

# ARTICLES EN HYPERTENSION ARTÉRIELLE

## COUP DE CŒUR 2012

Bernard Larochelle, MD, MSc, FRCPC  
CHUL, CHU de Québec, Université Laval

# Divulgation d'intérêts

---

- Subvention: Boehringer Ingelheim
- Études cliniques: Novartis

# Les Tapageurs

- ALTITUDE
- PHARMACOTHERAPY FOR MILD HYPERTENSION

# Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes

ALTITUDE Investigators

Parving HH et al. N Engl J Med. 2012;367:2204-13

- Objectif: Déterminer si l'addition de l'inhibiteur direct de la rénine aliskiren diminue les événements cardiovasculaires et rénaux chez des pts avec Db2, MCAS et/ou maladie rénale chronique.
- Essai randomisé en double insu
- N=8561 pts (aliskiren + BRA ou IECA vs placebo + BRA ou IECA)
- Événement primaire composite: mortalité CV, mort subite réanimée, IM, ACV, hospit, IC, IRC terminale avec ou sans remplacement, mortalité rénale, doublement de la créatinine.
- Secondaires: composite cardiaques et composite rénales.
- Puissance: 90% pour détecter une réduction de risque de 15% avec un taux de 8% d'événement annuel
- Patient type: homme 64 ans TA 137/74 Hb1AC 7.8%

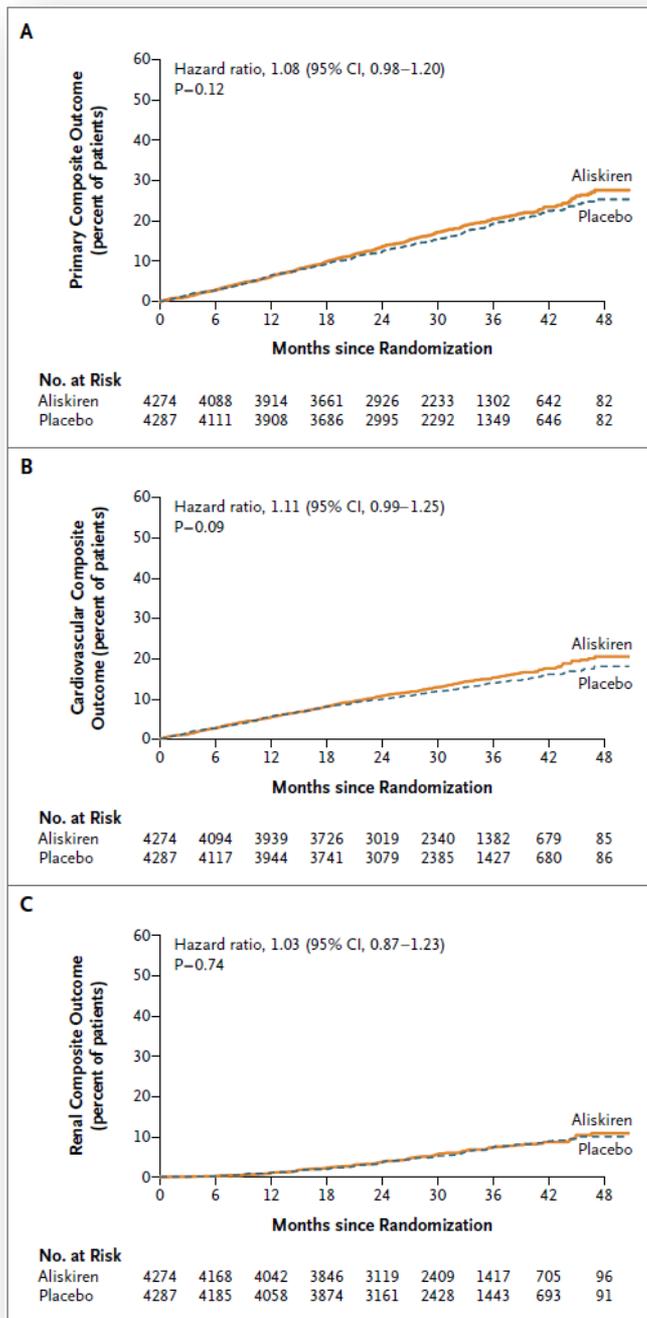
**Table 2. Prespecified Primary and Secondary Composite Outcomes and Deaths.\***

<b>Outcome</b>	<b>Aliskiren (N= 4274)</b>	<b>Placebo (N= 4287)</b>	<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>P Value†</b>
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary composite outcome	783 (18.3)	732 (17.1)	1.08 (0.98–1.20)	0.12
Death from cardiovascular causes	246 (5.8)	215 (5.0)	1.16 (0.96–1.39)	0.12
Cardiac arrest with resuscitation	19 (0.4)	8 (0.2)	2.40 (1.05–5.48)	0.04
Myocardial infarction (fatal or nonfatal)	147 (3.4)	142 (3.3)	1.04 (0.83–1.31)	0.72
Stroke (fatal or nonfatal)	147 (3.4)	122 (2.8)	1.22 (0.96–1.55)	0.11
Unplanned hospitalization for heart failure	205 (4.8)	219 (5.1)	0.95 (0.78–1.14)	0.56
ESRD, death attributable to kidney failure, or loss of kidney function‡	121 (2.8)	113 (2.6)	1.08 (0.84–1.40)	0.56
Doubling of baseline serum creatinine	210 (4.9)	217 (5.1)	0.97 (0.80–1.17)	0.75
Cardiovascular composite outcome	590 (13.8)	539 (12.6)	1.11 (0.99–1.25)	0.09
Renal composite outcome	257 (6.0)	251 (5.9)	1.03 (0.87–1.23)	0.74
Death from any cause	376 (8.8)	358 (8.4)	1.06 (0.92–1.23)	0.42

\* A patient may have had multiple cardiovascular and renal events of different types. All composite outcomes reflect only the first occurrence of any of the components.

† P values have not been adjusted for multiple comparisons.

‡ Loss of kidney function was defined by the need for renal-replacement therapy with no dialysis or transplantation available or initiated. ESRD denotes end-stage renal disease.



**Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Primary Composite Outcome, Secondary Cardiovascular Composite Outcome, and Secondary Renal Composite Outcome.**

The primary composite outcome was the time to cardiovascular death or the first occurrence of cardiac arrest with resuscitation, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, unplanned hospitalization for heart failure, end-stage renal disease or death from renal causes, or a doubling of the baseline serum creatinine concentration that was sustained for at least a month (Panel A). The secondary cardiovascular outcome was a composite of all five cardiovascular elements in the primary composite end point (Panel B). Similarly, the secondary renal outcome was a composite of the renal elements in the primary composite end point (Panel C).

## Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes.

