

Les enseignements des essais cliniques de Morbi-Mortalité dans l'HTA

**Faiez Zannad
Nancy**

- 1.L'important est de combien on baisse la PA
- 2.Tous les anti-hypertenseurs ne sont pas égaux

- 1.Mécanismes «Barométriques»
- 2.Mécanismes «Non-Barométriques»

Veterans Administration study

Les années 60

■ Veterans Administration study : deux études

Veterans Administration Cooperative Study
Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension.
Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg.
JAMA 1967; 202: 1028-1034.

Veterans Administration Cooperative Study
Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II:
Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg.
JAMA 1970; 213: 1143-1155.

Traitements antihypertenseur*

HCTZ, réserpine, dihydralazine
en double aveugle vs placebo

HTA sévère
PAD 115 - 129 mmHg
traitée pendant 1,5 ans

HTA moins sévère
PAD 90 - 114 mmHg
traitée pendant 3,8 ans

Morbi-Mortalité CV

*Chez des patients hospitalisés

■ Résultats sur la morbi-mortalité

Dans l'HTA sévère
PAD 115 - 129 mmHg
traitée pendant 1,5 ans

The VA Cooperative Study, 1970 :
morbi-mortalité

| | Placebo n=70 | Rx actif* n=73 |
|------------------------------|-----------------|-------------------|
| Hypertension évolutive | 12 | 0 |
| Accident Vasculaire Cérébral | 4 | 1 |
| Evénement coronaire | 2 | 0 |
| Insuffisance cardiaque | 2 | 0 |
| Atteinte rénale | 2 | 0 |
| Décès | 4 | 0 |

* $p<0,001$ traitement actif vs placebo

Résultats sur la morbi-mortalité

Dans l'HTA
légère à modérée
PAD 90 - 114 mmHg
traitée pendant 3,8 ans

The VA Cooperative Study, 1970 : morbi-mortalité

| | Placebo n=194 | Rx actif* n=186 |
|--|------------------|--------------------|
| Hypertension évolutive | 4 | 0 |
| Accident Vasculaire Cérébral | 20 | 5 |
| Evénements coronaires totaux | 13 | 11 |
| Evénements coronaires fatals | 11 | 6 |
| Insuffisance cardiaque congestive | 11 | 0 |
| Atteinte rénale | 3 | 0 |
| Décès | 19 | 8 |

* $p<0,001$ traitement actif vs placebo

HDFP

The Hypertension Detection and Follow-up Program

*Le bénéfice est lié à l'amplitude
de baisse de la PA*

■ HDFP : 2 approches soumises à une comparaison

Approche
« stepped care »



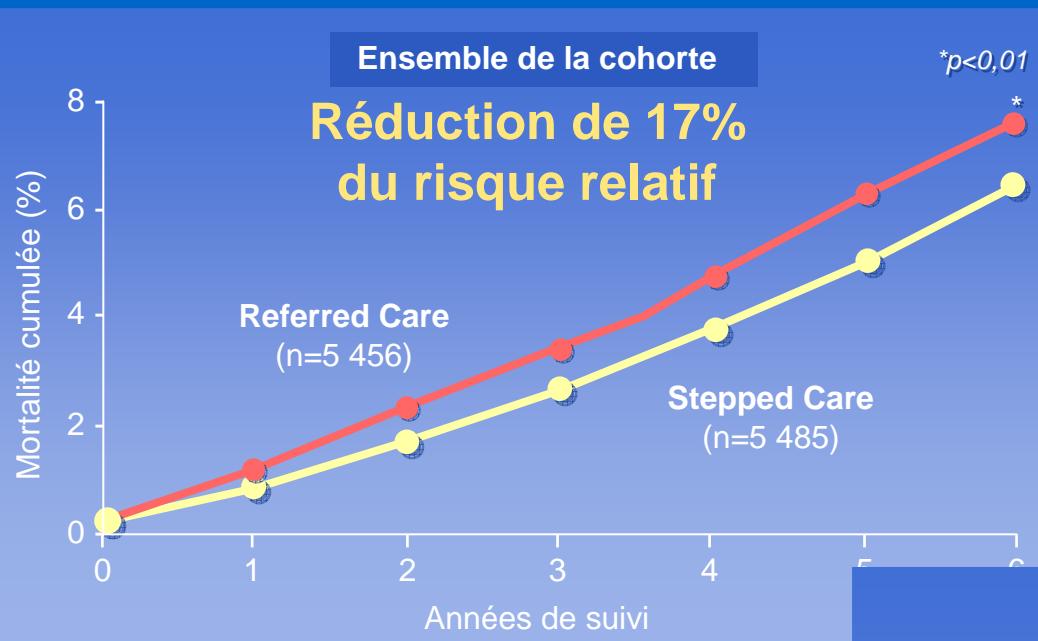
- Stratégie codifiée d'escalade thérapeutique (« pas à pas »)
- Appliquée méthodiquement
- En fonction d'objectifs stricts de réduction tensionnelle

Approche
« referred care »

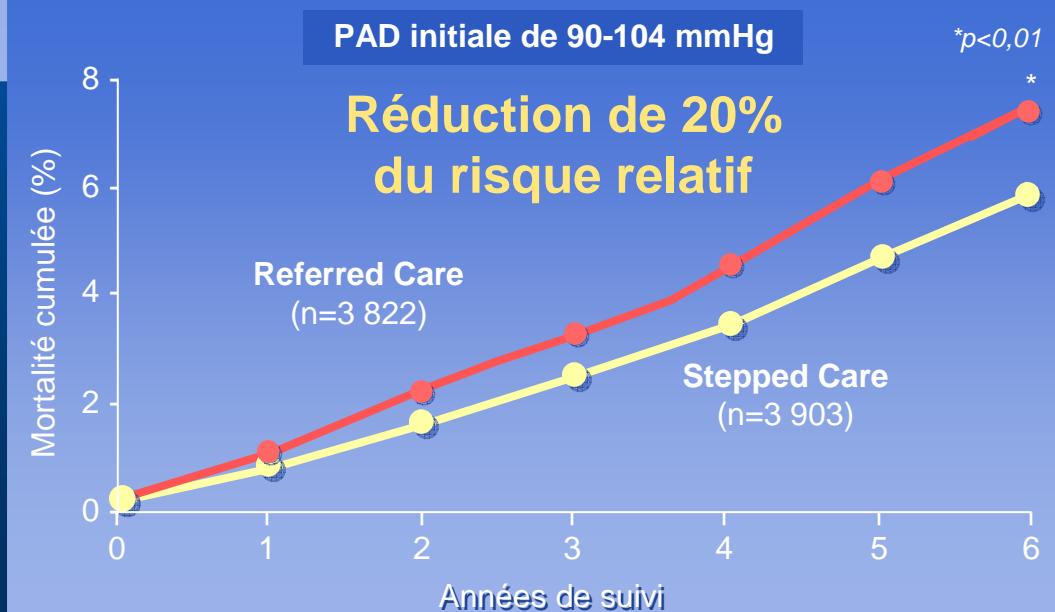


- Médicaments laissés à la libre appréciation du médecin traitant
- Objectifs tensionnels fixés librement par le médecin traitant

The Hypertension Detection and Follow-up Program



une stratégie systématique d'escalade thérapeutique, jusqu'à atteindre le plus strictement possible les objectifs fixés de baisse tensionnelle **réduit d'avantage la mortalité** que les pratiques de traitement ambulatoire sans objectifs tensionnels stricts



Les essais de fin de siècle Essais vs. Placebo

Les essais de fin de siècle. Essais vs. Placebo

■ Epidémiologie (Lancet 2002, Lewington et al.)

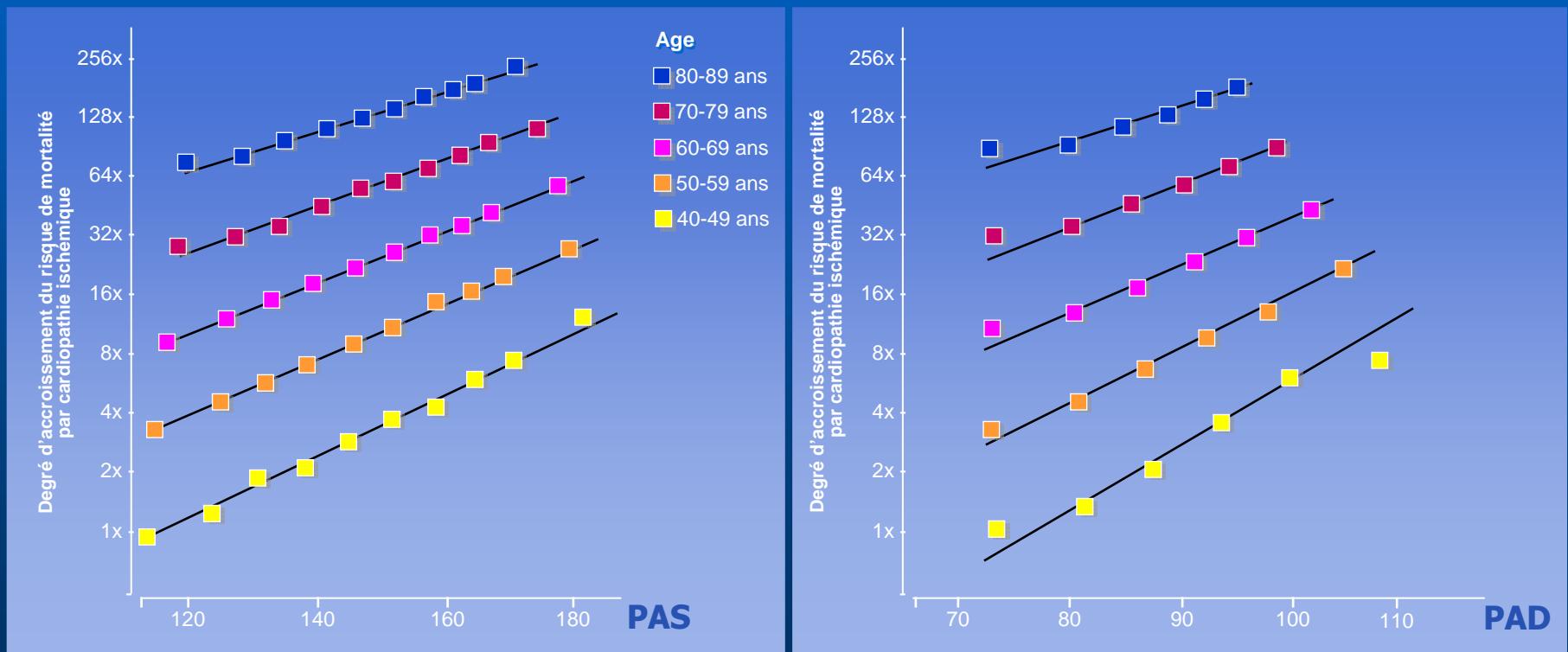
- 61 études prospectives*
- 1 million de patients
- 12,7 millions de patients-années

* Information disponible pour chacun des patients permettant une analyse détaillée de la relation entre PA et morbi-mortalité cardiovasculaire

Les essais de fin de siècle. Essais vs. Placebo

Epidémiologie

La mortalité cardiovasculaire ischémique double tous les 20 mmHg de PAS et tous les 10 mmHg de PAD

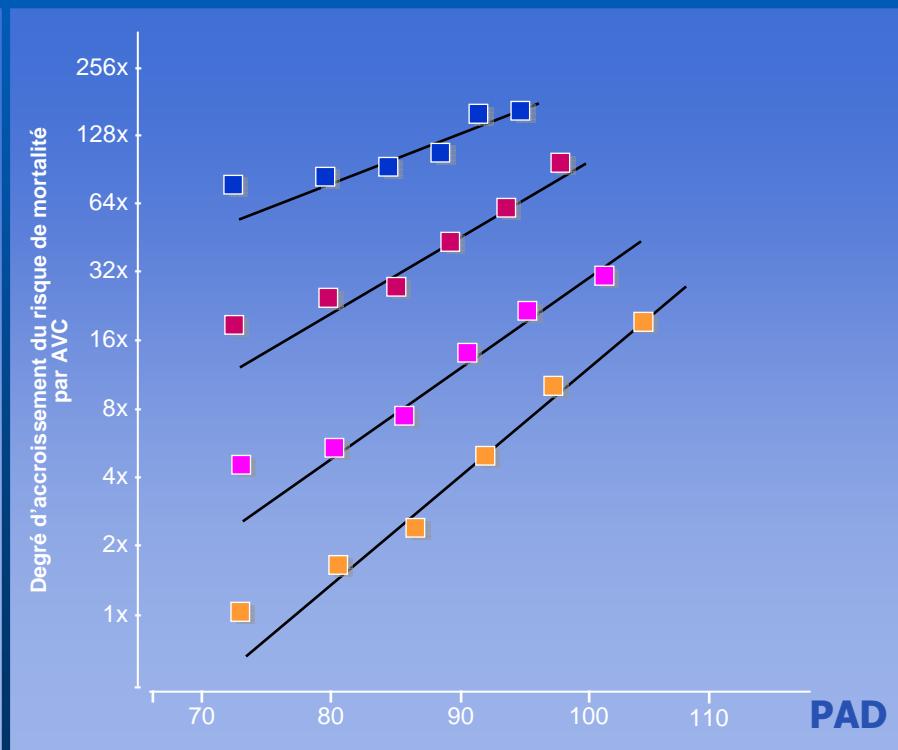
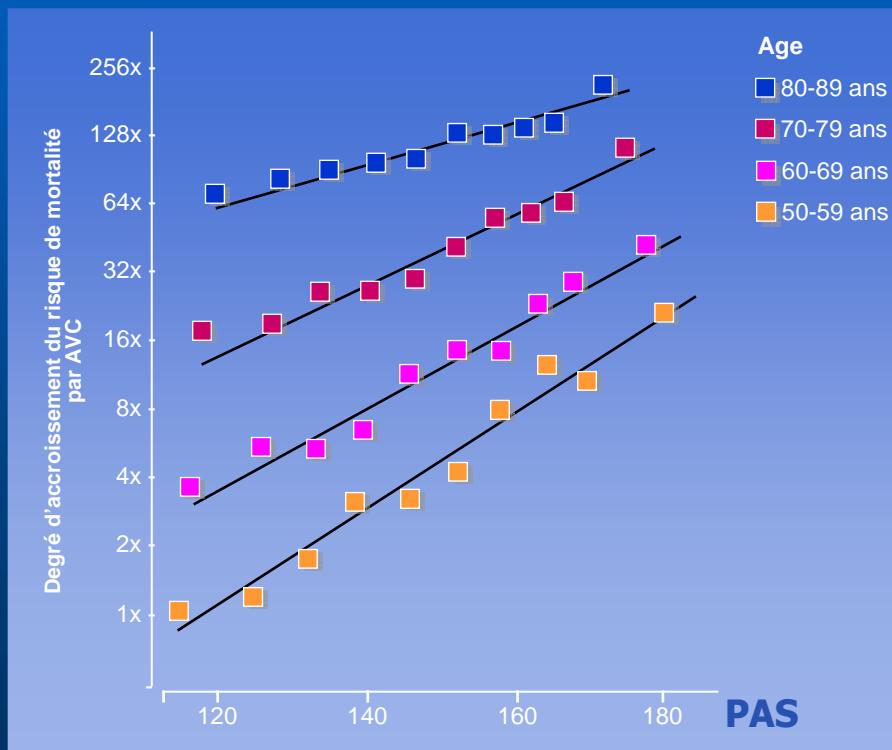


Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002 ; 360 : 1903-13. Erratum in : Lancet 2003 ; 360 : 1060.

Les essais de fin de siècle. Essais vs. Placebo

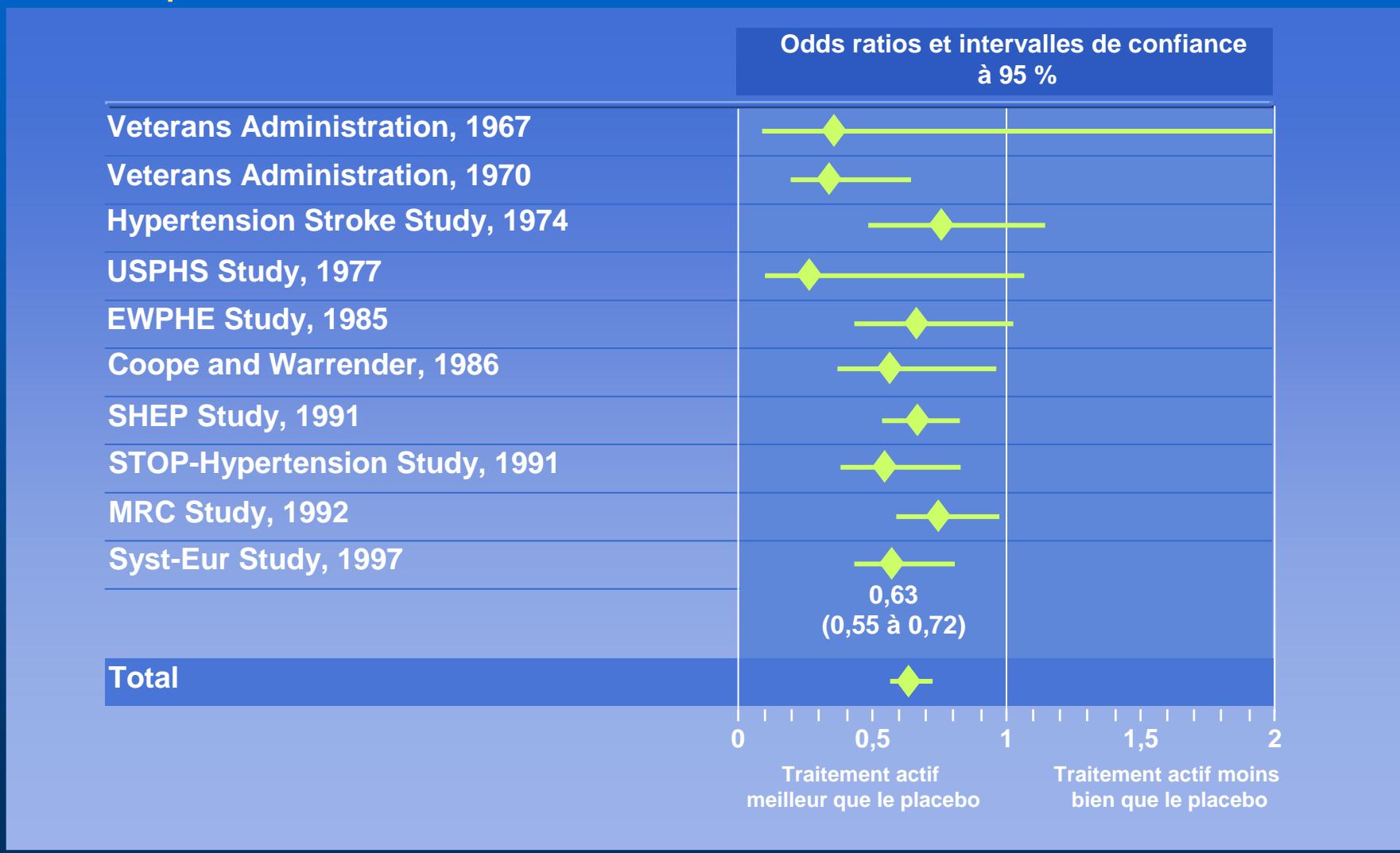
Epidémiologie

La mortalité par AVC fait plus que doubler tous les 20 mmHg de PAS et tous les 10 mmHg de PAD



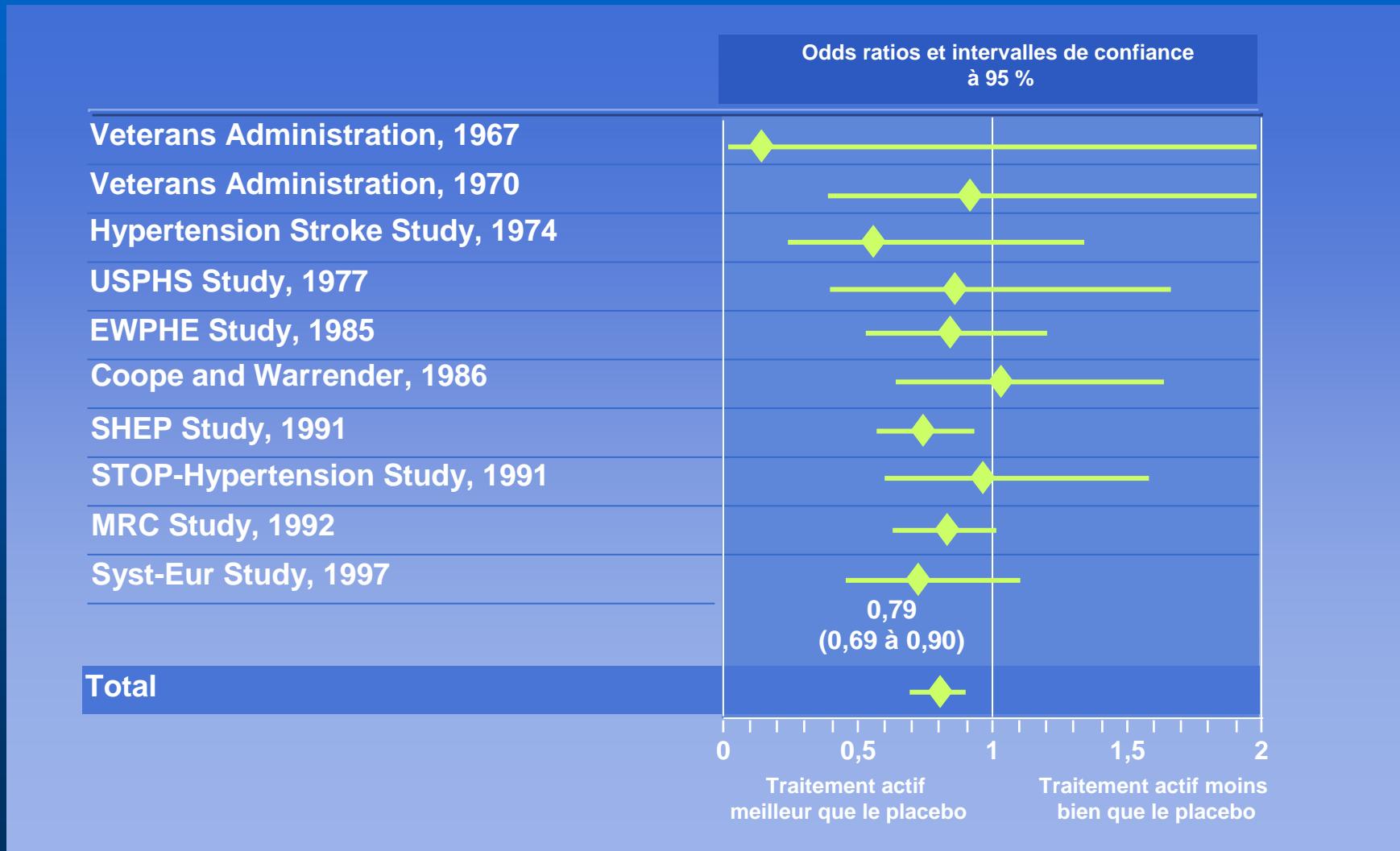
Les essais de fin de siècle. Essais vs. Placebo

Risque relatif d'Accidents Vasculaires Cérébraux



Les essais de fin de siècle. Essais vs. Placebo

Risque relatif événements coronaires



Les essais de fin de siècle. Essais vs. Placebo

- Les résultats montrent que :

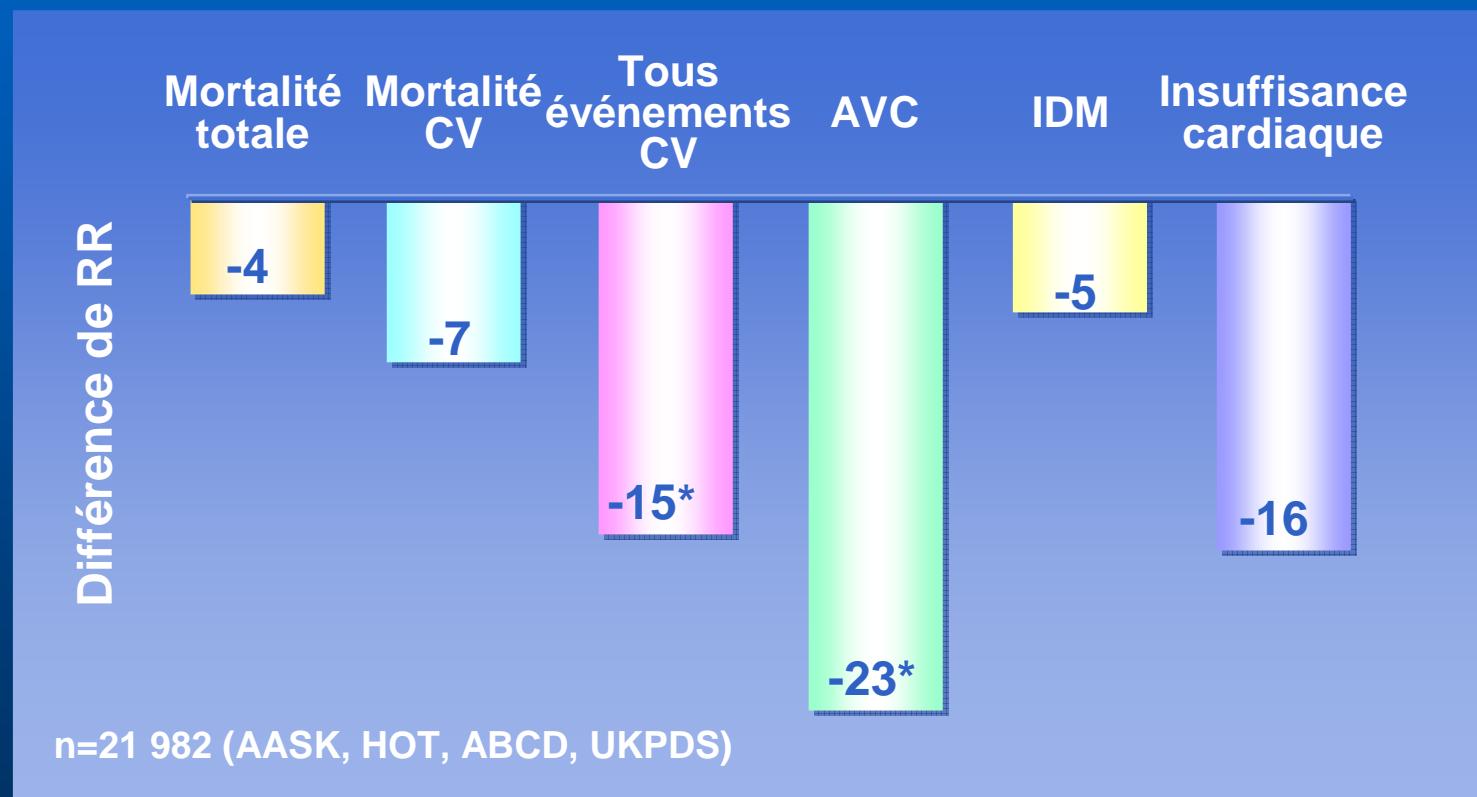
Chez les hypertendus d'âge moyen et les hypertendus âgés (SHEP, Syst-Eur, STOP, MRC)

**moyennant une réduction de PAS
de -12 à -13 mmHg**

le traitement antihypertenseur réduit le risque
d'Accidents Vasculaires Cérébraux de -37% et le
Accidents Coronaires de -21%

- Importance de la qualité du contrôle tensionnel

Entre un contrôle strict et un contrôle moins strict de la PA*



*Différence intergroupes de 4 mmHg de PAS et de 3 mmHg de PAD

■ La réduction du risque relatif dépend de la baisse de la PA

| RRR, % | ARAI vs témoins |
|------------------------|-----------------|
| Mortalité totale | -6 |
| Mortalité CV | -4 |
| Tous événements CV | -10* |
| AVC fatals ou non | -21* |
| IDM fatals ou non | -4 |
| Insuffisance cardiaque | -16* |

*Différence significative du risque relatif

Les essais de fin de siècle. Essais vs. Placebo

■ En bref :

Les résultats des essais thérapeutiques sont exactement ceux attendus au vu des données épidémiologiques

Les essais Comparatifs (à contrôle « positif »)

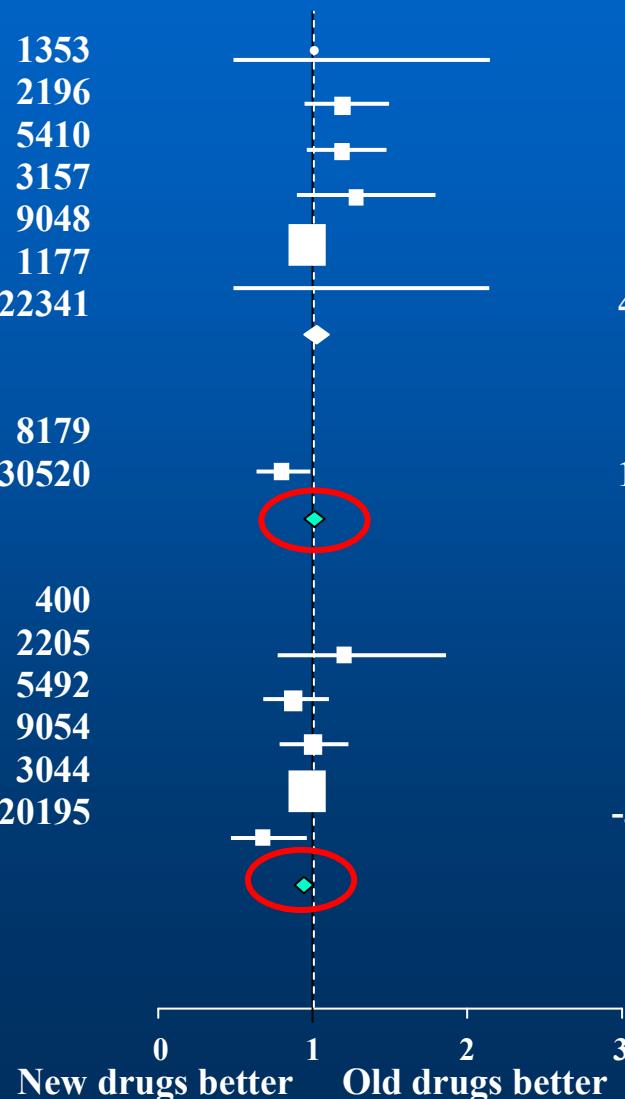
Les Méta-analyses

Blood Pressure Lowering Treatment
Trials' Collaboration

BP-Lowering Treatment Trialists

Comparaisons Traitements actifs vs Traitements actifs

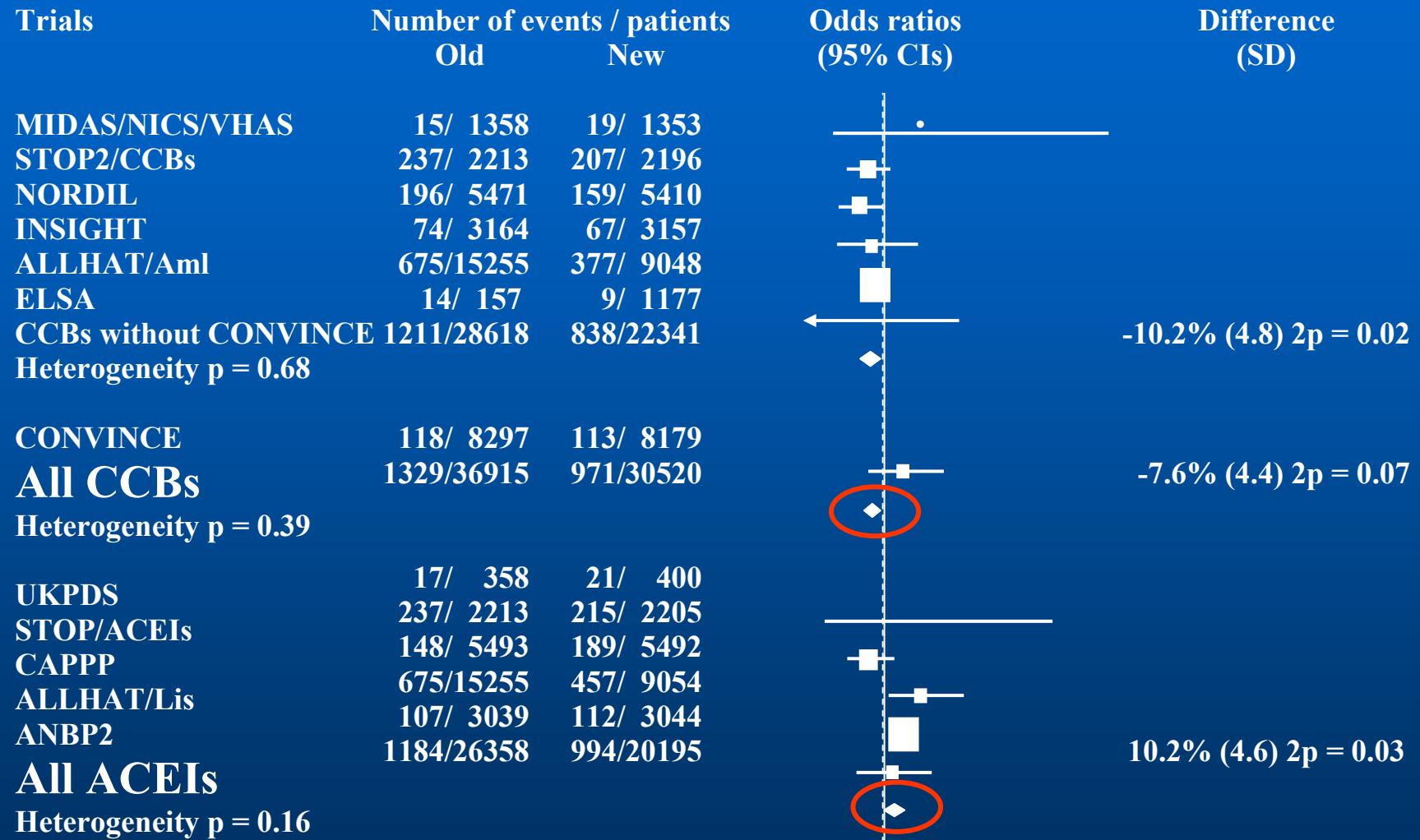
| Trials | Number of events / patients | | Odds ratios (95% CIs) | Difference (SD) |
|------------------------|-----------------------------|------------|--------------------------|-----------------------|
| | Old | New | | |
| MIDAS/NICS/VHAS | 16/ 1358 | 16/ 1353 | | |
| STOP2/CCBs | 154/ 2213 | 179/ 2196 | | |
| NORDIL | 157/ 5471 | 183/ 5410 | | |
| INSIGHT | 61/ 3164 | 77/ 3157 | | |
| ALLHAT/Aml | 1362/15255 | 798/ 9048 | | |
| ELSA | 17/ 157 | 18/ 1177 | | |
| CCBs without CONVINCE | 1767/28618 | 1271/22341 | | 4.5% (3.9) 2p = 0.26 |
| Heterogeneity p = 0.38 | | | | |
| CONVINCE | 166/ 8297 | 133/ 8179 | | |
| All CCBs | 1933/36915 | 1404/30520 | | 1.9% (3.7) 2p = 0.61 |
| Heterogeneity p = 0.14 | | | | |
| UKPDS | 46/ 358 | 61/ 400 | | |
| STOP/ACEIs | 154/ 2213 | 139/ 2205 | | |
| CAPP | 161/ 5493 | 162/ 5492 | | |
| ALLHAT/Lis | 1362/15255 | 796/ 9054 | | |
| ANBP2 | 82/ 3039 | 58/ 3044 | | |
| All ACEIs | 1805/26358 | 1216/20195 | | -3.3% (4.0) 2p = 0.39 |
| Heterogeneity p = 0.26 | | | | |



