARB vs placebo

Studie	Sammenlikning	Resultat
Degl'Innocenti, 2004  Substudie av SCOPE N= 2850 (2659 analysert)	Kandesartan 8-16 mg; placebo Open-label HCTZ og annen antihypertensjonsbehandling om SBP ≥160 mmHg, ≥100 mmHg	Kandesartan vs. Placebo Gjennomsnittlig forskjell  PGWB: -1.37 (p=0.06) "Anxiety": -0.50 (p=0.01) "positive well-being": -1.12 (p=0.04)  SSA-P ("Cardiac symptoms") Justert gjennomsnittlig forskjell i endring 0,07 (p=0.03)  EuroQoL ("current health") Justert gjennomsnittlig forskjell i endring -2.19 (p=0.008)

---

## HJERTESVIKT

---

### Beskrivelse av det inkluderte litteraturgrunnet for hjertesvikt

Vi inkluderte to systematiske oversikter av høy og middels kvalitet som omhandlet sykkelighet, dødelighet, livskvalitet, bivirkninger og/eller frafall hos pasienter med hjertesvikt (9;10). Disse inkluderte til sammen 14 randomiserte kontrollerte studier, med 18412 pasienter (tab. 8). Blant de inkluderte studiene var det ingen studier som direkte sammenliknet ARB mot ARB. Sju sammenliknet ARB med annen aktiv behandling og sju sammenliknet ARB mot placebo.

Vi identifiserte ingen nyere randomiserte studier med ARB og de endepunktene vi har rapportert resultater fra ved suppleringsøket.

### Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene

Furmaga og medarbeidere (9) sin systematiske oversikt vurderte effekten av de ulike ARB på dødelighet, symptomatisk forbedring, sykehusinnleggelses som følge av hjertesvikt og på livskvalitet. Studiene inkluderte pasienter med symptomatisk hjertesvikt grunnet systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel (ejeksjons fraksjon (EF) <45 %) med eller uten hypertensjon, og også pasienter med symptomatisk hjertesvikt med vedvarende EF >45 % med eller uten hypertensjon.

McDonald og medarbeidere (10) sin systematiske oversikt ønsket kun å undersøke hvordan bruk av ARB påvirket risiko for hjerteinfarkt hos pasienter med forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser. De inkluderte kontrollerte studier hvor minst en av gruppene fikk ARB. I tillegg måtte hjerteinfarkt ha blitt rapportert som et prespesifisert utfall eller som uønsket hendelse.

Tabell 8. Inkluderte systematiske oversikter (SR) for vurdering av ARB hos pasienter med hjertesvikt

Publikasjon Kvalitet	Tittel	Problemstilling	Inkluderte RCT i SR (sammenlikning) Antall inkluderte pasienter
Furmaga et al, 2006 (9)  Kvalitet: høy	Drug class review on Angiotensin II receptor antago- nists	Evaluere effekt og sikkerhet av ulike ARB hos pasienter med hypertensjon, nylig hjertein- farkt (MI), hjertesvikt (HF), nefropati eller høy risiko for kardiovaskulære hendelser.	Inkluderte studier av pasienter med hjerte- svikt: - Pitt, 1997 (ELITE) (losartan vs kaptopril), N=722 - Pitt, 2000 (ELITE II) (losartan vs kaptopril), N=3152 - Pfeffer, 2003, (CHARM overall) (kandesartan vs placebo), N=7599 - McMurray, 2003 (CHARM added), N=2548 - Granger, 2003 (CHARM alternative), N=2028

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Yusuf, 2003 (CHARM preserved), N=3023</li> <li>- O'Meara, 2005, CHARM QoL subgruppe N=2498</li> <li>- Cohn, 2001 (Val-HeFT) (valsartan vs placebo) N=5010</li> <li>- Maggioni, 2002 (Val-HeFT, subgruppe: ikke bruk av ACE-hemmer), N=366</li> <li>- Little, 2004 (cross-over)(kandesartan vs verapamil) N=21</li> <li>- Cowley, 2000 (ELITE, QoL substudie) N=278</li> <li>- Willenheimer, 2002 (HEAVEN) (valsartan vs enalapril), N=146</li> <li>- Dunselman, 2001 (REPLACE) (telmisartan vs enalapril), N= 378</li> <li>- McKelvie, 1999 (RESOLVD) (kandesartan vs enalapril), N=768</li> <li>- Baruch, 2004 (Val-HeFT, subgruppe: alder, QoL), N=5010</li> <li>- Warner, 1999, (cross-over) (losartan vs placebo) N=33</li> <li>- Granger, 2000, SPICE (kandesartan vs placebo), N=270</li> </ul>
<p>McDonald et al., 2005 (10)</p> <p>Kvalitet: medium</p>	<p>Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review</p>	<p>Undersøke om det er en sammenheng mellom bruk av ARB og risiko for hjerteinfarkt</p>	<p>Inkluderte studier av pasienter med hjertesvikt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pitt, 1997 (ELITE) (losartan vs kaptopril), N=722</li> <li>- Pitt, 2000 (ELITE II) (losartan vs kaptopril), N=3152</li> <li>- Willenheimer, 2002 (HEAVEN) (valsartan vs enalapril), N=146</li> <li>- Dunselman, 2001 (REPLACE) (telmisartan vs enalapril), N= 378</li> <li>- McMurray, 2003 (CHARM added), N=2548</li> <li>- Granger, 2003 (CHARM alternative), N=2028</li> <li>- Yusuf, 2003 (CHARM preserved), N=3023</li> <li>- Granger, 2000, SPICE (kandesartan vs placebo), N=270</li> <li>- Cohn, 2001 (Val-HeFT) (valsartan vs placebo), N=5010</li> <li>- Matsumori, 2003 (ARCH-J) (kandesartan vs placebo), N=313</li> </ul>

## Dødelighet

Både total dødelighet og dødelighet av kardiovaskulære årsaker ble vurdert.

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

Furmaga og medarbeidere identifiserte to studier som rapporterte dødelighet i studier hvor ARB ble sammenliknet med annen aktiv behandling (tab. 9). ELITE-studien (23), som var en pilotstudie, sammenliknet losartan med kaptopril. Studien viste en statistisk signifikant forskjell for det sekundære endepunktet total dødelighet; henholdsvis 4,8 % vs 8,7 % for losartan og kaptopril, som ga relativ risiko 0,46 (95 % KI 0,05 – 0,69,  $p=0,035$ ). Forskjellen skyldtes i stor grad forskjell i plutselig hjertedød. På basis av dette ble ELITE-II-studien (24) startet. I denne studien var total dødelighet 17,7 % i losartangruppen og 15,9 % i kaptoprilgruppen, forskjellen var ikke statistisk signifikant. Hazard ratio var 1,13 (95 % KI 0,95 – 1,35,  $p=0,16$ ).

Tabell 9. Enkeltresultater ved evaluering av dødelighet, ARB vs annen aktiv behandling

Studie	Pasienter	Sammenlikning	Resultat
Pitt, 1997 ELITE N=722	Over 65 år med NYHA-klasse II-IV og LVEF $\leq 40$ % Ikke tidligere ACE-hemmere bruk eller under studien, men annen behandling for hjertesvikt var tillatt. Oppfølgingstid: 48 uker	Losartan opptil 50 mg; kaptopril opptil 50 mg 3 x/dgl	Total dødelighet: L: 4,8 %; K: 8,7 % RR 0,46 (0,05-0,69), $p=0,035$
Pitt, 2000 ELITE II N=3152	Over 60 år med NYHA klasse II-IV og LVEF $\leq 40$ %. Ikke tidligere brukt ACE-hemmer eller ARB. Annen behandling for hjertesvikt var tillatt. Oppfølgingstid: 1,5 år	Losartan opptil 50 mg; kaptopril opptil 50 mg 3 x/dgl Stratifisert etter betablokker bruk	Total dødelighet: L 17,7 %; K:15,9 % HR 1,13 (0,95 – 1,35) $p=0,16$

Data er hentet fra Furmaga et al., 2006

LVEF- venstre ventrikkel ejsjons fraksjon

### **ARB sammenliknet med placebo**

Furmaga og medarbeidere identifiserte "The Candesartan in Heart failure assessment of reduction in Mortality and morbidity" (CHARM)-studiene (25-28) og "The Valsartan Heart Failure Treatment" (Val-HeFT)-studien (29;30) (tab. 10). CHARM var et studieprogram med tre ulike studier som sammenliknet kandesartan med placebo hos pasienter med hjertesvikt. Studiene hadde litt ulike inklusjonskriterier med hensyn til LVEF-funksjon og bruk av ACE-hemmer. Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom kandesartan og placebo hva angår total dødelighet i noen av studiene. For kardiovaskulær dødelighet var det samlet over hele CHARM-programmet signifikant forskjell mellom kandesartan- og placebogrupperne, med hazard ratio 0,88 (95 % KI 0,79-0,97,  $p=0,012$ ). Resultatene i enkeltstudiene var sprikende (tab. 10).

”The Valsartan Heart Failure Treatment” (Val-HeFT)-studien sammenliknet valsartan med placebo hos pasienter med hjertesvikt (29;30). Total dødelighet var ikke statistisk signifikant forskjellig, relativ risiko 1,02 (95 % KI 0,88-1,18, p=0,80). En subgruppeanalyse av pasienter i Val-HeFT som ikke var behandlet med ACE-hemmere, viste statistisk signifikant lavere risiko for total dødelighet hos dem som fikk valsartan sammenliknet med placebo, relativ risiko 0,67 (95 % KI 0,42-1,06, p=0,017).

Tabell 10. Enkeltresultater ved evaluering av dødelighet, ARB vs placebo

Studie	Pasienter	Sammenlikning	Resultat
Pfeffer, 2003 CHARM-overall N=7599	Fra alle CHARM-studiene	Kandesartan med måldose 32 mg (gjennomsnitt 24 mg); placebo  Studiemedisin gitt i tillegg til standardbehandling for hjertesvikt	Total dødelighet: kandesartan vs placebo: justert HR 0,91 (0,83-1), p=0,055  CV død: HR 0,88 (0,79-0,97), p=0,012
McMurray, 2003 CHARM-added N=2548	NYHA II-IV, LVEF≤40 %	Se CHARM-overall	Total dødelighet: HR 0,89 (0,77-1,02) p=0,086 CV død: HR 0,84 (0,72-0,98), p=0,029
Granger, 2003 CHARM-alternative N=2028	NYHA II-IV, LVEF≤40 %, ACE-hemmer intoleranse	Se CHARM-overall	Total dødelighet: HR 0,87 (0,74-1,03), p=0,11 CV død: HR 0,85 (0,71-1,02), p=0,072
Yusuf, 2003 CHARM-preserved N=3023	- NYHA II-IV, LVEF>40 %	Se CHARM-overall	CV død: HR 0,99 (0,8-1,22), p=0,918
Cohn, 2001 Val-HeFT N=5010	NYHA II-IV, LVEF<40 %	Valsartan med måldose 160 mg bid (gjennomsnitt 254 mg); placebo  Studiemedisin gitt i tillegg til standardbehandling for hjertesvikt	Total dødelighet: valsartan vs placebo RR 1,02 (0,88-1,18), p=0,80
Maggioni, 2002 Val-HeFT sub-gruppe N=366	NYHA II-IV, LVEF<40 % Subgruppe uten bruk av ACE-hemmer	Se Val-HeFT	Mortalitet: V:17,3 %; P:27,1 %; RR 0,67 (0,42-1,06) CV død: V 15,7 % vs P 22,1 %

Data er hentet fra Furmaga et al., 2006. Bid-2 x/dgl

## Kardiovaskulære hendelser

Det var bare en av de systematiske oversiktene som rapporterte på dette endepunktet for pasienter med hjertesvikt (10). Denne hadde kun fokus på risiko for hjerteinfarkt.

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

McDonald og medarbeidere (10) inkluderte totalt fire ulike studier (23;24;31;32) for sammenlikningen ARB mot ACE-hemmer. Ingen av studiene viste statistisk signifikant forskjell i risiko for hjerteinfarkt mellom ARB og ACE-hemmer (tab. 11).

Tabell 11. Enkeltresultater ved evaluering av risiko for hjerteinfarkt, ARB vs ACE-hemmer

Studie	Sammenlikning	Resultat Odds ratio (95% KI)
Pitt, 1997 ELITE N=722	Losartan; kaptopril	0,52 (0,16 – 1,74)
Pitt, 2000 ELITE II N=3152	Losartan; kaptopril	1,11 (0,66 – 1,85)
Dunselman, 2001 REPLACE N=378	Telmisartan; enalapril	0,20 (0,01 – 4,18)
Willenheimer, 2002 HEAVEN N=141	Valsartan; enalapril	0,08 (0,0 – 2,10)

Resultater hentet fra McDonald et al, 2005

### **ARB sammenliknet med placebo**

McDonald og medarbeidere (10) inkluderte totalt seks ulike studier (25;26;28;29;33;34) for sammenlikningen ARB mot placebo. Resultatene var sprikkende, se tabell 12. Det var kun for CHARM-added at signifikans ble funnet og da i favør av kandesartan.

Tabell 12. Enkeltresultater ved evaluering risiko for hjerteinfarkt, ARB vs placebo

Studie	Sammenlikning	Resultat Odds ratio (95% KI)
Granger, 2000 SPICE N=270	Kandesartan; placebo	0,49 (0,14 – 1,75)

McMurray, 2003 CHARM-added N=2548	Kandesartan; placebo	0,62 (0,42 – 0,92)
Granger, 2003 CHARM- alternative N=2028	Kandesartan; placebo	1,61 (1,11 – 2,34)
Yusuf, 2003 CHARM-preserved N=3023	Kandesartan; placebo	0,77 (0,54 – 1,10)
Cohn, 2001 Val-HeFT N=5010	Valsartan; placebo	1,14 (0,84 – 1,55)
Matsumori, 2003 ARCH-J N=292	Kandesartan; placebo	Ikke estimerbar (ingen hjerteinfarkt)

Resultater hentet fra McDonald et al, 2005

## Livskvalitet

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

Furmaga og medarbeidere (9) viste til totalt fire studier (31;32;35;36). De har alle benyttet Minnesota Living with Heart Failure (MLHF)-spørreskjemaet. Generelt var det ingen forskjell mellom ARB og sammenlikningslegemiddelet (tab 13).

I tillegg har Furmaga og medarbeidere i vedlegg beskrevet RESOLVD-studien (37). I denne studien var det heller ingen forskjell i MLHF-score mellom gruppene.