ALTITUDE Investigators

Parving HH et al. N Engl J Med. 2012;367:2204-13

- Étude cessée après la 2<sup>e</sup> analyse intérimaire sur la probabilité d'un excès d'événements défavorables dans le groupe aliskiren
  - ACV : HR 1.34; 95% 1.01-1.77 (arrêt DSMB); non significatif lorsque tous les événements ont été identifiés
  - Différence TA groupe aliskiren: -1.9mmHg/-1.0 mmHg et réduction de la protéinurie (significatif)
  - Effets secondaires: hyperkaliémie, diarrhée, hypotension
- L'amélioration de marqueurs intermédiaires (TA + protéinurie) ne s'est pas traduit par l'effet clinique attendu sur la mortalité et la morbidité
- Contrecoup: arrêt de l'étude Apollo

## Pharmacotherapy for mild hypertension

Diao D et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug

- Objectif: Évaluer l'effet du traitement de l'HTA chez des patients avec HTA grade 1 (140-159 et/ou 90-99) en prévention primaire
- Méthode : revue systématique CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, DARE (ad 05/2011) pour essai clinique randomisé avec durée >1 an
- Mesure: décès, ACV, IM, IC et arrêt RX sur effet 2°
- 4 études: 8912 pts (ANBP, MRC, SHEP, VA-NHLBI) avec suivi de 4 à 5 ans

# Pharmacotherapy for mild hypertension

Diao D et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug

Résultat: comparaison traitement versus aucun traitement

Outcome	No of studies	No of participants	No of events	Effect size RR (95% CI)
Mortalité	4	8912	77 vs 90	0.85 (0.63, 1.15)
Stroke	3	7080	10 vs 20	0.51 (0.24, 1.08)
CHD	3	7080	71 vs 64	1.12 (0.80, 1.57)
Total CV events	3	7080	81 vs 84	0.97 (0.72, 1.32)
Withdrawal due to AE	1	17 354 (?)	1183	4.80 (4.14, 5.57)

# Pharmacotherapy for mild hypertension

Diao D et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug

- Le traitement pharmacologique de HTA de grade 1 chez des patients en prévention primaire ne diminue pas la morbidité/mortalité CV dans des études randomisées contrôlées à 4-5 ans
  
- Point fort:
  - ▣ 3 études sur 4 : analyses basées sur les données individuelles de chaque patient
  
- Limites:
  - ▣ Peu d'événements
  - ▣ Suivi court
  - ▣ Biais (qualité méthodologique variable des études incluses)
  - ▣ Traitements pharmacologiques utilisés moins actuel