**Infarctus du Myocarde
Fataux et non Fataux**

BP-Lowering Treatment Trialists

Comparaisons Traitements actifs vs Traitements actifs

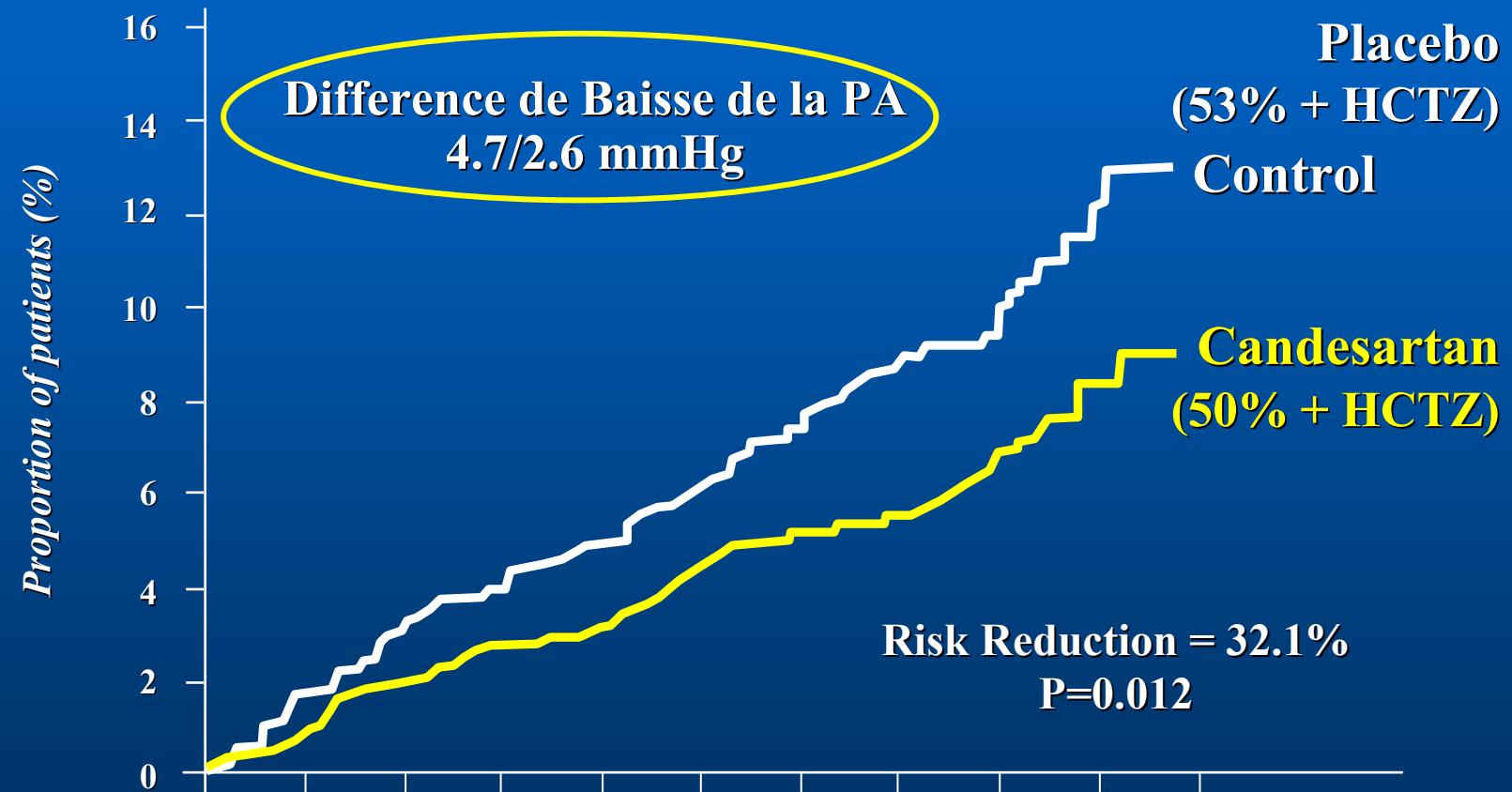


AVC Fatales and Non-Fatales

Fig. 3

SCOPE

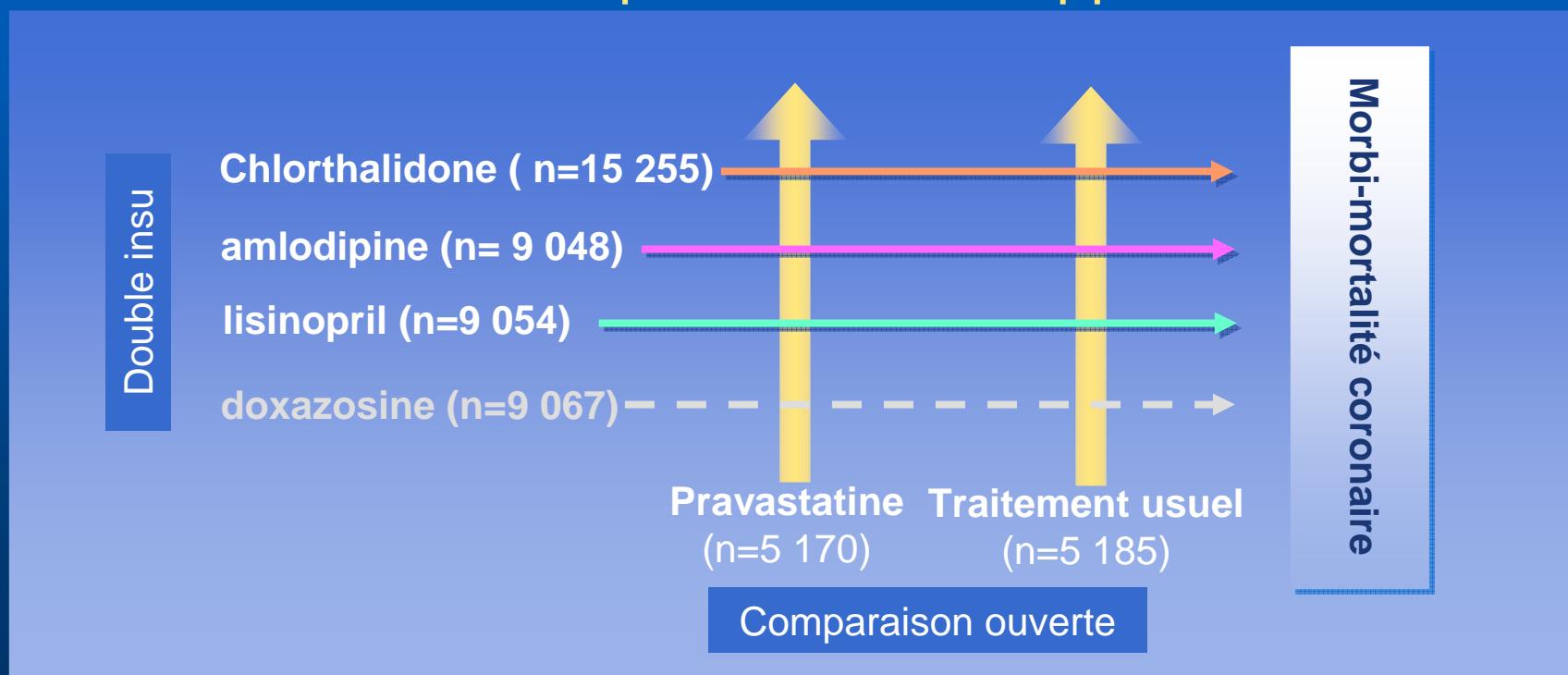
Premier Evènement CV Majeur



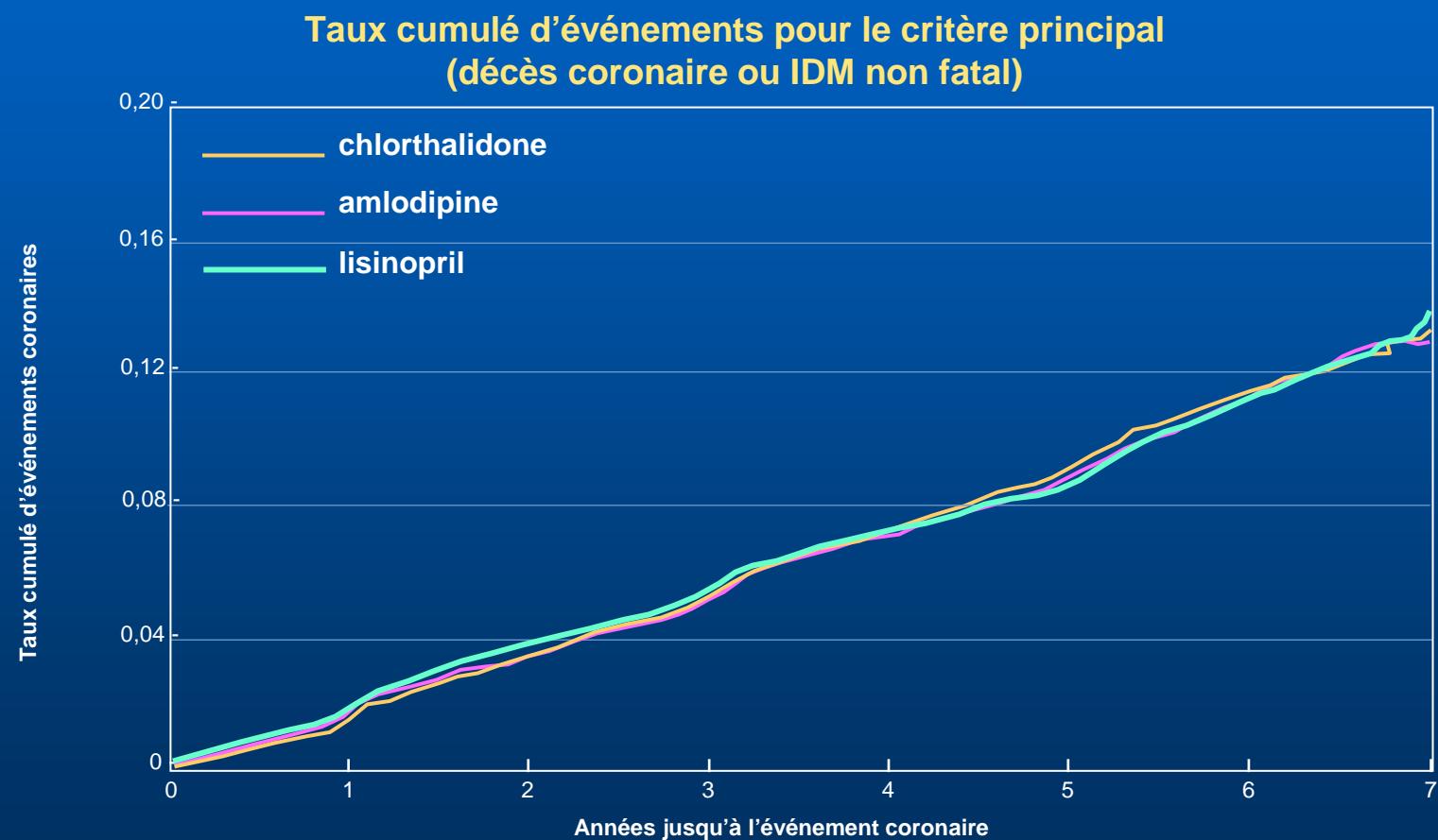
| | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|-----|-----|
| Cand (n) | 1253 | 1240 | 1208 | 1169 | 808 | 202 |
| Control(n) | 845 | 826 | 794 | 758 | 498 | 120 |

■ Essai randomisé en double aveugle (n=42 418 patients)

55 ans et plus, HTA systolique ou diastolique,
un facteur de risque coronaire supplémentaire



- Résultat sur le critère principal : absence de différence significative



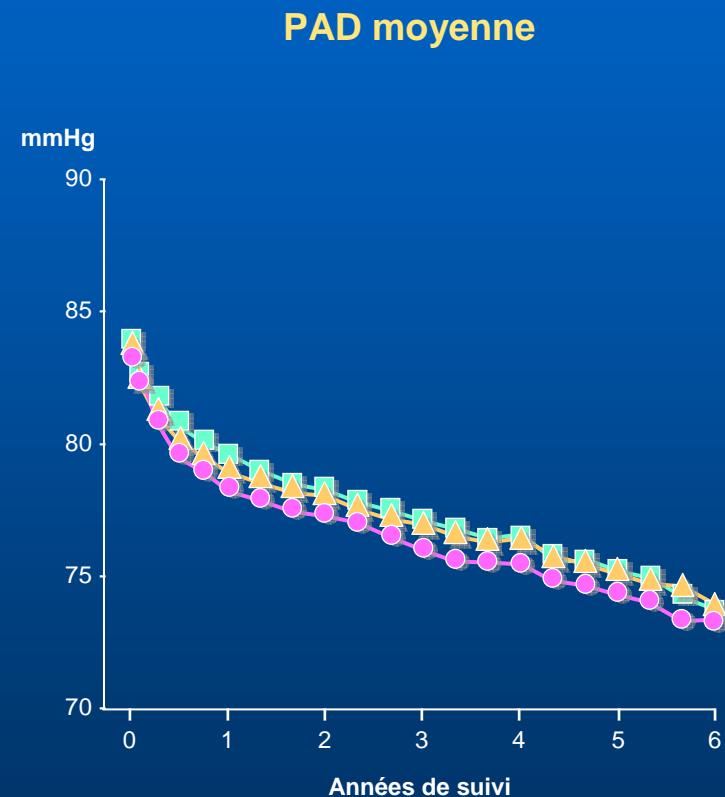
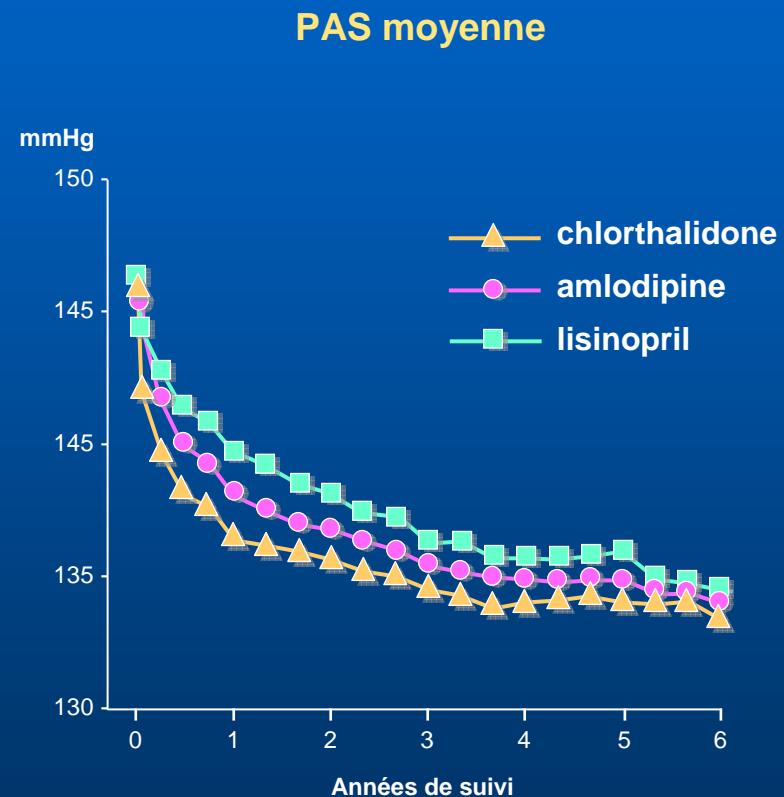
■ Taux de survenue d'événements validants (% par an)

| Groupe de randomisation | chlorthalidone | lisinopril | amlodipine |
|--------------------------|----------------|------------|------------|
| IDM ou mort coronaire | 1,91 | 1,90 | 1,88 |
| Mortalité toutes causes | 2,88 | 2,87 | 2,80 |
| Tout événement coronaire | 3,32 | 3,47 | 3,32 |
| AVC | 0,93 | 1,05 | 0,90 |
| Tout événement CV | 5,15 | 5,55 | 5,33 |

$p=0,02$

$p<0,001$

■ Evolution de la PAS et de la PAD (valeurs moyennes / années de suivi)



Les essais de prévention secondaire **INVEST-PROGRESS**

Chez des patients à Haut
risque
HOPE-EUROPA-PEACE
VALUE-ASCOT

INVEST:

Inclusion Criteria:

- Age \geq 50 y
- CHD documented > 3 months by MI , prior PTCA or CABG, or \geq 1 native non-bypassed coronary artery with stenosis \geq 50%, angina, ischemia X 2
- Hypertension requiring Rx

862 Centers:
America +
Europe

Clinic Patients
Randomized
(n=22 576)

Main Exclusion Criteria:

- Contraindication to ACE-I or requirement for ACE-I/ARB,
- \leq 3 months since MI, unstable angina, or coronary revasculariz
- Beta blockers post MI $<$ 12 months

Verapamil SR
120 - 480 mg/d
Trandolapril
0.5 -8.0 mg/d
HCTZ 12.5-
100 mg/d

Atenolol
25-200 mg
HCTZ 12.5-100
(Trando all
DM, RI & HF)

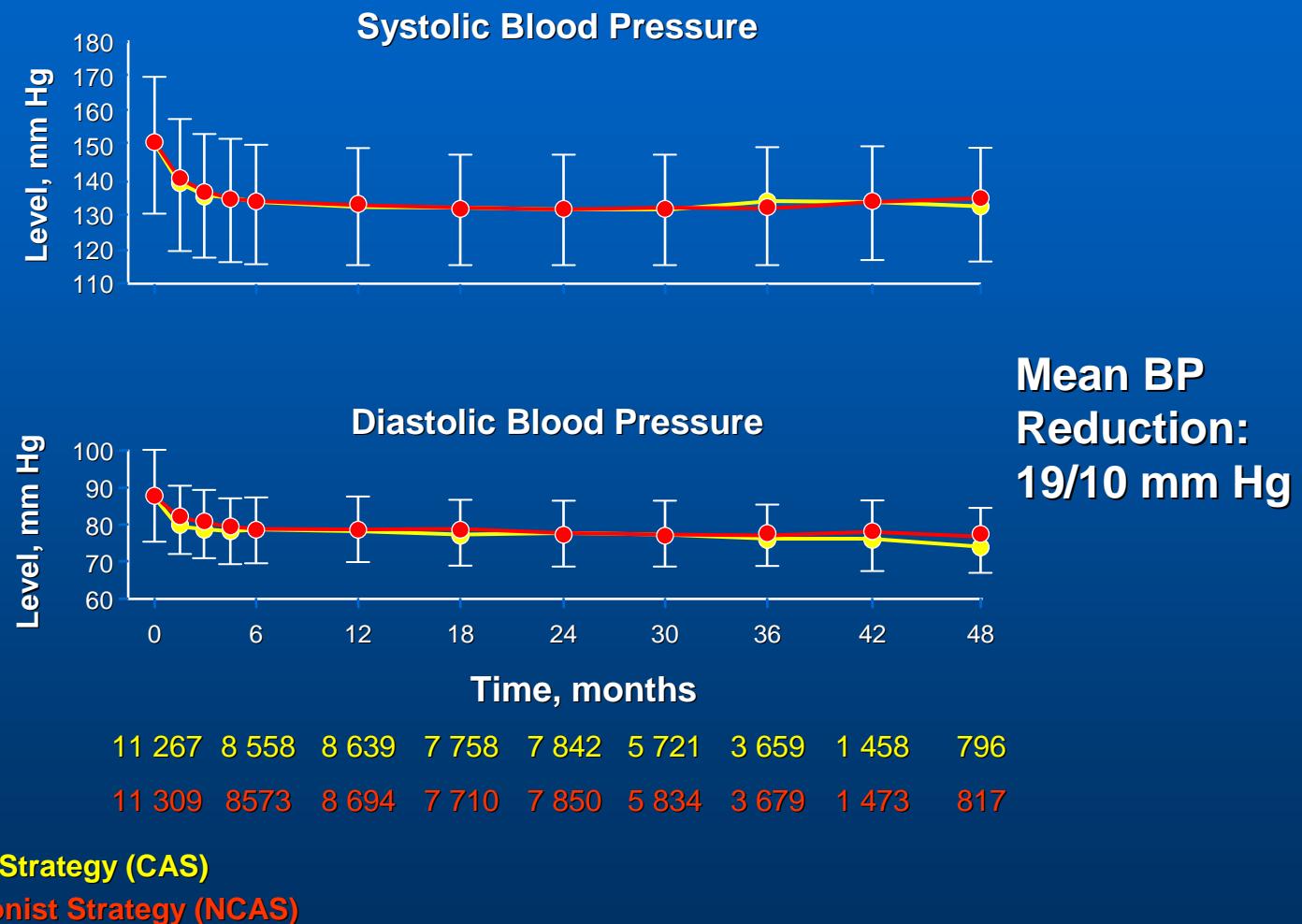
Primary outcome = composite all cause mortality, non-fatal MI or stroke

Mean follow-up: 2.7 years

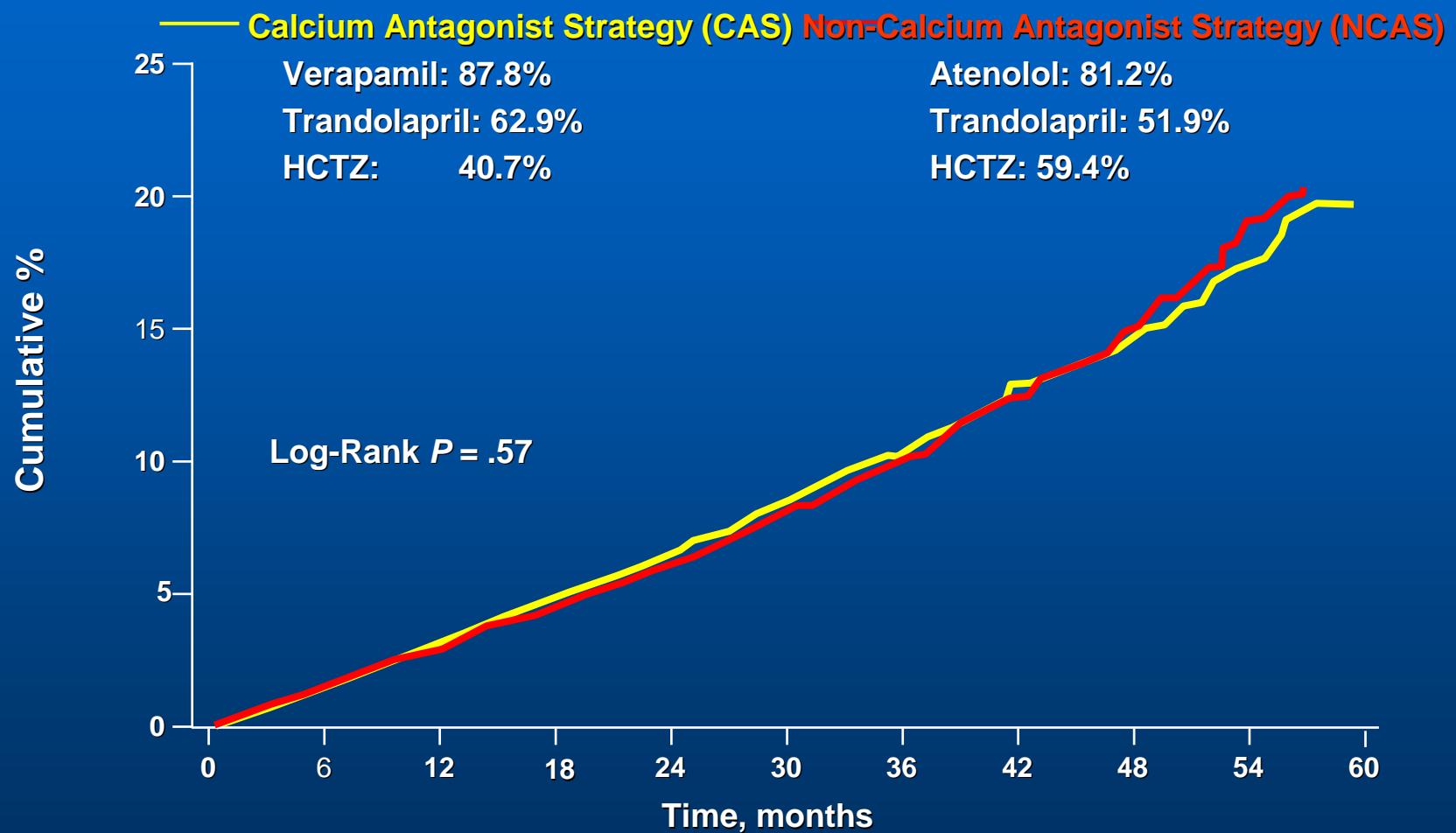
Pepine CJ et al. JAMA 2003; 290: 2805 - 2816

INVEST: Baisse de la PA identique avec les deux stratégies

Mean BP
at entry:
149.5/86.3



INVEST: Pas d'avantage d'un stratégie par rapport à une autre



Angina/month less frequent 2.4 vs 2.8 in CAS, despite higher SBPxHR 9647 vs 9269

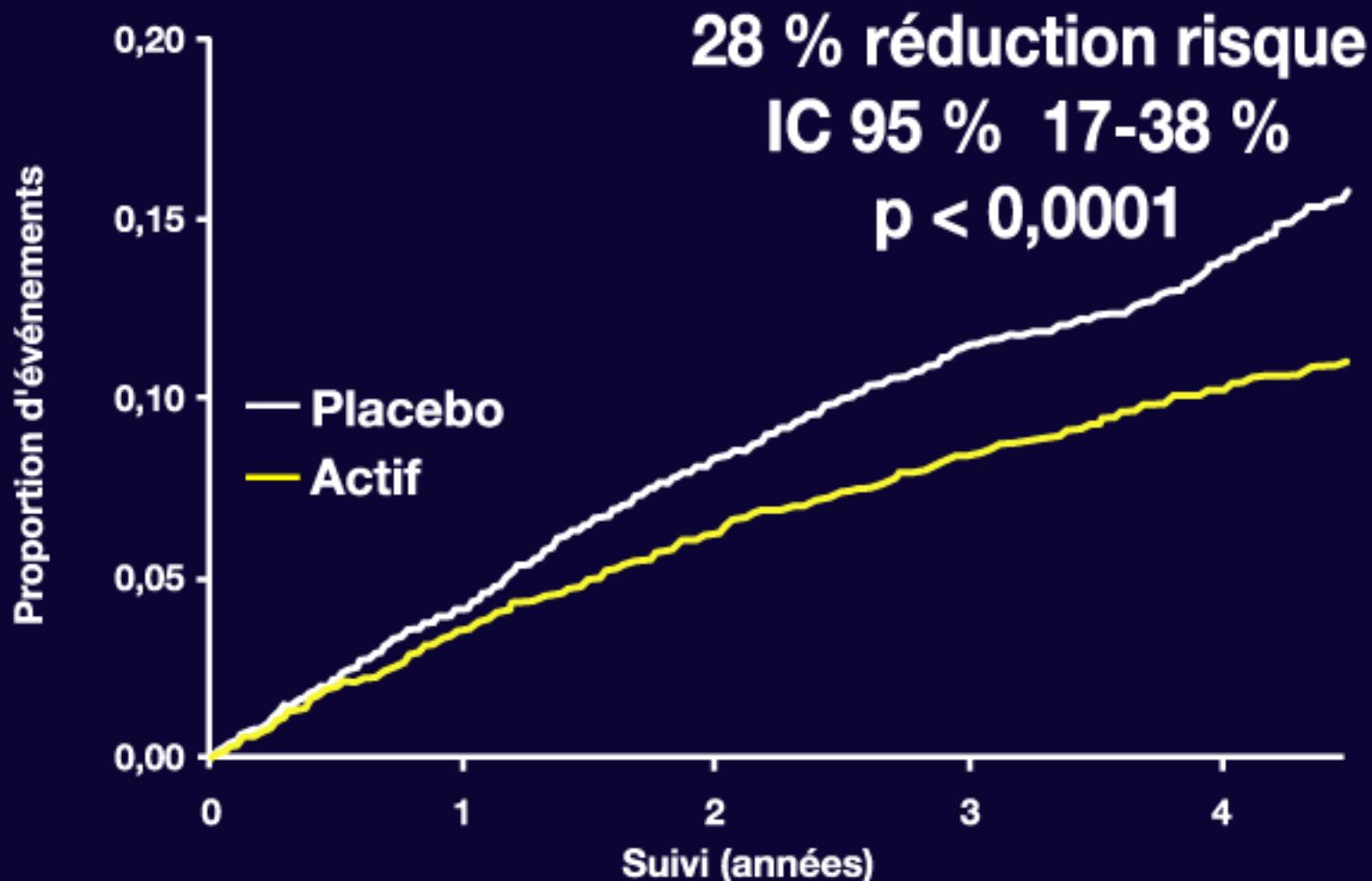
Protocole de l'étude PROGRESS



* Dans cette étude pragmatique, le praticien n'ajoutait 2,5mg d'indapamide au traitement par perindopril 4mg que s'il le jugeait nécessaire.

AVC totaux

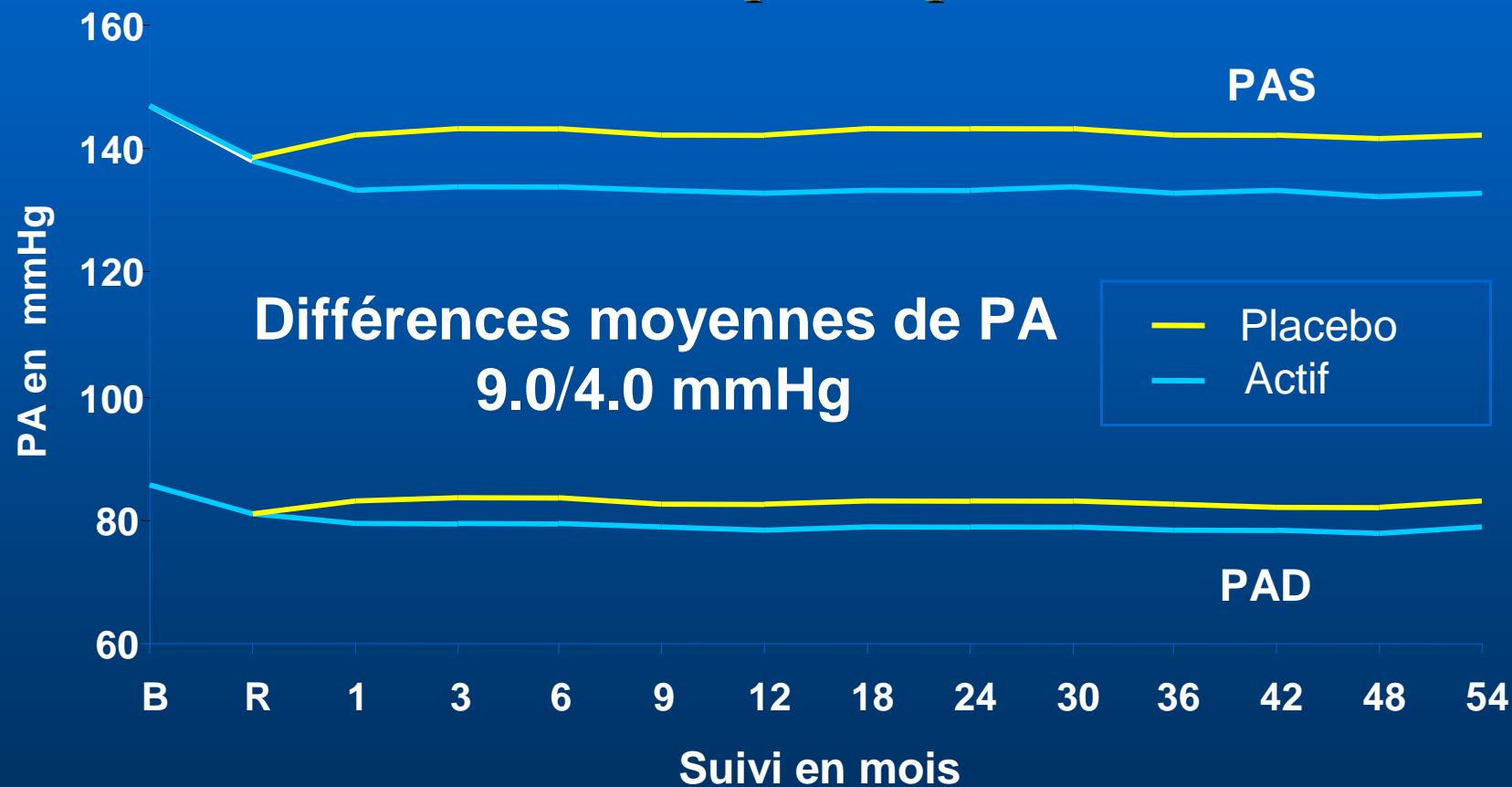
Tous les participants



PROGRESS

Différences de Pression Artérielle

Tous les participants



PEACE



EUROPA

EUROPEAN TRIAL ON REDUCTION OF CARDIAC EVENTS WITH PERINDOPRIL IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

Hope

| Study & drug | No. of pts | Age | Population | End-point | Follow up (years) |
|------------------------------|------------|-----|------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| HOPE <i>ramipril</i> | 9,297 | ≥55 | Known CAD, PVD, stroke or diabetes | MI, stroke or CV death | 4.5 |
| PEACE <i>trandolapril</i> | 8,290 | >50 | Known CAD LVEF >40% | MI, CV death, CABG or PTCA | 5.5 |
| EUROPA <i>perindopril</i> | 12,218 | >18 | Known CAD | MI, CV death, resuscitated CA | 3.75 |

PEACE



EUROPA

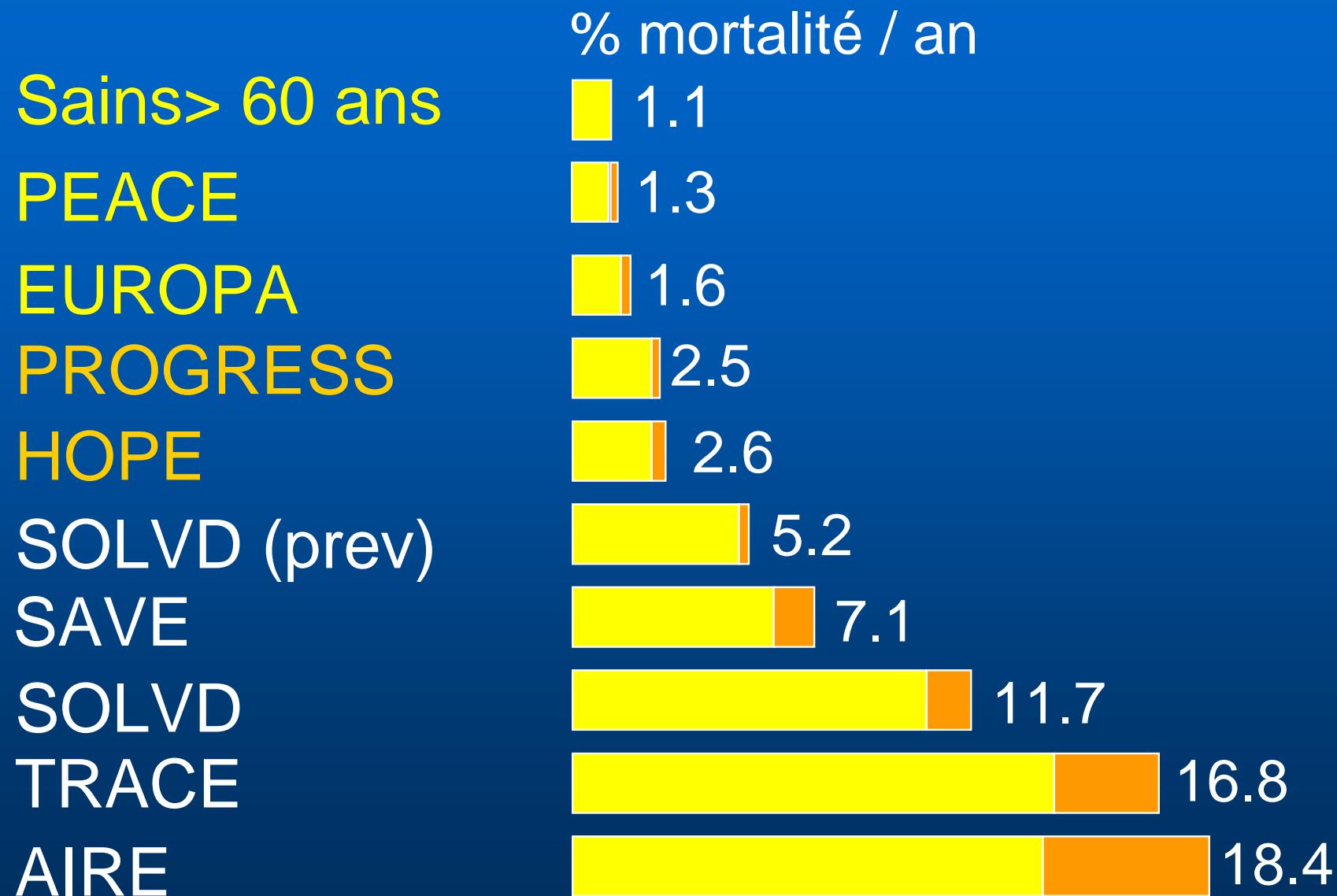
EUROPEAN TRIAL ON REDUCTION OF CARDIAC EVENTS WITH PERINDOPRIL IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