Tabell 13. Enkeltresultater ved evaluering av livskvalitet, ARB vs annen aktiv behandling

Studie	Sammenlikning	Resultat
Little, 2001  N=22 (21 analysert)	Kandesartan 16 mg; verapamil SR 180 mg 2 uker, 2 uker wash-out, cross-over 2 uker	Start til behandlingsslutt: MLHF: Kandesartan 11±14 vs 5±6, p<0,05 Verapamil ikke signifikant endring. Kandesartan vs verapamil ikke rapportert
Cowley, 2000 ELITE QoL substudie  N=278 inkludert	Losartan opptil 50 mg; kaptopril opptil 50 mg 3 x/dgl	Gjennomsnittlig endring fra start (sem) LihFE: losartan -9(2,5), p=0,586; kaptopril -11(2,5), p=0,414 SIP: losartan -2,7(0,5), p=0,689; kaptopril -3(1), p=0,982

Willenheimer, 2002 HEAVEN N=141 (134 analysert)	Valsartan 160 mg; enalapril 10 mg bid	MLHF: minste kvadrats gjennomsnittlig endring (se): valsartan 0,7(1,3); enalapril 0,9(1,3)
Dunselman, 2001 REPLACE N=378	Telmisartan 10 mg; telmisartan 20 mg; telmisartan 40 mg; telmisartan 80 mg; enalapril 10 mg bid	MLHF: utbytting av enalapril med telmisartan (uavhengig av dose) hadde ikke signifikant innvirkning på MLHF-score
McKelvie, 1999 RESOLVD N=768	Kandesartan 4 , 8 el 16 mg; enalapril 10 mg bid; kandesartan 4 el 8 mg+ enalapril 10 mg bid	MLHF: ingen signifikante forskjeller mellom gruppene

Data er hentet fra Furmaga et al., 2006. LihFE – disease specific Minnesota Living with Heart Failure ; SIP – sickness impact profile ; MLHF - Minnesota Living with Heart Failure questionnaire; bid- 2 x/dgl

### **ARB sammenliknet med placebo**

Furmaga og medarbeidere (9) viste til livskvalitetsdata fra flere studier som har sammenliknet ARB med placebo og subgruppeanalyser av disse studiene (29;30;33;38-40). Studiene er av ulik størrelse og bruker ulike skjema for vurdering av livskvalitet. Generelt kom ARB ut likt eller noe bedre enn placebo (tab. 14).

Tabell 14. Enkeltresultater ved evaluering av livskvalitet, ARB vs placebo

Studie	Sammenlikning	Resultat
Cohn, 2001 Val-HeFT N=5010, 60 % fikk MLHF	Valsartan med måldose 160 mg bid (gjennomsnitt 254 mg); placebo	MLHF V: liten endring vs P: forverrelse med gjennomsnittlig 1,9, p=0,005
Maggioni, 2002 Val-HeFT sub-gruppe N=366	Som Val-HeFT Subgruppe uten bruk av ACE-hemmer	MLHF: gjennomsnittlig endring (sem) Valsartan: -0,98(1,71); placebo: 3,17(1,98)
Baruch, 2002 Val-HeFT sub-gruppe	Valsartan med måldose 160 mg bid (gjennomsnitt 254 mg); placebo  Subgruppe; eldre (>65år) vs ikke eldre	MLHF: Endring fra studiestart; placebo subtrahert "least square mean difference" Eldre (n=1409) -2,04; p=0,029 Ikke-eldre (n=1601) -1,78;p=0,036
Warner, 1999 N=21	Losartan 50 mg; placebo RCT med cross-over; 2 uker med, 2 uker wash-out, 2 uker cross-over	MLHF: mean (sd) Start: 25(22); placebo 22(26); losartan: 18(22). Losartan signifikant forskjellig fra placebo, p<0,05
Granger, 2000 SPICE N=270	Kandesartan 4-16 mg; placebo Titring til 8 mg uke2 og 16 mg uke 4-12	MLHF: ingen endring fra start for kandesartan, men ned 9,5 % for placebo



		<u>SF-36</u> : Bedring: Kandesartan 45 %, placebo 54% Forverring: Kandesartan 11 %, placebo 9%
O'Meara, 2005 N=2498	CHARM-studiene, QoL studiesteder i Nord-Amerika Kandesartan med måldose 32 mg; placebo	McMaster overall treatment evaluation: Forbedring: Kandesartan 37,7 % vs placebo 33,5 % Forverring: Kandesartan 10,8 % vs placebo 12 % (p=0,017)

Data er hentet fra Furmaga et al., 2006. Bid- 2x/dgl

---

## DIABETISK NEFROPATI

---

### **Beskrivelse av det inkluderte litteraturgrunnet for diabetisk nefropati**

Vi fant tre systematiske oversikter som omhandlet dødelighet, sykkelighet, progresjon, livskvalitet, bivirkninger og/eller frafall hos pasienter med diabetisk nefropati (9;10;41). De inkluderte til sammen 13 randomiserte kontrollerte studier, med 4656 pasienter (tab. 15). Blant de inkluderte studiene var det ingen studier som direkte sammenliknet ARB mot ARB, åtte sammenliknet ARB med annen aktiv behandling og sju sammenliknet ARB mot placebo. To studier sammenliknet ARB med både aktiv behandling og placebo.

I tillegg identifiserte vi to randomiserte kontrollerte studier, publisert etter at de systematiske oversiktene hadde avsluttet sine søk (42;43). Her ble ARB sammenliknet mot annen aktiv behandling (tab. 16).

### ***Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene og de randomiserte kontrollerte studiene***

Strippoli og medarbeidere (41) sin systematiske oversikt ønsket å evaluere fordeler og ulemper ved bruk av ACE-hemmere og ARB hos pasienter med diabetisk nyresykdom. De hadde hovedfokus på nyreaffeksjon og kardiovaskulære hendelser. Utfallene de rapporterte var total dødelighet, nyresvikt og mål på grad av nyreskade. De inkluderte studier på pasienter med diabetisk nyresykdom, uavhengig av stadium av nefropati (enten mikroalbuminuri eller makroalbuminuri). Studiene skulle være randomiserte, kontrollerte studier av minst seks måneders varighet.

Furmaga og medarbeidere (9) sin systematiske oversikt hadde fokus kun på å vurdere nytten av de ulike ARB hva angår nyresvikt, klinisk signifikant eller varig forverring av nyrefunksjon og livskvalitet. De inkluderte pasienter med nefropati, på bakgrunn av diabetes eller av andre årsaker. Vi rapporterer bare resultater knyttet til studier på pasienter med diabetisk nefropati.

McDonald og medarbeidere (10) sin systematiske oversikt ønsket å undersøke hvordan bruk av ARB påvirket risiko for hjerteinfarkt hos pasienter med forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser. De inkluderte kontrollerte studier hvor minst en av gruppene fikk ARB. I tillegg måtte hjerteinfarkt blitt rapportert som et prespesifisert utfall eller som uønsket hendelse. I dette kapittelet omtaler vi data knyttet til pasienter med type 2 diabetes og nefropati.

Atmaca og Gedik (42) sammenliknet effekt av lisinopril, losartan og kombinasjonen av disse legemidlene på albuminuri (urin-albumin ekskresjonsrate (UAER)) hos pasienter med normalt blodtrykk, type 2 diabetes og mikroalbuminuri. 34 pasienter

deltok i studien, men analysen er basert på 26 pasienter. Studien varte i 1 år, og det er ikke angitt om den var blindet eller åpen.

Ogawa og medarbeidere (43) sammenliknet nifedipin, temocapril, kandesartan og kombinasjon av temocapril og kandesartan med hensyn til å redusere albuminuri. Studien var enkelt-blindet og varte i 96 uker, etter 48 uker ble initial legemiddeldose doblet, eller det ble lagt til kandesartan til temocapril eller omvendt. Totalt ble 180 pasienter randomisert i studien. Pasientene hadde diabetes type 2, tidligere ubehandlet moderat hypertensjon og mikroalbmuinuri. Analysen er utført på dem som fullførte studien.

Tabell 15. Inkluderte systematiske oversikter (SR) for vurdering av ARB hos pasienter med diabetisk nefropati

Publikasjon Kvalitet	Tittel	Problemstilling	Inkluderte RCT i SR (sammenlikning) Antall inkluderte pasienter
Strippoli et al, 2006 (41)  Kvalitet: høy	Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease	Undersøke effekt og ulemper ved ARB og ACE-hemmer hos pasienter med diabetisk nyre sykdom uavhengig av stadium av nefropati. Studiene måtte ha $\geq 6$ mnd varighet.	Inkluderte studier av pasienter med diabetisk nefropati: - Barnett, 2004 (DETAIL) (telmisartan vs enalapril), N=250 - Ko, 2005 (valsartan vs enalapril), N= 42 - Rizzoni, 2005 (kandesartan vs enalapril), N=15 - Sato, 2003 (kandesartan vs enalapril eller trandolapril), N= 49 - Lacourciere, 2000 (losartan vs enalapril), N=103 - Muirhead, 1999 (valsartan vs valsartan vs kaptopril vs placebo), N=122 - Tutuncu, 2001 (losartan vs enalapril vs losartan+enalapril), N=34 - Lewis, 2001 (IDNT) (irbesartan vs placebo), N=1148 - Parving, 2001 (IRMA-2) (irbesartan vs irbesartan vs placebo), N=590 - Tan, 2002 (losartan vs placebo), N=80 - Brenner, 2001(RENAAL) (losartan vs placebo), N=1513
Furmaga et al, 2006 (9)  Kvalitet: høy	Drug class review on Angiotensin II receptor antagonists	Evaluerer effekt og sikkerhet av ulike ARB i pasienter med hypertensjon, nylig hjerteinfarkt (MI), hjertesvikt (HF), nefropati eller høy risiko for kardiovaskulære hendelser.	Inkluderte studier av pasienter med nefropati. Av disse var følgende med diabetisk nefropati: - Muirhead, 1999 (valsartan vs valsartan vs kaptopril vs placebo), N=122 - Andersen, 2000 (losartan vs losartan vs enalapril vs enalapril vs placebo), N=16

Publikasjon Kvalitet	Tittel	Problemstilling	Inkluderte RCT i SR (sammenlikning) Antall inkluderte pasienter
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lacourciere, 2000 (losartan vs enalapril), N=103</li> <li>- Lewis, 2001 (IDNT)(irbesaran vs amlodipin vs placebo), N=1715</li> <li>- Brenner, 2001 (RENAAL) (losartan vs placebo), N=1513</li> <li>- Barnett, 2004 (DETAIL) (telmisartan vs enalapril), N=250</li> </ul>
McDonald et al., 2005 (10)  Kvalitet: medium	Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review	Undersøke om det er en sammenheng mellom bruk av ARB og risiko for hjerteinfarkt	<p>Inkluderte studier av pasienter med diabetisk nefropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Barnett, 2004 (DETAIL) (telmisartan vs enalapril), N=250</li> <li>- Brenner, 2001 (RENAAL) (losartan vs placebo), N=1513</li> <li>- Lewis, 2001 (IDNT) (irbesaran vs amlodipin vs placebo), N=1715</li> <li>- Haneda, 2004 (kandesartan vs placebo), N=127</li> </ul>

Tabell 16. Inkluderte supplerende RCT for vurdering av ARB hos pasienter med diabetisk nefropati

Publikasjon Kvalitet	Tittel	Problemstilling	Sammenlikning Antall inkluderte pasienter
Atmaca og Gedik, 2006 (42)  Kvalitet: Lav	Effects of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Their Combination on Microalbuminuria in Normotensive Patients With Type 2 Diabetes	Sammenlikne effekt av lisinopril, losartan og kombinasjonen på urin-albumin ekskresjonsrate (UAER) hos pasienter med normalt blodtrykk, type 2 diabetes og mikroalbuminuri	Lisinopril vs losartan vs lisinopril+losartan. N= 26 (ITT =34)
Ogawa et al., 2007 (43)  Kvalitet: midt til lav	Effects of Monotherapy of Temocapril or Candesartan with dose Increments or Combination Therapy with Both Drugs on the Suppression of Diabetic Nephropathy	Undersøke effekten av å øke dosen av ACE-hemmer eller ARB eller bytte til kombinasjonsbehandling på å hemme diabetisk nefropati; pasienter med hypertensjon eller type 2 diabetes og mikroalbuminuri	<p>Nifedipin-CR Temocapril Kandesartan Temocapril (+ kandesartan etter 48 uker) Kandesartan (+temocapril etter 48 uker) N= 180</p> <p><i>(+10 i ikke randomisert referansegruppe som kun fikk diett og treningsbehandling)</i></p>

## Dødelighet

Både total dødelighet og dødelighet av kardiovaskulære årsaker ble vurdert.

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

Strippoli og medarbeidere (41) identifiserte tre studier som undersøkte total dødelighet av ARB sammenliknet med ACE-hemmere. (44-46). Strippoli og medarbeidere rapporterte at det totalt sett ikke var noen statistisk signifikant forskjell i total dødelighet mellom pasientene som ble behandlet med ARB og ACE-hemmere, relativ risiko 0,92 (95 % KI 0,31–2,78). Analysen viser tydelig at det kun var DETAIL-studien (44) som sto for resultatet. Ko, 2005 (45) og Rizzoni, 2005 (46) rapporterte ikke dødsfall. Situasjonen var tilsvarende for kardiovaskulær død. DETAIL-studien ga relativ risiko 0,62 (95 % KI 0,10-3,62), mens det fremdeles ikke var rapportert dødsfall i de to andre studiene.

Furmaga og medarbeidere (9) undersøkte i utgangspunktet ikke dødelighet, men de rapporterte enkeltresultatene fra det sammensatte primærendepunktet (dobling av serum kreatinin, begynnende nyresvikt eller total dødelighet) fra IDNT-studien (47). Der kom det frem at irbesartan sammenliknet med amlodipin ikke ga signifikant forskjell i total dødelighet.