**Mesures non pharmacologiques ont toujours leur place (CHEP)**

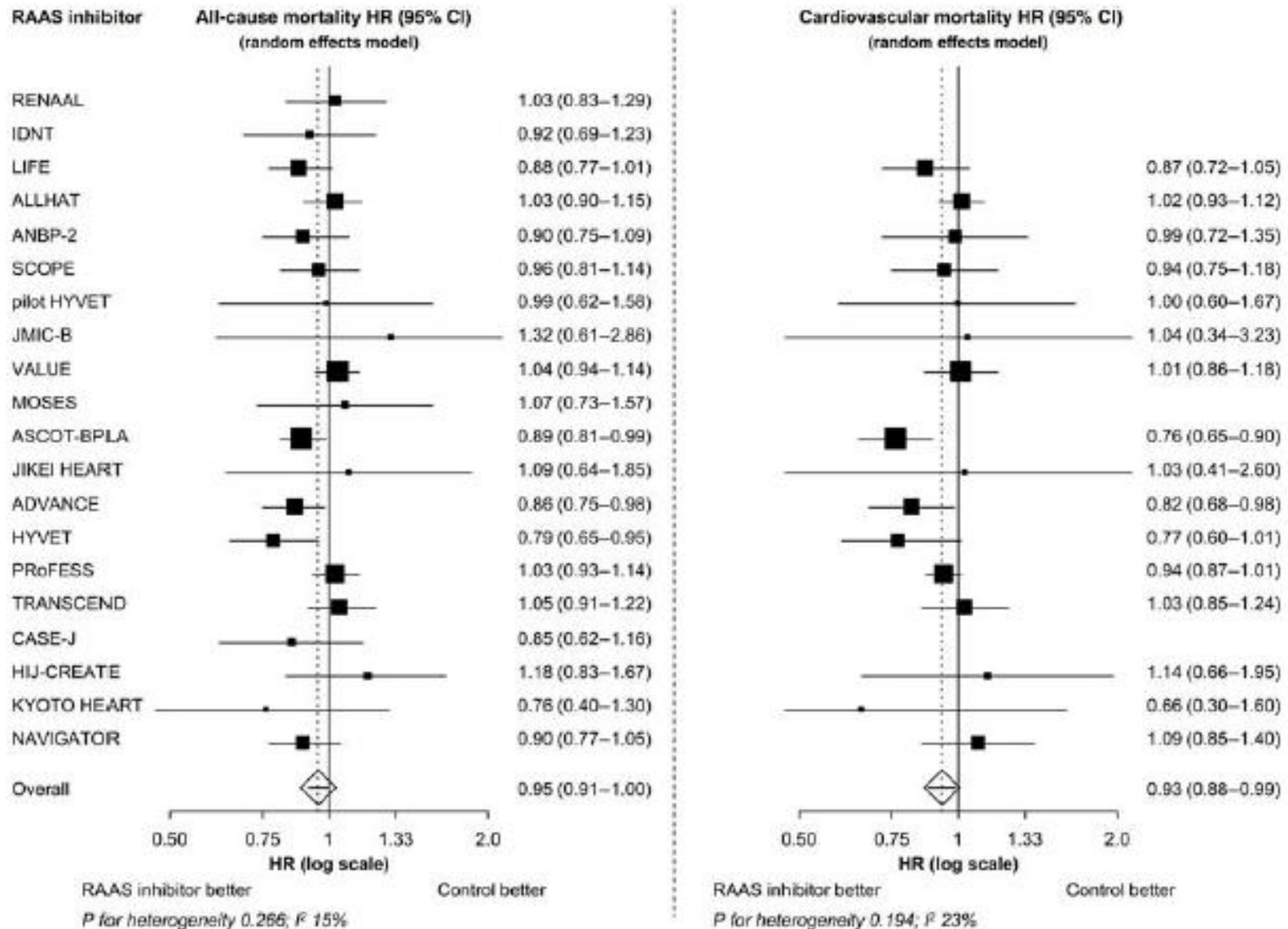
# Le réconfortant

Méta-analyse ACEI et réduction de la mortalité

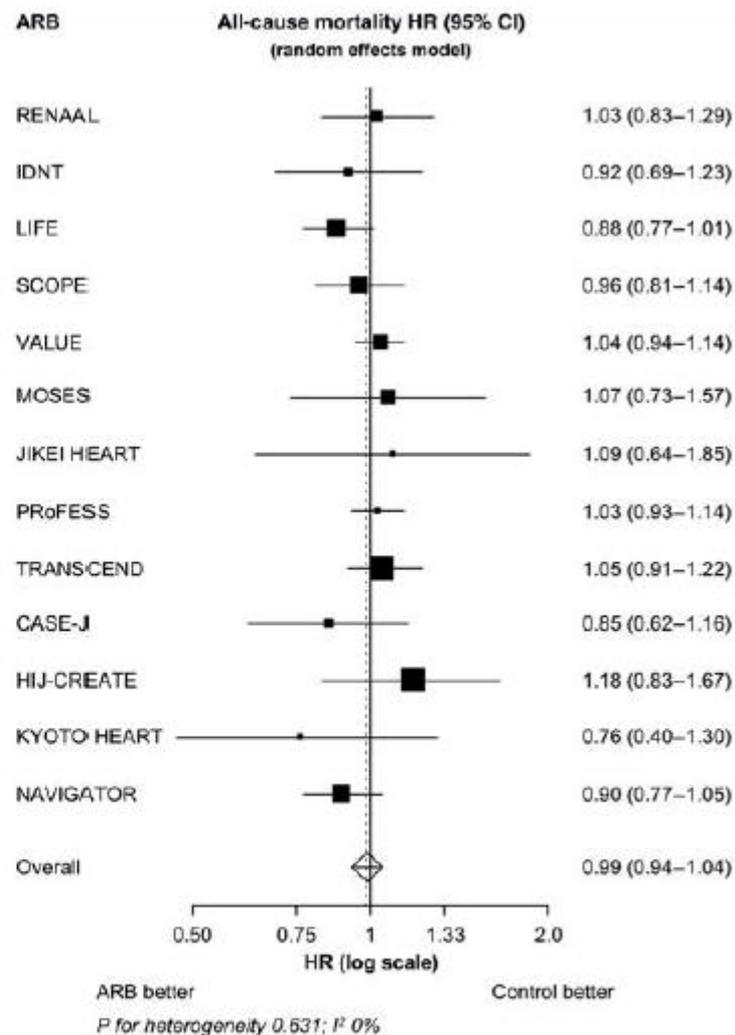
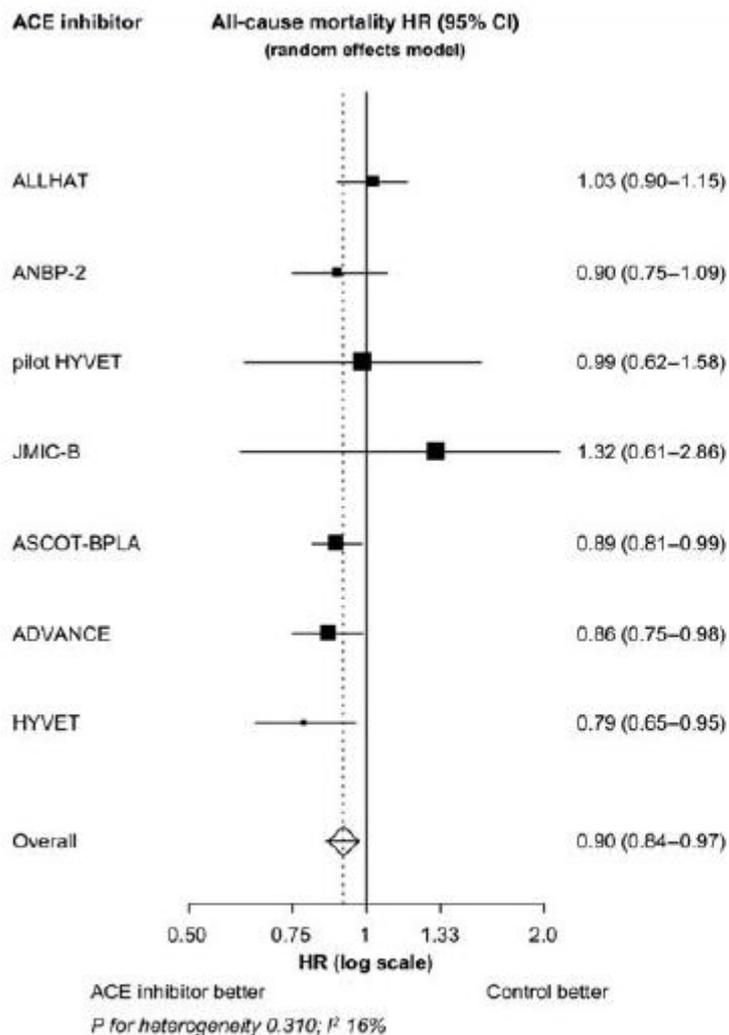
## Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients

van Vark LC et al. Eur Heart J. 2012;16:2088-97.

- **Objectif:** Déterminer l'effet du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone sur la mortalité de toute cause chez des patients hypertendus dans des études randomisées
- Recherche OVID MEDLINE, ISI web of science, liste de résumé de congrès cardio entre 2000 et 2011. Durée suivi > 1 an
- 20 études retenues( 7 IECA et 13 BRA), 158 998 patients (71 401 patients inhibiteur du SRAA et 87 597 contrôles).
- Patient type: homme (58%), 67 ans, TA S 153 mmHg, suivi 4.3 ans
- Méta-analyse



**Figure 2** All-cause and cardiovascular mortality treatment effect of renin–angiotensin–aldosterone system blockade in all included trials. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system. Overall *P* = 0.032 for all-cause mortality. Overall *P* = 0.018 for cardiovascular mortality.



**Figure 3** The all-cause mortality treatment effect of ACE inhibitor and ARB trials. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker. *P* = 0.004 for the treatment effect of ACE inhibitor on all-cause mortality. *P* = 0.683 for the treatment effect of ARB on all-cause mortality.

# Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients

van Vark LC et al. Eur Heart J. 2012;16:2088-97.

- Degré d'hétérogénéité faible et non significatif
- Réduction de mortalité de toute cause de 5% à 4 ans avec inhibition du SRAA chez des patients principalement hypertendus. Lorsque stratifié post hoc en fonction de la classe de médicament, tout la réduction semble venir des IECA avec un effet neutre des BRA
- Limite:
  - Les analyses montrent une association significative entre la différence moyenne de TA systolique à un an entre le groupe contrôle et le groupe inhibiteur du SRAA
  - Effet de classe versus meilleur contrôle de TA?