Hope

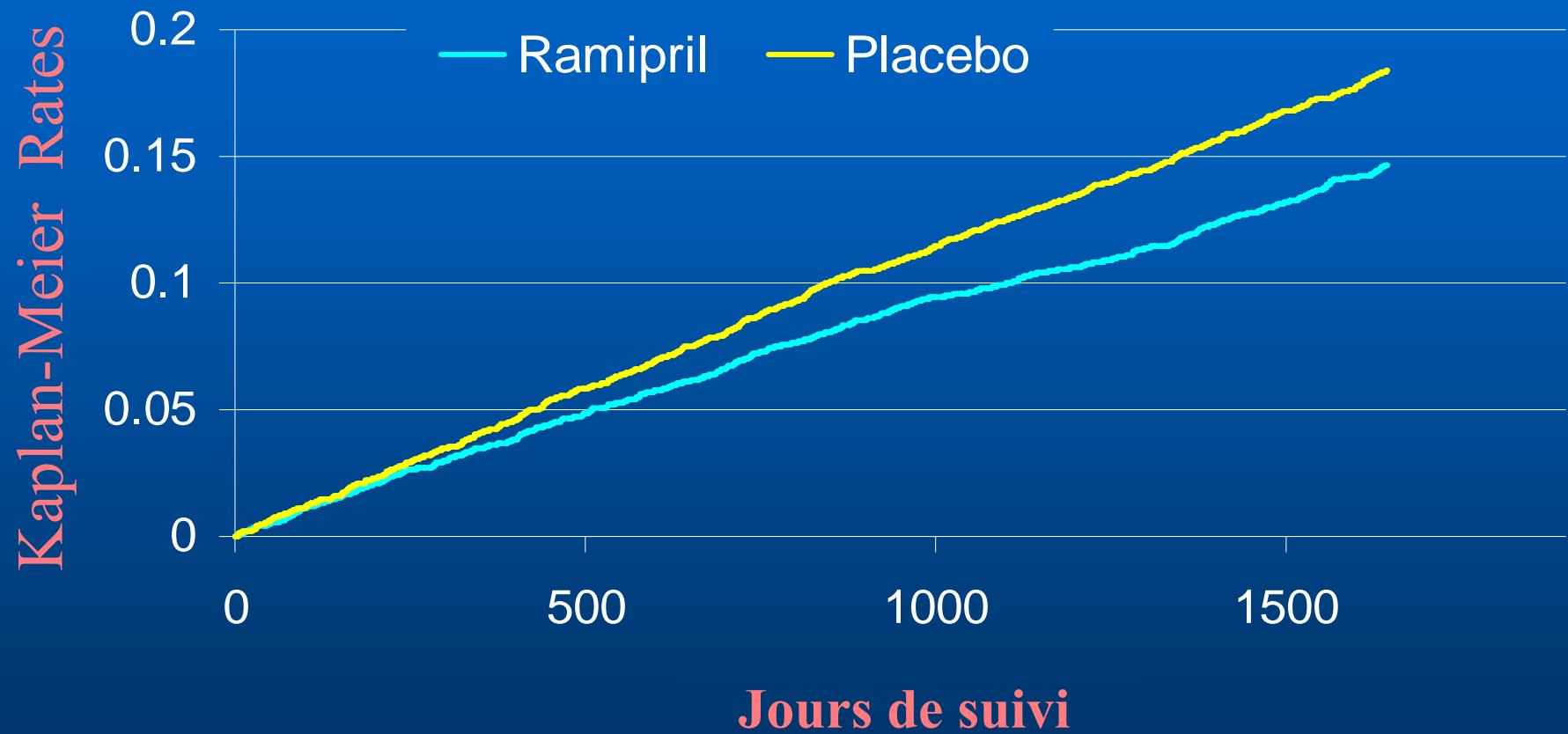
| Characteristic | PEACE (n = 8290) | HOPE (n = 9297) | EUROPA (n = 12218) |
|--|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Age (y) | 64 | 66 | 60 |
| Male (%) | 83 | 73 | 85 |
| Mean systolic/diastolic blood pressure (mm Hg) | 133/78 | 139/79 | 137/82 |
| Mean body mass index | 28 | 28 | NA (81 kg) |
| History of (%) | | | |
| Prior MI | 56 | 52 | 65 |
| Diabetes | 17 | 39 | 12 |
| Prior PTCA/CABG | 72 | NA | 55 |
| Prior CABG | 39 | 26 | 29 |
| Prior PTCA | 42 | 18 | 29 |
| Medication use at baseline (%) | | | |
| Aspirin/antiplatelet | 91 | 76 | 92 |
| Lipid lowering | 70 | 29 | 58 |
| β-Blocker | 60 | 40 | 62 |
| Calcium channel blocker | 35 | 47 | 32 |
| Annual event rate (%) | 2 | 4 | 2,4 |

UFL2004

Bénéfices des IEC en prévention secondaire



HOPE Résultats : Critère Principal Décès CV+IDM+AVC

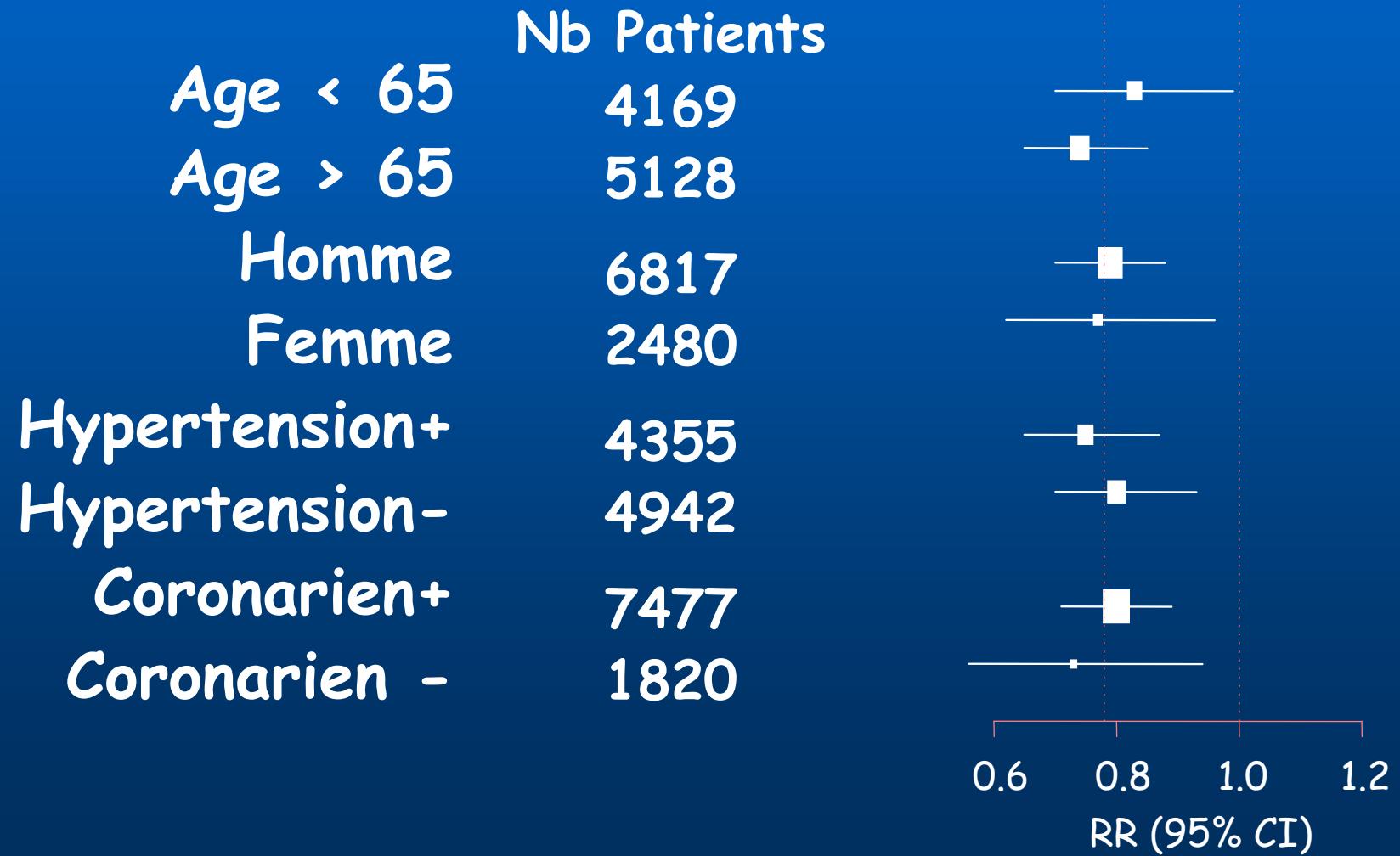


RR=0.78 (0.70-0.86)

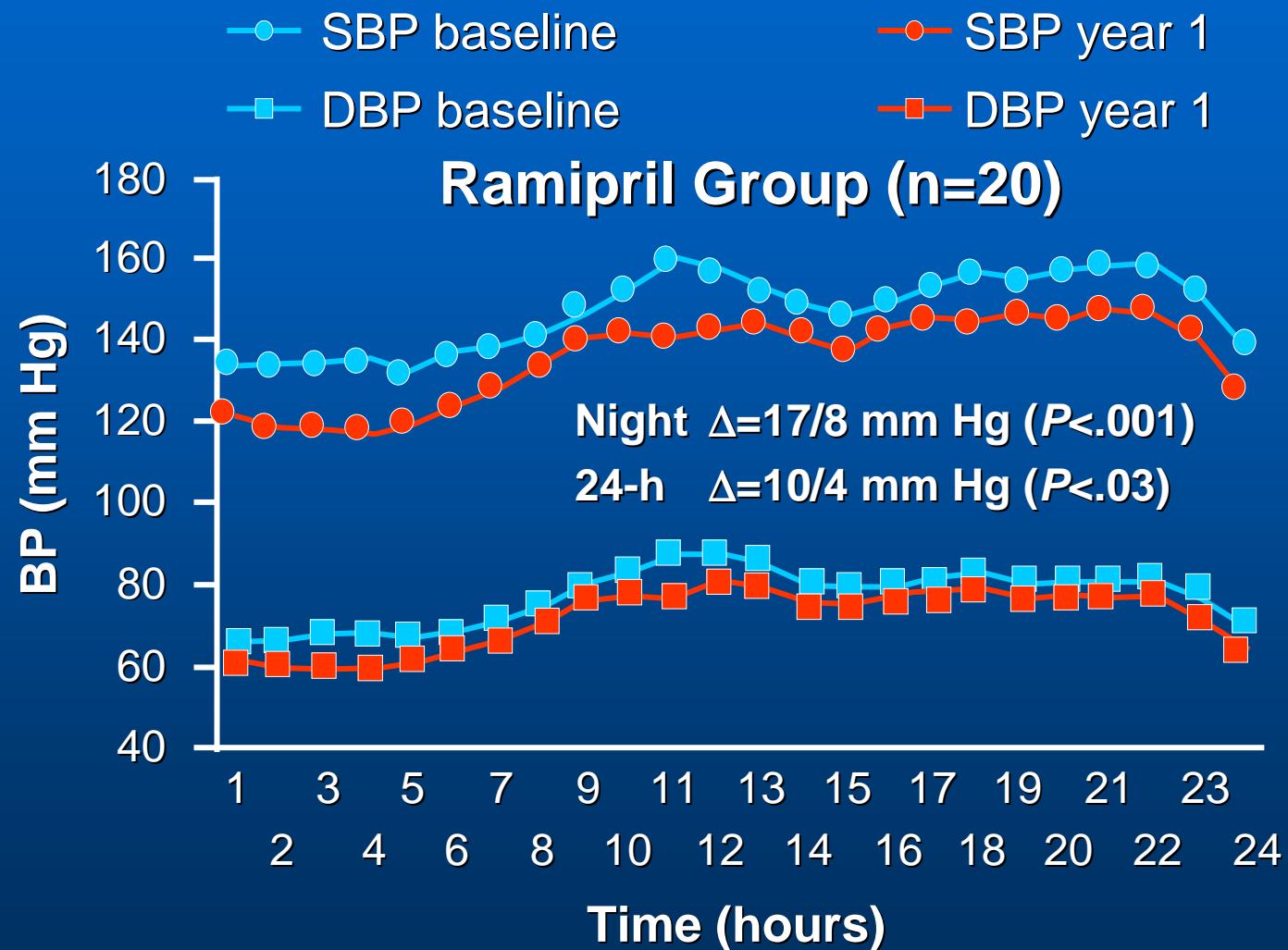
p < 0.001

HOPE

Analyses en sous-groupes (1)

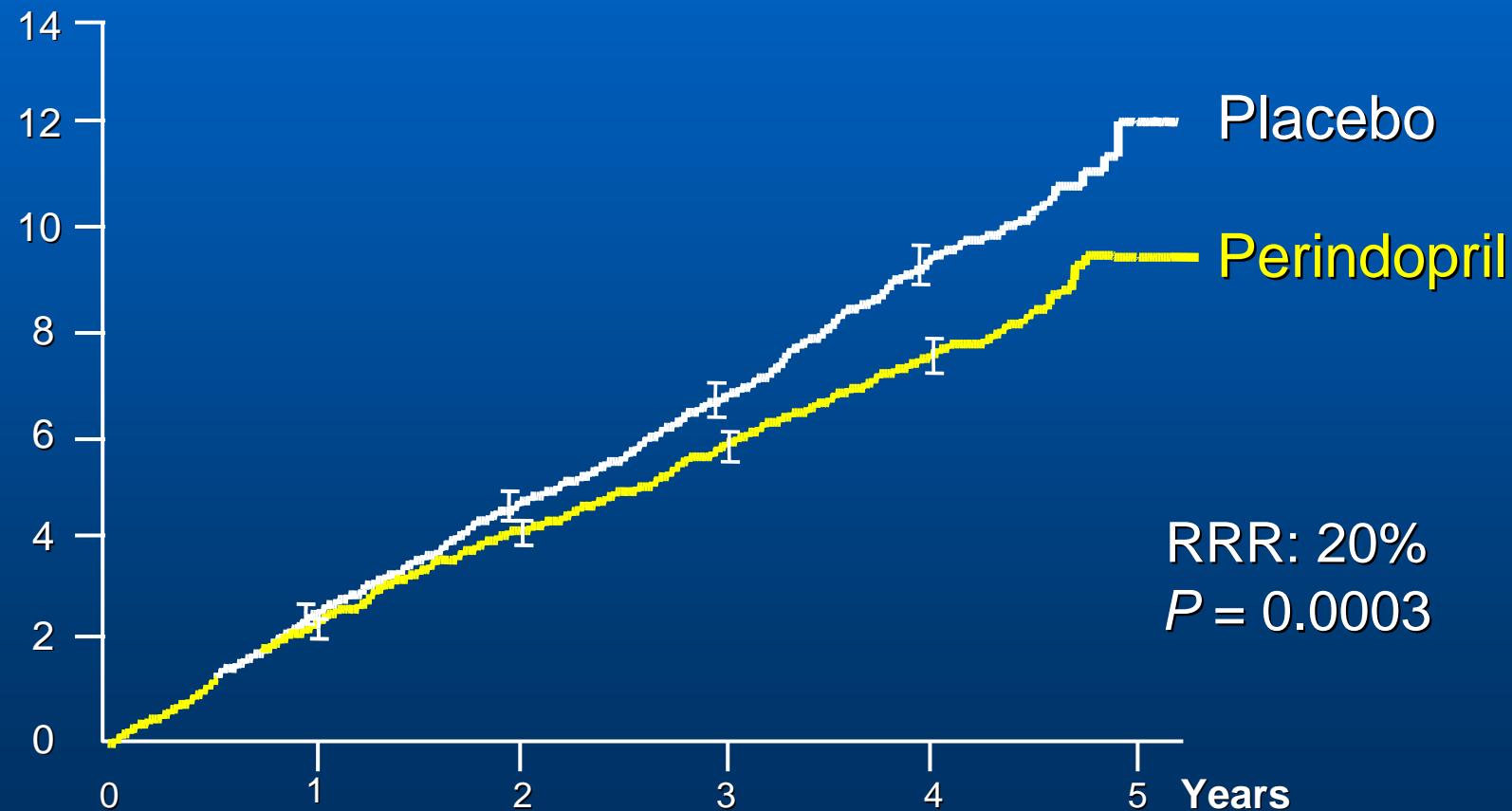


HOPE Moyennes Horaires de PA



EUROPA: Critère primaire

% Mort CV death, IDM ou arrêt cardiaque

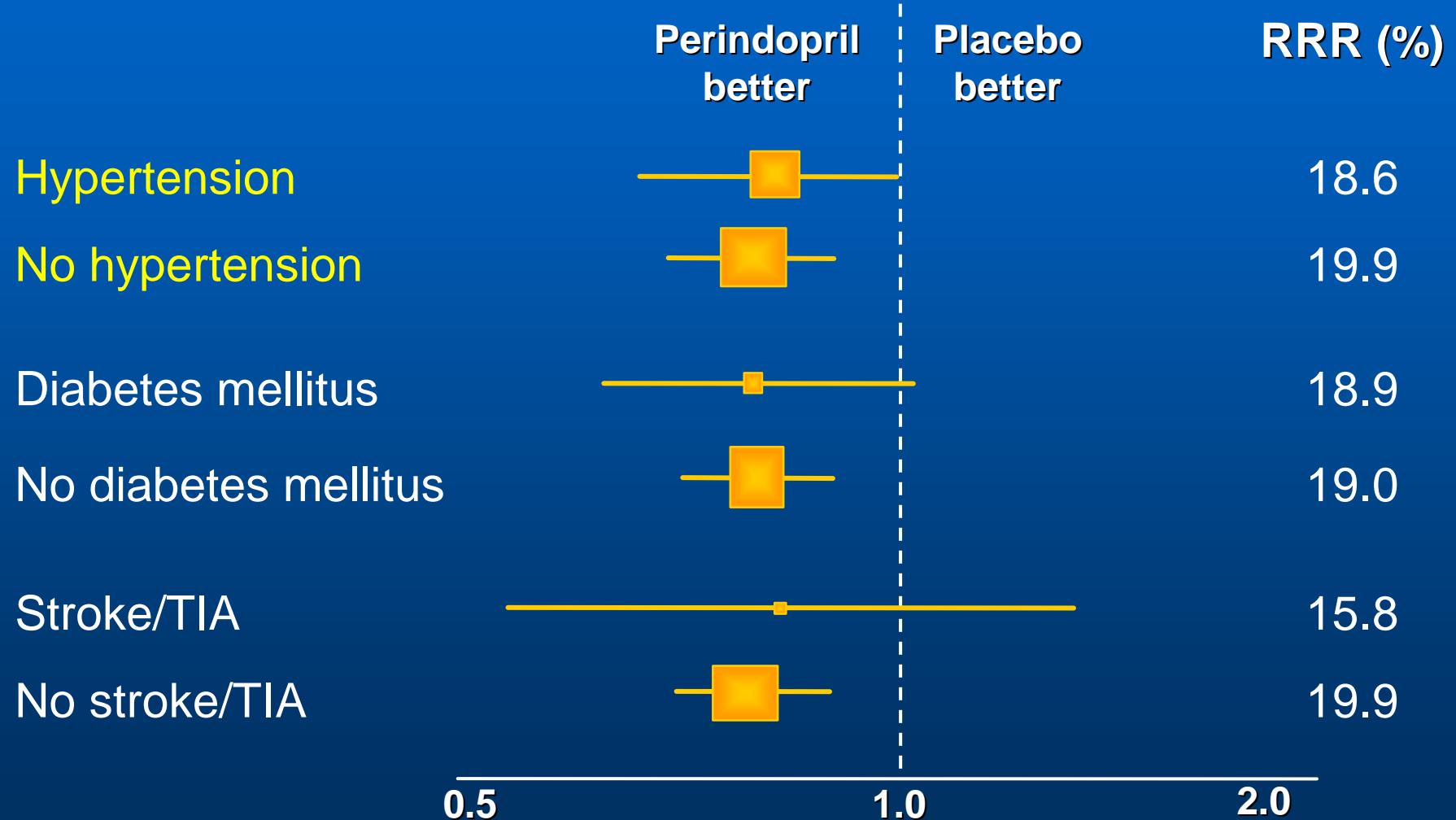


RRR: 20%
 $P = 0.0003$

Placebo annual event rate: 2.4%

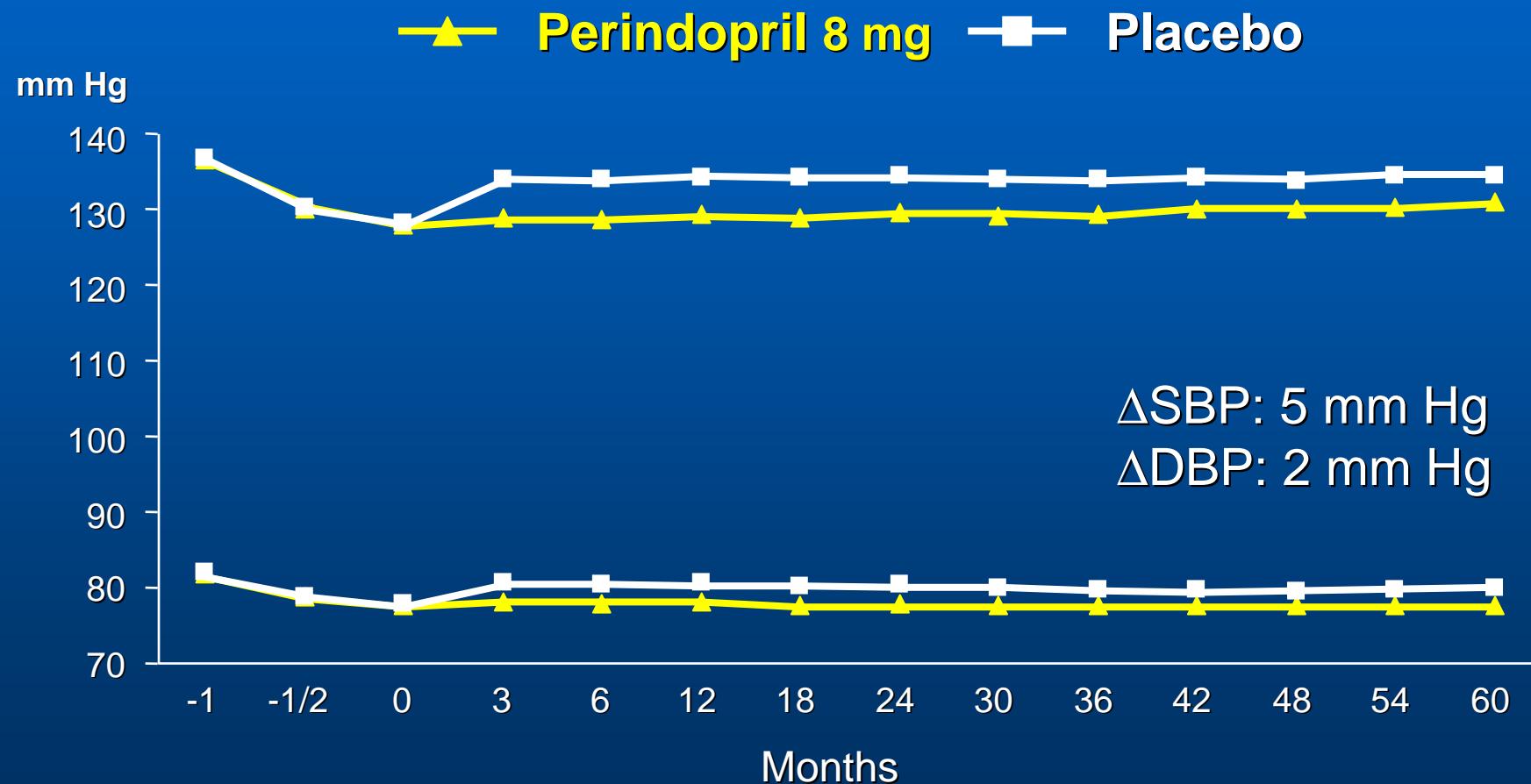
EUROPA

Analyse en sous-groupes



EUROPA

Baisse de la PA



VALUE

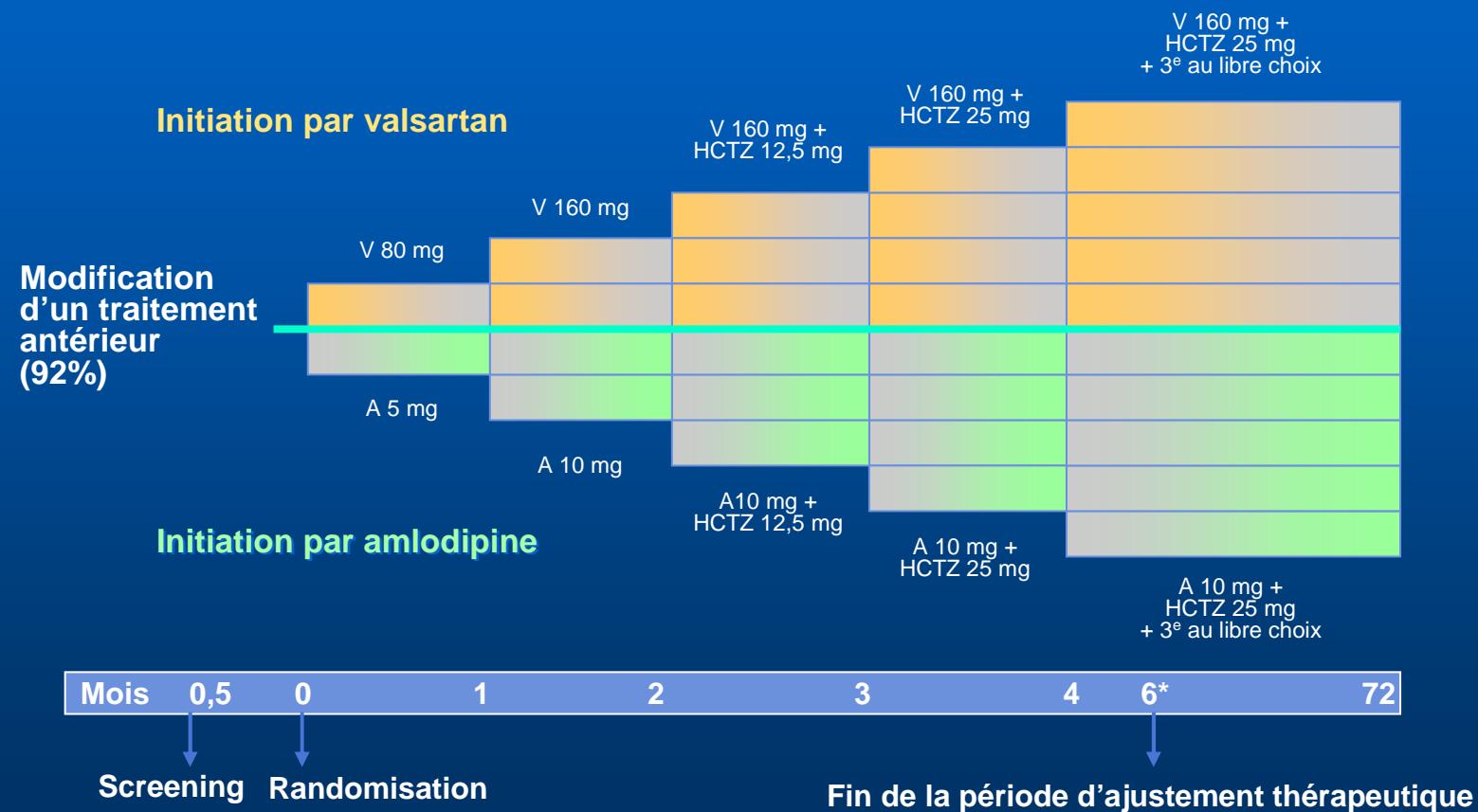
Valsartan Antihypertensive Long term Use Evaluation

■ Essai randomisé en double aveugle ($n=10\ 245$ patients)

- Patients hypertendus traités ou non traités à l'inclusion
- À haut niveau de risque cardiovasculaire
- Répartis en 2 groupes parallèles
 - soit amlodipine
 - soit valsartan
- **Hypothèse de supériorité du valsartan pour un même niveau de contrôle tensionnel**

■ Protocole (valsartan vs amlodipine)

Titration pour atteindre l'objectif tensionnel (< 140/90 mmHg)



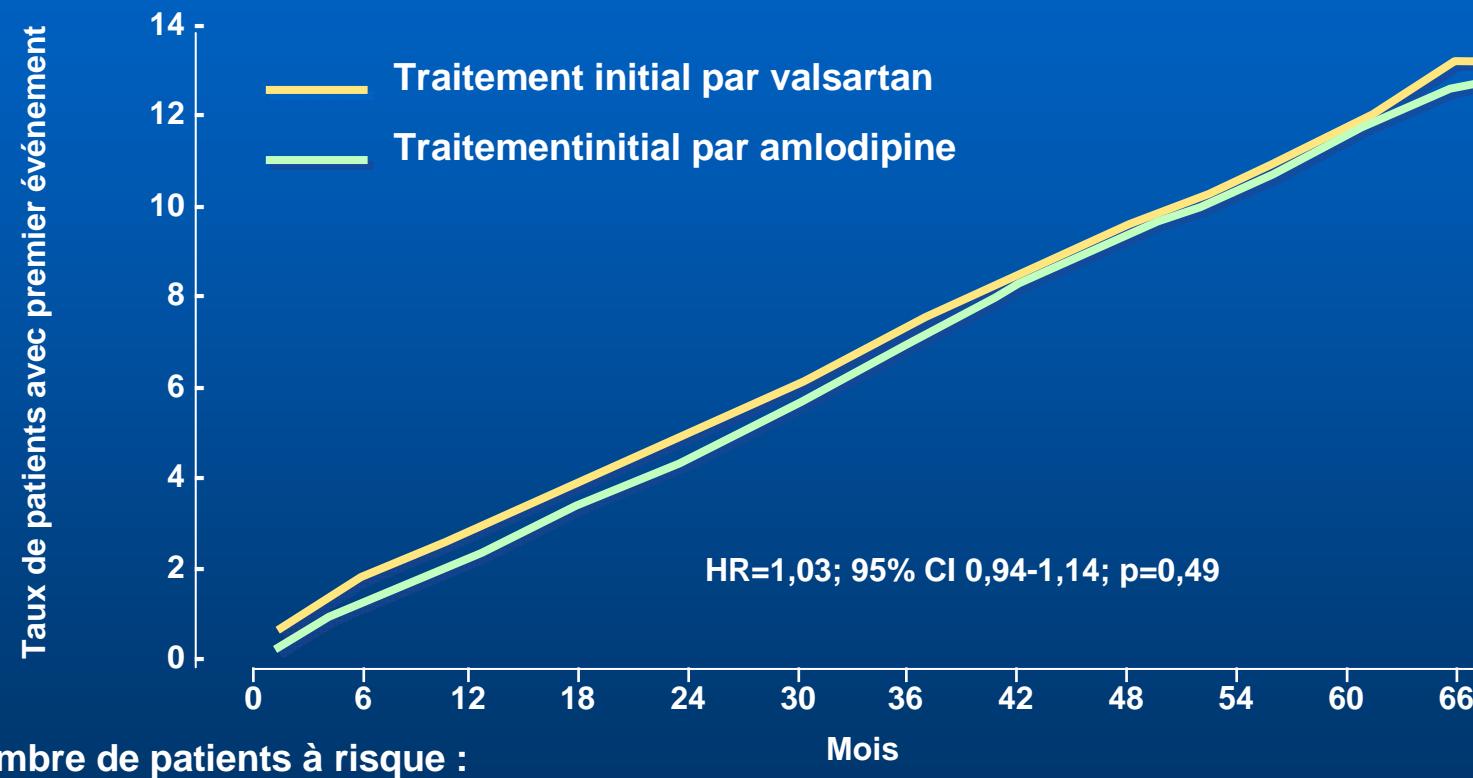
*Visites de suivi tous les 6 mois du 6^e au 72^e mois

■ Critère principal de l'étude

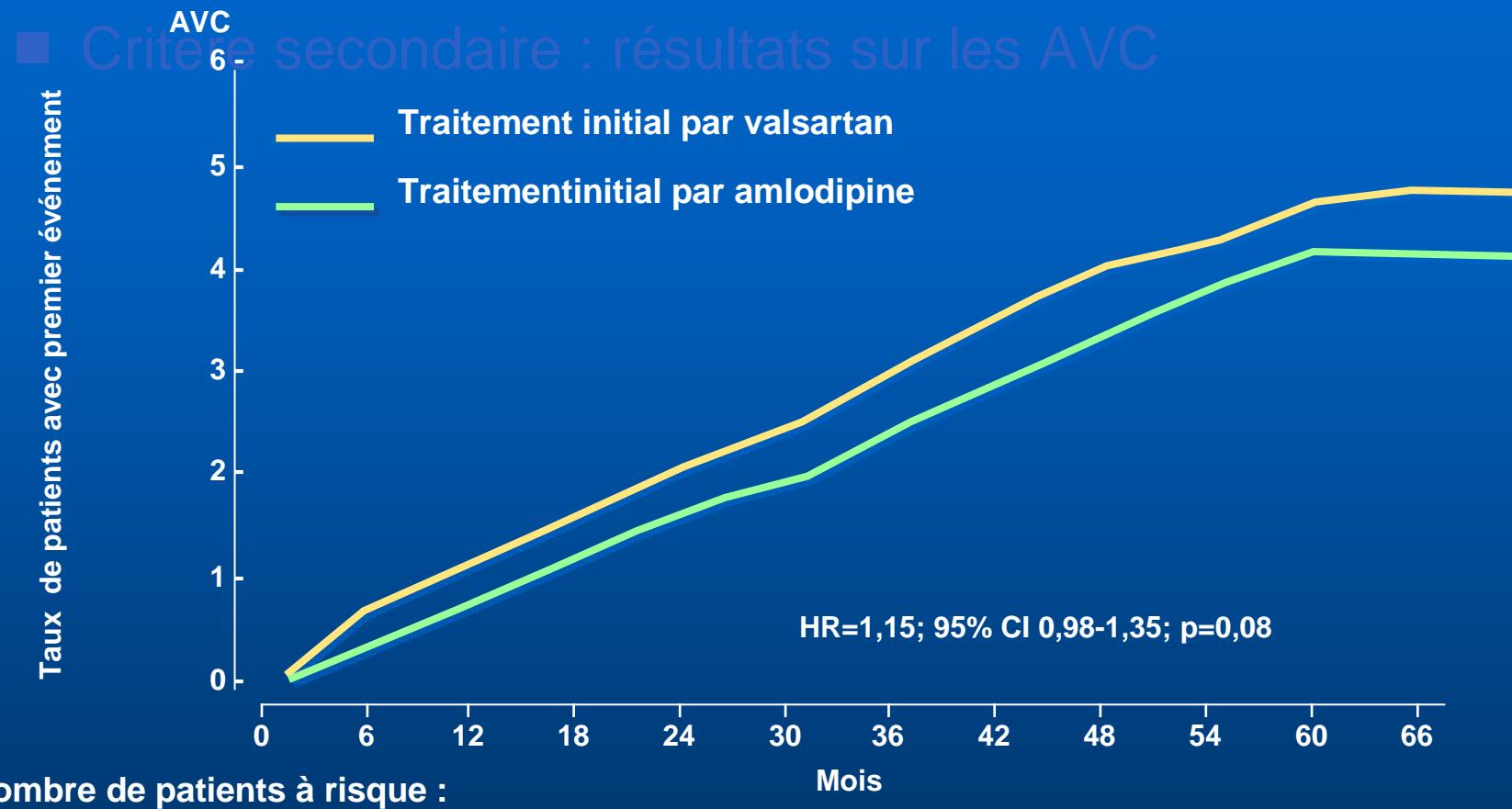
- Critère « composite » de morbi-mortalité cardiaque :
 - Mort subite
 - IDM fatal ou non
 - IDM récent documenté à l'autopsie
 - Traitement d'urgence par thrombolytique/fibrinolytique et/ou revascularisation en urgence
 - Décès durant ou après geste de revascularisation
 - Insuffisance cardiaque chronique ou récente nécessitant une hospitalisation
 - Décès par insuffisance cardiaque

■ Durée de l'étude : jusqu'au cumul d'au moins 1 450 patients répondant au critère primaire

■ Morbi-mortalité cardiaque : pas de différence significative



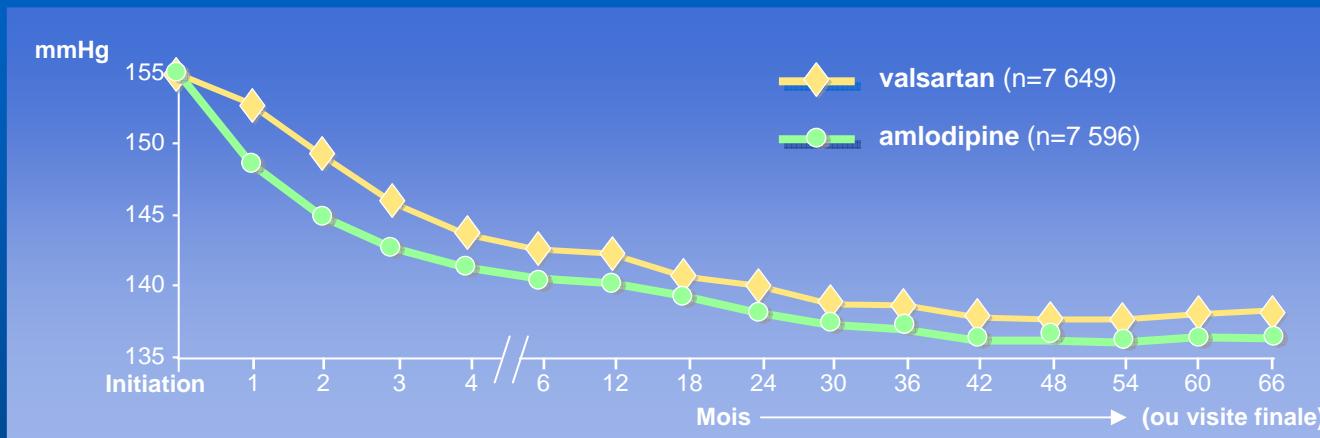
patients atteints d'un premier AVC



Pourquoi une telle différence en défaveur du valsartan ?