Tabell 17. Enkeltresultater ved evaluering av total dødelighet, ARB vs annen aktiv behandling

Studie	Pasienter	Sammenlikning	Relativ risiko (95 % KI)
Barnett, 2004 DETAIL N=250	Type 2 diabetes behandlet med orale diabetesmedikamenter eller insulin og mild til moderat hypertensjon tross minst 3 måneders behandling med ACE-hemmer. Oppfølgingstid: 5 år	Telmisartan 80 mg/d; enalapril 20 mg/d  Etter 2 måneder var det tillatt med annen antihypertensiv behandling, unntatt ARB og ACE-hemmere	0,92 (0,31 – 2,78)
Ko, 2005 N=42	Type 2 diabetes med normal nyrefunksjon eller i tidlig stadium av nefropati. Studeielengde:1 år. Studien var ikke blindet.	Valsartan 80-160 mg/d; enalapril 5-10 mg/d	Ikke estimerbar
Rizzoni, 2005 N=15	Mild essensiell hypertensjon og type 2 diabetes (med eller uten pågående behandling (ikke tidligere behandlet med ARB eller ACE-hemmere). Oppfølgingstid:1 år. Studien var ikke blindet.	Kandesartan 8-16 mg/d; enalapril 10-20 mg/d  Etter 12 uker kunne diuretika legges til behandlingen dersom blodtrykket ikke var kontrollert	Ikke estimerbar

Lewis, 2001 IDNT* N=1715	Type 2 diabetes, blodtrykk >135/85 mm Hg eller pågående behandling for hypertensjon, og forhøyet SCr. Oppfølgingstid:30 måneder	Irbesartan 75-300 mg/d; amlodipin 2,5-10 mg/d  Andre antihypertensive legemidler, bortsett fra ARB, ACE-hemmere og kalsiumblokkere, var tillatt	Ikke signifikant forskjell
--------------------------------	--	--	----------------------------

Data er hentet fra Strippoli et al., 2006 og Furmaga et al., 2006 \*

Tabell 18. Enkeltresultater ved evaluering av kardiovaskulær dødelighet, ARB vs annen aktiv behandling

Studie	Sammenlikning	Relativ risiko (95 % KI)
Barnett, 2004 DETAIL N=250	Telmisartan 80 mg/d; enalapril 20 mg/d	0,62 (0,10 – 3,62)
Ko, 2005 N=42	Valsartan 80-160 mg/d; enalapril 5-10 mg/d	Ikke estimerbar
Rizzoni, 2005 N=15	Kandesartan 8-16 mg/d; enalapril 10-20 mg/d	Ikke estimerbar

Data er hentet fra Strippoli et al., 2006

### ***ARB sammenliknet med placebo***

Strippoli og medarbeidere (41) identifiserte fem studier for vurdering av total dødelighet av ARB sammenliknet med placebo (47-51). De rapporterte at det ikke var statistisk signifikant forskjell i total dødelighet mellom ARB og placebo, relativ risiko 0,99 (95 % KI 0,85–1,17). Analysen domineres av data fra IDNT- og RENAAL-studiene, med totalt 99,5 % av vekten. De ga henholdsvis relativ risiko 0,92 (95 % KI 0,70-1,20) og 1,03 (95 % KI 0,85-1,26). For ytterligere detaljer, se tabell 19.

Ingen av de inkluderte systematiske oversiktene har utført en separat analyse for ARB mot placebo for kardiovaskulær dødelighet.

Tabell 19. Enkeltresultater ved evaluering av total dødelighet, ARB vs placebo

Studie	Pasienter	Sammenlikning	Relativ risiko (95 % KI)
Lewis, 2001 IDNT N=1148	Type 2 diabetes, blodtrykk >135/85 mm Hg eller pågående behandling for hypertensjon, og forhøyet sCr. Oppfølgingstid: 30 måneder	Irbesartan 75-300 mg/d; placebo  Andre antihypertensive legemidler, bortsett fra ARB, ACE-hemmere og kalsiumblokkere, var tillatt	0,92 (0,70 – 1,20)
Parving, 2001 IRMA-2 N=590	Type 2 diabetes, hypertensjon, vedvarende mikroalbuminuri og forhøyet sCr. Oppfølgingstid: 2 år	Irbesartan 150 mg/d; irbesartan 300 mg/d; placebo  Annen behandling som diuretika, $\beta$ -blokkere, kalsiumantagonister og $\alpha$ -blokkere var tillatt.	1,55 (0,16 – 14,81)
Muirhead, 1999 N=122	Type 2 diabetes og lav GFR. Oppfølgingstid:13 måneder	Valsartan, 80 mg/d; valsartan, 160 mg/d, kaptopril, 75 mg/d; placebo	Ikke estimerbar
Brenner, 2001 RENAAL N=1513	Type 2 diabetes og nefropati. Oppfølgingstid:3,4 år	Losartan 50-100 mg/d; placebo  Annen behandling som diuretika, $\beta$ -blokkere, kalsiumantagonister og $\alpha$ -blokkere var tillatt.	1,03 (0,85 – 1,26)
Tan, 2002 N=80	Type 2 diabetes og blodtrykk $\leq$ 140/89 mm Hg eller kontrollert hypertensjon uten endring i antihypertensiv behandling de siste 3 måneder. Bruk av ACE-hemmer var eksklusjonsgrunn i studien. Oppfølgingstid: 6 måneder	Losartan 50 mg/d; placebo	Ikke estimerbar

Data er hentet fra Strippoli et al., 2006

sCr- serum kreatinin; GFR-glomerulær filtrasjons rate

## Terminal nyresvikt (end-stage kidney disease (ESKD))

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

Furmaga og medarbeidere (9) rapporterte ikke terminal nyresvikt i studiene som sammenlikner ARB med annen aktiv behandling hos pasienter med diabetisk nefropati. Strippoli og medarbeidere (41) anførte likeså at ingen av studiene de identifi-

serte som sammenliknet ARB med ACE-hemmere rapporterte på ESKD og at de ikke har kunnet få slike data fra forfatterne.

### **ARB sammenliknet med placebo**

Strippoli og medarbeidere (41) identifiserte tre studier i evaluering av terminal nyresvikt (47;48;50). De viste at det var en signifikant reduksjon i risiko for ESKD hos pasienter som hadde fått ARB sammenliknet med placebo, relativ risiko 0,78 (95 % KI 0,67 – 0,91). Ut fra analysen kommer det frem at utfallet kun oppsto i to av studiene (tab. 20), men at begge disse var i favør av ARB fremfor placebo hva angår å redusere risiko for terminal nyresvikt.

Tabell 20. Enkeltresultater ved evaluering av terminal nyresvikt, ARB vs placebo

Studie	Sammenlikning	Relativ risiko (95 % KI)
Lewis, 2001 IDNT N=1148	Irbesartan 75-300 mg/d; placebo	0,80 (0,61 – 1,04)
Parving, 2001 IRMA-2 N=590	Irbesartan 150 mg/; irbesartan 300 mg/d; placebo Irbesartangruppene analysert samlet	Ikke estimerbar
Brenner, 2001 RENAAL N=1513	Losartan 50-100 mg/d; placebo	0,78 (0,64 – 0,93)

Data er hentet fra Strippoli et al., 2006

### **Kardiovaskulære hendelser**

Av de tre inkluderte systematiske oversikten er det kun en som rapporterte på kardiovaskulære hendelser hos pasienter med diabetisk nefropati (10). Fokuset var begrenset til risiko for hjerteinfarkt.

### **ARB sammenliknet med annen aktiv behandling**

McDonald og medarbeidere inkluderte kun en studie (44) for sammenlikningen ARB mot ACE-hemmer. Den viste ingen forskjell i risiko for hjerteinfarkt mellom telmisartan og enalapril, se tabell 21.

Tabell 21. Enkeltresultater ved evaluering av risiko for hjerteinfarkt, ARB vs ACE-hemmer

Studie	Sammenlikning	Odds ratio (95% KI)
Barnett, 2004 DETAIL N=250	Telmisartan; enalapril	1,39 (0,53 – 3,64)

Resultater hentet fra McDonald et al, 2005



### ***ARB sammenliknet med placebo***

McDonald og medarbeidere inkluderte tre studier (48;52;53) for sammenlikningen ARB mot placebo. Ingen av studiene viste forskjell mellom ARB og placebo vedrørende risiko for hjerteinfarkt (tab. 22).

Tabell 22 Enkeltresultater ved evaluering risiko for hjerteinfarkt, ARB vs placebo

Studie	Sammenlikning	Odds ratio (95% KI)
Haneda, 2004 N=127	Kandesartan; placebo	1,03 (0,04 – 25,96)
Brenner, 2001 RENAAL N=1513	Losartan; placebo	0,73 (0,5 – 1,06)
Berl, 2003 IDNT N=1148	Irbesartan; placebo	0,94 (0,61 – 1,44)

Resultater hentet fra McDonald et al, 2005

### **Intermediære endepunkter**

Med intermediære endepunkter mener vi utslag på laboratoriedata som kan knyttes til nyrefunksjon.

### **Endring i glomerulær filtrasjonsrate (GFR)**

#### ***ARB sammenliknet med annen aktiv behandling***

Furmaga og medarbeidere (9) omtaler resultater fra tre ulike studier for evaluering av GFR. I studien til Muirhead og medarbeidere (49), som sammenliknet valsartan med kaptopril, var endringen i GFR ikke statistisk signifikant forskjellig mellom gruppene. I DETAIL-studien ble telmisartan og enalapril sammenliknet(44). Endring i GFR etter fem år var -17,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> for telmisartan og -15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> for enalapril. Konklusjonen var at telmisartan ikke var dårligere enn enalapril. Dette baserte seg på at nedre grense i konfidensintervallet for behandlingsforskjell, -2,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (KI -7,6 til 2) var større enn en predefinert grense på -10, Andersen og medarbeidere (54) utførte en cross-over studie med losartan 50mg, losartan 100mg, enalapril 10mg, enalapril 20mg, eller placebo hver for 2 måneder. GFR forble stabil med alle behandlingene.

#### ***ARB sammenliknet med placebo***

Furmaga og medarbeidere omtaler ingen studier som sammenlikner ARB med placebo hos pasienter med diabetisk nefropati og hvor GFR rapporteres.

## **Serumkreatinin**

### ***ARB sammenliknet med annen aktiv behandling***

Furmaga og medarbeidere (9) inkluderte data for irbesartan mot amlodipin fra IDNT-studien (47). Dobling av serum kreatinin inngikk i det sammensatte primære endepunktet i denne studien. De rapporterte at dobling av utgangsnivået for serum kreatinin var mindre uttalt for irbesartan sammenliknet med amlodipin ( $p < 0,001$ ).

### ***ARB sammenliknet med placebo***

Strippoli og medarbeidere (41) inkluderte 3 studier (47;48;50). De viste at det var en signifikant lavere risiko for dobling av serum kreatininnivå hos pasienter som hadde fått ARB sammenliknet med placebo, relativ risiko 0,79 (95 % KI 0,67 – 0,93). Ut fra analysen kommer det frem at utfallet kun oppsto i 2 av studiene (tab. 23), men at begge disse var i favør av ARB.

Tabell 23. Enkeltresultater ved evaluering av dobling av serum kreatinin, ARB vs placebo

Studie	Sammenlikning	Relativ risiko (95 % KI)
Lewis, 2001 IDNT N=1148	Irbesartan 75-300 mg/d; placebo	0,71 (0,57 – 0,90)
Parving, 2001 IRMA-2 N=590	Irbesartan 150 mg/; irbesartan 300 mg/d; placebo Irbesartangruppene analysert samlet	Ikke estimerbar
Brenner, 2001 RENAAL N=1513	Losartan 50-100 mg/d; placebo	0,84 (0,70 – 1,01)

Data er hentet fra Strippoli et al., 2006

## **Progresjon fra mikro- til makroalbuminuri (Progresjon av proteinuri)**

### ***ARB sammenliknet med annen aktiv behandling***

For progresjon av albuminuri har vi funnet data i to systematiske oversikter og en nyere randomisert kontrollert studie. Ingen av stedene er det funnet signifikante forskjeller mellom ARB og annen aktiv behandling (se videre tekst samt tabell 24)

Strippoli og medarbeidere (41) viste til en studie utført av Ko og medarbeidere (45) som undersøkte progresjon fra mikro- til makroalbuminuri. Studien sammenliknet valsartan med enalapril i 1 år og viste ingen forskjell i risiko for progresjon av albuminuri, relativ risiko 3,14 (95 % KI 0,14-72,92).

Furmaga og medarbeidere (9) refererte til data fra to studier (49;54). De rapporterte at det i studien til Muirhead og medarbeidere ikke var statistisk signifikant forskjell mellom valsartan og kaptopril. Videre rapporterte de at i studien til Andersen og medarbeider var det heller ikke signifikant forskjell mellom 100 mg losartan og 20

mg enalapril når det gjelder reduksjon av urin-albumin ekskresjonsraten. I tillegg fant vi data fra studien til Lacourcie og medarbeidere (55) i vedlegg hos Furmaga og medarbeidere. Der fremgår det at det ikke er noen forskjell mellom losartan og enalapril i endring av albuminuri

I suppleringsøket identifiserte vi en studie utført av Ogawa og medarbeidere (43) som undersøkte om temocapril, kandesartan eller kombinasjon av de to siste var bedre enn nifedipin når det gjelder å hemme utviklingen av diabetisk nefropati. Andelen pasienter hvor sykdommen forverret seg til albuminuri (ACR>300) ved uke 96 varierte mellom gruppene, men det er ikke angitt statistiske beregninger av forskjeller mellom gruppene (tab. 24). Det presiseres i teksten at de pasientene som fikk progresjon til albuminuri i hovedsak var de pasientene som hadde høyere blodtrykk enn gjennomsnittet i sin gruppe.

Tabell 24. Enkeltresultater ved evaluering av mikro- til makroalbuminuri, ARB mot annen aktiv behandling

Studie	Sammenlikning	Resultat
Ko, 2005 * N=42	Valsartan 80-160 mg/d; enalapril 5-10 mg/d	Progresjon fra mikro- til makroalbuminuri RR 3,14(0,14 – 72,92)
Muirhead, 1999# N=122	Valsartan 80 mg; valsartan 160 mg, kaptopril 25 mg 3x/dgl; placebo	AER (ug/min) V80: ned 27,8%; V160: ned 21,2%; K: ned 26,4%; P:økt 18,2%, V80 og K signifikant forskjellig fra placebo (p<0,05), V mot K ikke signifikant
Andersen, 2000# N=16	Losartan 50mg, losartan 100mg, enalapril 10mg, enalapril 20mg, eller placebo hver for 2 måneder	Albuminuri: L50mg redusert med 33% (95% KI 12-51) vs. placebo, L100mg redusert med 44% (95% KI 26-57) vs. placebo, E10mg redusert med 45% (95% KI 23-61) vs. placebo, E20mg redusert med 59% (95% KI 39-72) vs. placebo (alle P<0.05 vs. placebo);
Lacourciere, 2000# N=103	Losartan 50-100 mg; enalapril 10-20 mg	Endring i albuminuri L: 35,2%; E: 54,7%, Ikke signifikant
Ogawa et al., 2007 N=180	Nifedipin-CR 20 mg/d (40 mg/d etter 48 uker) Temocapril 2 mg/d (4 mg/d etter 48 uker) Kandesartan 4 mg/d (8mg/d etter 48 uker) Temocapril 2 mg/d(+ kandesartan 4 mg/d etter 48 uker) Kandesartan 4 mg/d(+temocapril 2 mg/d etter 48 uker)	Andel pasienter som utviklet albuminuri innen uke 96: ** N:27,8 % T:17,7 % K:10 % T+K: 8,7 % K+T: 8,6 % K vs T:RR 0,57 (0,17-1,84) K vs N: RR 0,36 (0,11-1,18)

\*hentet fra Strippoli et al., 2006, #Data hentet fra Furmaga et al., 2006, \*\* analyse kun av de som fullførte studien

### ***ARB sammenliknet med placebo***

Strippoli og medarbeidere sammenfattet resultater fra tre studier (49-51) og viste at det var signifikant lavere risiko for progresjon fra mikro- til makroalbuminuri ved behandling med ARB sammenliknet med placebo, relativ risiko 0,49 (95 % KI 0,29–0,69). Samtlige tre studier viste fordel for ARB sammenliknet med placebo (tab. 25).