# Les avant-gardistes

Symplicity HTN-2 à 1 an

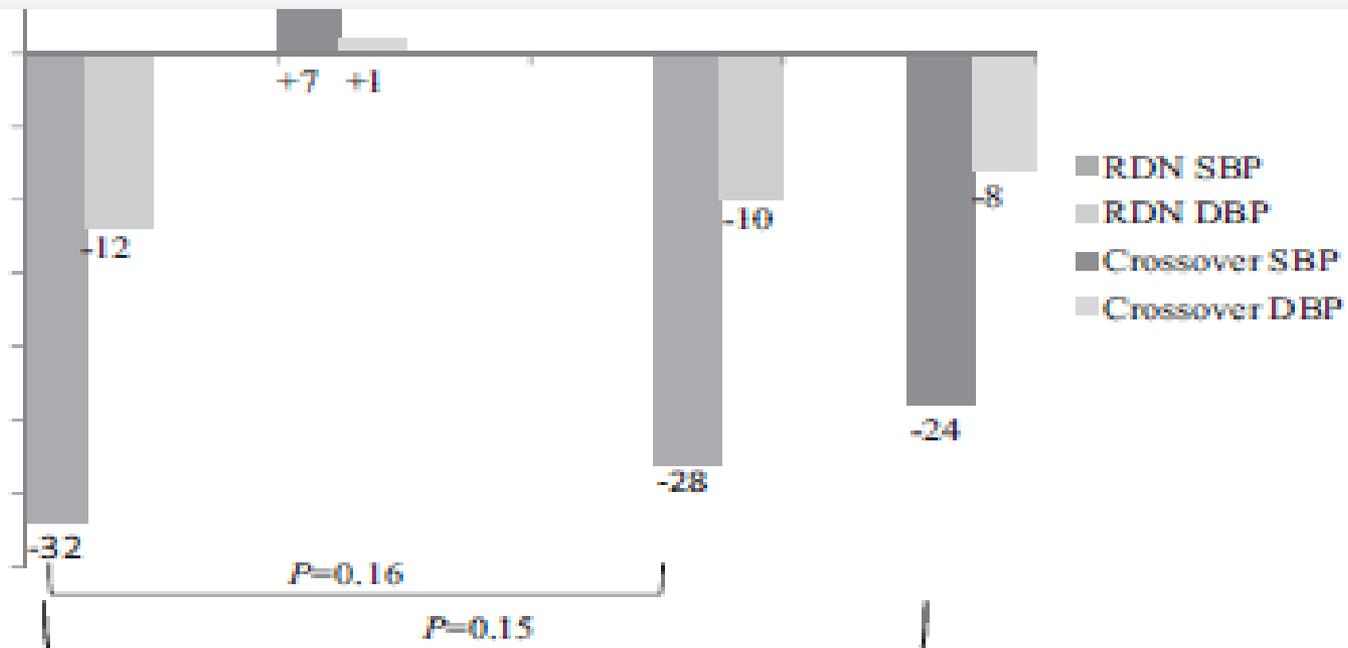
BAROSTIM neo trial

ARNI en insuffisance cardiaque  
(angiotensin receptor neprisylin inhibitor)

# Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension : One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial

the Symplicity HTN-2 Investigators Murray D. Esler, *Circulation*. 2012;126:2976-2982

- Objectif : Suivi à un an des patients de Simplicity-HTN 2
- Méthode : RCT dénervation rénale + RX versus RX seul
- Mesure TA systolique à 6 mois
- À 6 mois: modification médication anti-HTA permise et intervention offerte au groupe Rx seul
- Patient type Rx seul: TA 182.8/99.1; F (60%) 58.1 ans,  $\geq 3$  RX



**Figure 2.** Change in office-based blood pressure. Both the initial renal denervation (RDN) group and the crossover group denervated at 6 months after randomization experienced significant

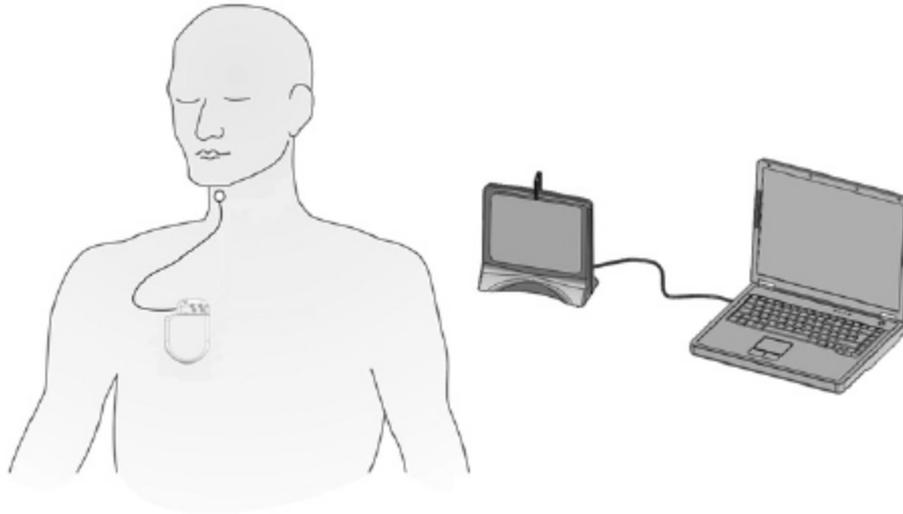
**Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension :  
One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial**  
the Symplicity HTN-2 Investigators Murray D. Esler, *Circulation*. 2012;126:2976-2982

- Diminution soutenue de la tension artérielle à 1 an
- Résultats comparables de baisse de TA dans le groupe traité après 6 mois
- Fonction rénale stable à 6 et 12 mois
- Complications mineures
  
- Limite: pas de monitoring 24h, étude ouverte
  
- Réponse à venir: Simplicity HTN 3 (2013)