- Des différences de PA inattendues en phase de titration

Evolution de la PAS pour chaque traitement



Différence de PAS entre les deux traitements



EN CONCLUSION

1• Plus la PA est basse, plus le risque cardiovasculaire est faible (études épidémiologiques)

1. La comparaison entre des objectifs tensionnels exigeants et moins exigeants

2. Les résultats des essais avec différence de résultats sur la PA
Montrent que

L'important est de combien on baisse la PA

1.L'important est de combien on baisse la PA

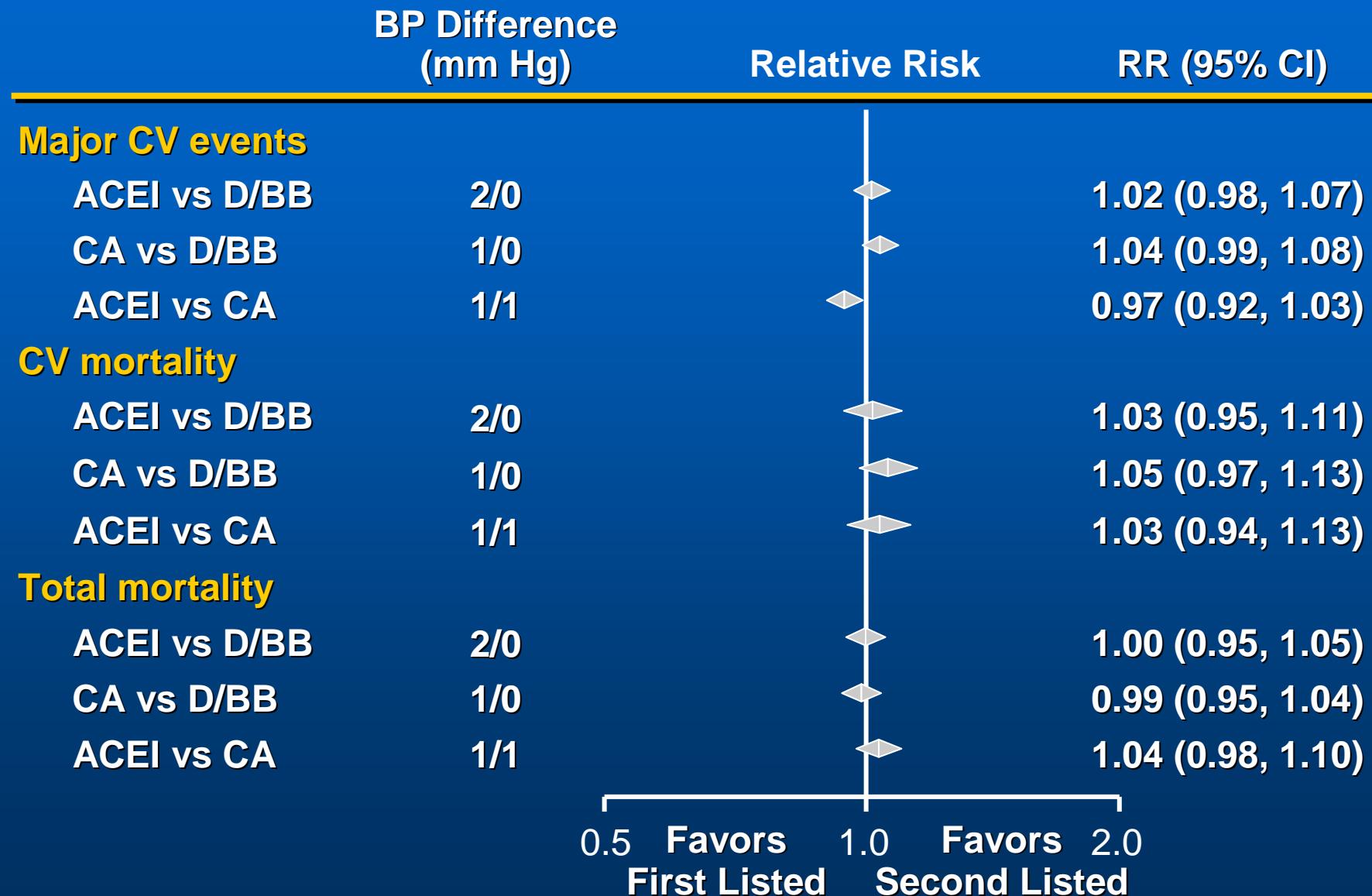
2.Tous les anti-hypertenseurs ne sont pas égaux

1.Mécanismes «Barométriques»

2.Mécanismes «Non-Barométriques»

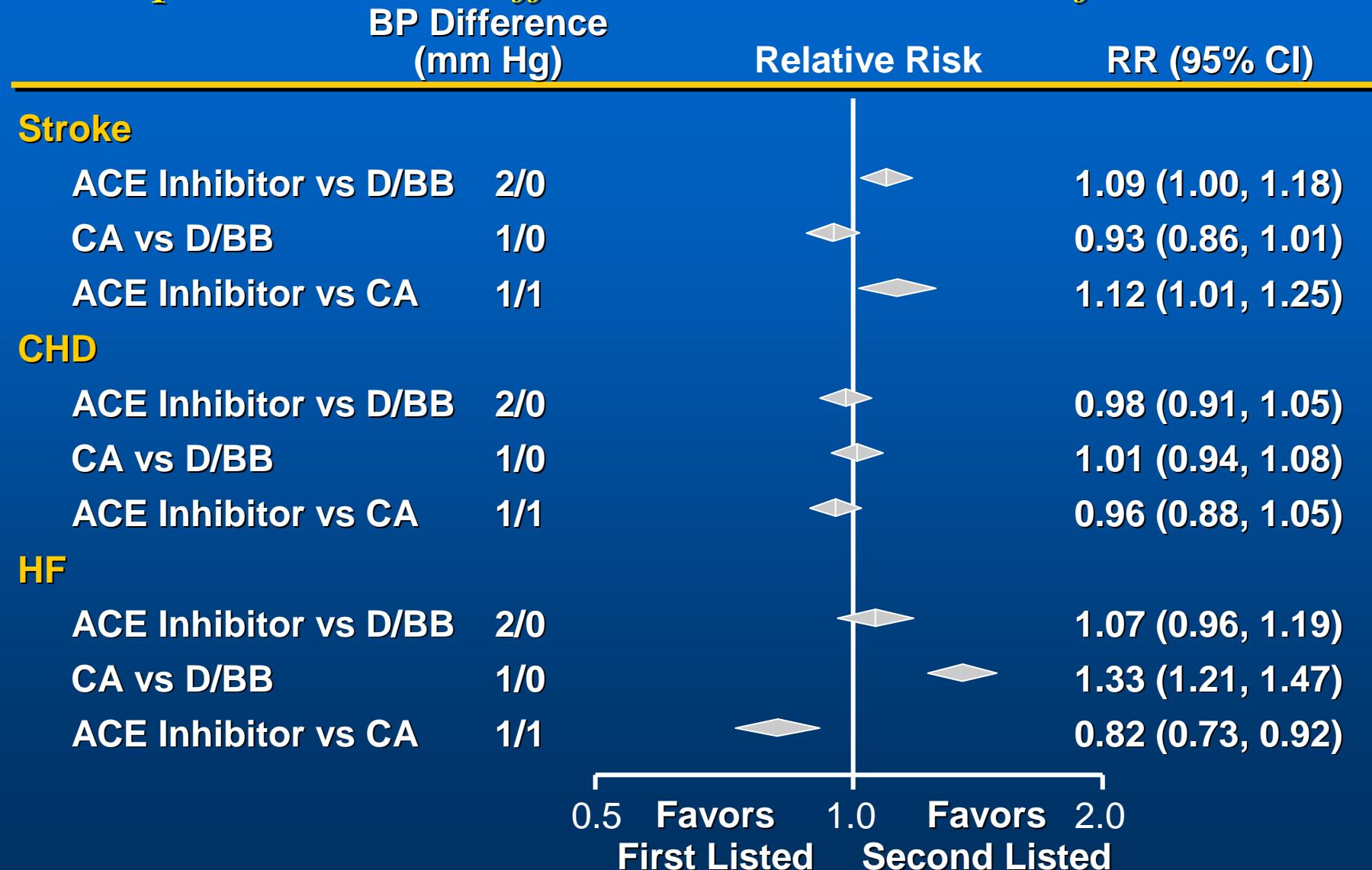
BP-Lowering Treatment Trialists

Comparaisons de Différents Traitements Actifs



BP-Lowering Treatment Trialists

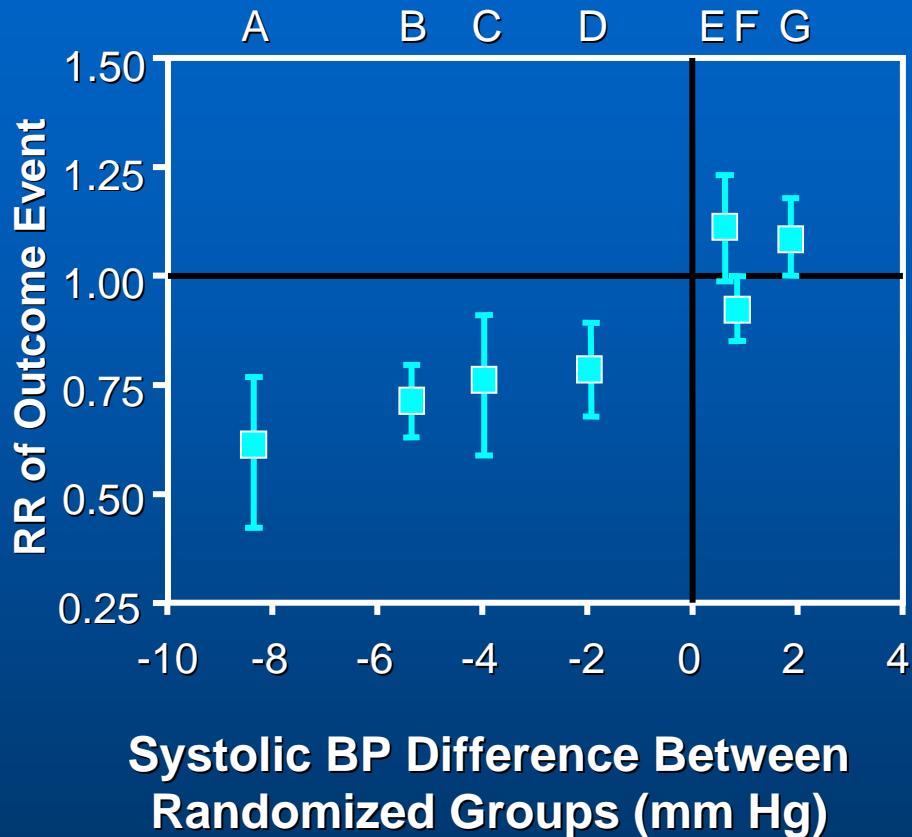
Comparaisons de Différents Traitements Actifs



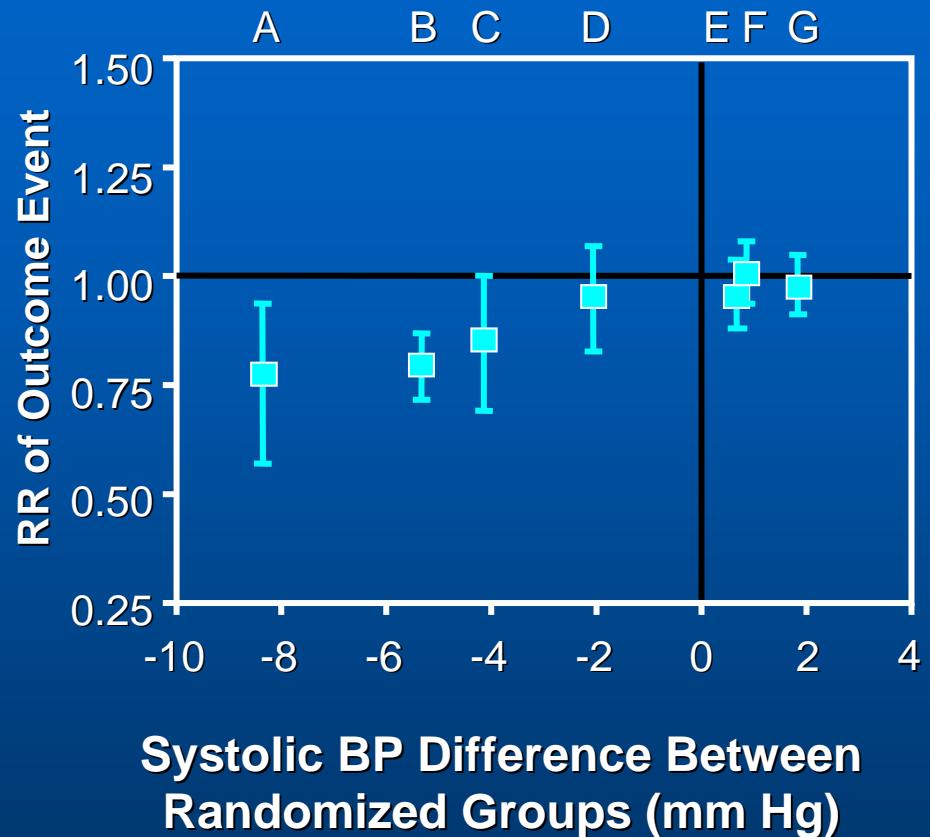
BP-Lowering Treatment Trialists

Comparaisons de Différents Traitements Actifs

AVC



Evnmt Cor

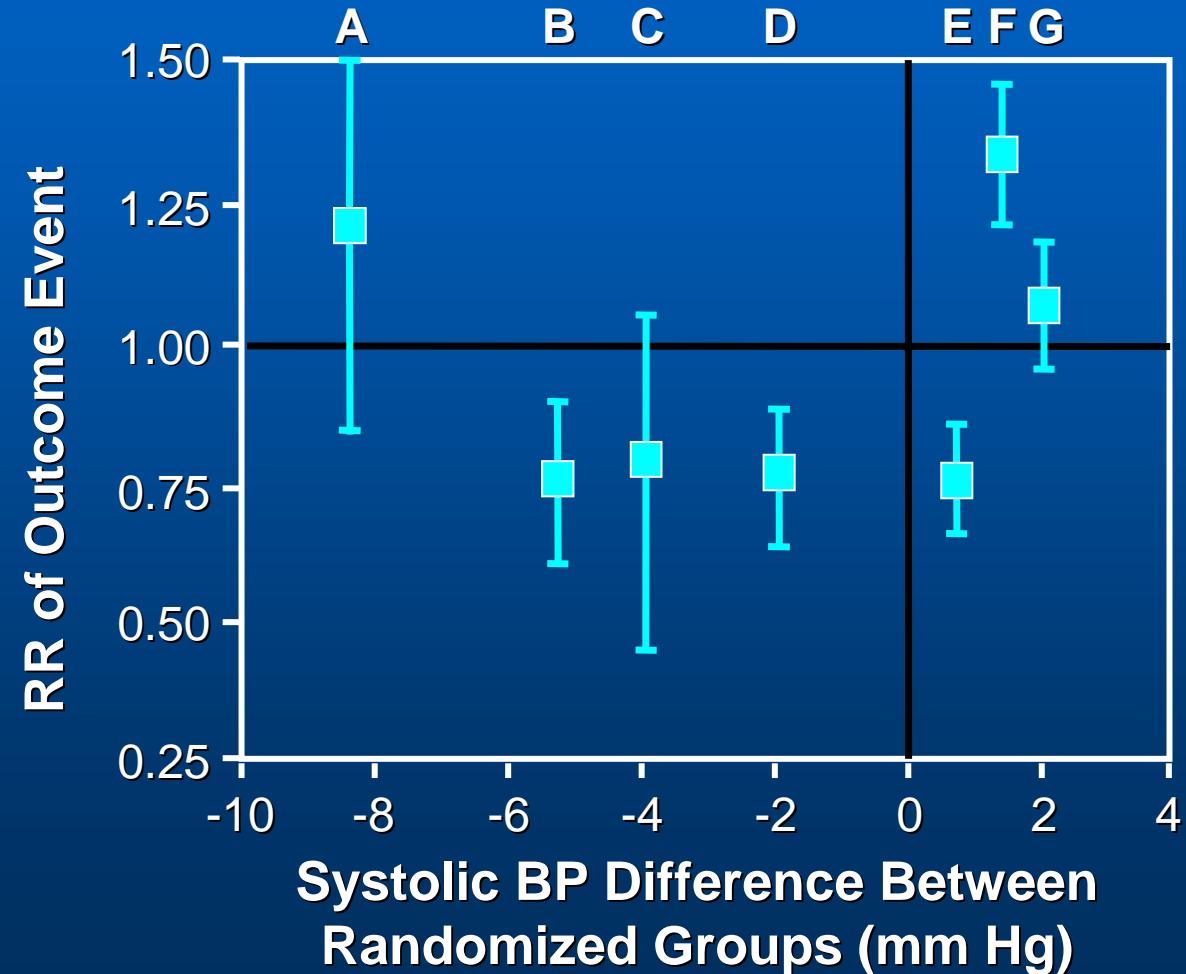


A = CA vs placebo; B = ACE inhibitor vs placebo; C = more intensive vs less intensive blood-pressure-lowering; D = ARB vs control; E = ACE inhibitor vs CA; F = CA vs diuretic or β -blocker; G = ACE inhibitor vs diuretic and β -blocker.

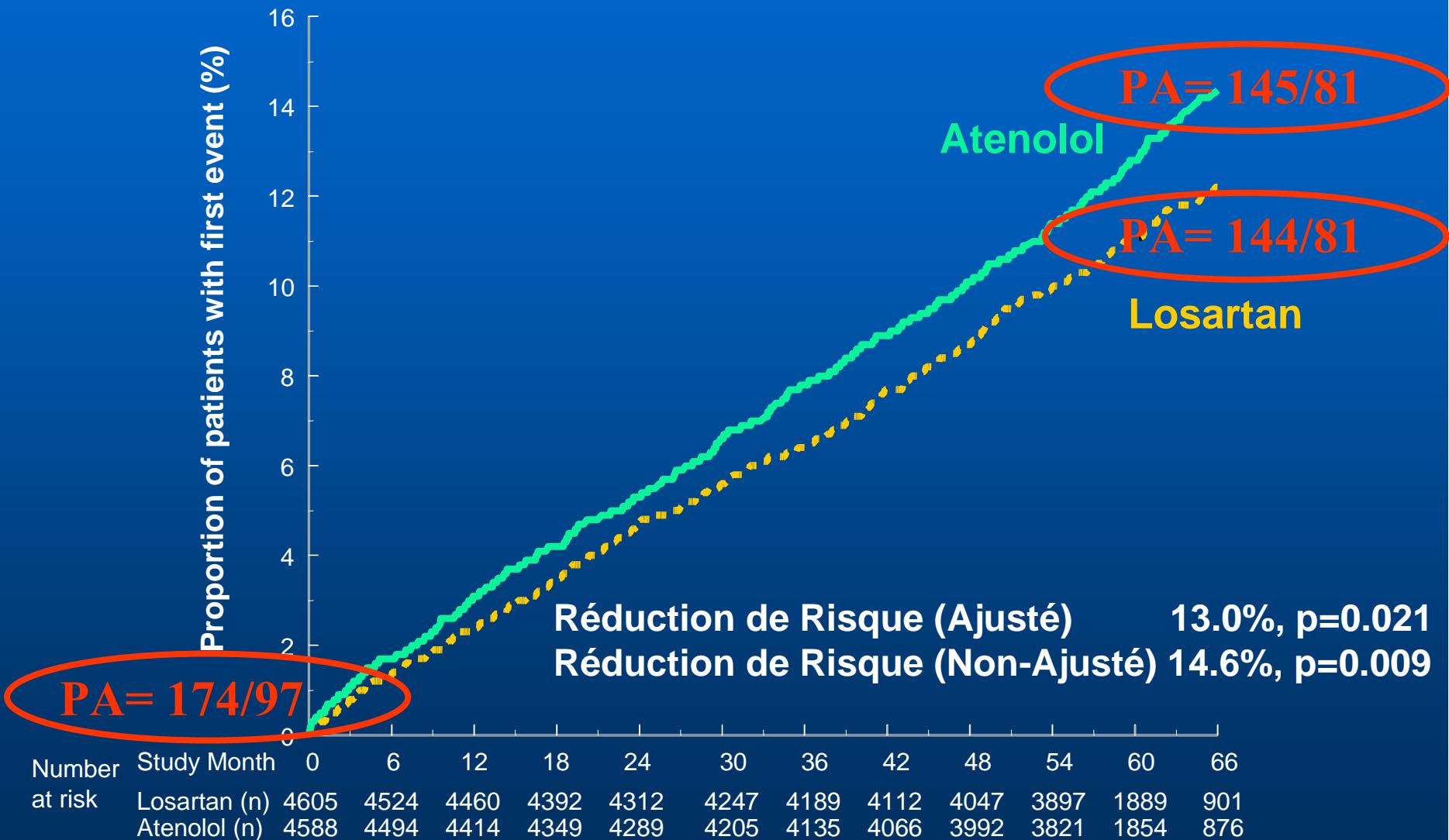
Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2003;362:1527-1535. 45

BP-Lowering Treatment Trialists *Comparaisons de Différents Traitements Actifs*

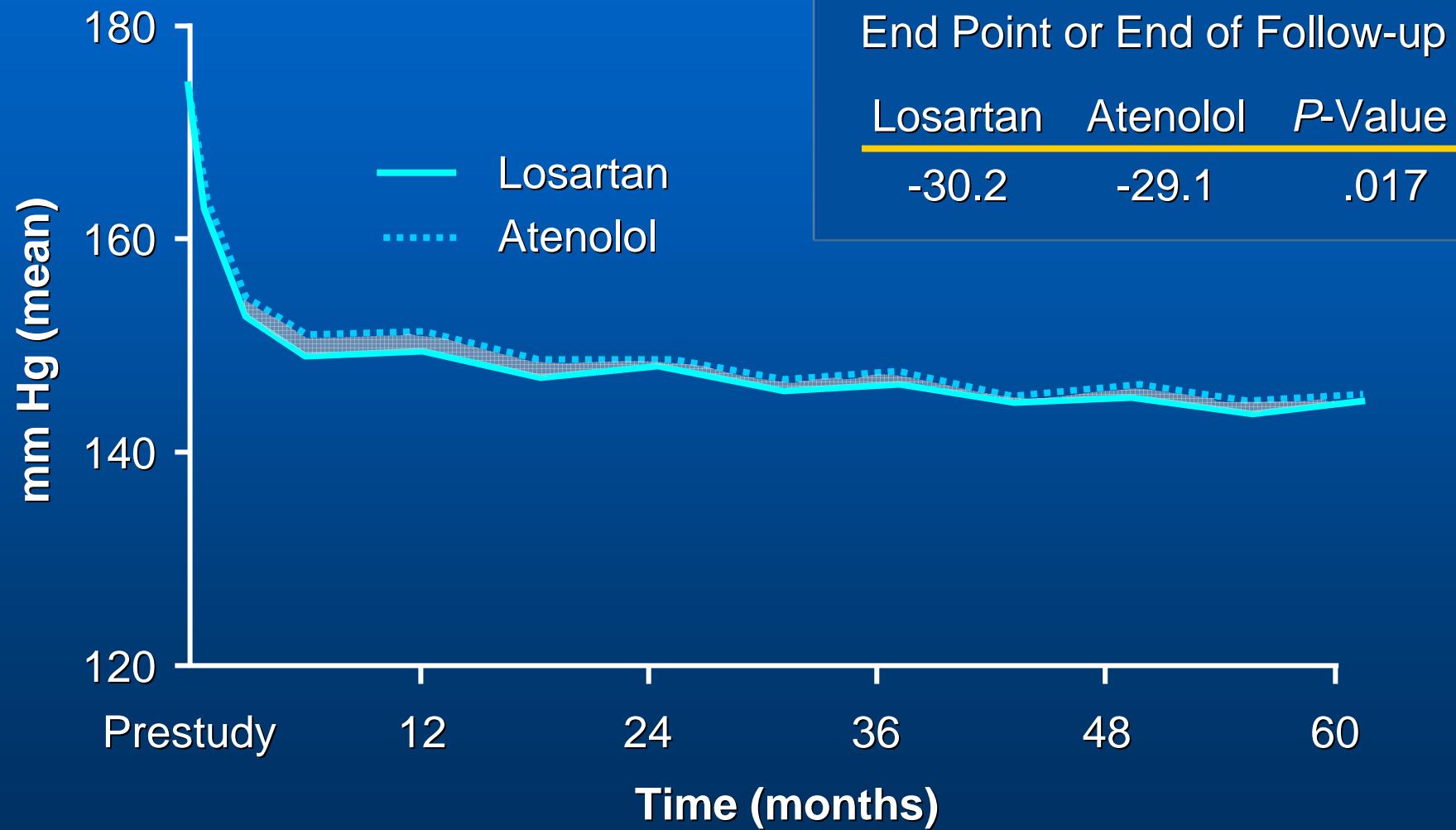
INSUFFISANCE CARDIAQUE



LIFE: Critère Principal: Mort CV, AVC et IM

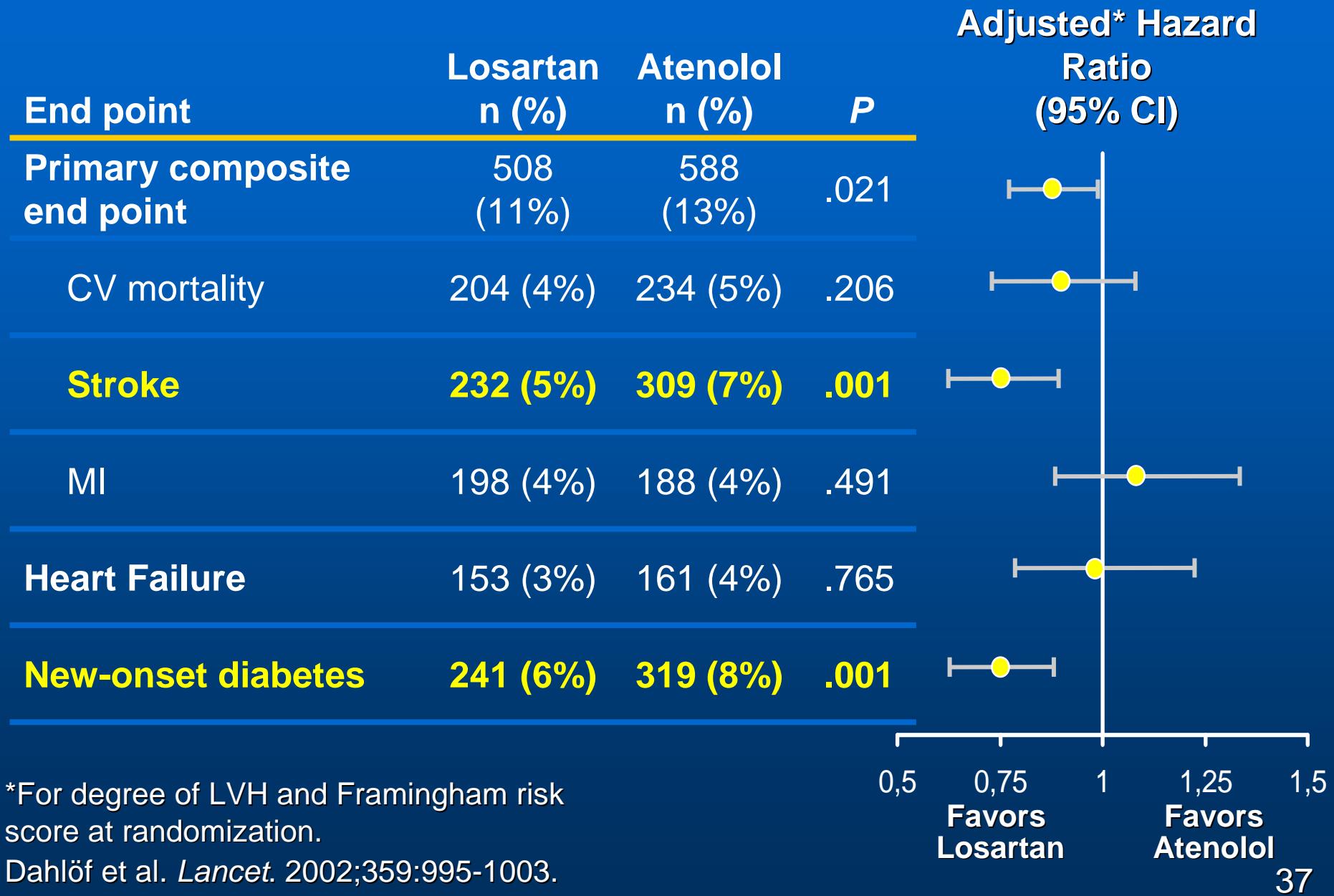


LIFE: Baisse équivalente de la PAS

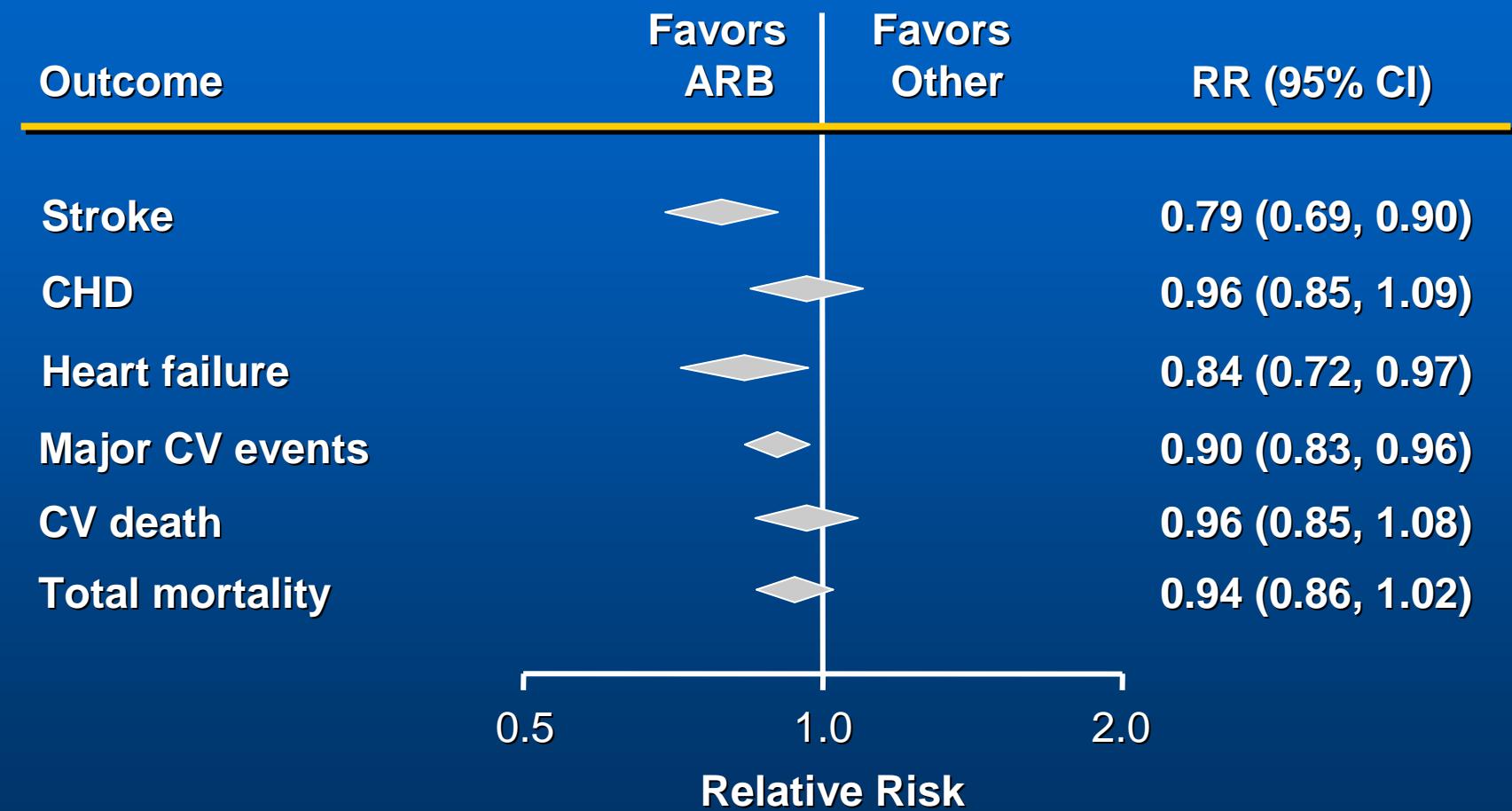


Dahlöf et al. *Lancet*. 2002;359:995-1003.