Tabell 25. Enkeltresultater mikro- til makroalbuminuri, ARB vs placebo

Studie	Sammenlikning	Relativ risiko (95 % KI)
Muirhead, 1999 N=122	Valsartan, 80 mg/d; valsartan, 160 mg/d; placebo Valsartangruppene er analysert samlet	0,16 (0,02–1,44)
Parving, 2001 IRMA-2 N=590	Irbesartan 150 mg/; irbesartan 300 mg/d; placebo Irbesartangruppene analysert samlet	0,5 (0,31–0,81)
Tan, 2002 N=80	Losartan 50 mg/d; placebo	0,57 (0,18–1,8)

Data er hentet fra Strippoli et al., 2006

### ***Overgang fra mikroalbuminuri til normalalbuminuri***

#### ***ARB sammenliknet med annen aktiv behandling***

I den systematiske oversikten til Strippoli og medarbeidere (41) rapporterte de at de kun fant en studie som sammenliknet ARB med ACE-hemmere (56). Studien viste ingen statistisk signifikant forskjell i risiko for økt albuminutskillelsesrate mellom losartan og enalapril.

Ved vårt suppleringsøk fant vi to nyere studier som også rapporterte en forbedring av sykdommen (42;43). I en åpen studie utført av Atmaca og Gedik (42), ble det rapportert at andel pasienter med regresjon til normalalbuminuri og prosent reduksjon i 24timers utskillelse var ikke statistisk signifikant forskjelling mellom lisinopril, losartan eller kombinasjonen av disse. Ogawa og medarbeidere (43) undersøkte om, temocapril, kandesartan eller kombinasjon at de to siste var bedre enn nifedipin med hensyn på å hemme utviklingen av diabetisk nefropati. Andelen pasienter som hvor sykdommen forbedret seg fra mikroalbuminuri til normalalbuminuri (ACR <30) ved uke 96 varierte mellom gruppene, detaljer finnes i tabell 26. Det er ikke angitt statistiske beregninger for forskjell mellom gruppene. Det presiseres i teksten at de pasientene som returnerte til normalalbuminuri i hovedsak var de pasientene som hadde lavere blodtrykk enn gjennomsnittet i sin gruppe.

Tabell 26. Enkeltresultater ved evaluering av mikro- til normalalbuminuri, ARB mot annen aktiv behandling

Studie	Sammenlikning	Resultat
Tutuncu et al., 2001 N=34	Losartan 50 mg, enalapril 5 mg; losartan og enalapril	Ikke signifikant forskjell
Atmaca og Gedik, 2001* N=34 (26 analysert)	Lisinopril 10 mg/d (n=9) Losartan 50 mg/d (n=9) Lisinopril 10 mg/d + losartan 50 mg/d (n=8)	Antall pasienter med normalalbuminuri (UAER <30 mg/d) ved studieslutt: Lisinopril: 8, losartan: 7, lisinopril+ losartan:6. % reduksjon i 24t UAER fra baseline: Lisinopril: 67,6%, losartan: 61,3%, lisinopril+ losartan:58,7%
Ogawa et al., 2007 N=180	Nifedipin-CR 20 mg/d (40 mg/d etter 48 uker) Temocapril 2 mg/d (4 mg/d etter 48 uker) Kandesartan 4 mg/d (8mg/d etter 48 uker) Temocapril 2 mg/d(+ kandesartan 4 mg/d etter 48 uker) Kandesartan 4 mg/d(+temocapril 2 mg/d etter 48 uker)	Andel pasienter med forbedring til normalalbuminuri (ACR<30): N: 11,1 % T: 14,7 % K: 27,5 % T+K: 24,3 % K+T: 22,9 % K vs T: RR 1,87 (0,72-4,82) K vs N: RR 2,48 (0,61-10)

\*-data kun for de som fullførte studien, UAER=urin albumin ekskresjons rate, ACR=albumin-creatinin ratio

### **ARB sammenliknet med placebo**

For sammenlikningen ARB mot placebo oppsummerte Strippoli og medarbeidere (41) at det var en signifikant økning i regresjon fra mikroalbuminuri til normalalbuminuri med ARB sammenliknet med placebo.

De inkluderte IRMA-2-studien (50) og studien til Tan og medarbeidere(51) (tab. 27). Basert på disse to studiene fant de relativ risiko 1,42 (95 % KI 1,05-1,93).

Tabell 27. Enkeltresultater ved evaluering av tilbakegang av mikroalbuminuri til normalalbuminuri, ARB vs placebo

Studie	Sammenlikning	Relativ risiko (95 % KI)
Parving, 2001 IRMA-2 N=590	Irbesartan 150 mg/; irbesartan 300 mg/d; placebo Irbesartangruppene analysert samlet Annen behandling som diuretika, $\beta$ -blokkere, kalsiumantagonister og $\alpha$ -blokkere var tillatt	RR 1,39 (1,02-1,90)
Tan, 2002 N=80	Losartan 50 mg/d; placebo	RR 2,50 (0,51-12,14)

Data er hentet fra Strippoli et al., 2006

## **Livskvalitet**

Furmaga og medarbeidere identifiserte ingen studier som rapporterte livskvalitet hos pasienter med diabetisk nefropati behandlet med ARB. Livskvalitet ble heller ikke undersøkt av Strippoli og medarbeidere.

---

## **FRAFALL OG BIVIRKNINGER**

---

Basert på de studiene vi har omtalt, hvor ARB er sammenliknet med annen aktiv behandling eller placebo, har vi sammenfattet totalt frafall, frafall på grunn av bivirkninger og andel bivirkninger eller spesifikt omtalte bivirkninger. Tallene er hentet fra den systematiske oversikten til Furmaga og medarbeidere over legemiddelklassen ARB (9). Dette var den mest utfyllende oversikten med hensyn på disse utfallene. I tillegg er data fra de tre enkeltstudiene fra suppleringsøket etter nyere studier presentert (11;42;43).

Oppsummering av resultatene gis i tekst i de påfølgende avsnittene. Detaljer for frafall, frafall grunnet bivirkninger og bivirkninger gis i vedlegg 5.

### **Frafall**

Basert på de studiene vi har omtalt fra den systematiske oversikten til Furmaga og kollegaer er det lite som tyder på signifikante forskjeller i frafall mellom ARB, aktiv sammenlikningslegemiddel og placebo. Av totalt 25 studier vi har omtalt, er det kun en som har vist statistisk signifikant forskjell (ELITE-studien, favør losartan i forhold til kaptopril). Ingen av de tre nyere studiene vi har inkludert endrer inntrykket av at det ikke er forskjell i frafall.

### **Frafall på grunn av bivirkninger**

Furmaga og medarbeidere (9) oppsummerte at ARB i de fleste studiene så ut til å være godt tolerert og ha frafall på grunn av bivirkninger som er lavere enn annen sammenlikningslegemiddel (typisk sammenliknet med en ACE-hemmer). Andelen som trakk seg grunnet bivirkninger var generelt lavere enn for placebo, bortsett fra studier på pasienter med hjertesvikt og en studie på pasienter med hypertensjon/diabetisk nefropati (50). Furmaga og medarbeidere skrev også at det ikke var mulig å konkludere med om frafall grunnet bivirkninger er forskjellig mellom de ulike ARB, da man ikke har nok tilgjengelig data for alle legemidlene. Data fra de supplerende studiene vi har funnet endrer ikke på dette.

## **Bivirkninger**

Furmaga og medarbeidere (9) oppsummerte at ARB så ut til å være godt tolerert. De viste til at bivirkningsprofilen til ARB varierte fra studie til studie, fra å tilsvare bivirkningsprofilen for placebo til å være økt eller redusert sammenliknet med placebo. Forekomsten av rapporterte bivirkninger var sammenliknbar med legemidlene i kontrollgruppene med unntak av lavere andel pasienter med hoste for sammenlikning med ACE-hemmere. Videre fant Furmaga og medarbeidere at det ikke fantes nok data til å undersøke om det er forskjeller i spesifikke bivirkninger mellom de ulike ARB. De tre enkeltstudiene vi inkluderte endrer ikke konklusjonen til Furmaga og medarbeidere.

---

# Diskusjon

---

## METODEN

---

Opgaven var å undersøke om det er forskjell i effekt og sikkerhet mellom de ulike ARB med og uten diuretika. Det finnes i dag sju ulike ARB tilgjengelige i Norge. Vi startet med å vurdere hva som er den beste metoden for å skaffe til veie den nødvendige kunnskapen om effekt av disse legemidlene som har vært brukt i flere år, og kom til at det var mest effektivt og hensiktsmessig å vurdere systematiske oversikter. Derved unngår man å gjøre om igjen datainnsamling og analyser som allerede er utført. En mulig svakhet er at dersom det er mangler ved de foreliggende oversikter, enten ved at viktige studier ikke er kommet med eller ved at studier som ikke er fullverdige inngår, vil man dra med seg disse manglene videre. Imidlertid unngås denne type begrensninger ved at de aktuelle problemstillingene er håndtert i flere ulike systematiske oversikter som er gjennomført uavhengig av hverandre. Dette har gitt trygghet for at alle enkeltstudier er tatt med i vår vurdering. I tillegg har vårt søk etter nyere randomiserte kontrollerte studier publisert i etterkant av de systematiske oversiktene gjort at vi har forsikret oss om at relevant ny kunnskap fra de siste årene er identifisert.

Vi satte strenge og spesifikke kvalitetskrav til de systematiske oversiktene vi inkluderte. Søkestrategien skulle være bred og metoden tydelig beskrevet for at de systematiske oversiktene skulle inkluderes. Fremgangsmåten, som starter med en bred screening av litteraturen om ARB, er tidkrevende og arbeidsintensiv, men er for øvrig konsekvent og logisk, og i tillegg transparent for alle trinn i prosessen. Legemiddelfirma som markedsfører de ulike ARB, er blitt hørt, og de har hatt anledning til å komme med innspill på ulike stadier i prosessen. Deres innspill har ikke påvirket resultatene i rapporten. Samlet sett, også ved vurdering i et retrospektivt perspektiv, fremstår derfor metoden som adekvat i forhold til oppgaven.

---

## STUDIER MED HARDE ENDEPUNKTER

---

Den første tilnærmingen ble å forsøke å identifisere studier hvor ulike ARB er sammenliknet direkte med hverandre og hvor evalueringen er gjort ved bruk av harde endepunkter. Dette er utvilsomt det primære fokus for å få et tilstrekkelig grunnlag for å bedømme om det er et eller flere medikamenter i ARB-gruppen på sju som bør



foretrekkes. Slike studier med direkte sammenlikning ("head- to-head") er imidlertid helt fraværende. Det gjelder for alle de harde endepunktene vi rettet søkelyset mot (total dødelighet, kardiovaskulær dødelighet, kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, slag og terminal nyresvikt), og for alle sykdomsgruppene som oppdraget omfattet, dvs. hypertensjon, hjertesvikt og diabetisk nefropati. Dette begrenser muligheten for å trekke slutninger om ett eller flere ARB innen gruppen har slike medisinske fortrinn at det eller de skal gis forrang.

Økonomiske aspekter, det vil i første rekke si medikamentpriser, inngår ikke i den foreliggende vurderingen.

I det neste trinnet vurderte vi om det for medikamenter i ARB-gruppen sammenliknet med annen aktiv behandling og med placebo foreligger dokumentasjon for klinisk nytte (effekt på harde endepunkter). Slik dokumentasjon finnes i ulik grad, flest studieresultater eksisterer for de ARB-medikamentene som har vært lengst på markedet. Spørsmålet reises da om det kan foretas en indirekte sammenlikning av ARB ved å holde denne type studier opp mot hverandre. Generelt gjelder at slike slutningsrekker – om de i hele tatt kan gjøres – må gjennomføres med forsiktighet.

I den aktuelle situasjonen med ARB, er vi kommet til at litteraturen ikke gir grunnlag for å gjennomføre slike resonnementer. Relativt få studier med bruk av harde endepunkter har sammenliknet ARB med annen aktiv behandling. Komparatoren har vært betablokkeren atenolol og kalsiumantagonisten amlodipin for hypertensjonsbehandling, ACE-hemmerne enalapril og kaptopril ved dødelighetsvurdering ved hjertesvikt, og enalapril og amlodipin ved tilsvarende vurdering ved diabetisk nefropati. For de fleste harde endepunkter som har inngått i vurderingene av denne typen studier har det ikke vært påvist statistisk signifikante forskjeller. Resultatene fremviser ikke noe entydig mønster. Vår vurdering er at ARB-medikamentene samlet sett ikke har kommet ut verken bedre eller dårligere enn komparatorene. Andre oppsummeringer og utredninger og en nylig publisert stor klinisk studie understøtter disse synspunktene (1;4-6;57;58).

Analysene blir ytterligere vanskeliggjort ved at studiene er lagt opp med kombinasjoner av flere medikamenter i hver undersøkelsesarm. Dette gjør at eventuelle effekter kan tilskrives medikamentkombinasjoner, og ikke et enkeltmedikament.

---

## **STUDIER MED SURROGATENDEPUNKTER**

---

Som presisert i innledningen er blodtrykkssenkning et surrogatendepunkt som gir indisier om klinisk nytte, men effekten bør etterprøves i kliniske studier med harde endepunkter. Vi fant ingen systematiske oversikter, med våre krav til bredde i søket og transparent metode, som hadde som mål å undersøke om det var forskjell i blodtrykkssenkende effekt mellom ulike ARB. Vi har heller ikke supplert med nyere enkeltstudier for å belyse dette. Utenfor begrensningene i denne rapporten finnes

det studier hvor grad av blodtrykkssenkning er undersøkt, i første rekke i forhold til annen aktiv behandling, men også noen få som direkte sammenlikner ARB-substanser, som regel bare to ARB. En fellesnevner for disse studiene er kort varighet, uker til måneder, og resultatene er som regel brukt som dokumentasjon overfor legemiddelmyndighetene. De inngår som en del av grunnlaget for å oppnå markedsføringstillatelse. For disse studiene kan spørsmålet reises om det er brukt doser som kan betraktes som likeverdige for de undersøkte substansene.