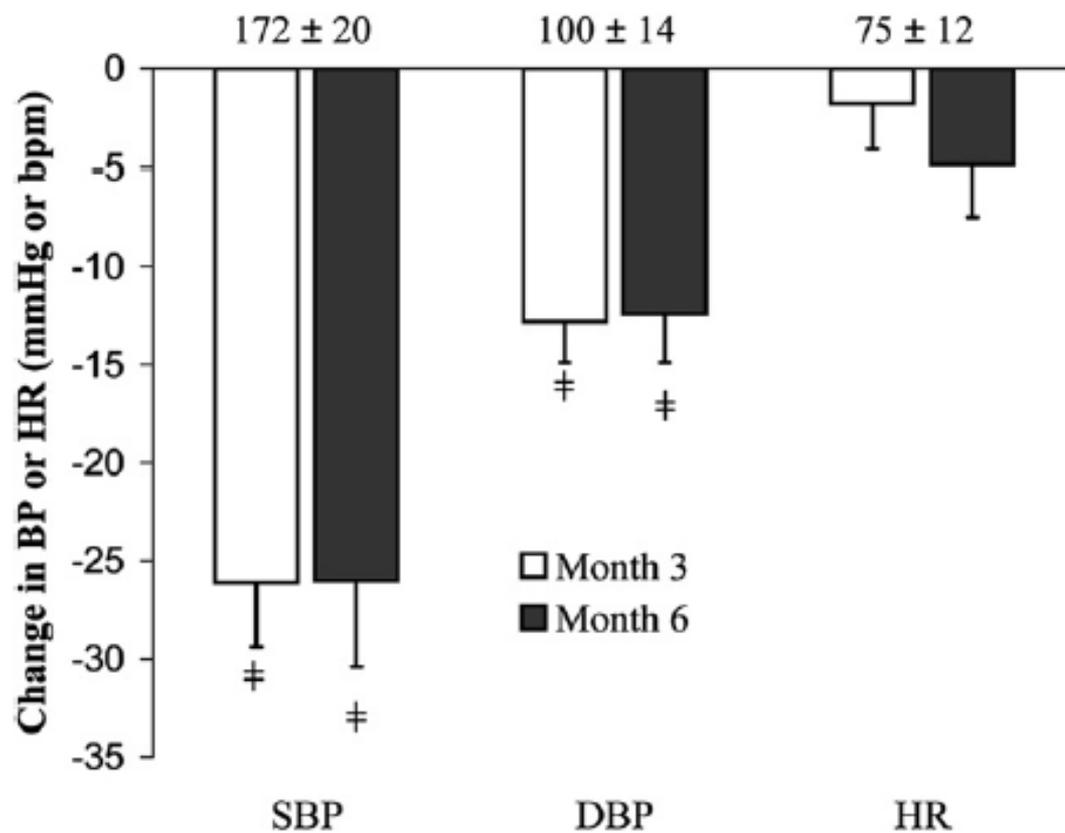
## Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial.

Hoppe UC et al. J AM SOC Hypertens.2012;6:270-76.

- Objectif: Mesurer la sécurité et le profil d'efficacité d'une stimulation électrique répétée des barorécepteurs carotidiens chez des patients hypertendus réfractaires (système Barostim neo)
- Étude ouverte sans groupe contrôle. N=30
- Éligibilité = TA S >140 avec  $\geq 3$  anti-HTA
- Implantation d'une électrode à un des deux sinus carotidiens
- Patient type: TA 172/100 avec 6.1 RX



**Figure 1.** Illustration of the system used to deliver baroreflex activation therapy. System consists of a unilateral electrode and lead and an implantable pulse generator. Programming is performed via radiofrequency telemetry by an external laptop-based programming system.



**Figure 2.** Changes in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and heart rate (HR) relative to screening averages (average  $\pm$  standard deviation above columns) at month 3 and month 6. Column height and bars represent average and standard error. ‡ $P < .001$ .

**Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial.**

Hoppe Uc et al. J AM SOC Hypertens.2012;6:270-76.

- Réduction à 6 mois de TA S de  $26.0 \pm 4.4$  mmHg. Réduction FC  $5.0 \pm 2.6$
- 3 complications mineures péri-opératoire et 1 complication mineure à long terme
- Efficacité préservé du barostimulateur chez pts ayant eu dénervation rénale préalable (n=6)
  
- RCT en préparation

## The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial

Solomon SD et al. Lancet. 2012;380:1387-95.

- Objectif: évaluer l'efficacité et la sécurité de l'inhibition de la neprilysine (neutral endopeptidase) et du récepteur de l'angiotensine II chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée
- Méthode: essai clinique randomisé en double insu avec 301 patients. LCZ696 200 mg bid versus valsartan 160 mg bid sur 12 semaines
- Événement primaire: réduction NT-proBNP à 12 semaines  
Événements secondaires: clinique (classe NYHA) et échocardiographique
- Patient type: femme (57%) 70 ans avec TA 136/80

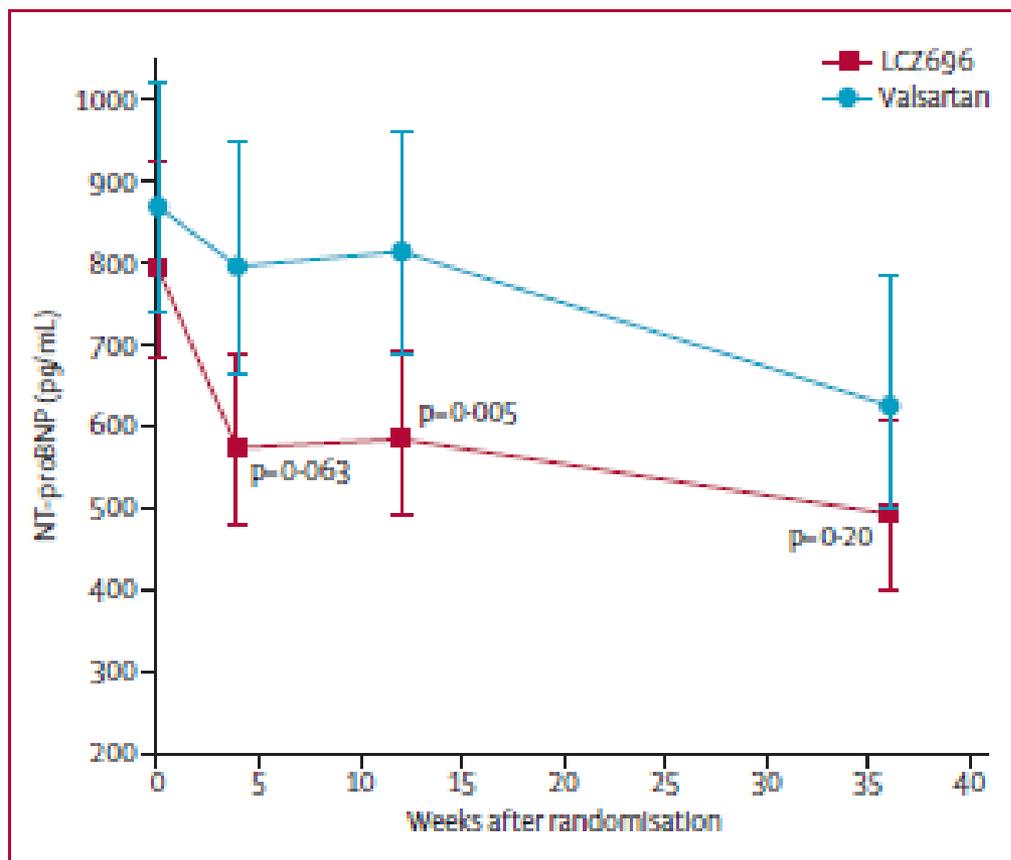


Figure 2: NT-proBNP at 4, 12, and 36 weeks in the LCZ696 and valsartan groups

## The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial

Solomon SD et al. Lancet. 2012;380:1387-95.