LIFE: Critères de l'étude



BP-Lowering Treatment Trialists: ARB vs Other



Baisse de la PA

Type de
Médicament

**Baisse de la
PA**



**Type de
Médicaments**

ESH: Choix des Médicaments Antihypertenseurs

- 1. Toutes les classes majeures de médicaments anti-hypertenseurs conviennent pour le traitement initial ou le traitement d'entretien.**
- 2. Insister sur le recours à une classe pour le traitement de premier choix chez TOUS les patients ne prends pas en compte la réalité des différences interindividuelles.**

ESH: Choix des Médicaments Antihypertenseurs (3)

IEC

ARAI

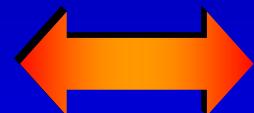
BETA-BLOQUANTS

ICC, DYSFONCTION SYST VG
POST-IDM
NEPHROPATHIE NON
DIABETIQUE
NEPHROPATHIE DIABETE TYPE I
PROTEINURIE

NEPHROPATHIE DIABETE TYPE 2
MICROALBUMINURIE
DIABETIQUE
PROTEINURIE
HVG
TOUX SOUS IEC

MALADIE CORONAIRE POST-IDM
ICC
TACHYARYTHMIES
FEMME ENCEINTE

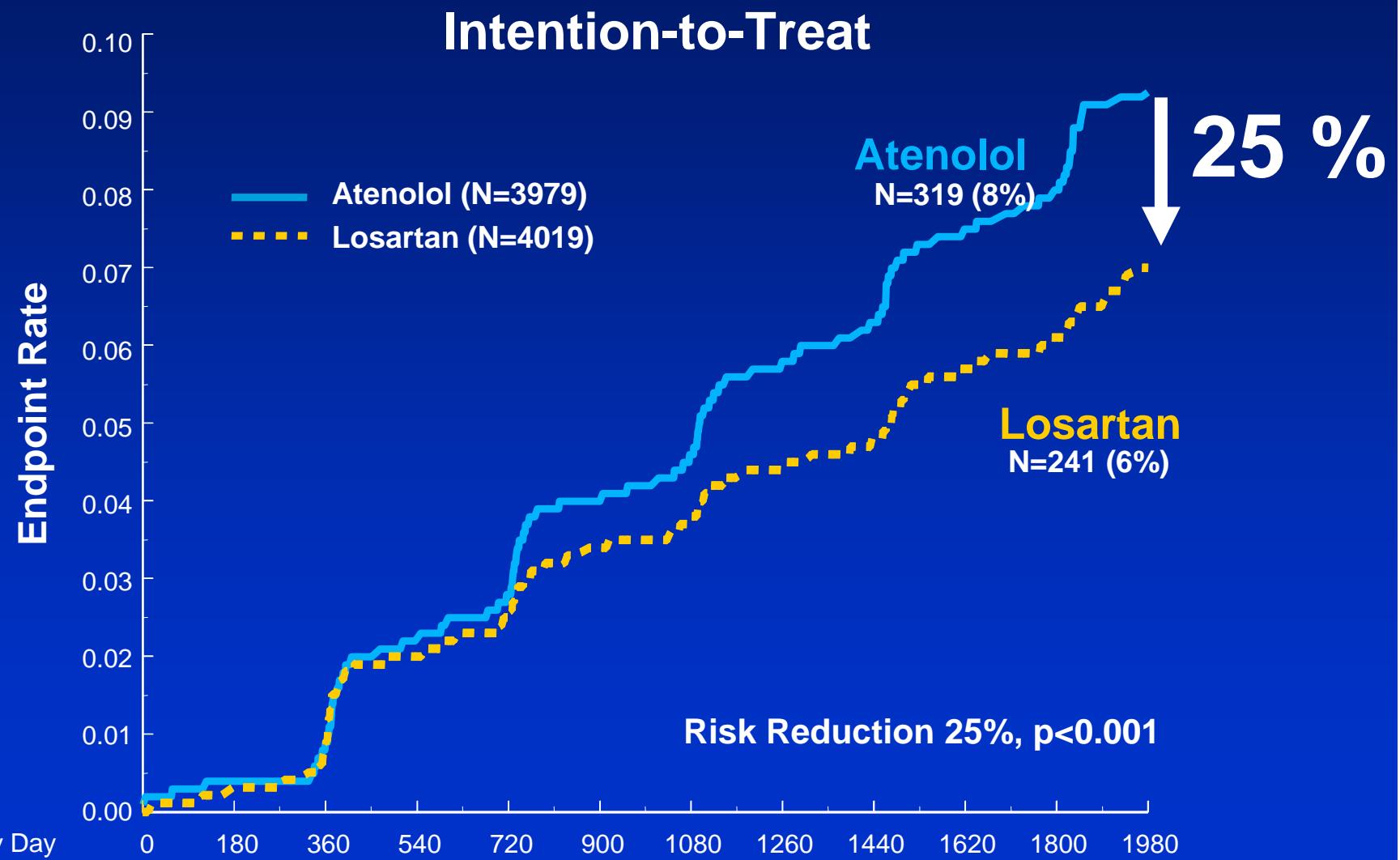
**Baisse de la
PA**



**Type de
Médicaments**

Mécanismes additionnels?

LIFE: New Onset Diabetes



CV events in treated hypertensive patients without diabetes, with new-onset diabetes and previously known diabetes

Probability of event-free survival

%

100

90

80

70

60

50

40

30

No diabetes

$p < 0.0001$

Previously known
diabetes

New-onset
diabetes

A

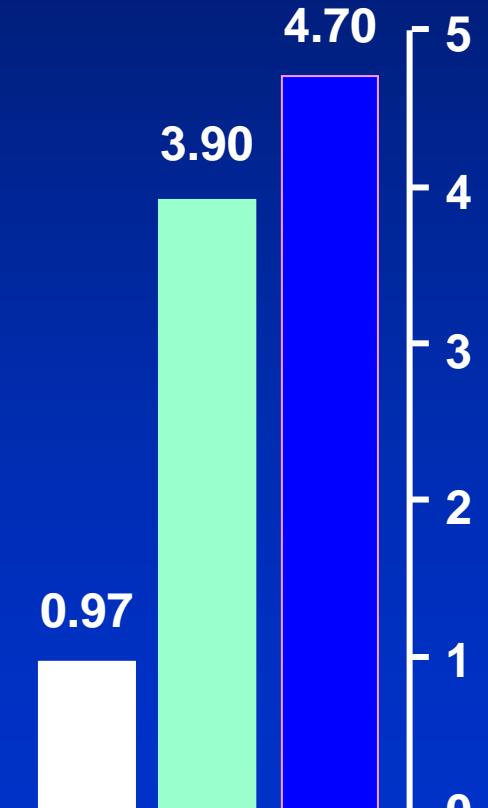
C

B

0

Time to event (years)

Rate of events
per 100 patient-years



Verdecchia et al Hypertension 2004

New onset diabetes in placebo-controlled trials

TRIAL

p

SHEP



NS

SHEP (reanalysis)



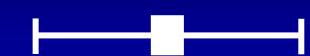
<0.001

HOPE



<0.001

SOLVDT



<0.001

CHARM



<0.02

PEACE



<0.01

Favours active treatment

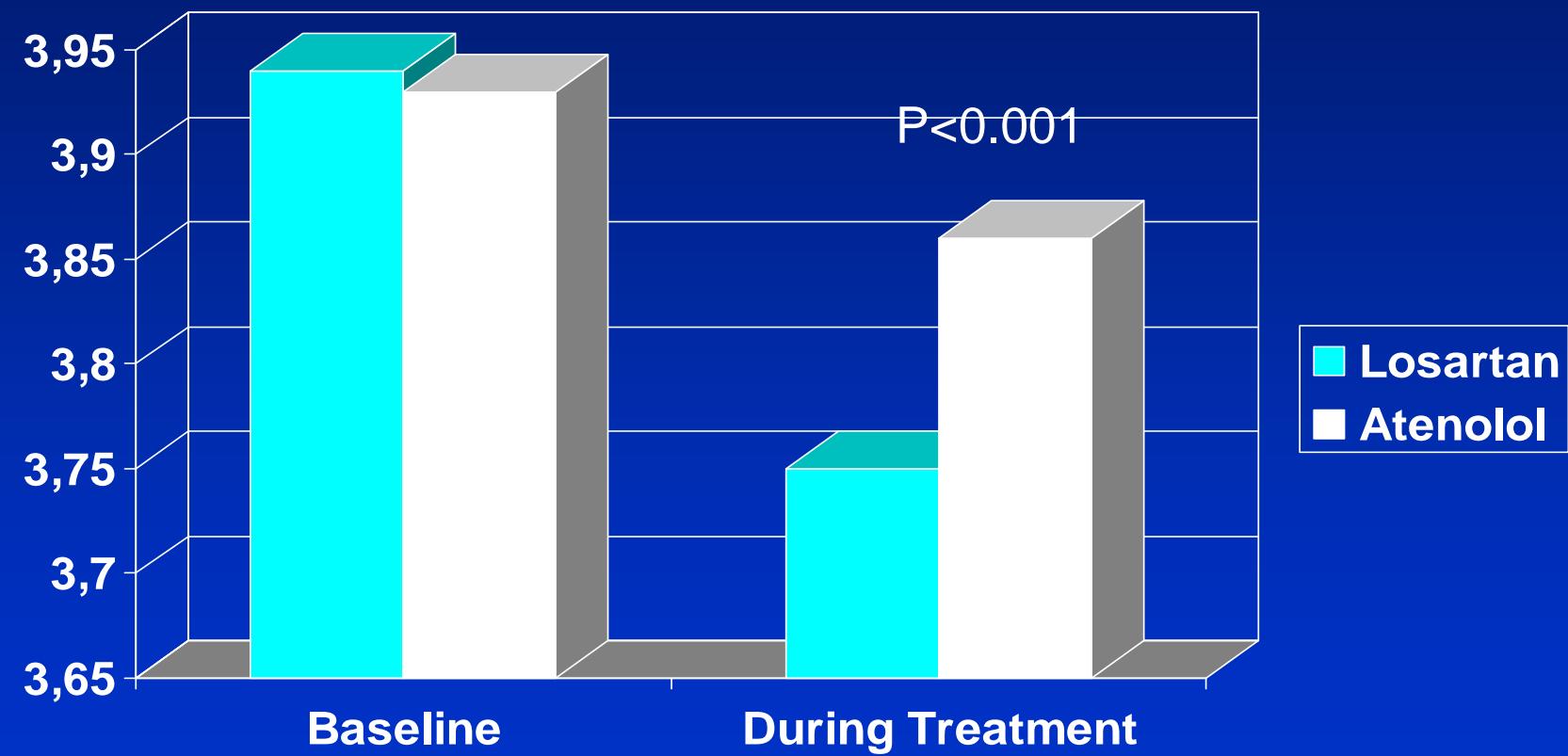
Favours placebo treatment



Hazard ratio

Mancia et al J Hypertens 2006

LIFE: Echo - Effect of Losartan versus Atenolol on LA Diameter



Gerdts et. Circulation 2004; In press

CHARM: Proportion of patients developing AF

Odds ratio = 0.81 (95% CI 0.66 – 1.00), p<0.05

Adjusted odds ratio = 0.80 (95% CI 0.65 – 0.99), p<0.04

Proportion of patients

%

8
7
6
5
4
3
2
1
0

6.74%

5.55%

Placebo

Candesartan

Ducharme et al Am Heart J 2006

Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*

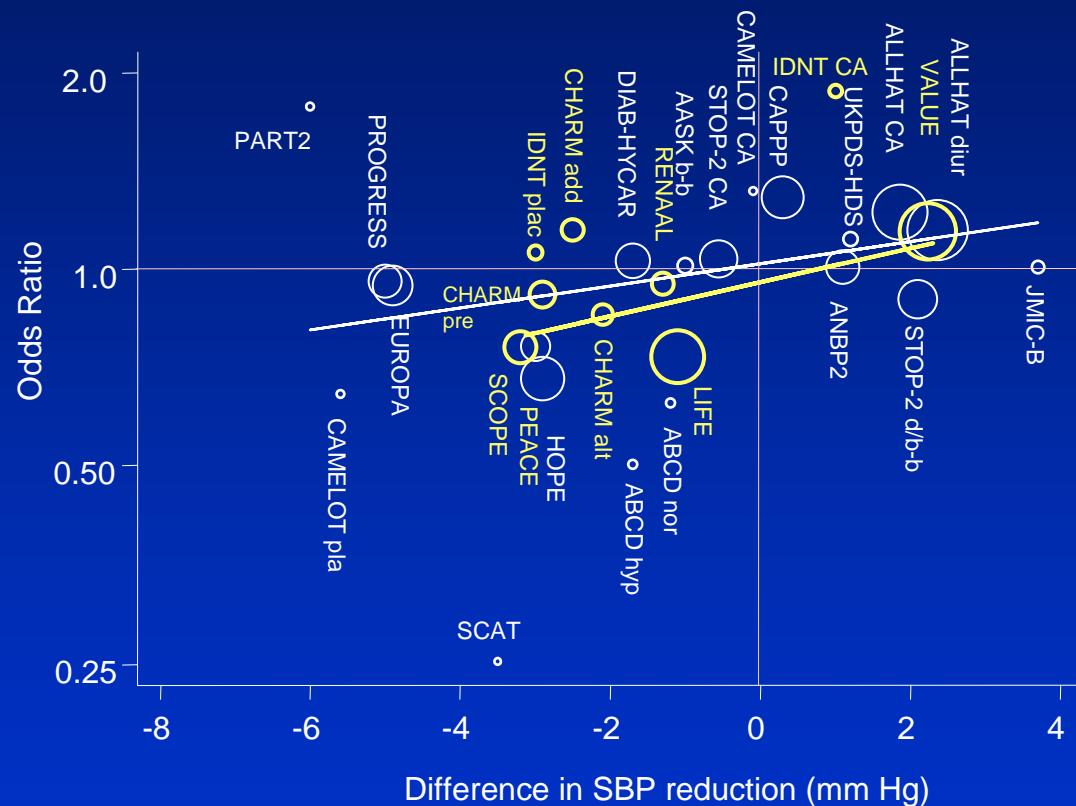
Stroke

OR at 10 mmHg lower SBP:
ACE-I: 0.67 (0.47 to 0.97)
ARB: 0.55 (0.24 to 1.27)

OR at 0 mmHg lower SBP :
ACE-I: 1.01 (0.92 to 1.12)
ARB: 0.99 (0.82 to 1.20)

Hypothesis of no difference between slopes: $p=0.9$

Hypothesis of no difference in SBP-independent effects:
 $p=0.7$



- ARB comparison — ARB vs non-ACE-I regression line
- ACE-I comparison — ACE-I vs non-ARB regression line

Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*

Heart failure

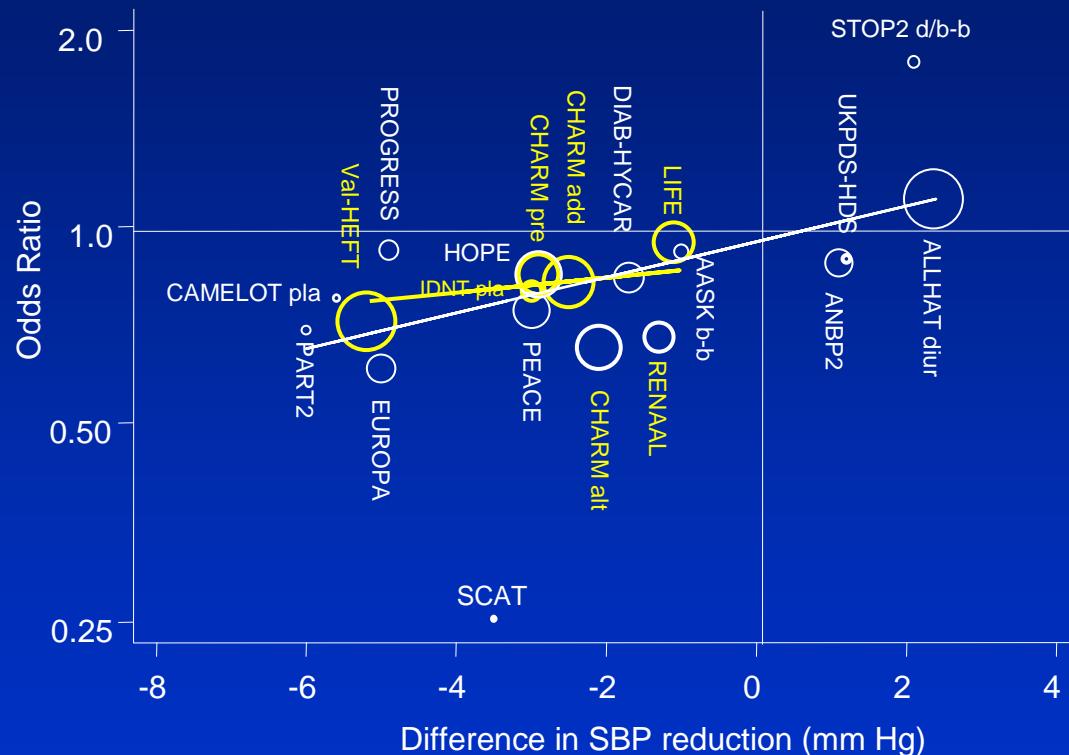
*Resulting in death or hospitalization**

OR at 10 mm Hg lower SBP:
ACE-I: 0.54 (0.38 to 0.77)
ARB: 0.77 (0.30 to 1.98)

OR at 0 mmHg lower SBP:
ACE-I: 0.95 (0.85 to 1.05)
ARB: 0.83 (0.62 to 1.12)

Hypothesis of no difference between slopes: $p=0.2$

Hypothesis of no difference in SBP-independent effects: $p=0.6$



*Analyses exclude comparisons with calcium antagonists, given evidence of differential effect of these agents on heart failure

- **ARB comparison** — **ARB vs non-ACE-I/CA regression line**
- **ACE-I comparison** — **ACE-I vs non-ARB/CA regression line**

Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*

Major coronary events

OR at 10 mmHg lower SBP:

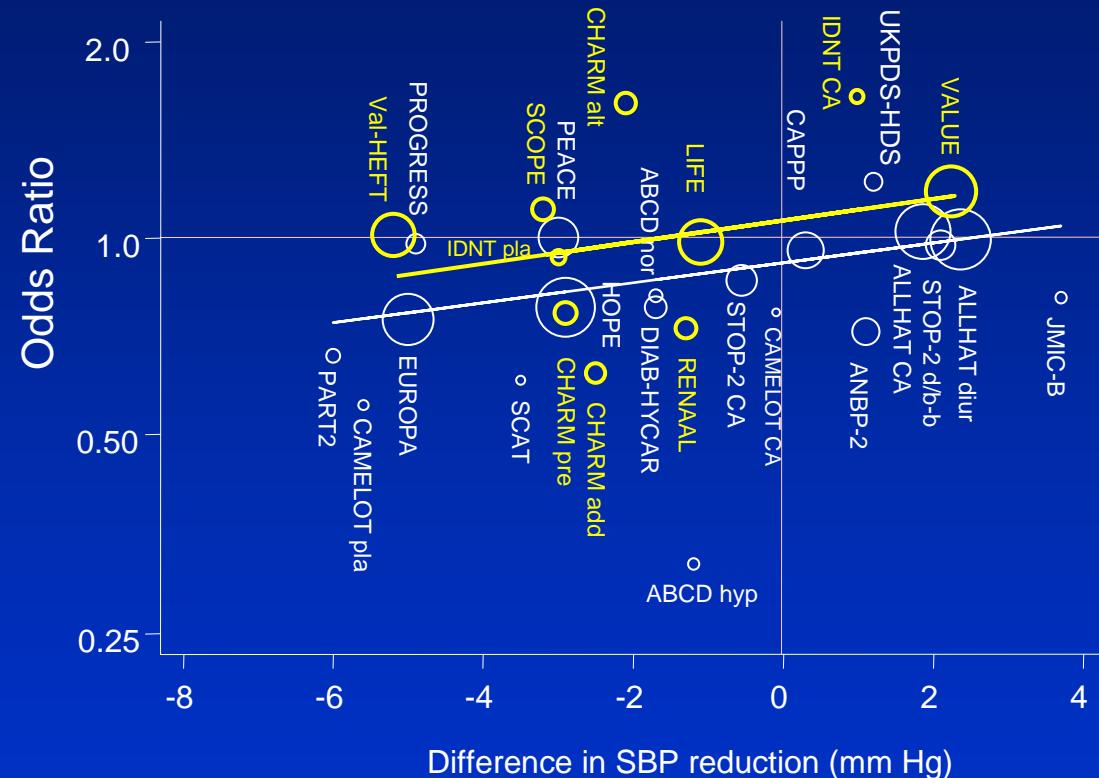
ACE-I: 0.70 (0.57 to 0.87)
ARB: 0.68 (0.28 to 1.68)

OR at 0 mmHg lower SBP:

ACE-I: 0.91 (0.86 to 0.97)
ARB: 1.08 (0.83 to 1.39)

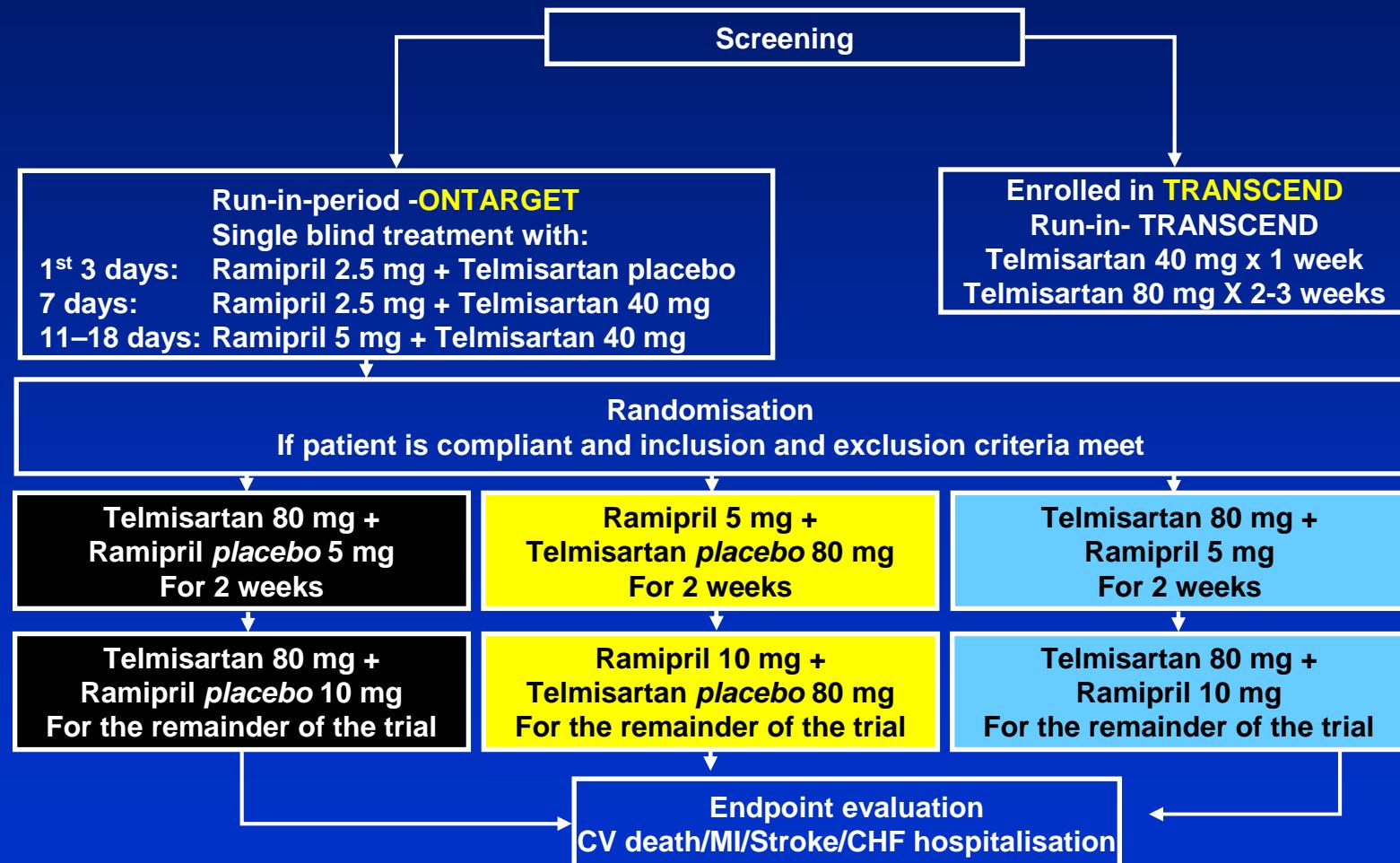
Hypothesis of no difference between slopes: $p=0.8$

Hypothesis of no difference in SBP-independent effects:
 $p=0.003$



- ARB comparison — ARB vs non-ACE-I regression line
- ACE-I comparison — ACE-I vs non-ARB regression line

The ONTARGET Trial Programme Dose schedule



Median follow-up: 56 months

Teo K., et al. Am Heart J 2004;148:52–61

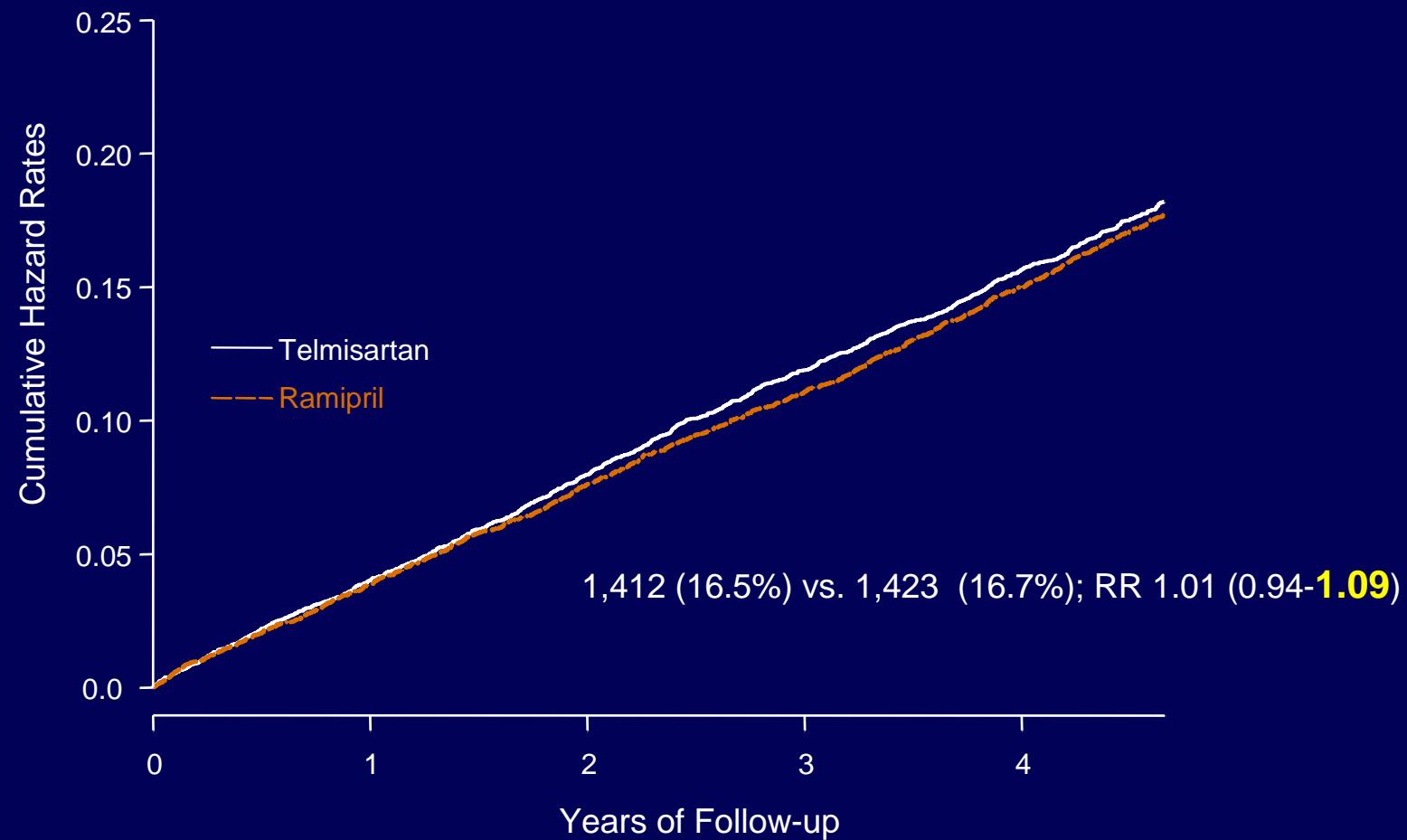
Main baseline characteristics after randomization in the 3 arms

| | Ramipril | Telmisartan | Combination |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| N | 8,576 | 8,542 | 8,502 |
| Age | 66.4 | 66.4 | 66.5 |
| % Women | 27.2 | 26.3 | 26.5 |
| % CAD | 74.4 | 74.5 | 74.7 |
| % Stroke/TIA | 21.0 | 20.6 | 20.9 |
| % Diabetes | 36.7 | 38.0 | 37.9 |
| Blood pressure | 141.8/82.1 | 141.7/82.1 | 141.9/82.1 |
| Statins (%) | 61.0 | 62.0 | 61.8 |
| Antiplatelets (%) | 80.5 | 81.1 | 81.1 |
| β-blockers (%) | 56.5 | 56.9 | 57.4 |

The ONTARGET Investigators. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59

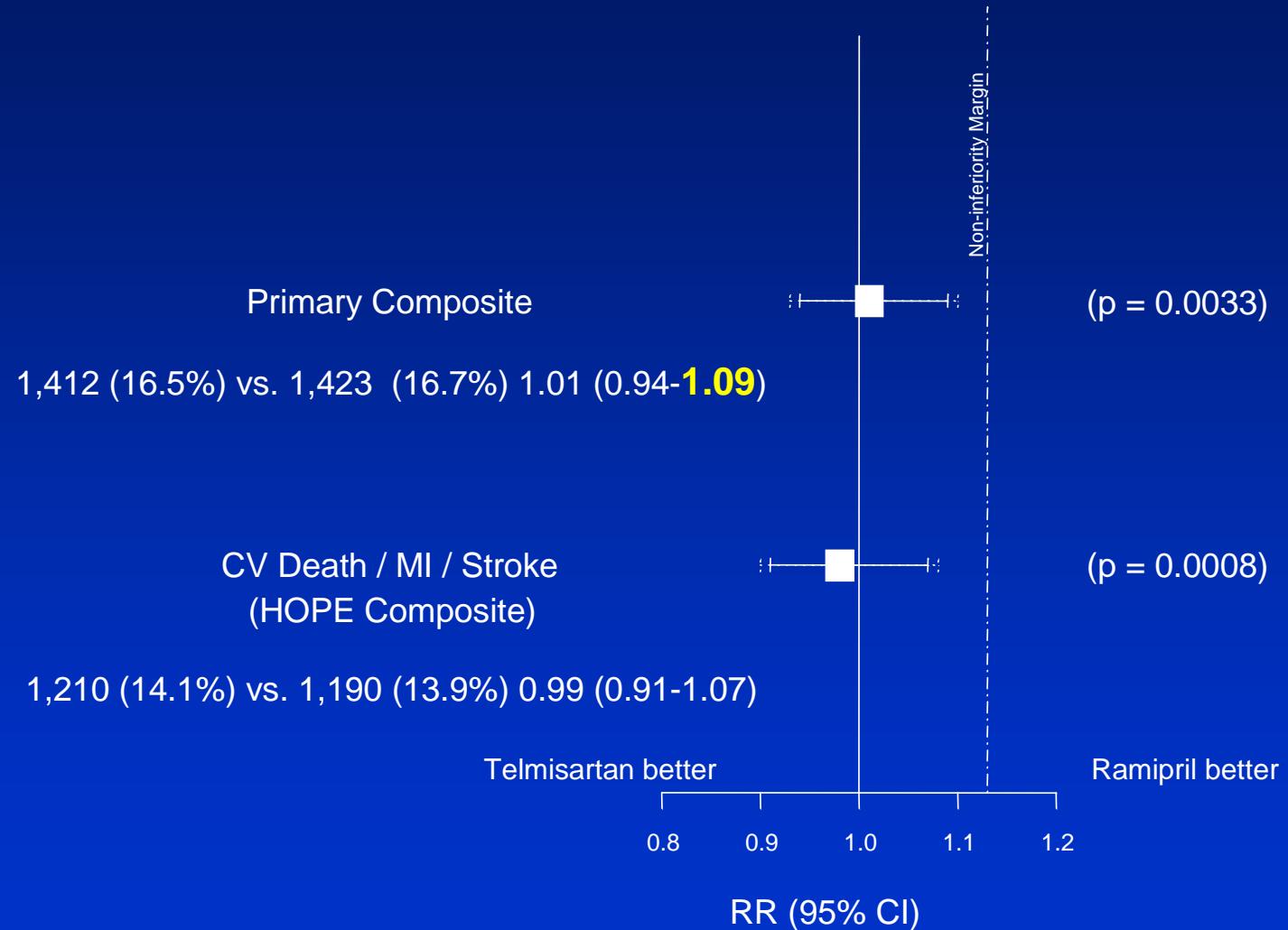
Time to primary outcome

| | # at Risk | Yr 1 | Yr 2 | Yr 3 | Yr 4 | Yr 4.5 |
|---|-----------|-------|-------|-------|-------|--------|
| T | 8,542 | 8,177 | 7,778 | 7,420 | 7,051 | 4,575 |
| R | 8,576 | 8,214 | 7,832 | 7,472 | 7,093 | 4,562 |