Dokumentert effekt for de ulike ARB, vis a vis annen aktiv behandling og placebo, på intermediære endepunkter reflekteres i stor grad i de indikasjoner de ulike ARB har fått godkjenning for i Norge og i andre land. Alle ARB har indikasjonen hypertensjon, mens det for de to andre aktuelle sykdomsdiagnosene – hjertesvikt og diabetisk nefropati – er færre ARB med dokumentert effekt, og dermed ledsagende indikasjon.

For diabetisk nefropati oppfattes endring i en del laboratorieverdier som surrogatendepunkter. Dette gjelder endring i albuminutskilteksen eksempelvis fra mikroalbuminuri til makroalbuminuri, mikroalbuminuri til normalalbuminuri og progresjon av proteinuri. Hvordan disse endringene, fremkalt ved medikamentbruk, forholder seg til hovedendepunkter som reduksjon av nyrefunksjon (GFR), progresjon til terminal nyresvikt og til kardiovaskulære hendelser er ikke vel etablert viten. Men heller ikke for disse surrogatendepunktene fant vi studier som sammenliknet to eller flere ARB, altså ingen direkte sammenlikninger. De studiene som rapporterte endring i GFR viste ikke om ARB var bedre eller dårligere enn annen aktiv behandling, mens ARB var bedre enn placebo, - mer usikkert sammenliknet med annen aktiv behandling – hva angår å forebygge kreatininstigning.

Resultatene av nyrestudiene avhenger av på hvilket GFR-nivå pasientene inkluderes i studiene. Pasienter med mikroalbuminuri har vanligvis høy GFR og de vil ikke nå ESRD i løpet av en vanlig oppfølgingsperiode. Sannsynligvis er ESRD derfor et aktuelt endepunkt bare i nyrestudier som inkluderer pasienter med lav GFR. Denne begrensningen og disse problemene må has som bakgrunn når ulike endepunkter vurderes i relasjon med alle intervensjoner ved nefropati. Oppsummert ga de intermediære nyreendepunkter ikke grunnlag for å fremheve et ARB-medikament fremfor et annet innen gruppen hos pasienter med diabetisk nefropati.

Vedrørende livskvalitet var det ingen studier som har sammenliknet ARB mot ARB, men noen som har sammenliknet mot annen aktiv behandling. Heller ikke her er det et eller flere ARB som gjør seg fortjent til spesiell prioritering. Denne slutningen gjelder alle de tre aktuelle sykdomstilstandene. Et særtrekk ved livskvalitetsstudiene er at de inngår som delstudier, med en mindre andel av de pasientene som er rekrutert til større kontrollerte kliniske forsøk. Ulike spørreskjema for livskvalitet er brukt, og resultatmålene kan være innfløkte og variere fra studie til studie. Generelt gjelder etter vår oppfatning at til tross for at livskvalitet er et annerledes endepunkt,

kan det i den praktiske vurderingen ikke tillegges mer vekt enn de veldefinerte surrogatendepunktene.

---

## **STUDIER MED KOMBINASJONSLEGEMIDLENE**

---

Legemidlene i gruppen ARB finnes også som kombinasjonslegemiddel, dvs. i kombinasjon med et tiaziddiuretikum (hydroklortiazid (HCTZ)). Vi fant ingen systematiske oversikter av tilstrekkelig kvalitet som undersøkte effekt i form av harde endepunkter eller sikkerhet for disse kombinasjonslegemidlene. Enkelte av studiene har tillatt bruk av HCTZ som del av basismedisiner ved inklusjon i studien, eller som tillegg som ledd i å nå behandlingsmålet for blodtrykk. Dette grunnlaget er ikke egnet til å kunne trekke konklusjoner om kombinasjonsbehandling.

---

## **FRAFALL OG BIVIRKNINGER**

---

Vår analyse har basert seg på systematiske oversikter hvor randomiserte, kliniske studier inngår. Enkeltstudiene har primært hatt fokus på effekter, og ikke på bivirkninger. Bivirkninger blir registrert, men dersom disse er lette og ikke avviker mye fra vanlig dagligdags besvær, kan det lett skje at de ikke blir oppdaget i forløp av studiene. Etter vår vurdering av totalmaterialet, er det ikke en eller flere ARB-substanser som skiller seg positivt eller negativt ut i forhold til de andre. Generelt blir medikamentene i ARB-gruppen godt tolerert. Symptomet hoste har fått et spesielt søkelys i studier hvor ARB er blitt sammenliknet med ACE-hemmere. Hoste opptrer klart sjeldnest blant ARB-brukerne.

Vi har ikke vurdert bivirkninger meldt gjennom spontanrapporteringssystemet til legemiddelmyndighetene. Så lenge signaler på alvorlige bivirkninger er fraværende, er registrering ved spontanrapportering ikke egnet til bedømming av frekvens av lite alvorlige bivirkninger. Ingen av de bivirkningene som er rapportert i de inkluderte studiene gir tilleggsinformasjon utover det som er tilgjengelig i legemidlenes preparatomtaler.

---

# Konklusjon

Vi har med basis i systematiske oversiktsartikler sammenfattet resultater vedrørende sykkelighet og dødelighet i studier som har benyttet ARB i behandling av pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati.

Hovedmålsettingen med rapporten var å undersøke om det er forskjell i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene i gruppen ARB. Vi har ikke funnet studier som ved bruk av harde endepunkter direkte sammenlikner ulike ARB; det gjelder alle de tre indikasjonene som var gjenstand for undersøkelse. V har derfor ikke kunnet trekke slutninger om forskjell mellom dem.

Det finnes flere studier hvor losartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, valsartan eller telmisartan, ble sammenliknet med legemidler fra andre medikamentklasser eller placebo. Disse studiene er ikke egnet til, ved indirekte evalueringer, å foreta en sammenlikning mellom de ulike ARB legemidlene. På bakgrunn av dette konkluderer vi at det ikke er grunnlag for å si at et eller flere legemiddel innen ARB-gruppen fremstår med gunstigere effekt- og sikkerhetsprofil enn de andre ved de omtalte indikasjonene.

---

## BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

---

- For å avklare om det er forskjeller mellom de ulike ARB vil randomiserte kontrollerte studier som direkte sammenlikner to eller flere av legemidlene være foretrukket måte
- Studiene bør være av så lang varighet at man kan oppdage mulige forskjeller på harde endepunkter som død, terminal nyresvikt og kardiovaskulære hendelser
- Det vil være viktig med oppfølging og registrering av bivirkninger fra en større brukergruppe for å kunne oppdage eventuelle forskjeller mellom ARB med hensyn på sikkerhetsprofil. Dette er spesielt viktig for å kartlegge sjeldne bivirkninger

---

# Referanser

- (1) Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165(12):1410-1419.
- (2) Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. 2007.
- (3) Kaplan N, Flynn J. Kaplan's clinical hypertension. Ninth edition ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2005.
- (4) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G 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). *J Hypertens* 2007; 25(6):1105-1187.
- (5) Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, de Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1):88-136.
- (6) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(11):1115-1140.
- (7) Allmenntmedisin. Oslo: Gyldendal akademisk, 2003.
- (8) Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). <http://www.legehandboka.no/> . 2008.  
Ref Type: Electronic Citation
- (9) Furmaga E, Glassman P, Rhodes S, Suttorp M, Mojica W. Drug Class Review on Angiotensin II Receptor Antagonists. 2006.
- (10) McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT, McDonald MA et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review.[see comment]. [Review] [45 refs]. *Bmj* 2005; 331(7521):873.
- (11) Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005;(8):1060-1066.

- (12) Dahlof 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(9311):995-1003.
- (13) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L 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(9426):2022-2031.
- (14) Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21(5):875-886.
- (15) Bakris G, Sica D, Ram V, Fagan T, Vaitkus PT, Anders RJ. A comparative trial of controlled-onset, extended-release verapamil, enalapril, and losartan on blood pressure and heart rate changes. *Am J Hypertens* 2002; 15(1 Pt 1):53-57.
- (16) Breeze E, Rake EC, Donoghue MD, Fletcher AE. Comparison of quality of life and cough on eprosartan and enalapril in people with moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15(12):857-862.
- (17) Dahlof B, Lindholm LH, Carney S, Pentikainen PJ, Ostergren J. Main results of the losartan versus amlodipine (LOA) study on drug tolerability and psychological general well-being. LOA Study Group. *J Hypertens* 1997; 15(11):1327-1335.
- (18) De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, Baiano A, de Cristofaro A. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16(2):133-140.
- (19) Rake EC, Breeze E, Fletcher AE. Quality of life and cough on anti-hypertensive treatment: a randomised trial of eprosartan, enalapril and placebo. *J Hum Hypertens* 2001; 15(12):863-867.
- (20) Tanser PH, Campbell LM, Carranza J, Karrash J, Toutouzas P, Watts R. Candesartan cilexetil is not associated with cough in hypertensive patients with enalapril-induced cough. Multicentre Cough Study Group. *Am J Hypertens* 2000; 13(2):214-218.
- (21) Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone AC et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12(11):1130-1134.
- (22) Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I et al. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hum Hypertens* 2004; 18(4):239-245.
- (23) 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(9054):747-752.
- (24) 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(9215):1582-1587.

- (25) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B 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(9386):772-776.
- (26) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL 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(9386):767-771.
- (27) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362(9386):759-766.
- (28) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386):777-781.
- (29) Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667-1675.
- (30) Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1414-1421.
- (31) Dunselman PH. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol* 2001; 77(2-3):131-138.
- (32) Willenheimer R, Helmers C, Pantev E, Rydberg E, Lofdahl P, Gordon A. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2002; 85(2-3):261-270.
- (33) Granger CB, Ertl G, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, Rouleau JL et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 2000; 139(4):609-617.
- (34) Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(5):669-677.
- (35) Cowley AJ, Wiens BL, Segal R, Rich MW, Santanello NC, Dasbach EJ et al. Randomised comparison of losartan vs. captopril on quality of life in elderly patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure ELITE quality of life substudy. *Qual Life Res* 2000; 9(4):377-384.
- (36) Little WC, Wesley-Farrington DJ, Hoyle J, Brucks S, Robertson S, Kitzman DW et al. Effect of candesartan and verapamil on exercise tolerance in diastolic dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(2):288-293.

- (37) McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100(10):1056-1064.
- (38) Baruch L, Glazer RD, Aknay N, Vanhaecke J, Heywood JT, Anand I et al. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2004; 148(6):951-957.
- (39) O'Meara E, Lewis E, Granger C, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL et al. Patient perception of the effect of treatment with candesartan in heart failure. Results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4):650-656.
- (40) Warner JG, Jr., Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6):1567-1572.
- (41) Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC, Strippoli GFM et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. [Review] [67 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006257.
- (42) Atmaca A, Gedik O, Atmaca A, Gedik O. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and their combination on microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2006; 23(4):615-622.
- (43) Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Tsubono Y, Ito S et al. Effects of monotherapy of temocapril or candesartan with dose increments or combination therapy with both drugs on the suppression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2007; 30(4):325-334.
- (44) Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351(19):1952-1961.
- (45) Ko GT, Tsang CC, Chan HC. Stabilization and regression of albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes: a one-year randomized study of valsartan versus enalapril. *Adv Ther* 2005; 22(2):155-162.
- (46) Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, Sleiman I, Rodella L, Rezzani R et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 2005; 45(4):659-665.
- (47) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):851-860.
- (48) Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861-869.



- (49) Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, Lewanczuk RZ, Rodger NW, Botteri F et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: A placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1999; 60(12):650-660.
- (50) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):870-878.
- (51) Tan KC, Chow WS, Ai VH, Lam KS. Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(1):71-76.
- (52) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138(7):542-549.
- (53) Haneda M, Kikkawa R, Sakai H, Kawamori R. Antiproteinuric effect of candesartan cilexetil in Japanese subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66(1):87-95.
- (54) Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57(2):601-606.
- (55) Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58(2):762-769.
- (56) Tutuncu NB, Gurlek A, Gedik O. Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetol* 2001; 38(4):157-161.
- (57) SBU. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturöversikt. SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2007.
- (58) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15):1547-1559.

---

# Vedlegg

---

## VEDLEGG 1 SØKESTRATEGI

---

### Søk etter systematiske oversiktsartikler

#### Søk i Cochrane Library

Database: Cochrane Library, Issue 2

Dato: 07.05.2007

Antall treff: Cochrane Reviews = 11, Other Reviews = 21

- #1 (candesartan):ti,ab,kw
- #2 (eprosartan):ti,ab,kw
- #3 (irbesartan):ti,ab,kw
- #4 (losartan):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor **Losartan**, this term only
- #6 (olmesartan):ti,ab,kw
- #7 (telmisartan):ti,ab,kw
- #8 (valsartan):ti,ab,kw
- #9 (**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8**)
- #10 (angiotensin II):ti,ab,kw
- #11 (angiotensin 2):ti,ab,kw
- #12 MeSH descriptor **Angiotensin II**, this term only
- #13 MeSH descriptor **Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers**, this term only
- #14 MeSH descriptor **Receptors, Angiotensin** explode all trees
- #15 (arb or arbs):ti,ab,kw
- #16 (**#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15**)
- #17 (**#9 OR #16**)

#### Søk i DARE

Database: Centre for Reviews and Dissemination databases

Dato: 07.05.2007

Antall treff: 61, **DARE = 26**, NHS EED = 33, HTA = 2

- # 1 candesartan
- # 2 eprosartan
- # 3 irbesartan

- # 4 losartan
- # 5 MeSH Losartan EXPLODE 1 2 3
- # 6 olmesartan
- # 7 telmisartan
- # 8 valsartan
- # 9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
- # 10 MeSH Angiotensin II
- # 11 MeSH Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers
- # 12 MeSH Receptors, Angiotensin EXPLODE 1 2 3 4
- # 13 angiotensin AND II
- # 14 "angiotensin II"
- # 15 "angiotensin 2"
- # 16 arb OR arbs
- # 17 #10 or #11 or #12 or #14 or #15 or #16

### **Søk i Medline**

Database: Ovid MEDLINE(R) 1950 to April Week 4 2007

Dato: 07.05.2007

Antall treff: 248 SR

1. exp Hypertension/
2. exp Myocardial Infarction/
3. exp Blood Pressure/
4. exp Cerebrovascular Accident/ or Brain Infarction/
5. exp Heart Failure, Congestive/ or Cardiomyopathy, Dilated/ or Dyspnea, Paroxysmal/ or Edema, Cardiac/
6. exp Diabetic Nephropathies/
7. exp Diabetes Mellitus/ or diabetes mellitus, experimental/ or diabetes mellitus, type 1/ or diabetes mellitus, type 2/ or diabetes, gestational/ or diabetic ketoacidosis/ or prediabetic state/
8. hypertension.tw.
9. (pressure adj2 (blood or systolic or diastolic or puls)).tw.
10. (pressure adj2 (arterial or artery or arteries or vascular or intravascular)).tw.
11. (blood tension or normotension).tw.
12. ((infarct\$ or attack) adj2 (myocardi\$ or cardia\$ or heart or brain or premonitory or subendocardial or transmural)).tw.
13. (Coronary adj3 occlusion).tw.
14. (cerebrovascular accident or CVA or stroke or apoplexy or apoplexia).tw.
15. (congestive heart failure or congestive cardiac failure or heart decompensation).tw.
16. ((heart or cardiac) adj2 (edma or pulmonary)).tw.
17. (diabet\$ adj2 (nephropath\$ or kidney disease)).tw.
18. (glomerulosclerosis adj2 (diabetic or intracapillary or nodular)).tw.
19. Diabetes Mellitus.tw.
20. or/1-19
21. candesartan.mp.
22. eprosartan.mp.
23. irbesartan.mp.
24. Losartan/ or losartan.mp.
25. olmesartan.mp.
26. telmisartan.mp.
27. valsartan.mp.
28. Angiotensin II/
29. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/