- Diminution des NT-proBNP dans tous les sous-groupes pré-spécifiés
- LCZ696 baisse TA -9.3/-4.9 versus valsartan -2.9/-2.1
- À 36 sem, diminution de taille et volume oreillette G et amélioration de la classe NYHA (LCZ 696)
- Angioedème chez 1 pt LCZ696
- Première données hémodynamiques chez pt en insuffisance cardiaque avec cette nouvelle classe d'antihypertenseur (marqueurs intermédiaires)  
À confirmer sur les événements cliniques

# Les classiques revisités

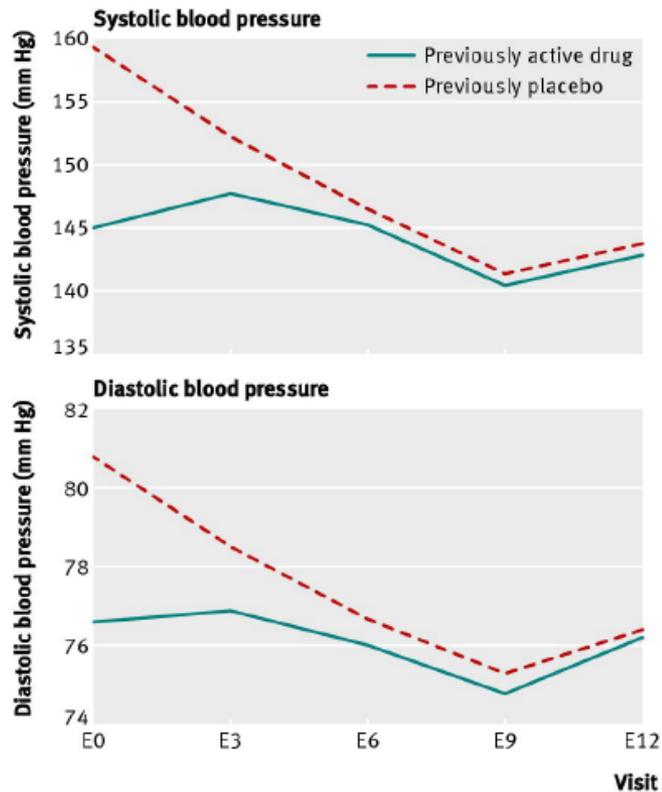
**HYVET, suivi à 1 an**

**ACCOMPLISH, sous-étude IMC**

## Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial

Beckett N et al. BMJ. 2012 ;4:344

- Objectif: vérifier si des patients hypertendus  $\geq 80$  ans obtiennent rapidement des bénéfices cliniques lorsque traité
- Méthode: prolongation ouverte sur 1 an de l'étude HYVET (étude randomisée contrôlée en double insu de patients âgés avec HTA  $S > 160$  traités en séquence par indapamide puis perindopril pour TA  $< 150/80$  mmHg)
- Mêmes événements soit ACV, mortalité, mortalité CV, mortalité ACV, événements CV
- 91% des pts admissibles ont participé (n=1712)
- Patient type: femme (60%), 84 ans



**Fig 2** Mean sitting blood pressure by group (previously treated with placebo and previously on active treatment) of participants in extension for systolic blood pressure (top panel) and diastolic blood pressure (bottom panel). E0=visit at start of extension; E3, E6, E12=visits 3, 6, and 12 months after entry into extension

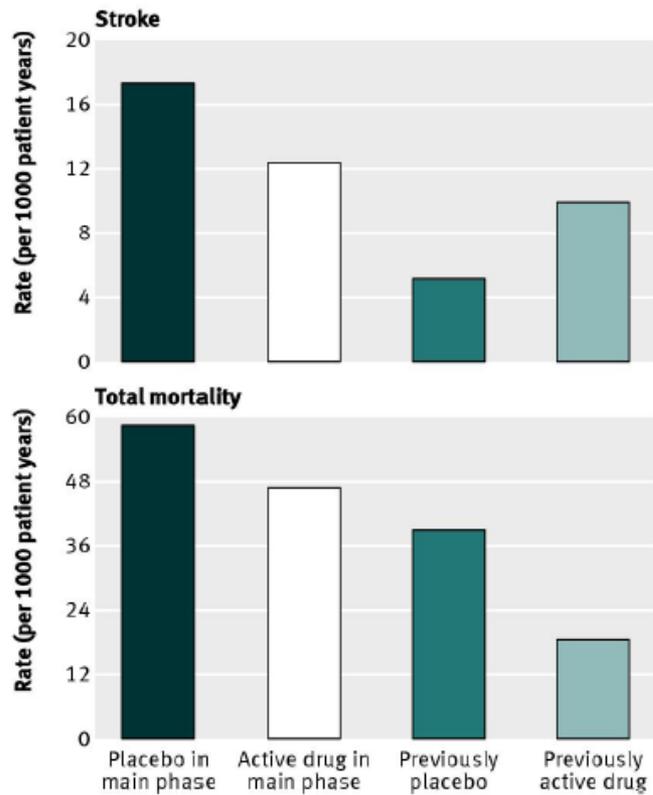


Fig 3 Rates per 1000 patient years in main trial and extension for stroke (top panel) and total mortality (bottom panel)

## Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial

Beckett N et al. BMJ. 2012 ;4:344

- Différence TA non significative à la fin de la prolongation
- À un an, 31 patients (1.8%) reçoivent d'autres RX anti-HTA en plus de ceux de l'étude
- Des bénéfices rapides sont obtenus pour la diminution des ACV et des hospitalisations pour IC. Une différence significative demeure pour la mortalité avec le 1<sup>er</sup> groupe

## Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial

Weber MA et al. Lancet. 2012 Dec 5. S0140-6736(12)61343-9.