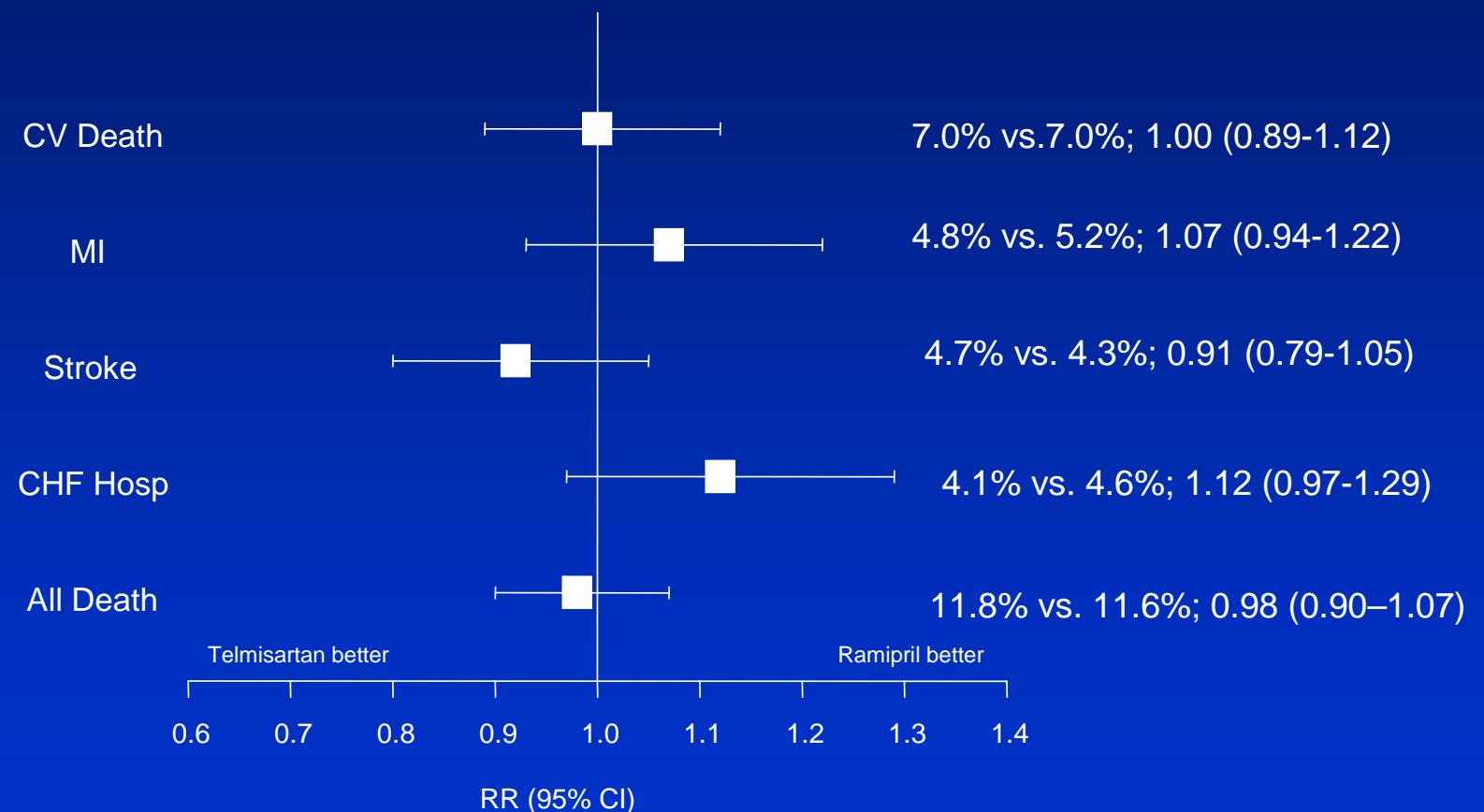


N Engl J Med 2008; 358: 1547-59

ONTARGET non-inferiority comparison



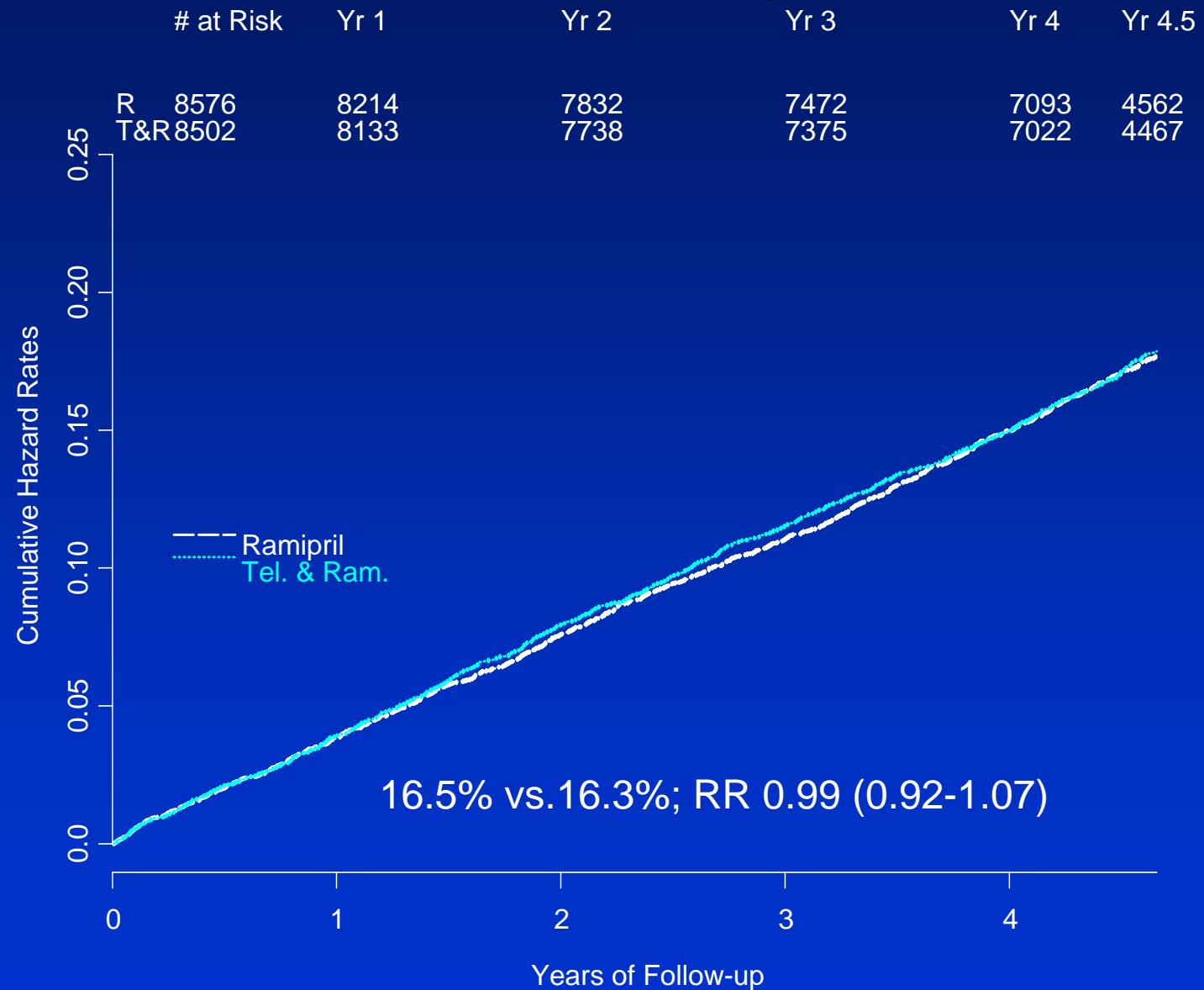
Results on each component of the primary outcome and all-cause mortality



Note that the outcomes are presented as point estimates with confidence intervals. The solid line is the 95% CI representing 1.96 SD for each outcome

N Engl J Med 2008; 358: 1547-59

Combo, Time to primary outcome



Renal outcomes: Combination vs Ramipril

| | Ram (n=8576) % | Ram + Tel (n=8502) % | Ram + Tel v Ram HR (95% CI) | P value |
|--|----------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Any dialysis, SCr doubling, death | 13.4 | 14.5 | 1.09 (1.01-1.18) | 0.037 |
| All dialysis and SCr doubling | 2.03 | 2.49 | 1.24 (1.01-1.51) | 0.038 |
| Hyper K ≥5.5 mmol/l | 3.3 | 5.7 | 1.71 (1.48-1.98) | <0.001 |
| All deaths | 11.8 | 12.5 | 1.07 (0.98-1.16) | 0.144 |
| SCr doubling | 1.63 | 1.95 | 1.20 (0.96-1.50) | 0.110 |
| Acute dialysis | 0.15 | 0.33 | 2.19 (1.13-4.22) | 0.020 |
| Chronic dialysis | 0.39 | 0.4 | 1.05 (0.65-1.69) | 0.854 |

Stratification of cardiovascular risk

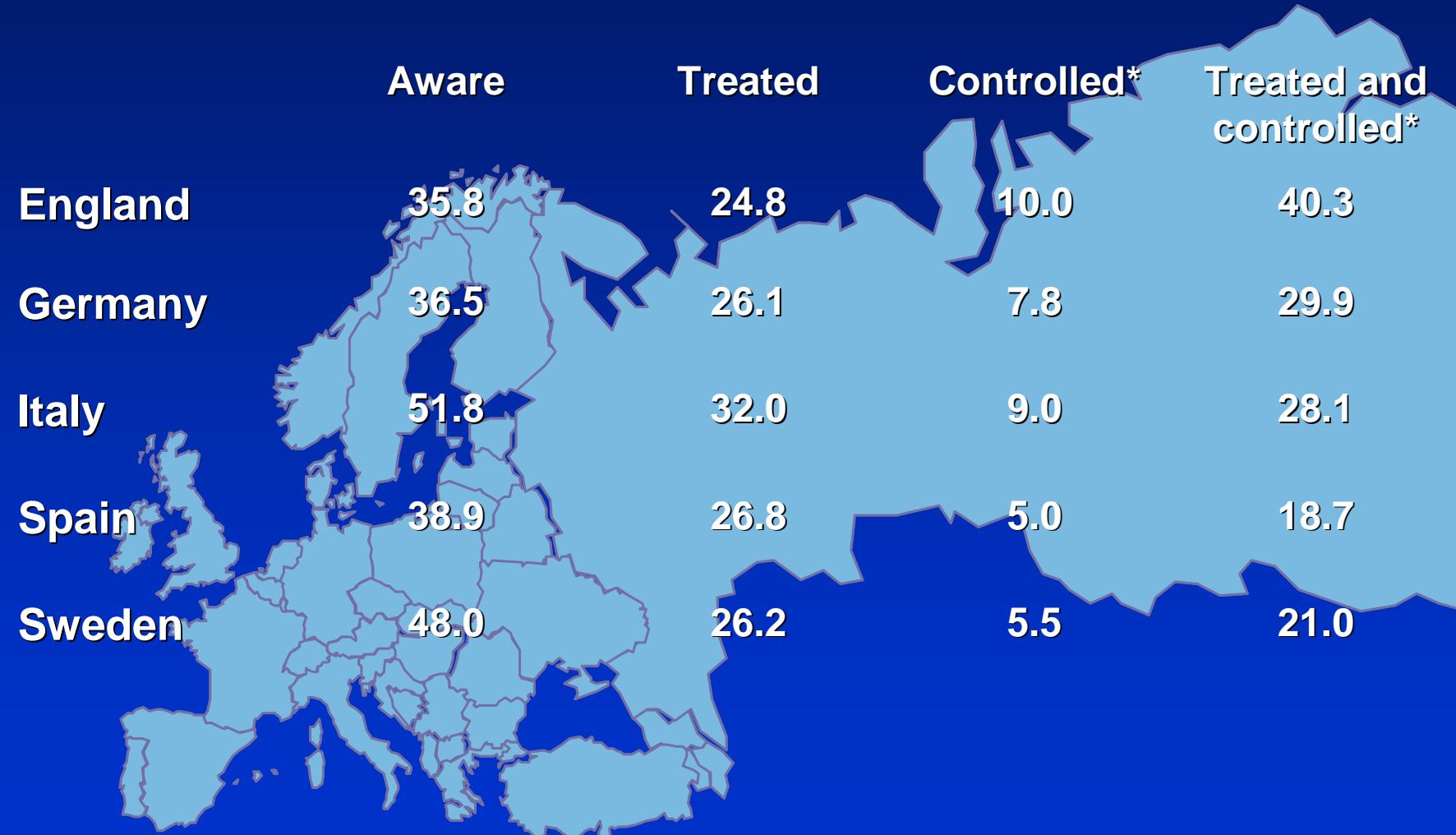
| | | Blood pressure (mmHg) | | | | |
|--|-------------------------|--|---|--|--|--|
| Other risk factors, OD or Disease | | Normal SBP 120–129 or DBP 80–84 | High Normal SBP 130–139 or DBP 85–89 | Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99 | Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109 | Grade 3 HT SBP \geq 180 or DBP \geq 110 |
| No other risk factors | Average risk | Average risk | Low added risk | Moderate added risk | Moderate added risk | High added risk |
| 1–2 risk factors | Low added risk | Low added risk | Moderate added risk | Moderate added risk | Moderate added risk | Very high added risk |
| 3 or more risk factors, MS, OD or diabetes | Moderate added risk | High added risk | High added risk | High added risk | High added risk | Very high added risk |
| Established CV or renal disease | Very high added risk | Very high added risk | Very high added risk | Very high added risk | Very high added risk | Very high added risk |

OD: subclinical organ damage;
MS: metabolic syndrome

ESH-ESC J Hypertens 2007;25:1105–87

Malgrès tout, l'HTA est loin d'être jugulée

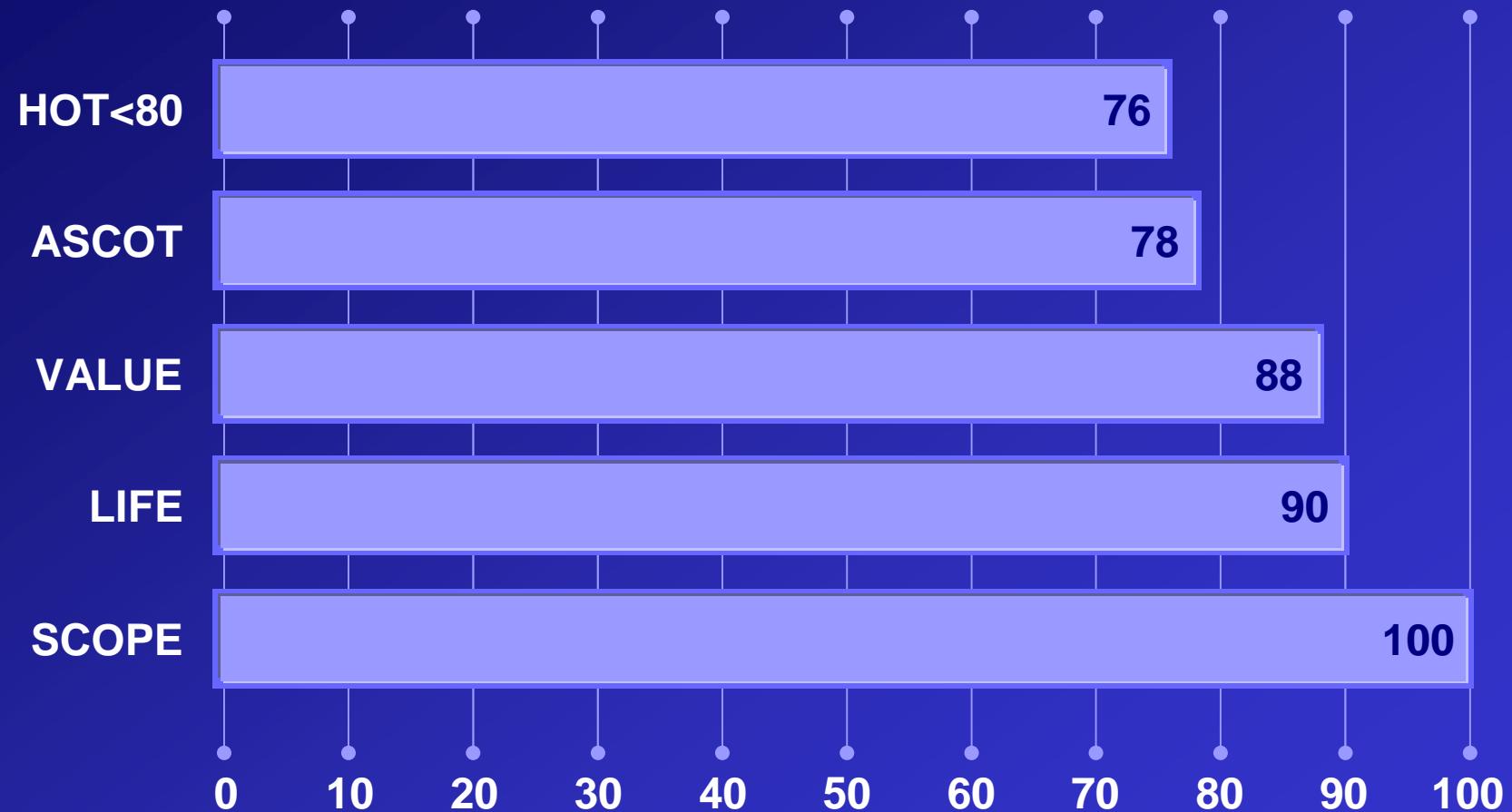
Proportion of patients with hypertension (%)



*<140/90 mmHg

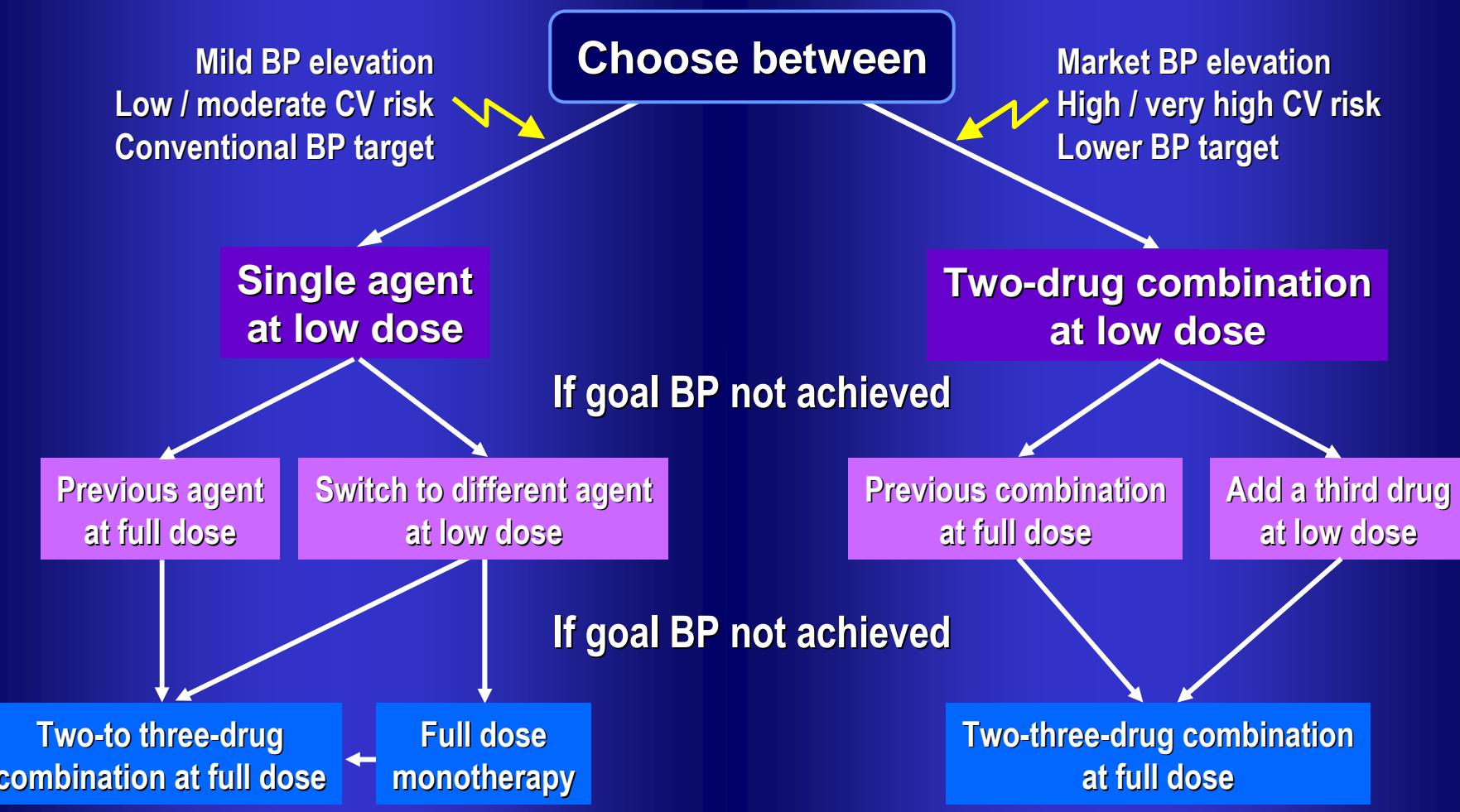
Wolf-Maier et al. *Hypertension* 2004;43:10–7

Use of combinations morbidity / mortality studies (%)

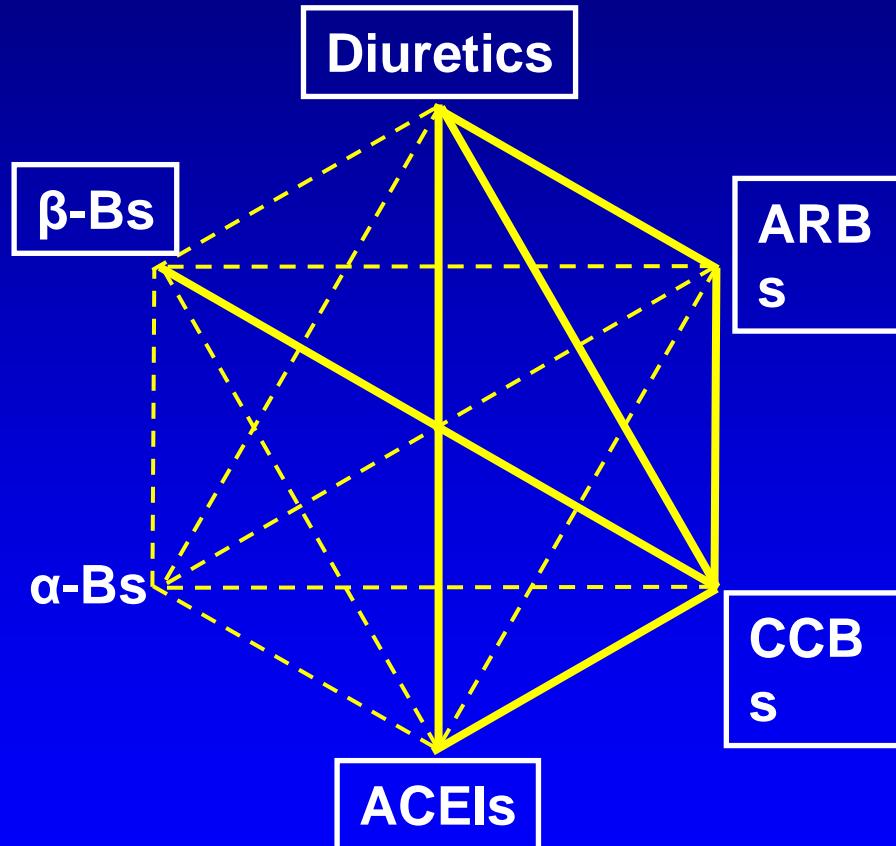


ESH/ESC Guidelines 2007

monotherapy vs combination therapy



Combination therapy 2007

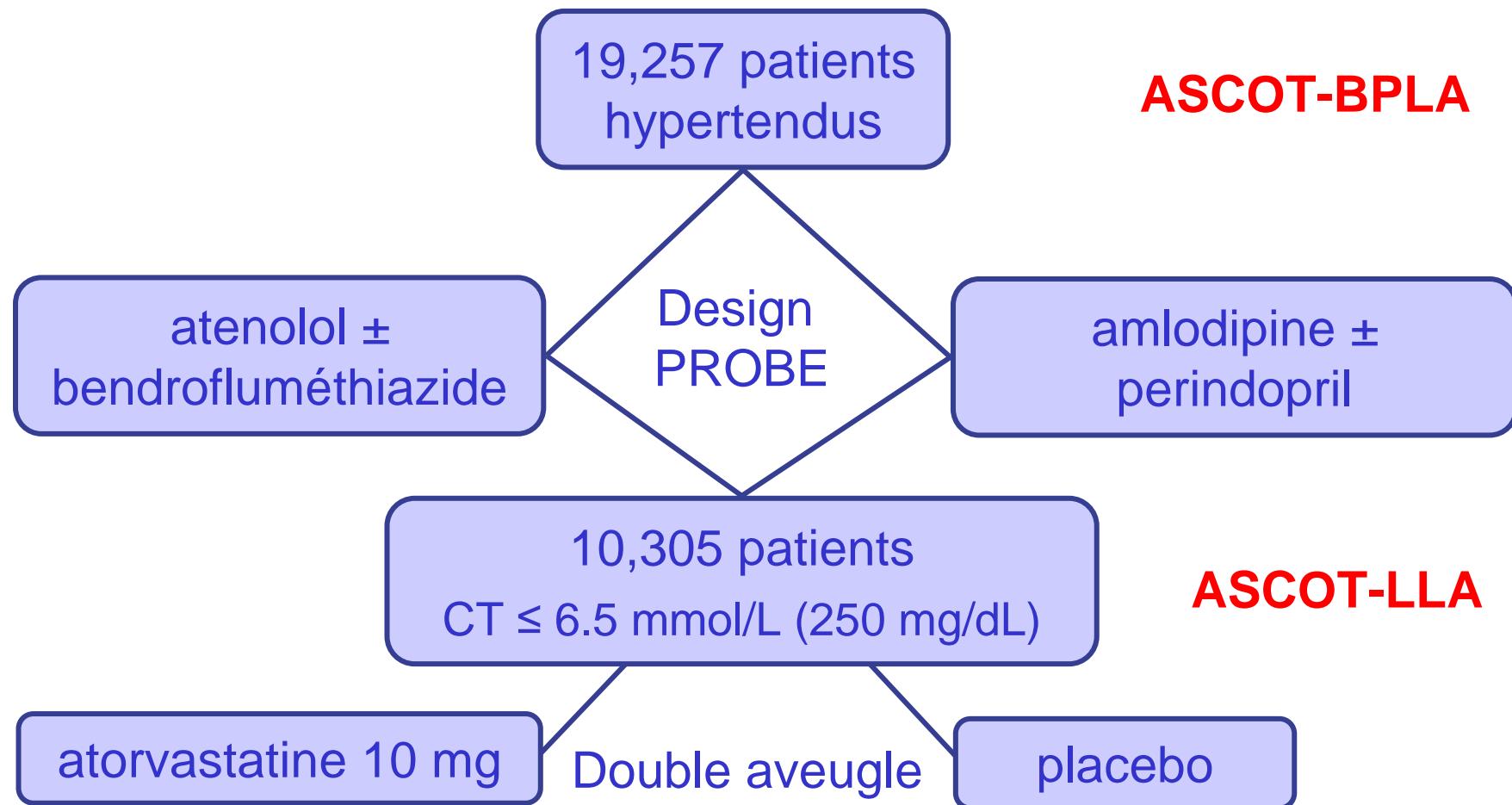


ASCOT

2 X 2

ascot

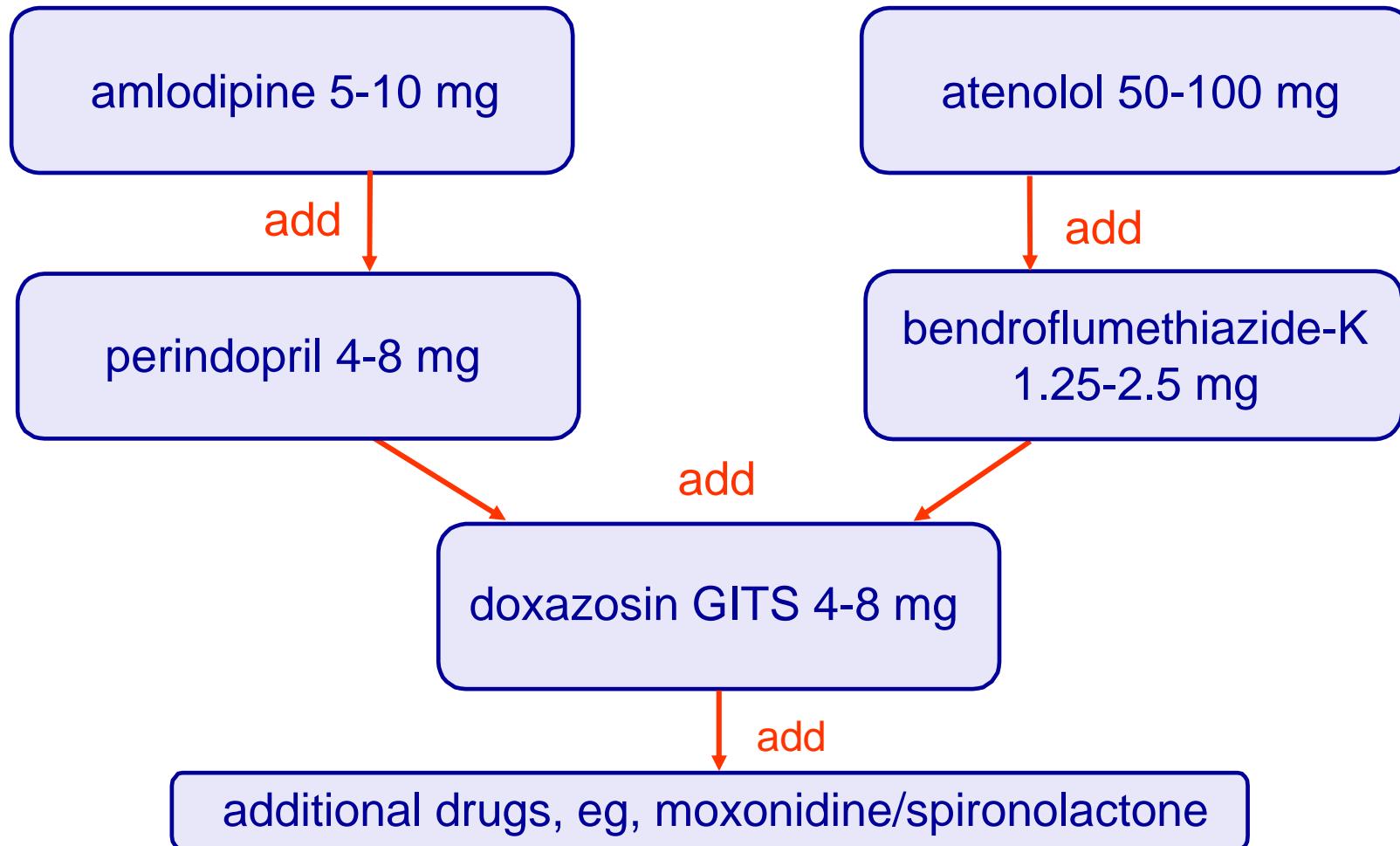
ASCOT : Schéma de l'étude



Étude internationale randomisée contrôlée
menée par les investigateurs

ascot

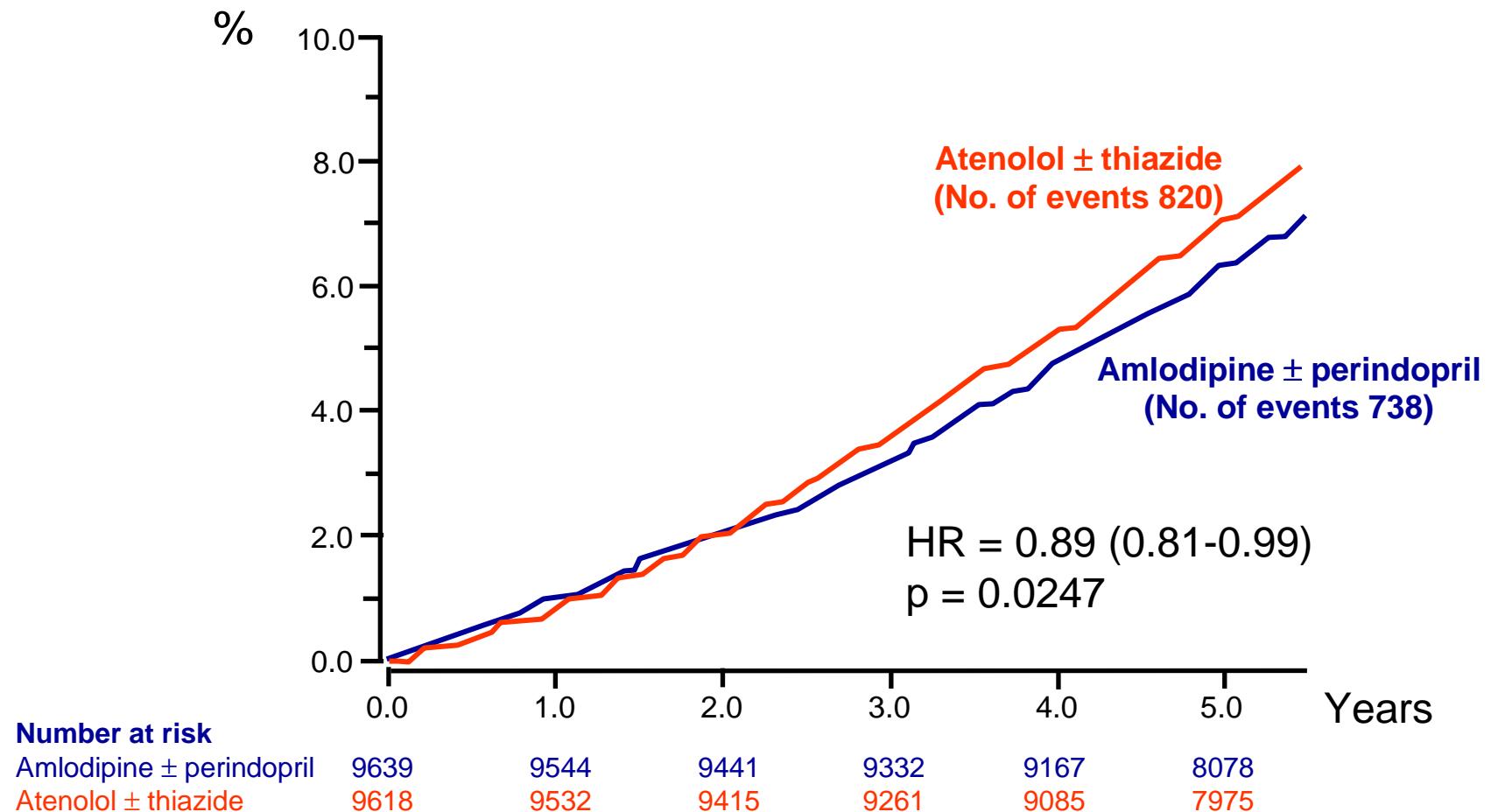
Treatment algorithm to BP targets < 140/90 mm Hg or < 130/80 mm Hg in patients with diabetes



Patient inclusion criteria

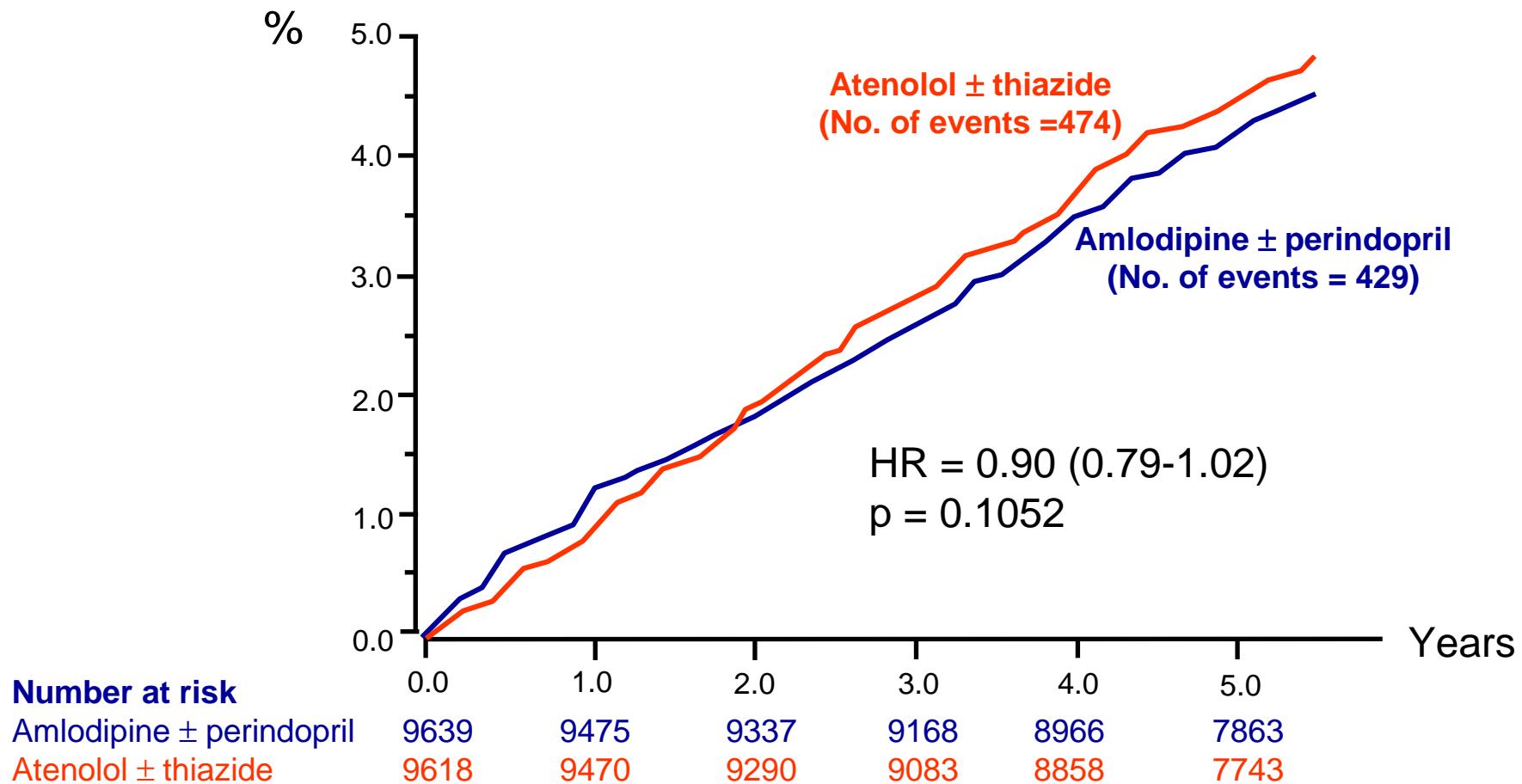
- Screening and baseline BP
 - $\geq 160/100$ mm Hg untreated
 - $\geq 140/90$ mm Hg following treatment with 1 or more drugs
- Age 40-79 years
- ***No previous MI or current clinical CHD***
- 3 or more CV risk factors