30. exp Receptors, Angiotensin/ or receptor, angiotensin, type 1/ or receptor, angiotensin, type 2/
31. angiotensin II.tw.
32. angiotensin 2.tw.
33. (arb or arbs).mp.
34. or/21-33
35. Meta-analysis/
36. meta analy\$.tw.
37. metaanaly\$.tw.
38. meta analysis.pt.
39. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
40. literature study.tw.
41. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
42. exp Review Literature/
43. cochrane.ab.
44. medline.ab.
45. embase.ab.
46. (psychlit or psyclit).ab.
47. (psychinfo or psycinfo).ab.
48. (cinahl or cinhal).ab.
49. science citation index.ab.
50. bids.ab.
51. cancerlit.ab.
52. reference list\$.ab.
53. bibliograph\$.ab.
54. hand-search\$.ab.
55. relevant journals.ab.
56. manual search\$.ab.
57. selection criteria.ab.
58. data extraction.ab.
59. 57 or 58
60. review.pt.
61. 59 and 60
62. or/35-56,61
63. comment.pt.
64. letter.pt.
65. editorial.pt.
66. animal/
67. human/
68. 66 not (66 and 67)
69. or/63-65,68
70. 62 not 69
71. 20 and 34 and 70

## **Søk i EMBASE**

Database: EMBASE 1980 to 2007 Week 18

Dato: 07.05.2007

Antall treff: 958 SR

1. exp hypertension/ or pulmonary hypertension/ or renovascular hypertension/
2. exp infarction/ or brain infarction/ or heart infarction/ or heart ventricle infarction/
3. exp blood pressure/ or arterial pressure/ or capillary pressure/ or heart atrium pressure/ or heart ventricle pressure/ or venous pressure/
4. cerebrovascular accident/ or stroke/
5. congestive heart failure/ or cor pulmonale/ or heart edema/
6. Diabetic Nephropathy/
7. exp diabetes mellitus/ or diabetic angiopathy/ or experimental diabetes mellitus/

8. hypertension.tw.
9. (pressure adj2 (blood or systolic or diastolic or puls)).tw.
10. (pressure adj2 (arterial or artery or arteries or vascular or intravascular)).tw.
11. (blood tension or normotension).tw.
12. ((infarct\$ or attack) adj2 (myocardi\$ or cardia\$ or heart or brain premonitory or subendocardial or transmural)).tw.
13. (Coronary adj3 Occlusion).tw.
14. (cerebrovascular accident or CVA or stroke or apoplexy or apoplexia).tw.
15. ((brain or cerebral or cerebral vascular or cerebro or cerebrovascular) adj2 (accident or attack or insult\$ or blood flow disturbance or insufficiency or arrest or failure or injury or trauma)).tw.
16. (congestive heart failure or cognestive cardiac failure or heart decompensation).tw.
17. ((heart or cardiac) adj2 (edma or pulmonary)).tw.
18. (diabet\$ adj2 (nephropath\$ or kidney disease)).tw.
19. (glomerulosclerosis adj2 (diabetic or intracapillary or nodular)).tw.
20. diabetes mellitus.tw.
21. or/1-20
22. CANDESARTAN HEXETIL/ or CANDESARTAN/ or candesartan.mp.
23. EPROSARTAN/ or eprosartan.mp.
24. IRBESARTAN/ or HYDROCHLOROTHIAZIDE PLUS IRBESARTAN/ or irbesartan.mp.
25. LOSARTAN/ or HYDROCHLOROTHIAZIDE PLUS LOSARTAN/ or LOSARTAN POTASSIUM/ or losartan.mp.
26. OLMESARTAN/ or olmesartan.mp.
27. TELMISARTAN/ or HYDROCHLOROTHIAZIDE PLUS TELMISARTAN/ or telmisartan.mp.
28. VALSARTAN/ or HYDROCHLOROTHIAZIDE PLUS VALSARTAN/ or valsartan.mp.
29. Angiotensin II/
30. Angiotensin II Antagonist/
31. angiotensin 1 receptor antagonist/ or angiotensin 2 receptor antagonist/
32. angiotensin II.tw.
33. angiotensin 2.tw.
34. (arb or arbs).mp.
35. or/22-34
36. Systematic Review/
37. meta analysis/
38. metaanaly\$.tw.
39. meta analy\$.tw.
40. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
41. literature study.tw.
42. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
43. cochrane.ab.
44. medline.ab.
45. embase.ab.
46. (psychlit or psyclit).ab.
47. (psychinfo or psycinfo).ab.
48. (cinahl or cinhal).ab.
49. science citation index.ab.
50. bids.ab.
51. cancerlit.ab.
52. reference list\$.ab.
53. bibliograph\$.ab.
54. hand-search\$.ab.
55. relevant journals.ab.
56. manual search\$.ab.
57. selection criteria.ab.
58. data extraction.ab.
59. 57 or 58
60. review.pt.
61. 59 and 60

62. or/36-56,61  
63. editorial.pt.  
64. letter.pt.  
65. Animal/  
66. Nonhuman/  
67. 65 or 66  
68. Human/  
69. 67 not (67 and 68)  
70. or/63-64,69  
71. 62 not 70  
72. 21 and 35 and 71

## Søk etter randomiserte kontrollerte studier

### Søk i Cochrane Library

Søk 11.10.07

Database: The Cochrane Library 2007, Issue 3

Begrenset til de siste to år

Antall treff : Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [7] | **Clinical Trials [420]**  
| Methods Studies [3] | Technology Assessments [1] | Economic Evaluations  
[22] | Cochrane Groups [0]

#### ID Search

- #1 (candesartan):ti,ab,kw
- #2 (eprosartan):ti,ab,kw
- #3 (irbesartan):ti,ab,kw
- #4 (losartan):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor **Losartan**, this term only
- #6 (olmesartan):ti,ab,kw
- #7 (telmisartan):ti,ab,kw
- #8 (valsartan):ti,ab,kw
- #9 (**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8**)
- #10 (angiotensin II):ti,ab,kw
- #11 (angiotensin 2):ti,ab,kw
- #12 MeSH descriptor **Angiotensin II**, this term only
- #13 MeSH descriptor **Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers**, this term only
- #14 MeSH descriptor **Receptors, Angiotensin** explode all trees
- #15 (arb or arbs):ti,ab,kw
- #16 (#13)
- #17 (#9 OR #16)
- #18 (**#17**), from 2005 to 2007

### Søk i Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) 1950 to October Week 1 2007

Dato: 11.10.07

Antall treff: 393

1. Hypertension/
2. Myocardial Infarction/
3. Blood Pressure/
4. exp Cerebrovascular Accident/
5. Heart Failure, Congestive/
6. Diabetic Nephropathies/
7. diabetes mellitus/ or diabetes mellitus, type 1/ or diabetes mellitus, type 2/
8. hypertension.tw.
9. (pressure adj2 (blood or systolic or diastolic or puls)).tw.
10. (pressure adj2 (arterial or artery or arteries or vascular or intravascular)).tw.
11. (blood tension or normotension).tw.
12. ((infarct\$ or attack) adj2 (myocardi\$ or cardia\$ or heart or brain premonitory or subendocardial or transmural)).tw.
13. (cerebrovascular accident or CVA or stroke or apoplexy or apoplexia).tw.
14. ((brain or cerebral or cerebral vascular or cerebro or cerebrovascular) adj2 (accident or attack or insult\$ or blood flow disturbance or insufficiency or arrest or failure or injury or trauma)).tw.
15. (congestive heart failure or cognestive cardiac failure or heart decompensation).tw.
16. (diabet\$ adj2 (nephropath\$ or kidney disease)).tw.
17. diabetes mellitus.tw.
18. or/1-17
19. candesartan.tw.
20. eprosartan.tw.
21. irbesartan.tw.
22. Losartan/ or losartan.tw.
23. olmesartan.tw.
24. telmisartan.tw.
25. valsartan.tw.
26. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/
27. or/19-26
28. 18 and 27
29. limit 28 to ("therapy (specificity)" and yr="2005 - 2007")
30. (editorial or comment or review or conference paper or letter).pt.
31. 29 not 30

## Søk i Embase

Database: EMBASE 1980 to 2007 Week 18

Dato: 11.okt 2007

Antall treff: 546

1. hypertension/ or borderline hypertension/ or diabetic hypertension/ or essential hypertension/ or systolic hypertension/
2. infarction/ or brain infarction/ or heart infarction/
3. blood pressure/
4. cerebrovascular accident/ or stroke/
5. Congestive Heart Failure/
6. Diabetic Nephropathy/
7. Diabetes Mellitus/
8. hypertension.tw.
9. (pressure adj2 (blood or systolic or diastolic or puls)).tw.
10. (pressure adj2 (arterial or artery or arteries or vascular or intravascular)).tw.
11. ((infarct\$ or attack) adj2 (myocardi\$ or cardia\$ or heart or brain premonitory or subendocardial or transmural)).tw.
12. (cerebrovascular accident or CVA or stroke or apoplexy or apoplexia).tw.
13. ((brain or cerebral or cerebral vascular or cerebro or cerebrovascular) adj2 (accident or attack or insult\$ or blood flow disturbance or insufficiency or arrest or failure or injury or trauma)).tw.
14. (congestive heart failure or cognestive cardiac failure or heart decompensation).tw.

15. (diabet\$ adj2 (nephropath\$ or kidney disease)).tw.
16. diabetes mellitus.tw.
17. or/1-16
18. CANDESARTAN HEXETIL/ or CANDESARTAN/ or candesartan.tw.
19. EPROSARTAN/ or eprosartan.tw.
20. IRBESARTAN/ or HYDROCHLOROTHIAZIDE PLUS IRBESARTAN/ or irbesartan.tw.
21. LOSARTAN/ or HYDROCHLOROTHIAZIDE PLUS LOSARTAN/ or LOSARTAN POTASSIUM/ or losartan.tw.
22. OLMESARTAN/ or olmesartan.tw.
23. TELMISARTAN/ or HYDROCHLOROTHIAZIDE PLUS TELMISARTAN/ or telmisartan.tw.
24. VALSARTAN/ or HYDROCHLOROTHIAZIDE PLUS VALSARTAN/ or valsartan.tw.
25. angiotensin 1 receptor antagonist/ or angiotensin 2 receptor antagonist/
26. or/18-25
27. 17 and 26
28. (editorial or comment or review or conference paper or letter).pt.
29. 27 not 28
30. limit 29 to ("treatment (2 or more terms high specificity)" and yr="2005 - 2007")

---

## VEDLEGG 2 TRINN 2 SKJEMA

---

2	Rangering av artikler - sortering på trinn 2 (relevansvurdering)						
3	Utført av:						
4							
5							
6	ref (id nr)	1 forfatter	Relevant studiedesign? (SR, RCT, annet)	Relevant populasjon?	Relevant intervensjon?	Relevant kontrollgruppe?	Relevant endepunkt? Konkisjon:
7				hypertensjon	ARB +/- diuretika	annen ARB +/- diuretika	sykelighet videre inklusjon
8				hjertesvikt		annen aktiv behandling	dedelighet bakgrunn
9				diabetisk nefropati		placebo	blodtrykksreduksjon kommentarer
10							progresjon
11							livskvalitet
12							biirkninger
13							trafall
14							
15	1 (id nr X)	D. Duck	SR	hypertensjon BP> mmHg ja (+) (alt. navng)	nei (-) (alt. navng)		* UT - feil sammenlikn
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							



## VEDLEGG 3 SKJEMA FOR VURDERING AV KVALITET

### Kritisk vurdering av systematiske oversiktsartikler

Hadde oversikten et forhåndsbestemt design?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Forskningsspørsmålet og inklusjonskriterier bør etableres før man starter på oversikten				
Ble seleksjonen av studier og ekstraksjon av data duplisert?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Det bør minst være to uavhengige personer som velger ut og henter fram data. Prosedyren for hvordan man håndterer uenighet bør rapporteres.				
Ble det utført et omfattende litteratursøk?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Det må søkes i flere, helst alle relevante, elektroniske kilder. Rapporteringen bør romme både navn på databaser og årstall. Nøkkelord og MESH-termer skal angis, og hele søketstrategien bør være tilgjengelig, f.eks. på Internett. Man bør kontakte eksperter i feltet, lete i lærebøker, i spesialiserte registre og i referanselistene til inkluderte studier.				
Ble publikasjonsform eller -språk brukt som eksklusjonskriterium?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Forfatterne bør lete etter studier uavhengig av publiseringsform (dvs. også i så kalt grå litteratur). Språk bør ideelt ikke være noe eksklusjonskriterium. Forfatterne bør rapportere om de ekskluderte noen rapporter på grunn av publikasjonsstatus.				
Ble alle inkluderte og ekskluderte studier listet opp?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
En slik liste bør fremlegges. Særlig viktig for inkluderte studier. Liste over ekskluderte studier kan ev. gjøres tilgjengelig på internett.				
Ble karakteristika ved de inkluderte studiene beskrevet?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
I aggregert form, f.eks. i en tabell, bør data fra originalstudiene fremlegges. Blant annet om deltakerne, intervensjonene og utfallene. Karakteristika som f.eks. alder, kjønn, rase, relevante sosioøkonomiske data, sykdomsstatus, sykdomsvarighet, alvorlighet, andre sykdommer) bør rapporteres.				
Ble vitenskapelig kvalitet i inkluderte studier vurdert og rapportert?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Metoder for vurdering bør rapporteres «a priori». I effektstudier er det f.eks. relevant å beskrive at man vurderte randomiseringsprosedyren. For andre typer spørsmål er andre kriterier aktuelle.				
Ble informasjon om vitenskapelig kvalitet utnyttet når konklusjonene ble trukket?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Ideelt bør dokumentasjonen graderes på en eksplisitt og systematisk måte. I det minste bør forfatterne omtale i konklusjoner og anbefalinger at man har tatt hensyn til at styrken i dokumentasjonen ev. varierer.				
Var metodene som ble brukt for å kombinere studieresultatene tilfredsstillende?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Når resultater fra ulike studier slås sammen, bør det gjøres en test for å vurdere om det er forsvarlig (f.eks. tester for homogenitet). Hvis man finner heterogenitet, bør en «random effects modell» brukes og den kliniske forsvarligheten av å slå sammen data bør diskuteres.				
Ble sjansen for publikasjonsbias vurdert?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Forskningsspørsmålet og inklusjonskriterier bør etableres før man starter på oversikten.				
Ble ev. interessekonflikter beskrevet?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Mulige interessekonflikter bør oppgis både i oversikten og i de inkluderte studiene.				
Samlet kvalitetsvurdering av studien (Intern validitet):				
<input type="checkbox"/> <b>Høy kvalitet</b> Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. <sup>1</sup> Eventuelle svakheter kan etter all sannsynlighet ikke endre studiens konklusjon.				
<input type="checkbox"/> <b>Middels kvalitet</b> Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjans for at svakheter faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.				
<input type="checkbox"/> <b>Lav kvalitet</b> Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakheter kan innebære at studiens konklusjon er gal.				