- Objectif: Sous étude sur le taux d'événements CV en fonction du traitement antihypertenseur et de l'IMC du patient.
- Méthode: Étude randomisée contrôlée benazepril-HCTZ versus benazepril-amlodipine. 11 506 patients HTA + haut risque CV.
- Arrêt prématuré de l'étude; groupe benazepril-amlodipine supérieur
- Étude pré-spécifiée: sous-groupe selon IMC
  - ▣ normal IMC<25 , surpoids IMC 25-30 et obèse IMC>30
- Événements primaires: (décès CV ou IM ou ACV)
- TA diastolique significativement différente entre certains sous-groupes

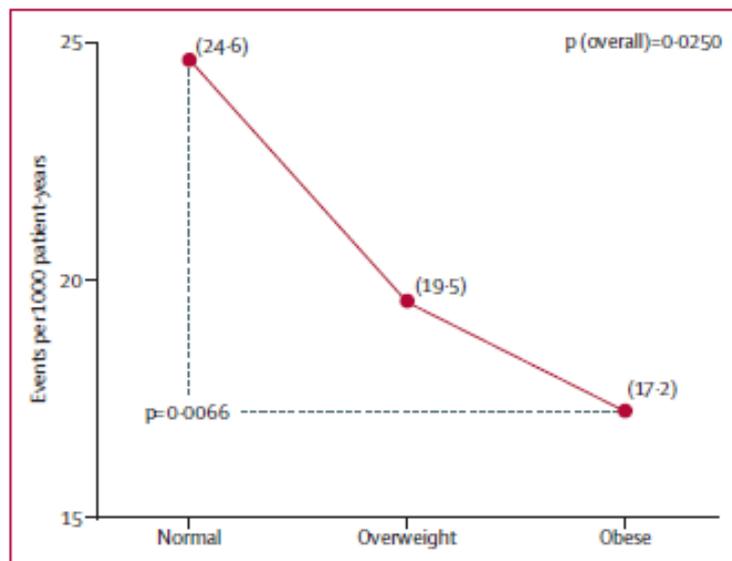


Figure 2: Event rates for primary endpoint according to BMI category, for all patients

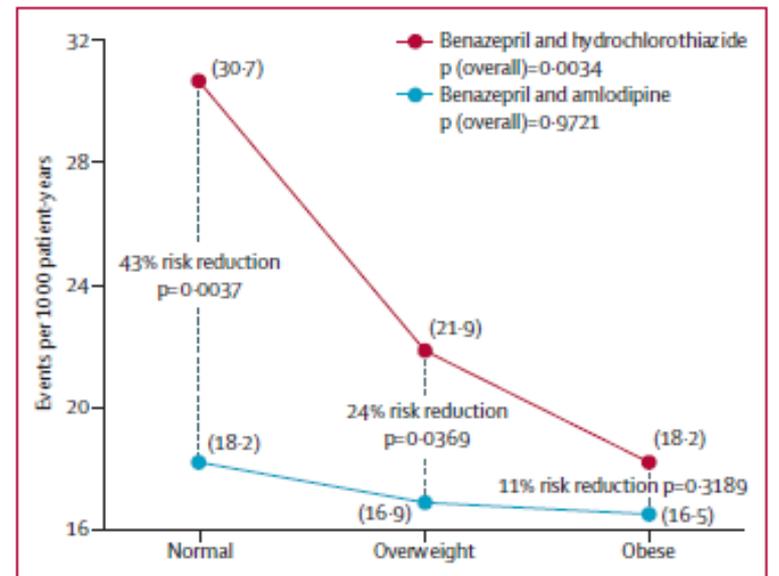


Figure 6: Comparison of primary endpoint event rates between treatment arms, according to BMI category

## Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial

Weber MA et al. Lancet. 2012 Dec 5. S0140-6736(12)61343-9.

- Suggère que ACV, IM et décès CV arrive plus souvent chez les patients hypertendus de poids normaux qu'obèses
- Il y a eu plus d'événements CV chez les patients non obèses avec un traitement basé sur des diurétiques alors que les taux d'événements CV étaient les mêmes peu importe l'IMC dans le traitement non diurétique
- Mécanismes différents expliquant l'hypertension artérielle entre les patients obèses et les patients de poids normaux?
- Limite de l'étude: Étude de sous-groupe; patients non stratifiés en fonction de l'IMC lors de la randomisation initiale. Meilleure catégorisation avec mesure taille-hanche? TA diastolique significativement plus basse dans les sous-groupes benazepril-amlodipine