All-cause mortality



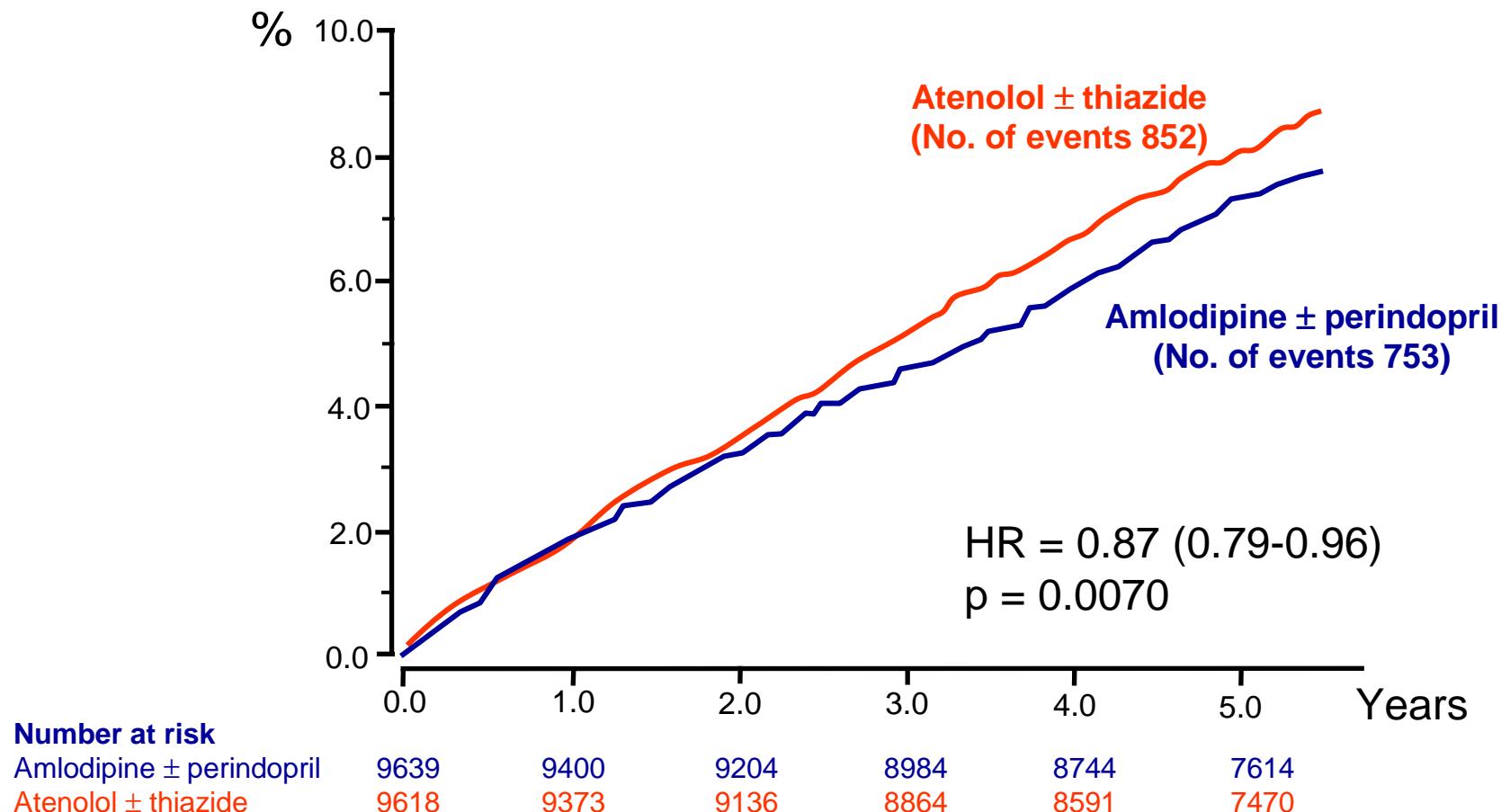
ascot

Primary end point: Non-fatal MI, fatal CHD



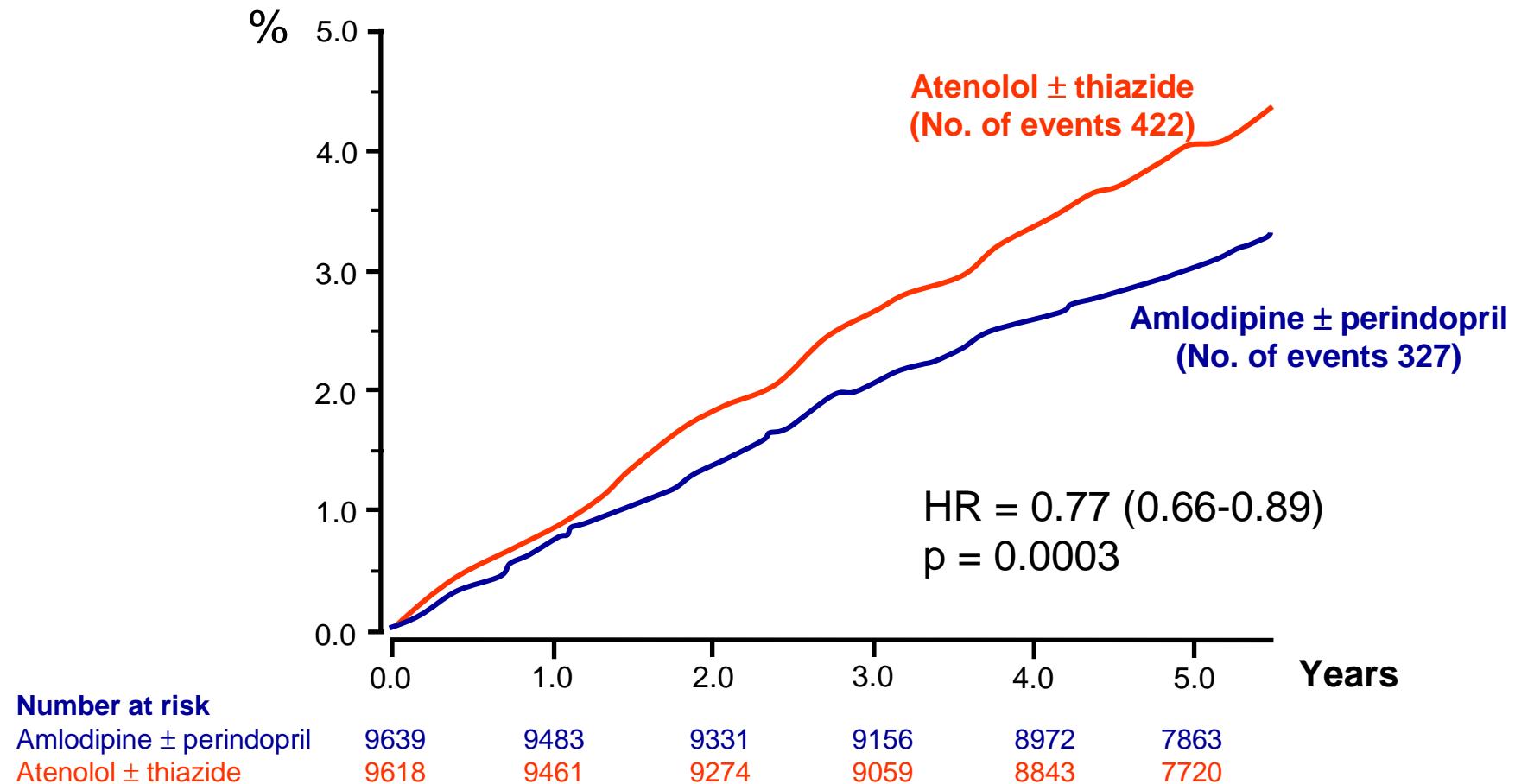
ascot

Total coronary end point



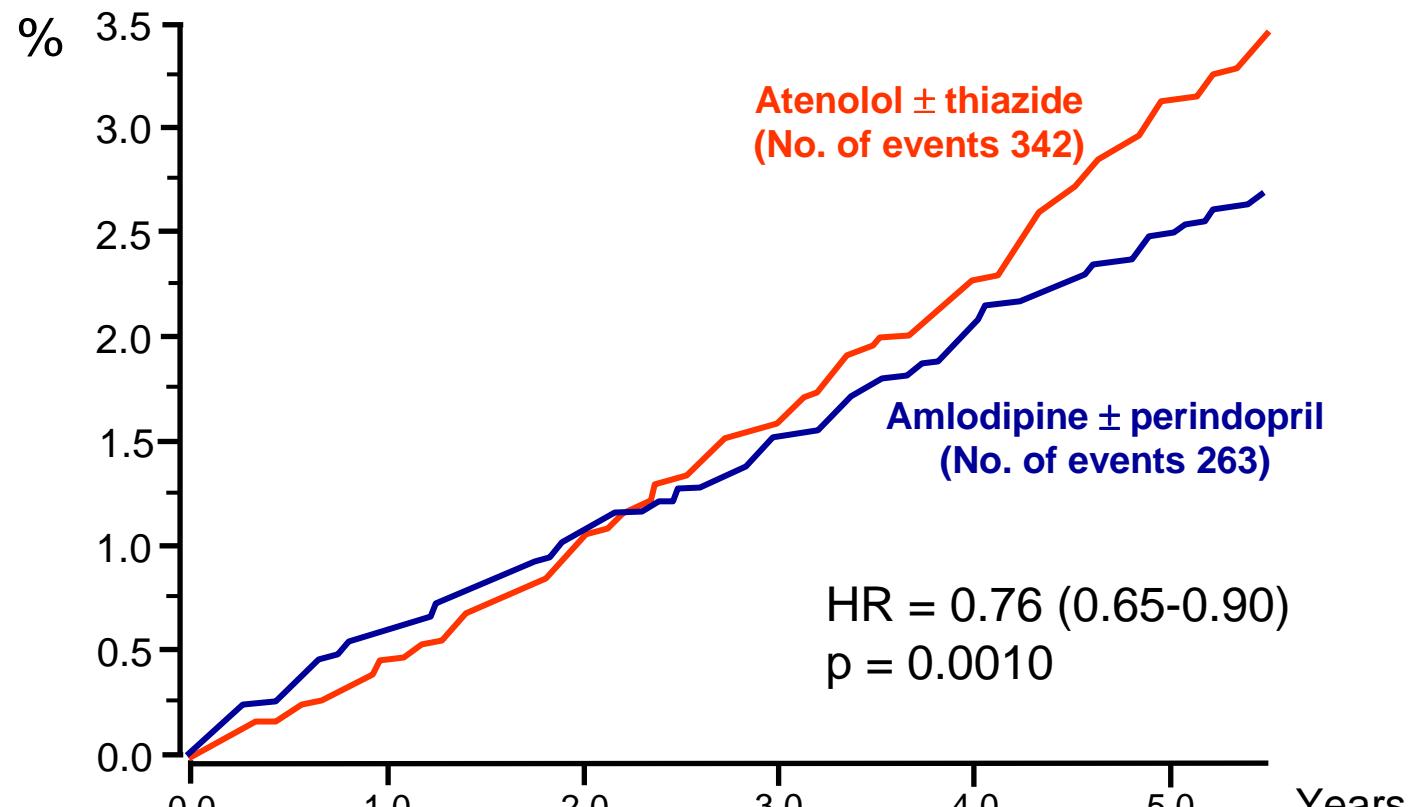
ascot

Fatal and non-fatal stroke



ascot

CV mortality

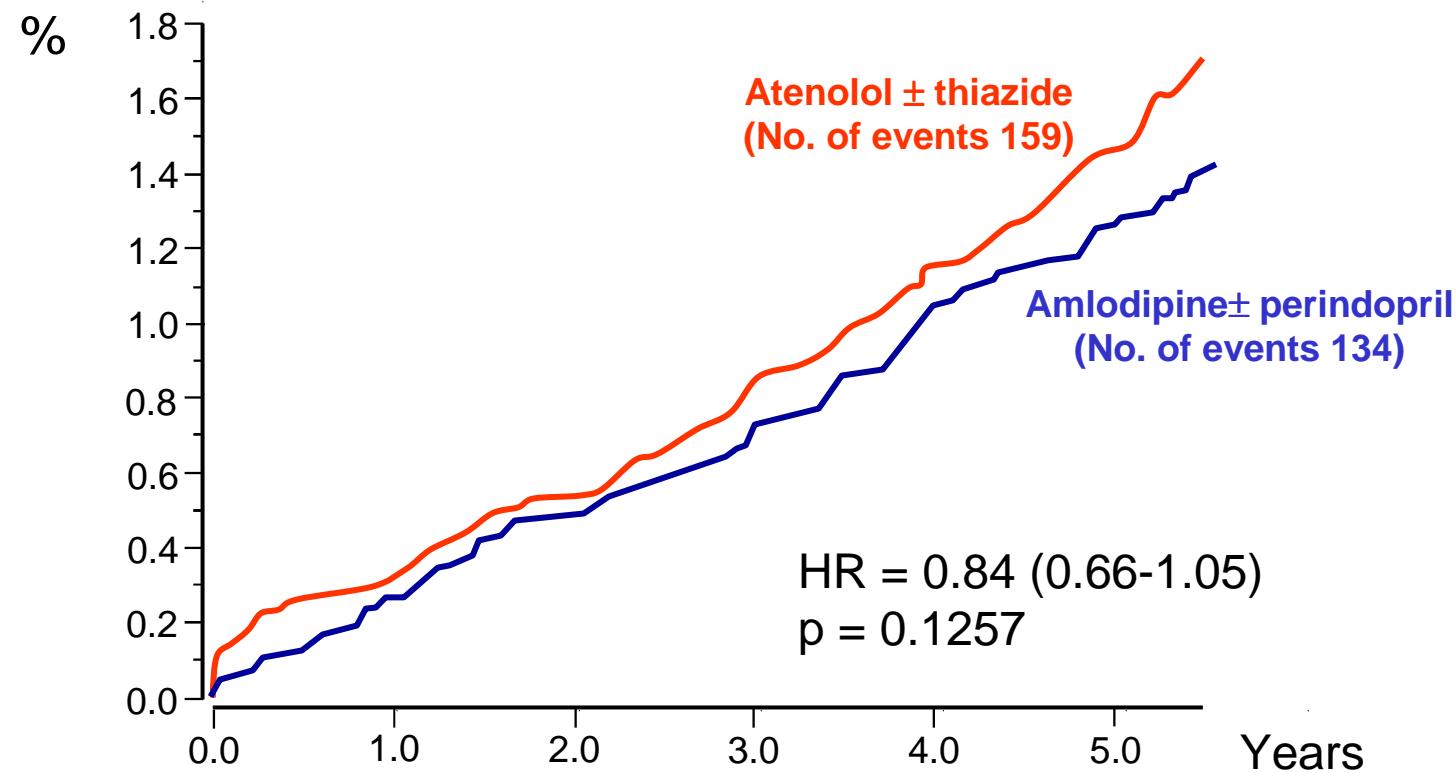


Number at risk

| | | | | | | |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Amlodipine ± perindopril | 9639 | 9544 | 9441 | 9322 | 9167 | 8078 |
| Atenolol ± thiazide | 9618 | 9532 | 9415 | 9261 | 9085 | 7975 |

ascot

Fatal and non-fatal heart failure



Number at risk

| | | | | | | |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Amlodipine ± perindopril | 9639 | 9524 | 9409 | 9275 | 9101 | 8004 |
| Atenolol ± thiazide | 9618 | 9501 | 9369 | 9195 | 9011 | 7901 |

ascot

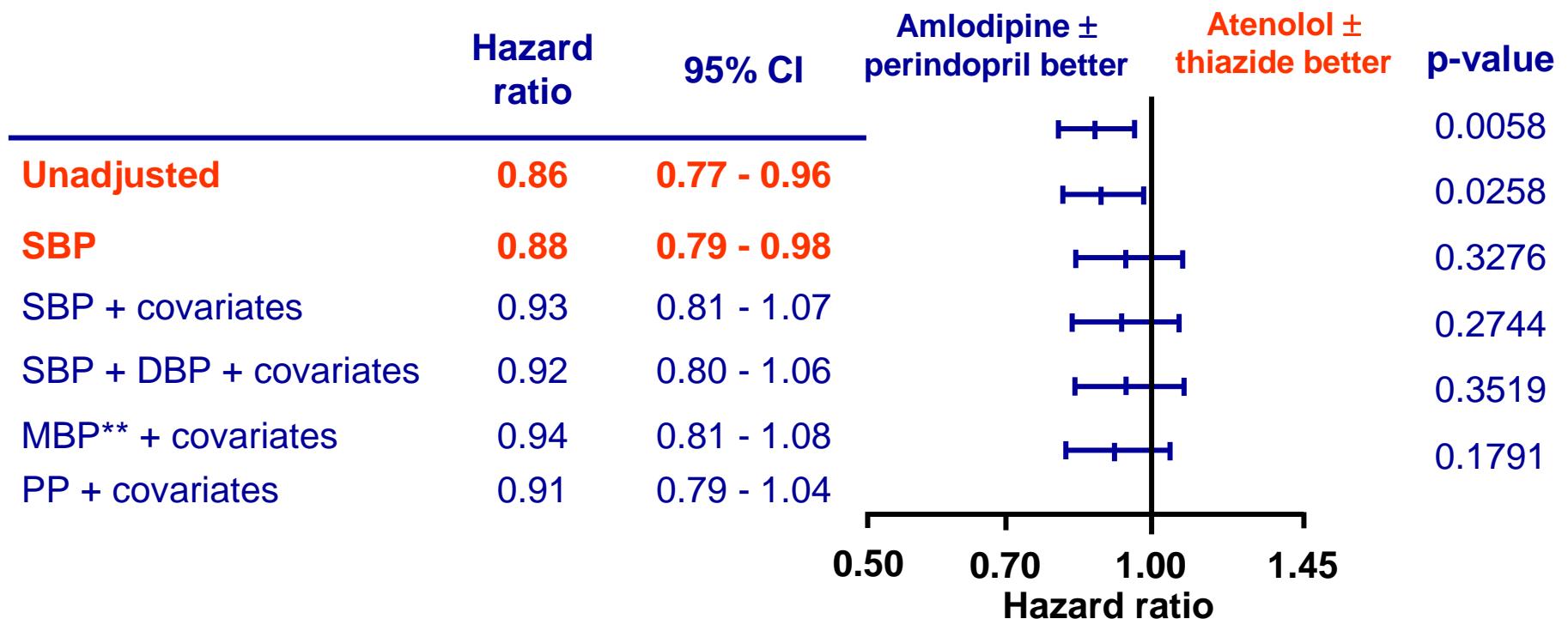
Possible explanations for the observed differences in outcomes

- Better BP lowering with amlodipine ± perindopril
- Non-BP-lowering benefits of amlodipine ± perindopril
- Non-BP-related disadvantages of atenolol ± thiazide
- Adverse interaction between atenolol ± thiazide and statin
- Beneficial interaction between amlodipine ± perindopril and statin

Variables which differed significantly (baseline - final visit) between treatment regimens

| | Mean differences (Amlodipine ± perindopril - Atenolol ± thiazide) | Changes baseline to final visit p-value |
|---------------------------|--|--|
| Systolic BP (mm Hg) | -1.78 | <0.0001 |
| Diastolic BP (mm Hg) | -2.05 | <0.0001 |
| Heart rate (bpm) | 11.12 | <0.0001 |
| Weight (kg) | -0.79 | <0.0001 |
| HDL-cholesterol (mmol/L) | 0.11 | <0.0001 |
| Triglycerides (mmol/L) | -0.23 | <0.0001 |
| Glucose (mmol/L) | -0.20 | <0.0001 |
| Creatinine (μ mol/L) | -5.06 | <0.0001 |
| Potassium (mmol/L) | 0.05 | <0.0001 |

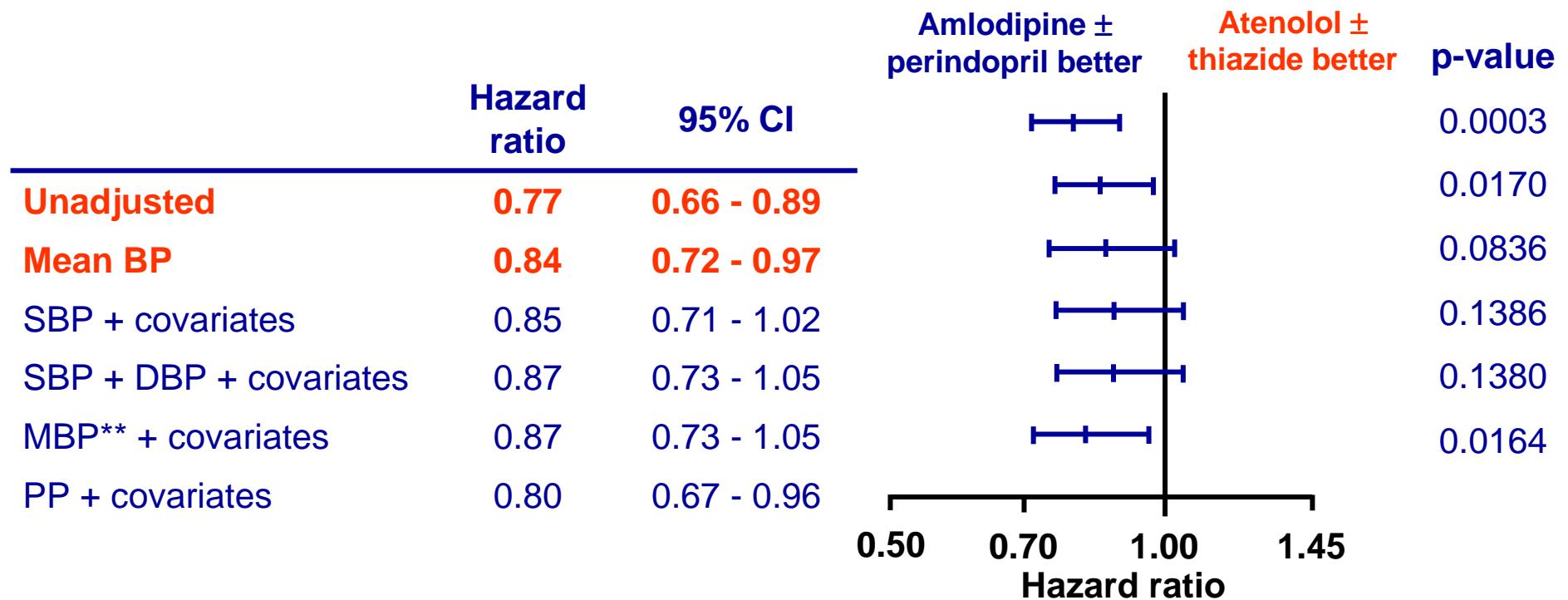
Impact on the treatment effect on coronary events after adjustment for BP and all variables that differed



** MBP = (SBP+DBP)/2

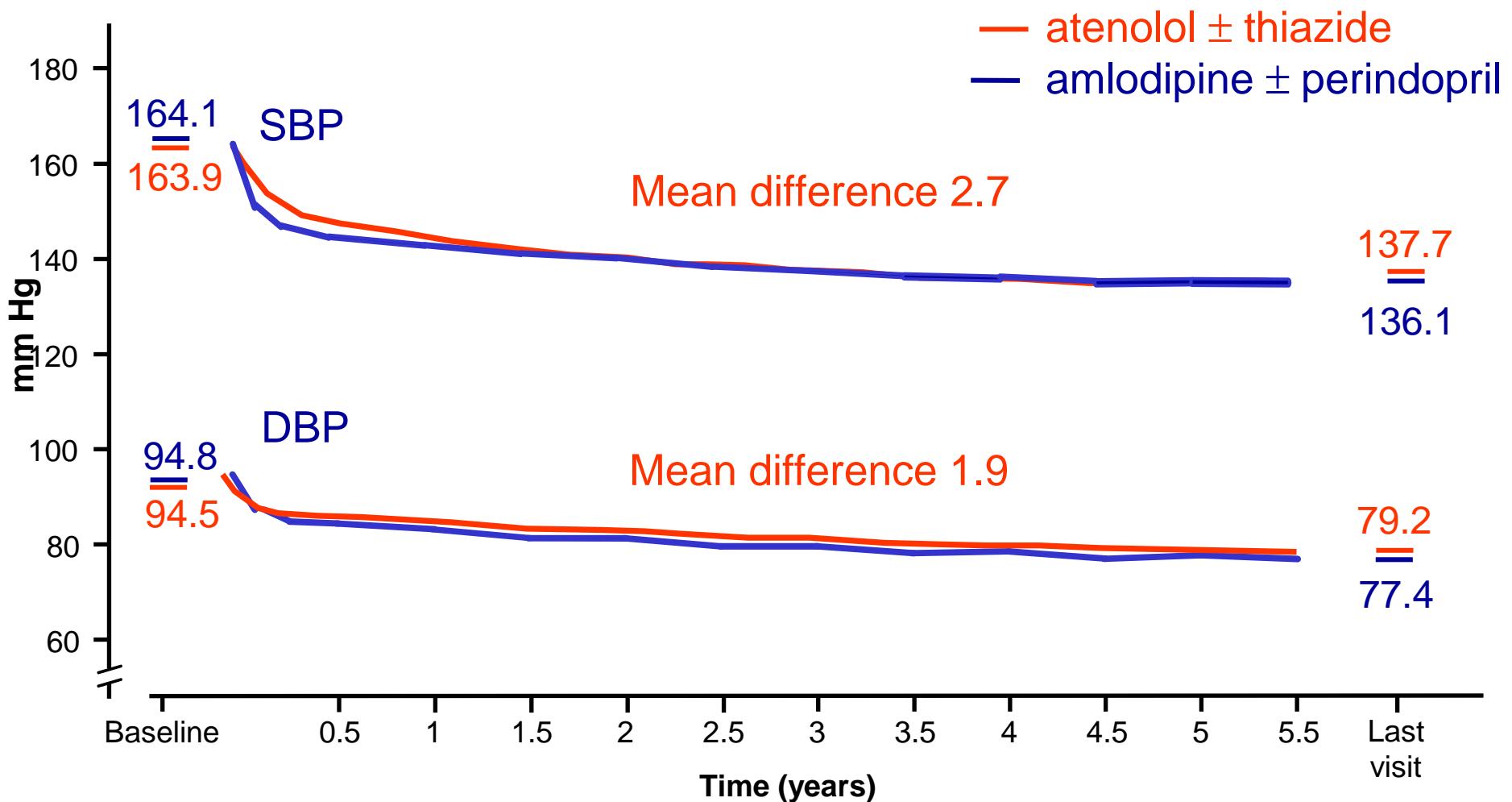
ascot

Impact on the treatment effect on stroke events after adjustment for BP and all variables that differed



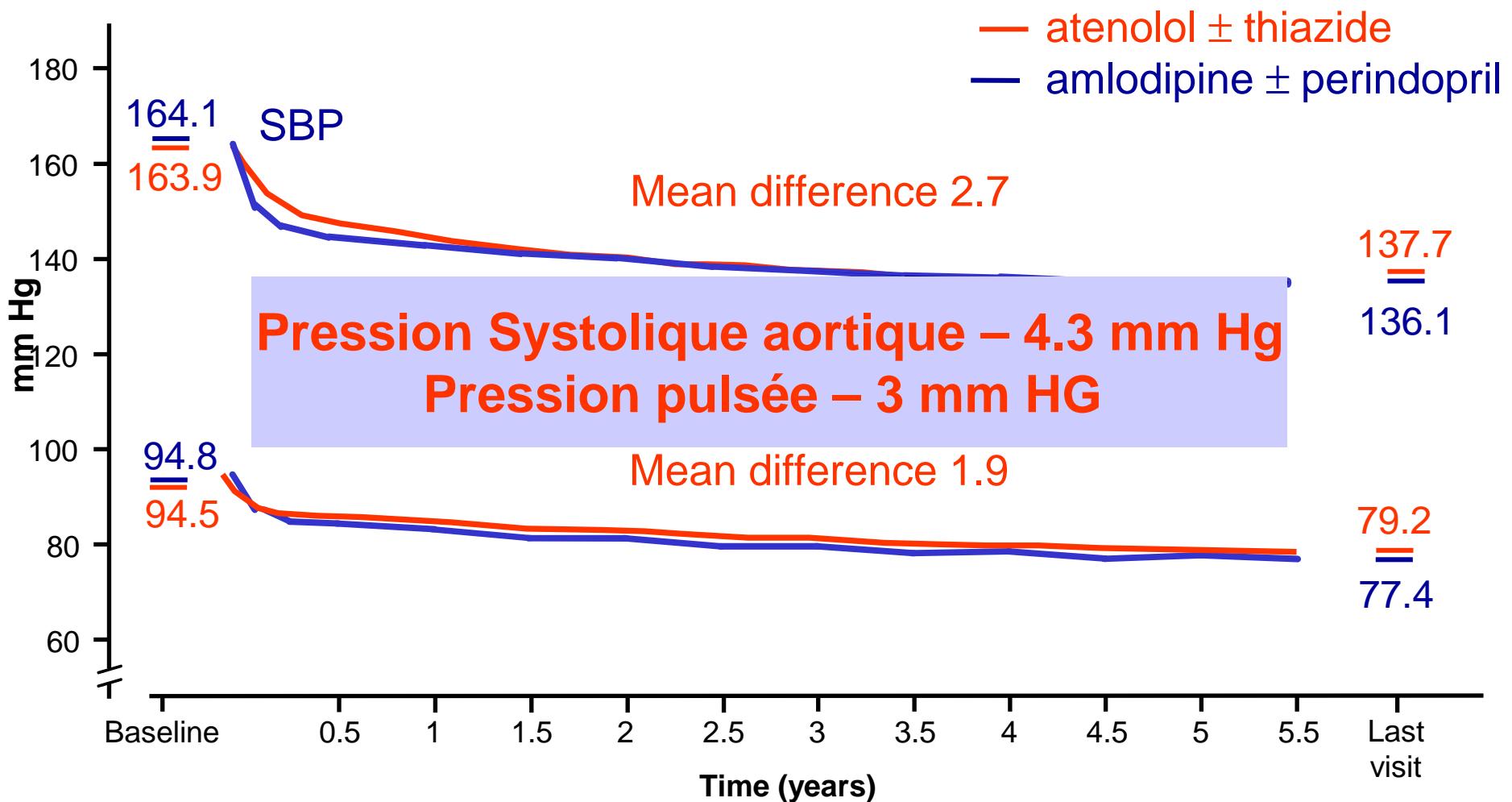
** MBP = (SBP+DBP)/2

Systolic and diastolic blood pressure



ascot

Systolic and diastolic blood pressure



ascot

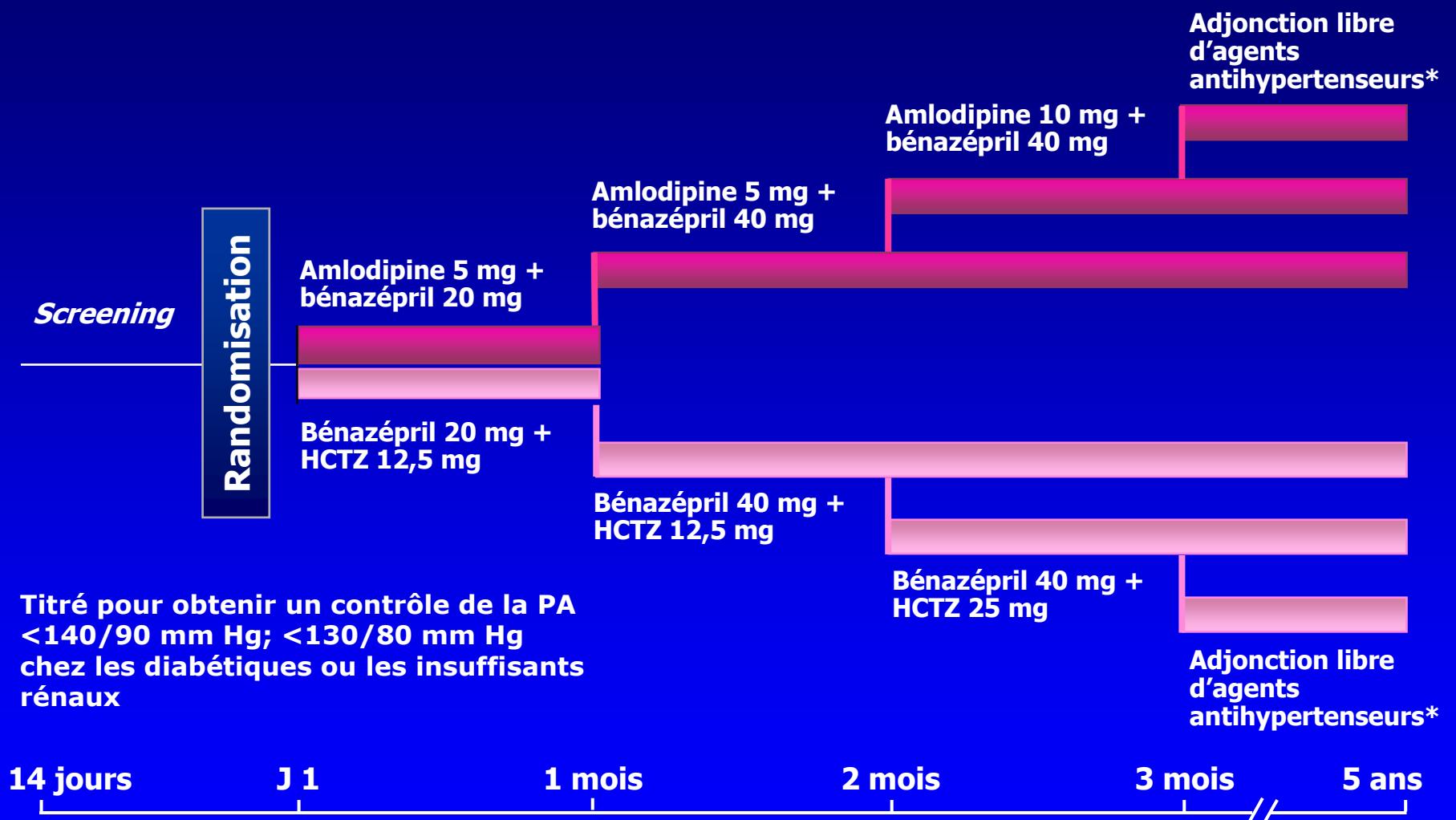
ASCOT: BPLA and LLA combined: Insight into optimal CV prevention (2)

Rates / 1000 patient years

| Endpoint | Amlodipine ± perindopril + atorvastatin | Atenolol ± thiazide + placebo | Relative risk reduction |
|----------------------------|---|-------------------------------|-------------------------|
| Non-fatal MI and fatal CHD | 4.8 | 9.2 | 48% |
| Fatal and non-fatal stroke | 4.6 | 8.2 | 44% |

ascot

Dessin de l'étude ACCOMPLISH



*Bêtabloquants, alphabloquants, clonidine, diurétiques de l'anse

Jamerson KA et coll. Am J Hypertens. 2004;17:793-801.