<sup>1</sup> Hva som er «nesten alle», «noen» og «få» kan variere noe fra oppsummering til oppsummering, men skal dokumenteres i rapporten.

### Kritisk vurdering av randomiserte kontrollerte studier

Begynte forsøksdeltakerne og kontrollgruppen studien med samme prognose?	Ja	Uklart	Nei
Ble deltakere randomisert til enten intervensjon eller kontroll?			
Var randomiseringsmåten skjult for dem som avgjør om pasienter skal komme med i forsøket?			
Ble deltakere analysert som tilhørende den gruppe de ble randomisert til?			
Var gruppene like med tanke på kjente prognostiske kjennetegn?			
Er det sannsynlig at deltakerne i intervensjons- og kontrollgruppe beholdt sin likeartede prognose underveis i forsøket?	Ja	Uklart	Nei
Visste pasientene hvilken gruppe de havnet i?			
Visste helsepersonellet hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Visste de som bedømte resultatene hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Var oppfølgingen komplett?			
<b>Samlet kvalitetsvurdering av studien (Intern validitet):</b>			
<input type="checkbox"/> <b>Høy kvalitet</b> Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. <sup>2</sup> Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.			
<input type="checkbox"/> <b>Middels kvalitet</b> Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.			
<input type="checkbox"/> <b>Lav kvalitet</b> Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.			

---

## VEDLEGG 4 LISTE OVER EKSKLUDERTE SR OG RCT

---

### Liste over ekskluderte SR

Agodoa L, Anderson C, Asseibergs F, Baigent C, Black H, Brenner B et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; . 25(5).

Mangler systematisk søk, beskrivelse av metode

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis.[see comment]. [Review] [34 refs]. *Lancet* 2005; 366(9502):2026-2033.

Analyserer ARB eller ACE-hemmer samlet mot annen behandling

Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(3):463-470.

Utdatert. Vi har endepunktet død i en nyere SR

Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction.[see comment][erratum appears in *Ann Intern Med*. 2005 Mar 1;42(5):391 Note: dosage error in text]. *Ann Intern Med* 2004; 141(9):693-704.

Utdatert. Vi har endepunktet død i en nyere SR. Studier utover det som er inkludert der er kun post hoc analyser etter 4 ell e12 uker som er lite relevant for endepunktet død.

Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis.[see comment]. *Jama* 2003; 289(19):2534-2544.

Ikke systematisk søk. Inkluderte studier er dekket av nyere SR

Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Berghold A, Sutton AJ, Sommer R et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials.[see comment]. [Review] [32 refs]. *Diabet Med* 2004; 21(1):18-25.

Inkluderte studier er dekket av nyere SR

Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; . 21(6):01.

Ikke systematisk søk. Inkluderte studier er dekket av nyere SR

Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC, Strippoli GFM et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review.[see comment]. [Review] [11 refs]. *Bmj* 2004; 329(7470):828.

Utdatert. Basert på en oversikt fra Cochrane Library som nå er blitt oppdatert.

Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration., Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials.[see comment]. *Lancet* 2003; 362(9395):1527-1535.

Ikke systematisk søk. Data slått sammen slik at enkeltresultater ikke kan identifiseres. Inkluderte studier er dekket av nyere SR

## Liste over ekskluderte RCT

Majani G, Giardini A, Opasich C, Glazer R, Hester A, Tognoni G et al. Effect of valsartan on quality of life when added to usual therapy for heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial.[erratum appears in J Card Fail. 2005 Jun;11(5):404]. J Card Fail 2005; 11(4):253-259.

Inneholder videre spesifisering og analyser på delenehetene i QoL data fra Val-HeFT studien. Vi har originaldata dekket i en SR

---

## VEDLEGG 5 TABELL OVER FRAFALL OG BIVIRKNINGER

---

Oversikt over frafall, frafall pga bivirkninger og rapporterte bivirkninger i studier av ARB sammenliknet med placebo eller aktiv legemiddel.

Tabellen er sortert etter legemiddel i ARB-gruppen og etter pasientpopulasjon.

### Tabell basert på studier inkludert fra Furmaga og medarbeidere (9)

ARB	Sammenlikning	Frafall	Frafall pga bivirkninger	Bivirkninger	Pasientpopulasjon	Referanse Studielengde
Losartan 50mg	HCTZ 25 mg	Rapporterte at alle fullførte studien		Ingen klager på hoste, seksuell funksjon eller laboratoriedata	HTN	Tedesco, 1999 2,2y
Losartan 50mg (100mg)	Losartan 50mg(+HCTZ 12,5mg)  Amlodipin 5 mg(10mg)	L monoterapi 6 %; L+HCTZ: 8 %  A: 11 %	L monoterapi 2 %; L+HCTZ: 5 %:  A: 8 % (p=0,01 for A vs L mono)	Ubehag L: 22,5%; L+HCTZ:23,3%; A: 33,1%.  Svimmelhet ved overgang til stående stilling: L: 10,1%; L+HCTZ:17,1%; A:33,1%	HTN	Dahlof, 1997 LOA 12w
Losartan 12,5-50mg	Enalapril 5-20mg	L: 15,4 %; E: 16,7 % (NS)	L: 0; E:12,5 % (NS)	Hoste (insidens =nye tilfeller): L: 2%; E 12 % p=0,01	HTN	De Rosa, 2002 3y
Losartan 50-100 mg (+/- 12,5 mg HCTZ)	Atenolol 50-100 mg (+/- 12,5 mg HCTZ)	L: 2,3%; Atenolol: 2%	L:13% Atenolol:18% P<0,0001	Hypotensjon: L: 3%; Atenolol: 2%, p=0,001  Hoste: L 3%; Atenolol: 2%.  Angioedema: L:0,1%; Atenolol: 0,2%.  Kalium: L:0+0,4 mmol/L; Atenolol: ned 0,1+0,5 mmol/L	HTN	Dahlof, 2002 LIFE 4,8y
Losartan opp til 50 mg	Kaptopril opp til 150 mg	L:7,9% K: 14%	L:~10%; K: ~15%, p<0,001	Frafall pga hoste: L~1%; K: ~3%, p<0,001	Hjertesvikt	Pitt, 2000 ELITE II 1,5y

ARB	Sammenlikning	Frafall	Frafall pga bivirkninger	Bivirkninger	Pasientpopulasjon	Referanse Studielengde
Losartan opp til 50 mg	Kaptopril opp til 150 mg	Alle årsaker eller død: L:18,5%; K: 30%, p<0,001	L:12,2%; C:20,8%, p≤0,002	Frafall pga hoste: L:0%; K: 3,8%, p<0,002 Frafall pga angioødem: L:0%; K: 0,8%. Frafall pga hyperkalemi: L:0,6%; K:1,6%	Hjertesvikt	Pitt, 1997 ELITE 48w
Losartan 50 mg RCT med cross-over	Placebo	1 pasient frafalt, ingen tapt for oppfølging	L: 5%; P:0%	Avsluttet pga økt sCr: L:5%	Hjertesvikt	Warner, 1999 6w
Losartan 50-100 mg +/- HCTZ	Enalapril 5-10 mg +/- HCTZ	L: 12,2 %; E: 10,2 %	L: 4,1%; E: 2 %	Hoste: L: 0%; E 14%, p=0,006. Endring iurinsyreniva : L -22umol/L; E: +12umol/L, p=0,001	Nefropati	Lacourciere, 2000 1 y
Losartan 50 mg Losartan 100 mg	Enalapril 10 mg Enalapril 20 mg Placebo	Ingen av de 16 pasientene gikk ut av studien	Ingen	Kalium (nivå økt til) mmol/L L50: 4,18+0,1; L100: 4,13+0,1; E10: 4,31+0,1; E20:4,29+0,1; P: 4+0,1, losartan mot placebo NS	Nefropati	Andersen, 2000 8 m
Losartan 50-100 mg	Placebo	L:46,5%; P:53,5%	L: 17,2% P: 21,7%	Avsluttet pga økt sCr: L:1,5%; P:1,2%, p=0,01. Avsluttet pga hyperkalemi: L: 1,1%; P:0,5%, p=0,01	Nefropati	Brenner, 2001  RENAAL 3,4 y
Kandesartan 8mg	Enalapril 10mg  Placebo	Totalt frafall: ikke rapportert	K: 8,1 %; E: 4,5% P: 11,5 %	Hoste: K: 16 %; E: 31 %; P: 11 %	HTN Tidligere ACE indusert hoste	Tanser, 1998 8w Eller til tørrhoste
Kandesartan 8-16mg	Placebo (+ 12,5 mg HCTZ og annen behandling ved behov)	Totalt frafall ikke rapportert	K: 15 %; P: 17 %	Hypotensjon; K:24,6%; P:23,4% Svimmelhet/ør: K: 20,9%; P:20% Økning sCr: K:91 til 100,6umol/L; P: 91 til 96,3 umol/L	HTN	Lithell, 2003 SCOPE Mean 3,7y Alder 70-89
Kandesartan 4, 8 eller 16 mg	Enalapril 10 mg bid  Kandesartan 4, 8 eller 16	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Kalium (mmol/L): K:-0,23±0,03; E:-0,01±0,05, p<0,05; K+E:0,11±0,03, p<0,05 mot K	Hjertesvikt	McKelvie, 1999 RE-SOLVD

ARB	Sammenlikning	Frafall	Frafall pga bivirkninger	Bivirkninger	Pasientpopulasjon	Referanse Studielengde
	mg pluss enalapril 10 mg bid					43 uker
Kandesartan 32mg	Placebo	1189 av overlevende sluttet med studiemedisin	K: 21%; P:16,7%, p<0,0001	Avsluttet pga Hypotensjon: K:3,5%; P:1,7%,p<0,0001. Økt sCr: K:6,2%; P:3,9%,p<0,0001. Hyperkalemi: K:2,2%; P:0,6%, p<0,0001.  Angioødem: K:0,13%; P:0,08%. Dobling av sCr: K:6%;P:4%,p=0,002. Kalium >6mmol/L: K:2%;P:1%,p=0,017	Hjertesvikt	Pfeffer, 2003 CHARM overall 3,1y
Kandesartan 16 mg	Placebo	K: 17,3%; P: 13,2%	K: 11,7%; P:8,8%	Hoste:K:68,2%;P:64,8%. Nyresvikt: K:11,2%; P:11% Angioødem: K:4,5%;P:4,4%. Avsluttet pga sviktende nyrefunksjon: K:7%; P:3%	Hjertesvikt	Granger, 2000 12w SPICE
Eprosartan 600mg bid	Enalapril 20 mg  Placebo	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Hoste (vurdert av pasient / lege) Eprosartan 5,1%(12,8%; enalapril 23,1% (28,2%), p=0,0047 (NS) Placebo: 4,9%(7,3%)	HTN Tidligere ACE indusert hoste	Rake, 2001 3-4w med legemiddel
Eprosartan 400-600mg bid	Enalapril 5-20mg	Eprosartan:13,2 %; enalapril 17,8 %	Frafall pga hoste: Eprosartan: 0,7 %; enalapril: 2,6 %	Insidens hoste (studieslutt, klar/trolig/mulig) Eprosartan: 3,2%; enalapril 7,6%. Hoste (monoterapi endepunkt) Eprosartan: 2%; enalapril: 9,7%, p=0,001	HTN	Breeze, 2001 26w
Irbesartan 150 mg, Irbesartan 300 mg	Placebo	I150:13,8% I300: 10,3% P:14,9%	I150:9,2% I300: 4,1% P:8,4%	SAE I150/I300: 15,4% P: 22,8% P=0,02	Nefropati	Parving, 2001 IRMA-2 2y
Irbesartan 300 mg	Amlodipin 10 mg  Placebo	23,7% Totalt	Ikke rapportert	Hyperkalemi (avbrutt behandling) I: 1,9%; A: 0,5% P: 0,4% p=0,01 for begge sammenlikninger	Nefropati	Lewis, 2001 IDNT 2,6 y

ARB	Sammenlikning	Frafall	Frafall pga bivirkninger	Bivirkninger	Pasientpopulasjon	Referanse Studielengde
				I lavere rate av AE/1000 behandlingsdager vs A eller P, p=0,002		
Valartan 80-160 mg(+/- HCTZ, andre HTN legemidler)	Amlodipin 5-10mg (+/- HCTZ, andre HTN legemidler)	Total frafall ikke rapportert	V:11,9% A:12,9%	Perifert ødem: V:14,9%; A:32,9%, p<0,0001. Svimmelhet: V:16,5%;A: 14,3%, p<0,0001. Hodepine: V:14,7%; A: 12,5%. Tretthet: V:9,7%; A:8,9%, p=0,075 Snitt Kalium (mmol/L): V:4,4+0,4 vs 4,4+0,5; A: 4,4+0,5 vs 4,2+0,5.  SAE: Angina V: 4,4%; A: 3,1%, p<0,0001. Atrieflimmer: V:2,4% A:2%,p=0,12. Synkope: V:1,7%; A:1%, p<0,0001	HTN	Julius, 2004 VALUE 4,2 y
Valsartan 320 mg	Placebo	Ikke rapportert	V: 9,9%; P:7,2%, p<0,001	Avsluttet pga svimmelhet V: 1,6%; P:0,4%, p<0,001. Hypotensjon: V: 1,3%; P:0,8%, p=0,124. Redusert nyrefunksjon: V:1,1%; P:0,2%, p<0,001. Gjennomsnittlig endring sCr: V:økt 0,18mg/dl; P: økt 0,10 mg/dl, p<0,001 Gjennomsnittlig endring serum kalium: V: økt 0,12mmol/l; P: ned 0,07mmol/L, p<0,001	Hjertesvikt	Cohn, 2001 Val-HeFT 1,9y
Valsartan 150 mg	Enalapril 20 mg	Frafall inklusive død: V: 7,1%; E: 12,7%	V: 2,9%; E: 4,2%	Alle AE: V: 50%; E: 63% Hodepine: V: 5,7%; E: 1,4%. Svimmelhet V:4,3%; E:8,5%	Hjertesvikt	Willenheimer, 2002 HEAVEN 12w
Valsartan 80 mg Valsartan 160 mg	Kaptopril 75 mg Placebo	V80 22,6%; V160: 3,2%; K: 13,8%; P: 22,6%	V80 3,2%; V160: 3,2%; K: 6,9%; P: 0%	Pasienter med > 1AE: V80 9,7%; V160: 22,6%; K: 34,5%; P:13,8% Hoste: V80 3,2%; V160: 9,7%;	Nefropati	Muirhead, 1999 1y