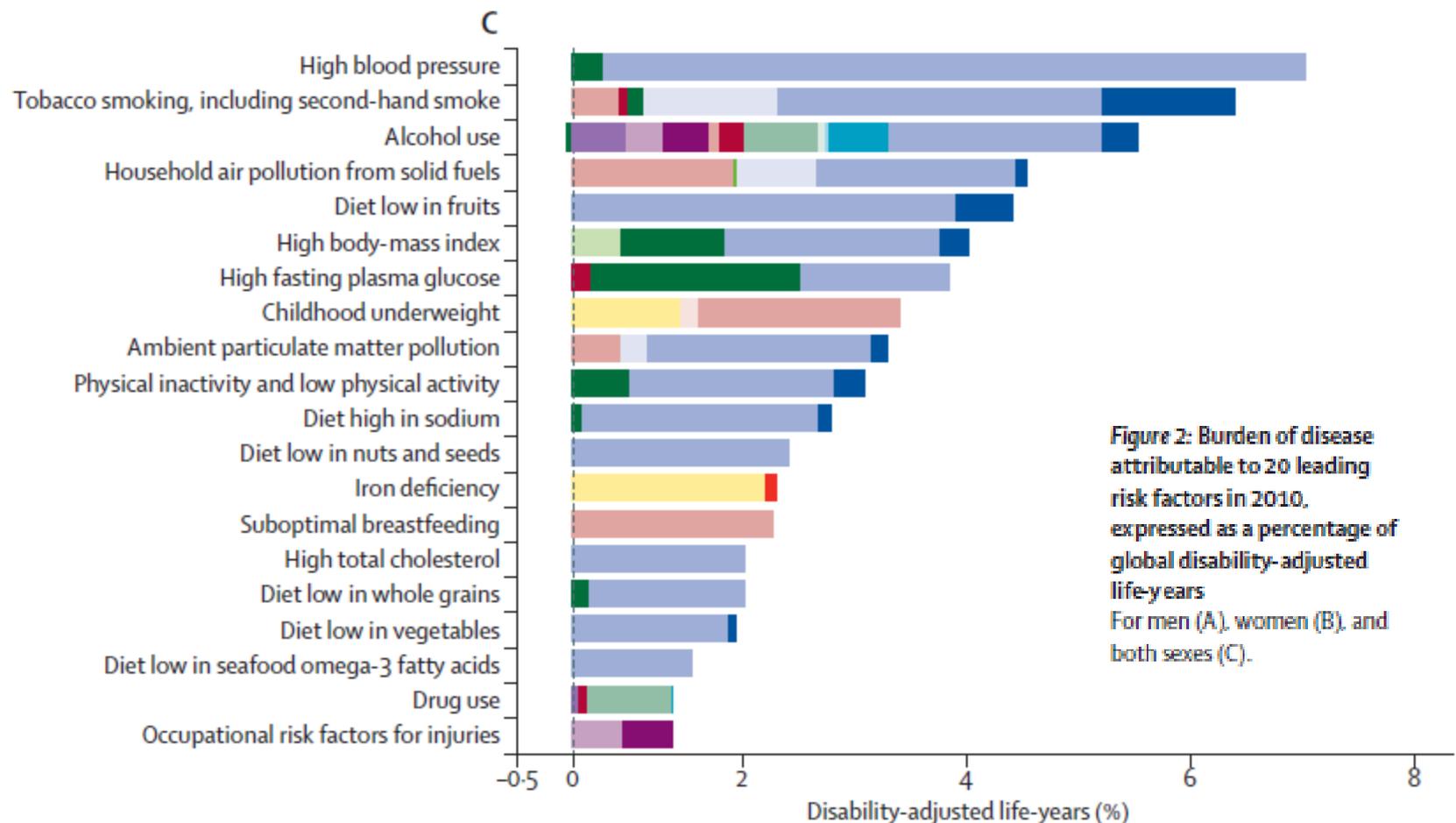
# Le fort en math

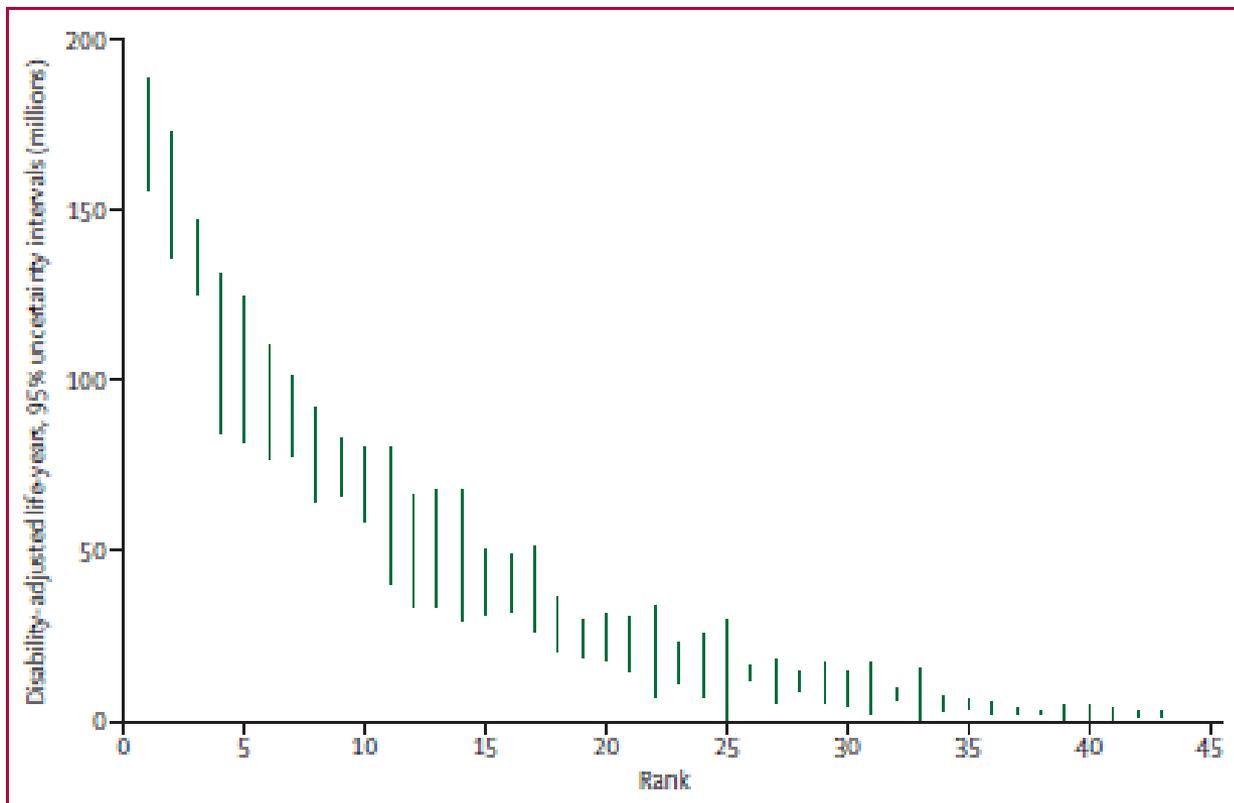
Global Burden of Disease Study 2010

# A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010

Lim SS et al, *Lancet* 2012;380:2224–60

- Objectif: Quantifier les années de vies perdues par décès ou par la maladie pour différents facteurs de risque dans 21 régions du monde en 1990 et 2010
- Méthode: calcul des années de vie perdue par décès ou secondaire à la maladie pour des facteurs de risque spécifiques (67) par groupes d'âge et selon le sexe dans 187 pays en 2010
- Revue systématique des données de recensements, enquêtes épidémiologiques OMS, sondages etc.
- Calcul du fardeau attribuable à l'exposition à chaque facteur de risque en le comparant à une exposition à un risque théorique minimum (ex pour HTA TA =110-115 mmHg)
- Facteur de risque regroupés en 10 catégories
  - (accès eau potable et sanitaire, pollution de l'air, autres risques environnementaux, malnutrition infantile et maternelle, tabagisme, alcool et drogue, facteur de risque physiologique, facteur de risque nutritionnel et sédentarité, exposition professionnelle, violence et abus sexuel)





**Figure 4: 95% uncertainty intervals for risk factors ranked by global attributable disability-adjusted life-years, 2010**

An interactive version of this figure is available online at <http://healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/regional>

# A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010

Lim SS et al, *Lancet* 2012;380:2224–60

- Changement important entre 1990 et 2010 des facteurs de risques qui contribuent le plus au fardeau des décès et de la maladie
- 1990:
  - 1- malnutrition infantile
  - 2- pollution air ambiant par des combustibles fossiles
  - 3- tabagisme
- 2010
  - 1-Hypertension artérielle
  - 2-Tabagisme
  - 3-Consommation d'alcool
- Force: l'analyse la plus détaillée d'un ensemble de facteur de risques, comparaison entre 1990 et 2010, méthodes statistiques puissantes utilisées
- Limite: données limitées pour certains facteurs de risque, présence de facteurs confondants. Pour plusieurs maladies, les facteurs de risques sont non connus ou non quantifiables et donc non inclus dans l'analyse

# Coup de cœur 2012

- ALTITUDE (aliskiren) (NEJM 2012;367:2204-13)
- Pharmacothérapie et HTA "légère " (Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug )
- IECA et mortalité (Eur Heart J. 2012;33:2088-97)
- Simplicity-HTN 2; suivi à 1 an (Circulation. 2012;2976-82)
- Barostimulation (JASH. 2012;6:270-6)
- Angiotensin receptor neprilysin inhibitor (Lancet 2012;380:1387-95)
- ACCOMPLISH et IMC (Lancet. 2012;6736:61343-9)
- HYVET; suivi à 1 an (BMJ. 2012;344:7541)
- Global Burden of Disease Study 2010 (Lancet. 2012;380:2224-60)