ARB	Sammenlikning	Frafall	Frafall pga bivirkninger	Bivirkninger	Pasientpopulasjon	Referanse Studielengde
				K: 20,7%; P 3,4%		
Telmisartan 40-80 mg	Enalapril 10-20 mg	T: 32%; E: 34%	T: 16,7%; E 23,1%	Total AE T: 95,8%; E: 100%  Økt sCr (til <2,3 mg/dl) T: 1,7%; E: 1,5%. Slag: T: 5%; E: 4,6%. Hjertesvikt (CHF) T:7,5% E: 5,4%. Ikke-dødelig infarkt T: 7,5% E:4,6% Død: T 5%; E:4,6%	Nefropati	Barnett, 2004 DETAIL 5 y
Telmisartan 10, 20, 40 eller 80 mg	Enalapril 20 mg	11 for brudd på protokollen	T:3,1%; E: 2,6%	Hoste: T: 3%; E:5,6%, p=0,3	Hjertesvikt	Dunselman, 2001 REPLACE 12w

AE-adverse event, SAE-alvorlig AE, sCr- serum kreatinin; HTN-hypertensjon, w-uker, y-år, m-måned

## Tabell basert på studier fra suppleringsøket

Data om frafall og bivirkninger fra enkeltstudier

ARB	Sammenlikning	Frafall	Frafall pga bivirkninger	Bivirkninger	Pasientpopulasjon	Referanse Studielengde
Losartan 50 mg (alt + 12,5 mg HCTZ)	Nebivolol 5 mg (alt + 12,5 mg HCTZ)	9,4 % av ITT-populasjonen	L: 5/151=3,3 % N: 6/147=4,1 %	L:31 % N:19 %	Hypertensjon	Van Bortel et al., 2007, 12 w
Losartan 50 mg	Lisinopril 10 mg  Lisinopril 10 mg + Losartan 50 mg	8 av 34 som deltok i studien – behandling ikke angitt	2 pasinter - behandling ikke angitt	Ikke angitt. Ingen bivirkninger på de 26 pasientene som ble analysert.	Diabetisk nefropati	Atmaca og Gedik, 2006, 12m



Kandesartan 4-8 mg/d	Nifedipin-CR 20-40 mg/d; Temocapril 2-4 mg/d; Temocapril 2 mg/d+ kandesartan 4 mg/d; Kandesartan 4 mg/d + temocapril 2 mg/d *	N: 2/20 T: 6/40 K: 0/40 T+K: 3/40 K+T: 5/40	N: 2/20 T: 4/40 K: 0/40 T+K: 2/40 K+T: 3/40	N: svimmelhet og palpitasjoner T: hoste K: ingen rapportert T+K: hoste K+T: svimmelhet (K) hoste (T+K)	Diabetisk nefropati	Ogawa et al., 2007 96 uker, med doseendring eller tillegg av legemiddel etter 48w *
----------------------	--	---	---	--	---------------------	---

\* Data fra pasienter som avsluttet studien før slutt. Disse er ikke analysert for effekt.

## VEDLEGG 6 EVIDENSTABELLER

<b>Studie</b>	Van Bortel et al., 2005	
<b>Study quality rating</b>	Medium to low	
<b>Study description</b>	<i>First Author</i>	Van Bortel, Luc M.
	<i>Year of publication</i>	2005
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	General practice centers
	<i>Country</i>	Ireland, The Netherlands and the United Kingdom
	<i>Aim (as described in the article)</i>	Compare the effect on blood pressure and overall QOL between nebivolol and losartan
	<i>Study design</i>	Multicenter, randomized, double-blind, parallell design
	<i>Study period</i>	12 weeks Possible to add 12.5 mg HCTZ after 6 weeks if DBP>90 mmHg
<b>Intervention</b>	<i>Antihypertensive medication</i>	Yes
	<i>Specify procedures</i>	1 capsule once daily. Commercially available tablets blinded in capsules according to GMP. Drug adherence measured by pill counting.
	<i>N total</i>	314
	<i>N control</i>	Losartan 50 mg, n=160
	<i>N intervention</i>	Nebivolol 5mg, n=154
	<i>N lost to follow-up</i>	Unclear *

<b>Population characteristics</b>	<i>Age</i>	Losartan: Mean 56, range 28-70 Nebivolol: Mean 56, range 28-70
	<i>Sex</i>	Losartan: 38% women Nebivolol: 37% women
	<i>Already treated for hypertension</i>	Losartan: 40% Nebivolol: 44%
	<i>Blood pressure at baseline Mean +/-sd (range) 1 SBP 2 DBP</i>	Losartan SBP 165+/-18(117,206) DBP 102+/-5 (95,114) Nebivolol SBP 166+/-16 (118,229) DBP 103 +/-6 (95,126)
	<i>Ethnicity</i>	White Losartan 93% Nebivolol 94%
	<i>Concomittant medication</i>	
<b>Method</b>	<i>Criteria for inclusion</i>	DBP 95-114 mmHg at randomization
	<i>Criteria for exclusion</i>	SBP>200 mmHg, >70 years, uncontrolled concomitant illness, sCr>160umol/L, MI or stroke within last 3 months, history of cardiac failure, bronchospasm or gout
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	ANOVA and Dunnett's t test Fisher's exact test
	<i>Power calculation description</i>	Not reported
<b>Results</b>	<i>Endpoint of study</i>	i) complete response (DBP<90mmHg) ii) partial reponse (DBP>90 mmHg, but decrease >10 mmHg  iii) QoL
	<i>Endpoints and effect estimate</i>	i) week 6: losartan 45,7%; nebivolol: 63,3% week 12: losartan n=77; nebivolol n=75 ii) not reported (sum of complete and partial reponse rates: losartan: 58,3%; nebivolol: 65,3% The difference between groups not significant)  Decrease in SBP did not differ between the two drugs. DBP decreased more with nebivolo than losartan, $p<0,004$  iii) symptomatic well-being and health status index did not differ between the two drugs
<b>Comments</b>	Randomized 314. ITT is stated to be 298, and 270 completed the full 12-week treatment.  Authors conclusion: Larger effect of nebivolol on DBP but not on SBP and that two major QoL parameters did not differ between treatments	

<b>Studie</b>	Ogawa et al., 2007	
<b>Study quality rating</b>	Medium to low	
<b>Study</b>	<i>First Author</i>	Ogawa, Susumu

<b>description</b>	<i>Year of publication</i>	2007
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Not reported
	<i>Country</i>	Japan
	<i>Aim (as described in the article)</i>	Compare the albumiuria-reducing effects between monotherapy with dose increments and combination therapy of ACEI and ARB, and between ACEI + ARB therapy and ARB + ACEI therapy in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria
	<i>Study design</i>	Single-blind randomized clinical study
	<i>Study period</i>	96 weeks
<b>Intervention</b>	<i>Antihypertensive medication</i>	Yes
	<i>Specify procedures</i>	
	<i>N total</i>	180
	<i>N control (patients to reach week 96)</i>	Nifedipine-CR 20mg, 40 mg after 48 weeks, n=20 (18)
	<i>N intervention (patients to reach week 96)</i>	Temocapril, 2 mg, 4 mg after 48 weeks n=40 (34) Candesartan 4 mg, 8 mg after 48 weeks, n=40 (40) Temocapril 2 mg (+ candesartan 4 mg after 48 weeks), n=40 (37) Candesartan 4 mg (+temocapril 2 mg after 48 weeks), n=40 (35)
<i>N lost to follow-up</i>	None	
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age patients to reach week 96</i>	Nifedipine-CR, 63,9+/-3,3 Temocapril, 60,9+/-2,4 Candesartan, 62,2+/-2,5 Temocapril + candesartan, 61,8+/-2,4 Candesartan +temocapril, 62,5+/-2,5
	<i>Sex (M/F) patients to reach week 96</i>	Nifedipine-CR, 8/10 Temocapril, 60,9+/-2,4 Candesartan, 62,2+/-2,5 Temocapril + candesartan, 61,8+/-2,4 Candesartan +temocapril, 62,5+/-2,5
	<i>Blood pressure at baseline Mean +/-sem SBP; DBP</i>	Nifedipine-CR, 155+/-6,4; 90,6+/-3 Temocapril, 153+/-4,5; 90,6+/-2,6 Candesartan 151+/-3,9; 89,9+/-2,3 Temocapril + candesartan, 155+/-4,6; 91,7+/-2,5 Candesartan +temocapril, 150+/-4,9; 89,8+/-2,8
	<i>ACR at baseline Mean (range)</i>	Nifedipine-CR, 235 (124-297) Temocapril, 245 (108-286) Candesartan, 238 (134-285) Temocapril + candesartan, 235 (123-282) Candesartan +temocapril, 261 (126-267)
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
<i>Concomittant medication</i>	Insulin therapy	
<b>Method</b>	<i>Criteria for inclusion</i>	Previously untreated hypertension (130/80-200/110 mmHg), microalbuminuria (ACR 100-300 mg/g), HbA1c

	>8%, no change in medication or hospitalization during the past 3 years, BMI<30 kg/m <sup>2</sup> , serum Cre<1,2 mg/dl, no other renal disease, no severe CVdisease or liver dysfunction, no active retinopathy
<i>Criteria for exclusion</i>	Not reported
<i>Analysis by intention to treat</i> <i>Main statistical analysis</i>	
<i>Power calculation description</i>	Not reported
<b>Results</b>	
<i>Primary endpoint of study</i>	Nor reported
<i>Changes in BP</i> <i>SBP; DBP at week 96 (mmHg)</i>	No difference between groups, Nifedipine-CR, 127+/-5; 78,8+/-3,4 Temocapril, 130+/-4,5; 78,5+/-3,3; Candesartan 128+/-4,7; 74,3+/-3,9 Temocapril + candesartan, 126+/-4,9; 78,4+/-3,1 Candesartan +temocapril, 134+/-5,1; 77,5+/-2,3
<i>ACR at week 96</i> <i>Mean (range)</i>	Nifedipine-CR, 228 (27-487) Temocapril, 145 (20-289) Candesartan, 73,5 (15-350) Temocapril + candesartan, 60,3 (14-328) Candesartan +temocapril, 47,3 (15-342)
<i>Progression to overt albuminuria</i> <i>(ACR&gt;300)</i>	27,8 %, 17,7 %; 10 %, 8,6 %, 8,7 % respectively
<i>Improve to normoalbuminuria</i> <i>(ACR&lt;30)</i>	11,1 %, 14,7%, 27,5 %, 22,9 %, 24,3 % respectively
<b>Comments</b>	Study included 10 in a no administration group. Unclear as to what was predefined endpoints. Study also reports data at week 48.  Authors conclusion: In hypertensive patients with early diabetic nephropathy, ACEI and/or ARB is superior to a CCB in retarding nephropathy, while combination of recommended initial doses of an ACEI or ARB has effects similar to those of high-dose ARB monotherapy.

<b>Studie</b>	<b>Atmaca and Gedik, 2006</b>	
<b>Study quality rating</b>	Low	
<b>Study description</b>	<i>First Author</i>	Atmaca Aysegul
	<i>Year of publication</i>	2006
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Not reported
	<i>Country</i>	Turkey
	<i>Aim (as described in the article)</i>	Compare effects of lisinopril, losartan and their combination on microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus
	<i>Study design</i>	Randomized, prospective
	<i>Study period</i>	12 months

<b>Intervention</b>	<i>Antihypertensive medication</i>	Yes
	<i>Specify procedures</i>	
	<i>N total</i>	34 (but they report based on 26 patients; 4 were lost to follow-up, 2 had adverse events and 2 had newly diagnosed hypertension that necessitated change in treatment protocol)
	<i>N control</i>	Lisinopril 10 mg, n=9
	<i>N intervention</i>	Losartan 50 mg, n=9 Lisinopril 10 mg + losartan 50 mg, n=8
	<i>N lost to follow-up</i>	4
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	Lisinopril: 55,1+/-8,9 Losartan: 55,1+/-9,2 Lisinopril + losartan: 55,1+/-9,6
	<i>Sex (M/F)</i>	Lisinopril 4/5 Losartan 4/5 Lisinopril + losartan 3/5
	<i>Blood pressure at baseline Mean +/-sd SBP; DBP</i>	Lisinopril 120+/-7,5; 77,8+/-7,5 Losartan 120+/-9; 78,9+/-5,5 Lisinopril + losartan 120+/-8; 78,8+/-3,5
	<i>24h UAER mg/d at baseline Mean (range)</i>	Lisinopril 70,2+/-32,9 Losartan 70,1+/-16,2 Lisinopril + losartan 70,1+/-31,9
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
	<i>Concomittant medication</i>	Oral hypoycemic agents (10 patients), insulin (8 patients)
<b>Method</b>	<i>Criteria for inclusion</i>	Normotensive, UAER between 30-300 mg/d in at least 2 consecutive 24h urine specimens
	<i>Criteria for exclusion</i>	Type 1 DM, secondary diabetes, chronic hepatic failure, congesive heart failure, chronic renal failure, hypertension (history of taking antihypertensive pills or BP >130/85mmHg), chronic complications of diabetes, malignancy, urinary tract infection, smoking history, HbA1c >7%
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Not analyzes as ITT $\chi^2$ and analysis of variance
	<i>Power calculation description</i>	Not reported
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	Not reported
	<i>Change in 24h UAER</i>	Reduction was statistically significant in all groups at end of study, p=0,001, but no difference between groups was noted, p=0,587
	<i>Achieved normoalbuminuria (UAER &lt;30), no of patients</i>	Lisinopril 8 Losartan 7 Lisinopril + losartan 6
	<i>Change in BP</i>	Statistically significant changes in SBP and DBP were reported at end of study in all groups, but no statistically significant differences between groups (SBP, p=0,967;

---

DBP, p=0,759)

---

**Comments**

Authors conclusion: This preliminary short-term study shows that ACE inhibitors and ATII receptor blockers have similar efficacy on 24 -h UAER, and that combination therapy does not add further benefit. However, long-term studies with greater number of patients are needed to elucidate these results.

---