Critère primaire de jugement

**Critère composite de morbidité et mortalité CV,
comprenant :**

- **la mortalité CV,**
- **les infarctus du myocarde non fatals,**
- **les AVC non fatals,**
- **les hospitalisations pour angor instable,**
- **la revascularisations coronaires par angioplastie ou pontage,**
- **les morts subites ressuscitées.**

Caractéristiques à l'inclusion de la population d'ACCOMPLISH

50 % des patients étaient obèses

60 % des patients étaient diabétiques

97 % des patients étaient traités pour leur hypertension

74 % des patients étaient traités par ≥ 2 traitements antihypertenseurs

Seulement 37,5 % des patients étaient contrôlés avec une PA < 140/90 mm Hg

Critères d'inclusion de l'étude ACCOMPLISH

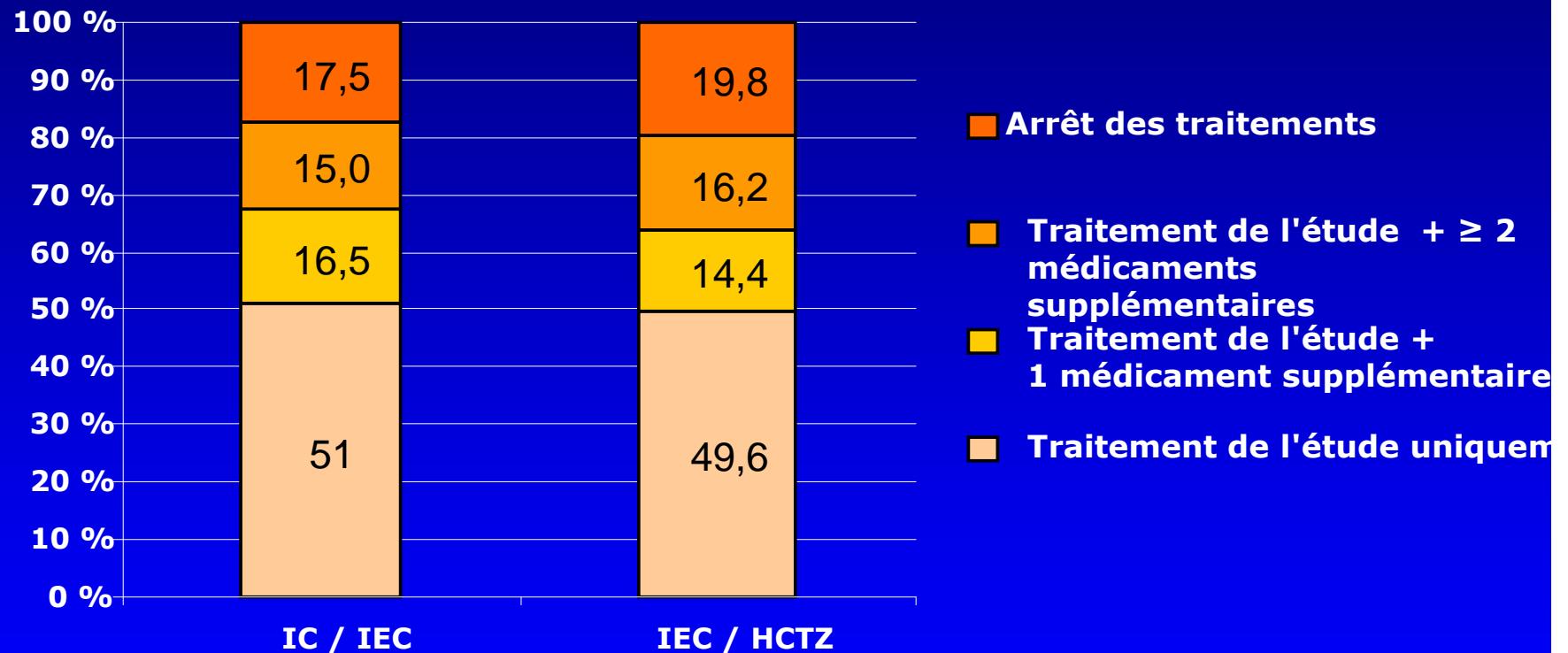
Homme ou femme \geq 55 ans

PAS \geq 160 mm Hg ou patient sous traitement antihypertenseur

Patient ayant une pathologie cardiovasculaire, rénale ou une atteinte d'au moins un organe cible

Combien de comprimés par patient dans ACCOMPLISH ?

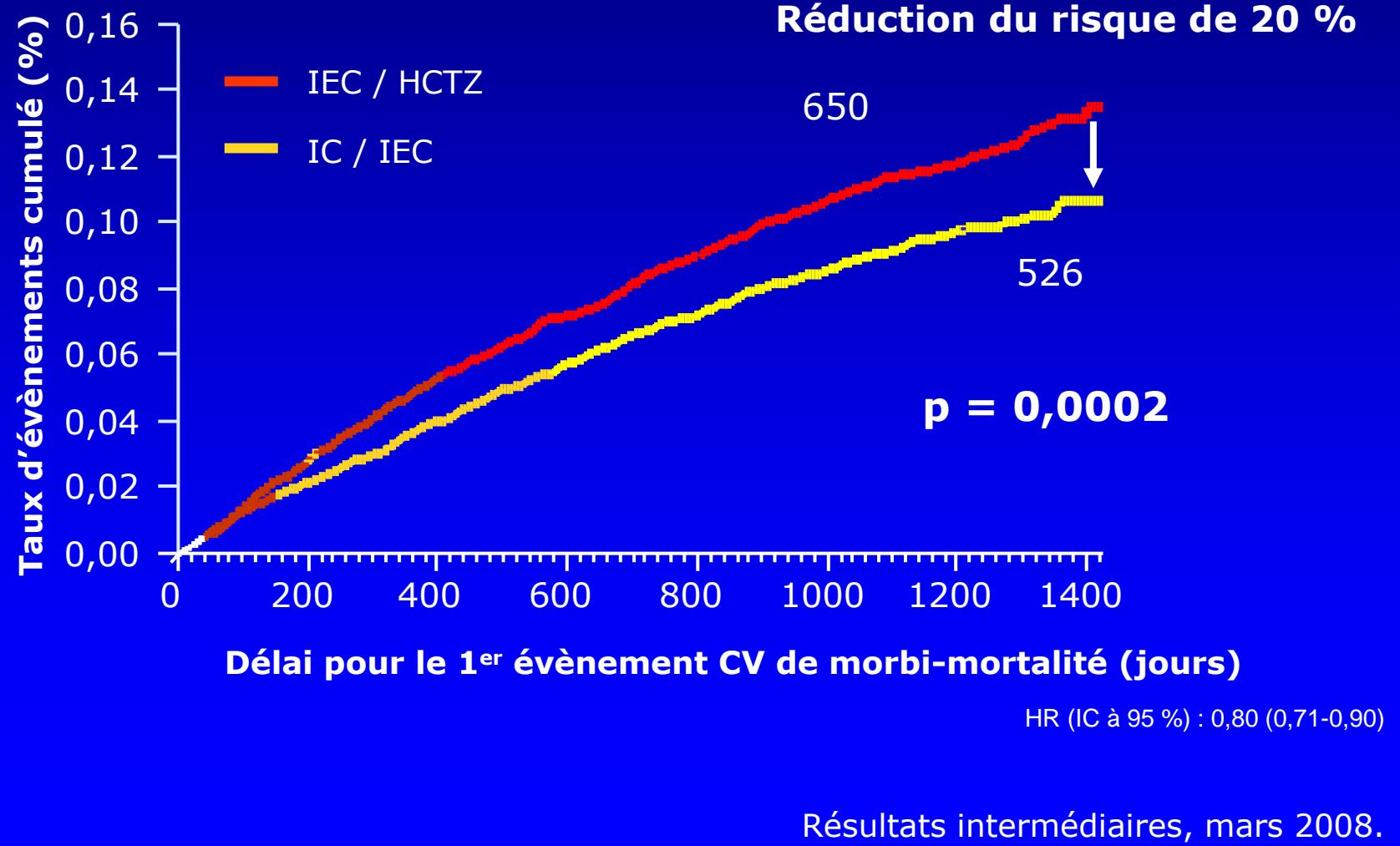
Le nombre est globalement faible



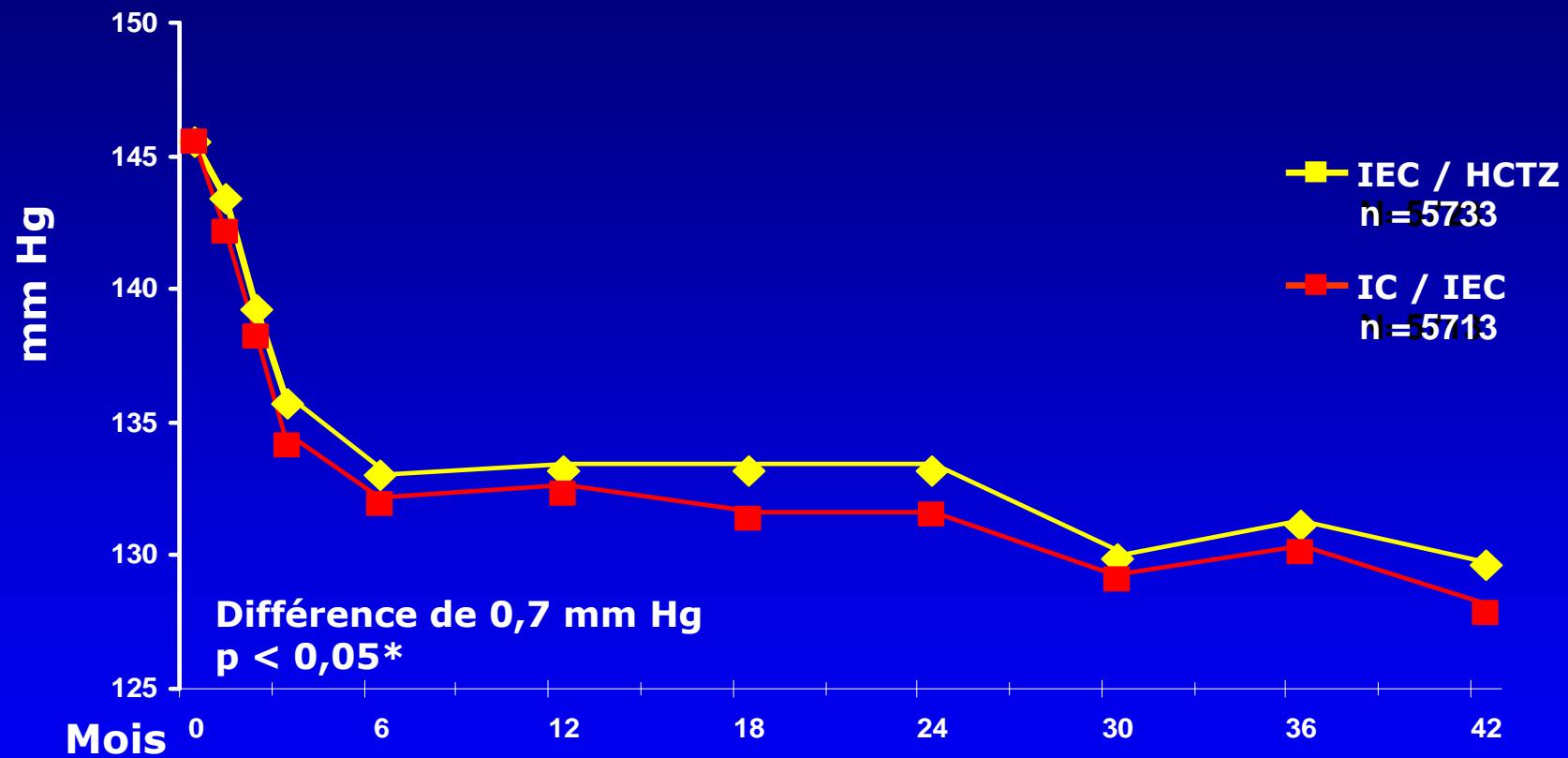
Inclut les patients sous bêtabloquants, alphabloquants, clonidine et diurétiques de l'anse

A 30 mois de suivi

Résultat sur le critère primaire de jugement



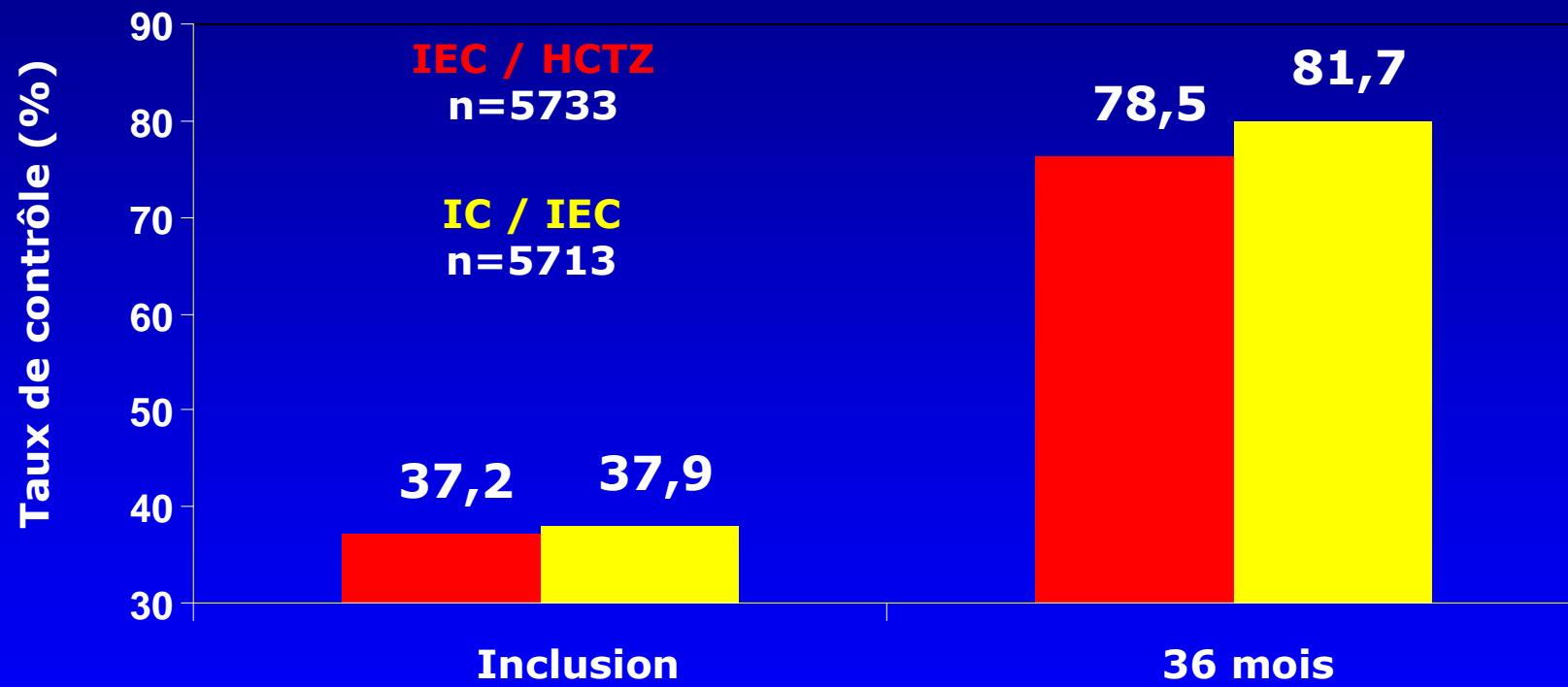
Évolution de la PA systolique au cours de l'étude



*Valeurs moyennes déterminées à 30 mois de suivi
—■— PAD : 71,1 —◆— PAD : 72,8

La stratégie des combinaisons fixes prescrites précocément a permis un contrôle tensionnel remarquable chez une majorité de patients

Évolution du taux de contrôle de la PA*



- Le taux de contrôle de la PA est défini comme la proportion de patients ayant une PAS/PAD < 140/90 mm Hg.
- p < 0,001 à 30 mois de suivi



HYVET
HYPERTENSION IN THE VERY ELDERLY TRIAL

Results of the HYVET Trial

Dr Nigel Beckett

*Consultant Physician and Researcher, Imperial
College London, UK*

(Trial Co-ordinator HYVET trial)



Evidence of Benefit

| EWPHE | STOP-H | SHEP | Syst-Eur |
|--------------|---------------|--|--|
| No benefit | No benefit | Fall in non-fatal stroke Not for fatal events | Fall in non-fatal stroke Not for fatal events |

Syst-Eur (results by age)

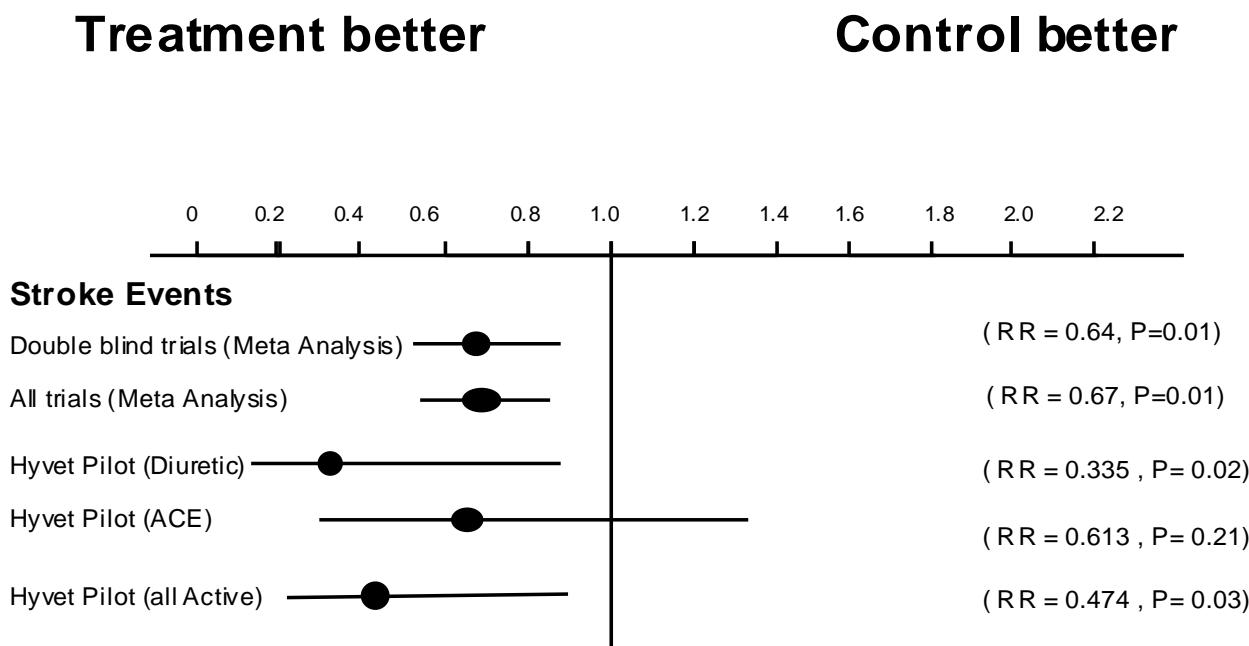
[Staessen et al. Arch Int Med 1998; 158:1681-1691]

| | n | HR (Total Mortality) | HR (All Strokes) |
|-------|------|-------------------------|---------------------|
| 60-69 | 2501 | 0.59* | 0.46* |
| 70-79 | 1753 | 0.58 | 0.54* |
| ≥ 80 | 441 | 1.11 | 0.67 |
| All | 4695 | 0.86 | 0.58* |



Meta-analysis and HYVET Pilot

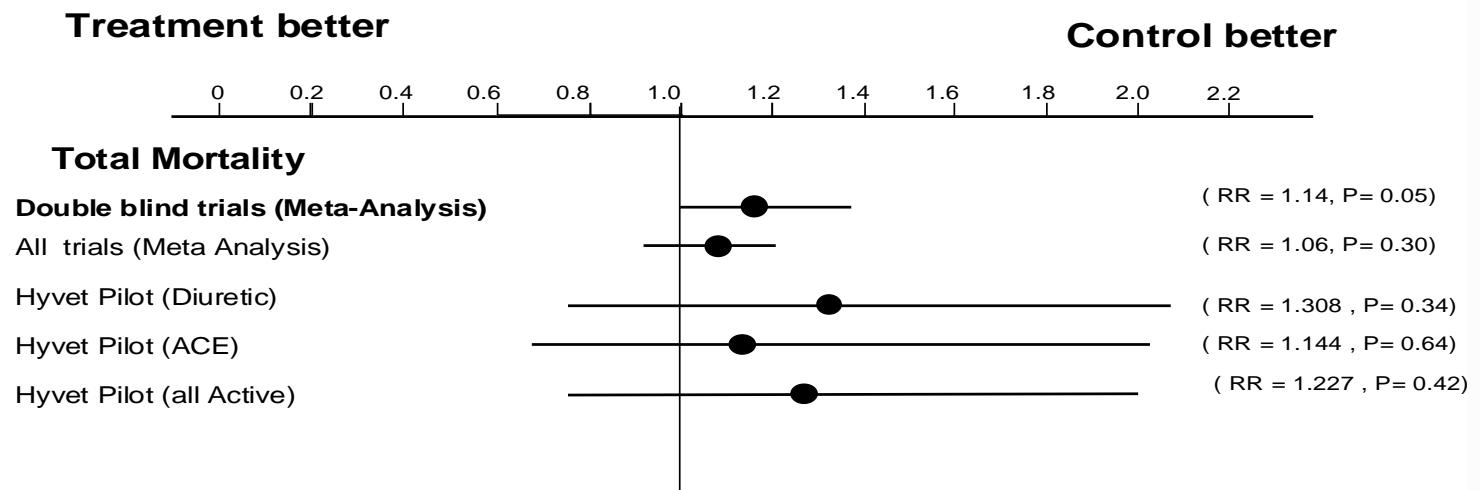
- INDANA meta-analysis (n=1670) aged 80+ in hypertension trials
 - 34% reduction in strokes
 - 14% increase in total mortality ($p = 0.05$)





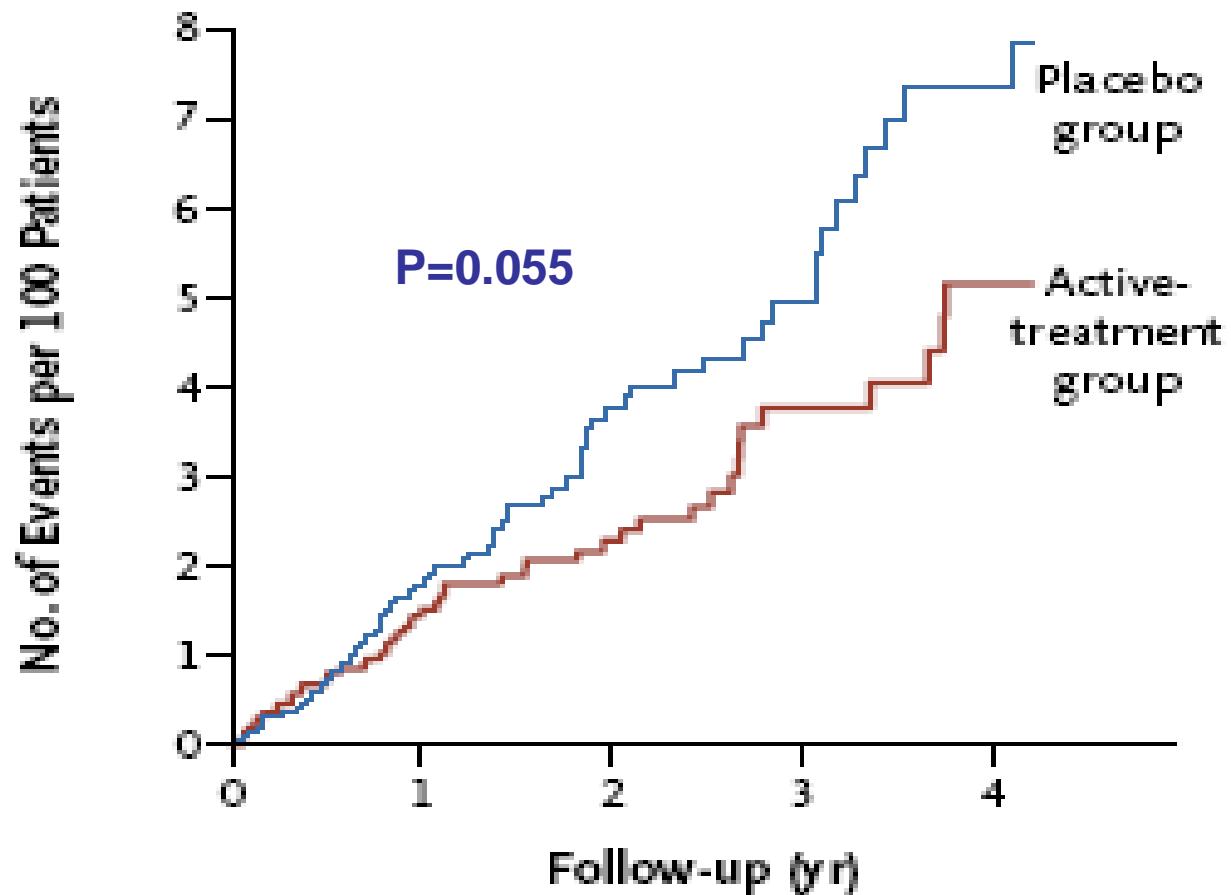
Meta-analysis and HYVET Pilot

- HYVET pilot trial similar trend for each stroke saved there was one non-stroke death





All stroke (30% reduction)

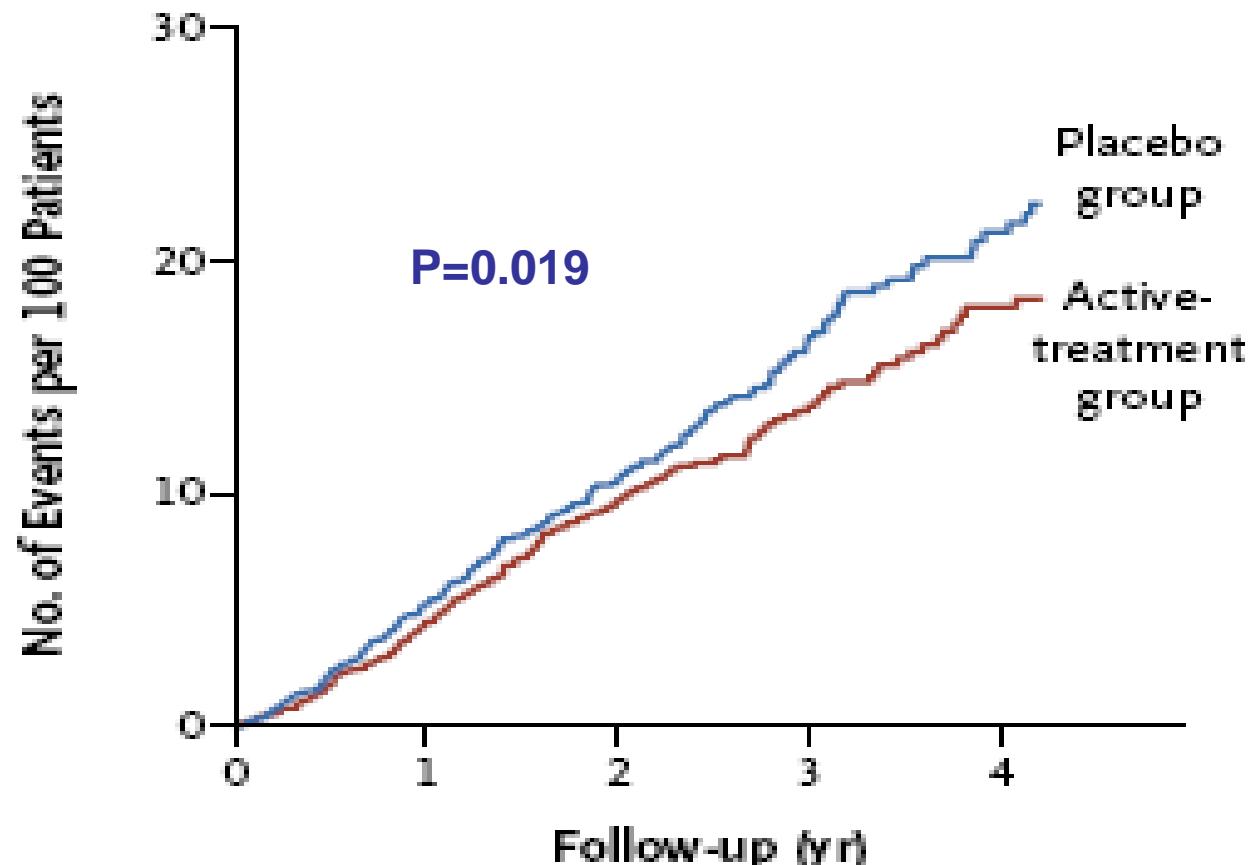


No. at Risk

| | | | | | |
|------------------------|------|------|-----|-----|-----|
| Placebo group | 1912 | 1484 | 807 | 374 | 194 |
| Active-treatment group | 1933 | 1557 | 873 | 417 | 229 |



Total Mortality (21% reduction)

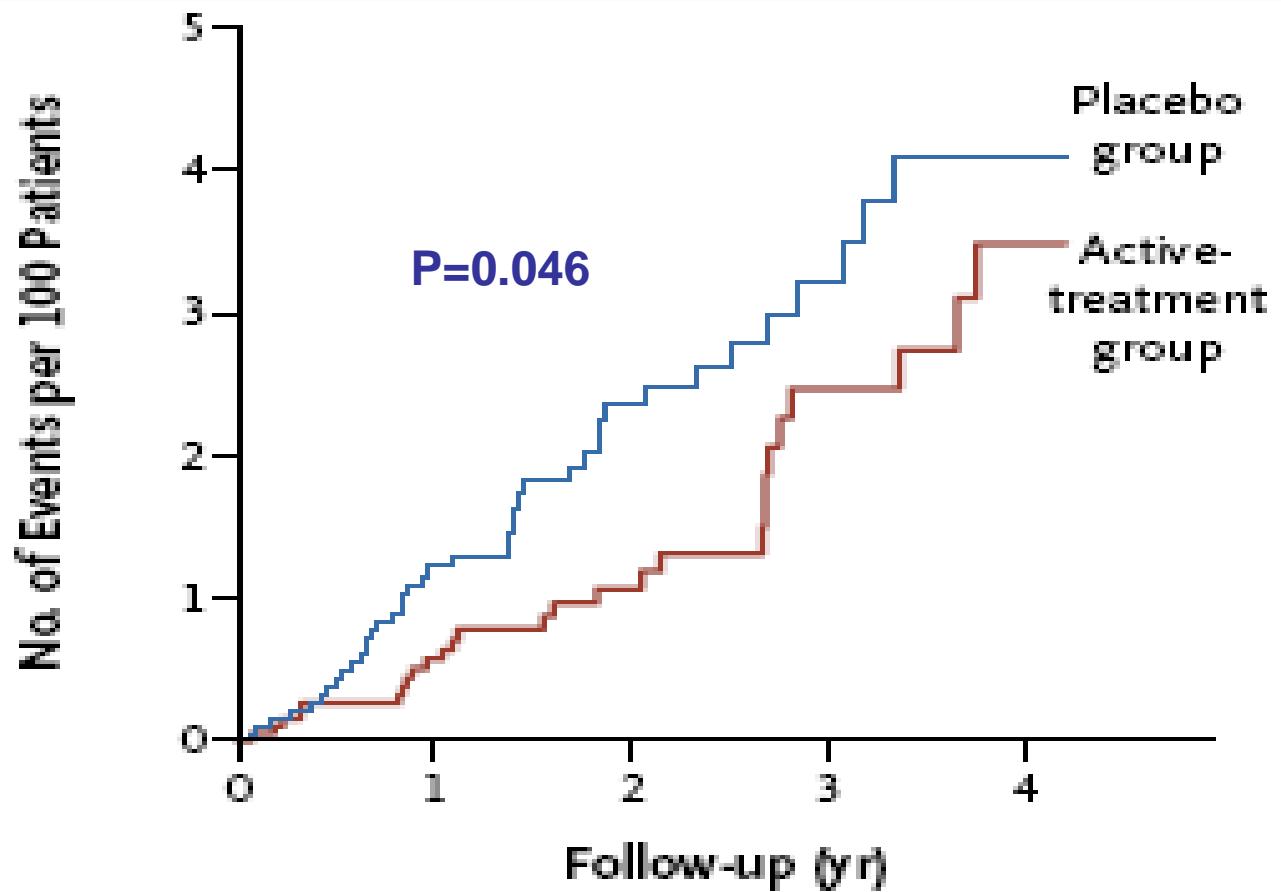


No. at Risk

| | | | | | |
|------------------------|------|------|-----|-----|-----|
| Placebo group | 1912 | 1492 | 814 | 379 | 202 |
| Active-treatment group | 1933 | 1565 | 877 | 420 | 231 |



Fatal Stroke (39% reduction)



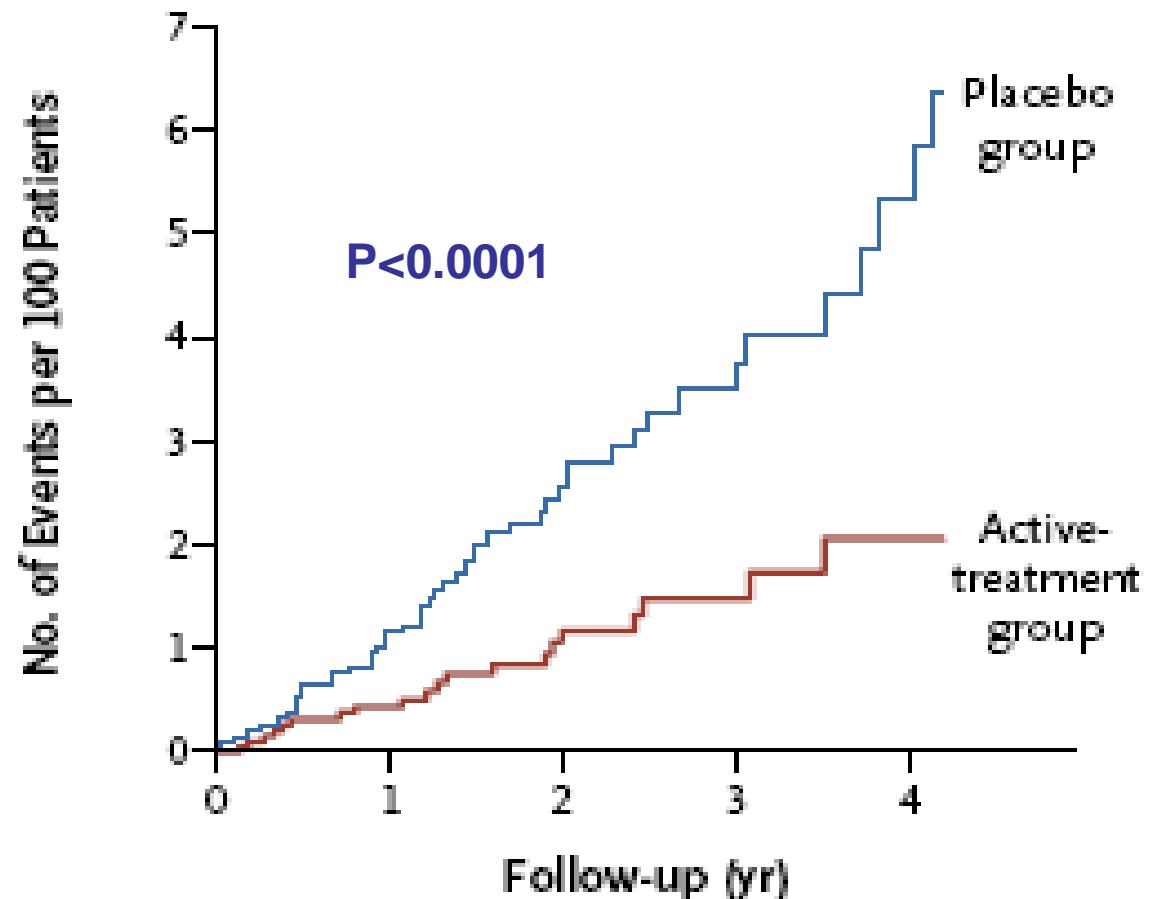
No. at Risk

| | | | | | |
|------------------------|------|------|-----|-----|-----|
| Placebo group | 1912 | 1492 | 814 | 379 | 202 |
| Active-treatment group | 1933 | 1565 | 877 | 420 | 231 |



Heart Failure (64% reduction)

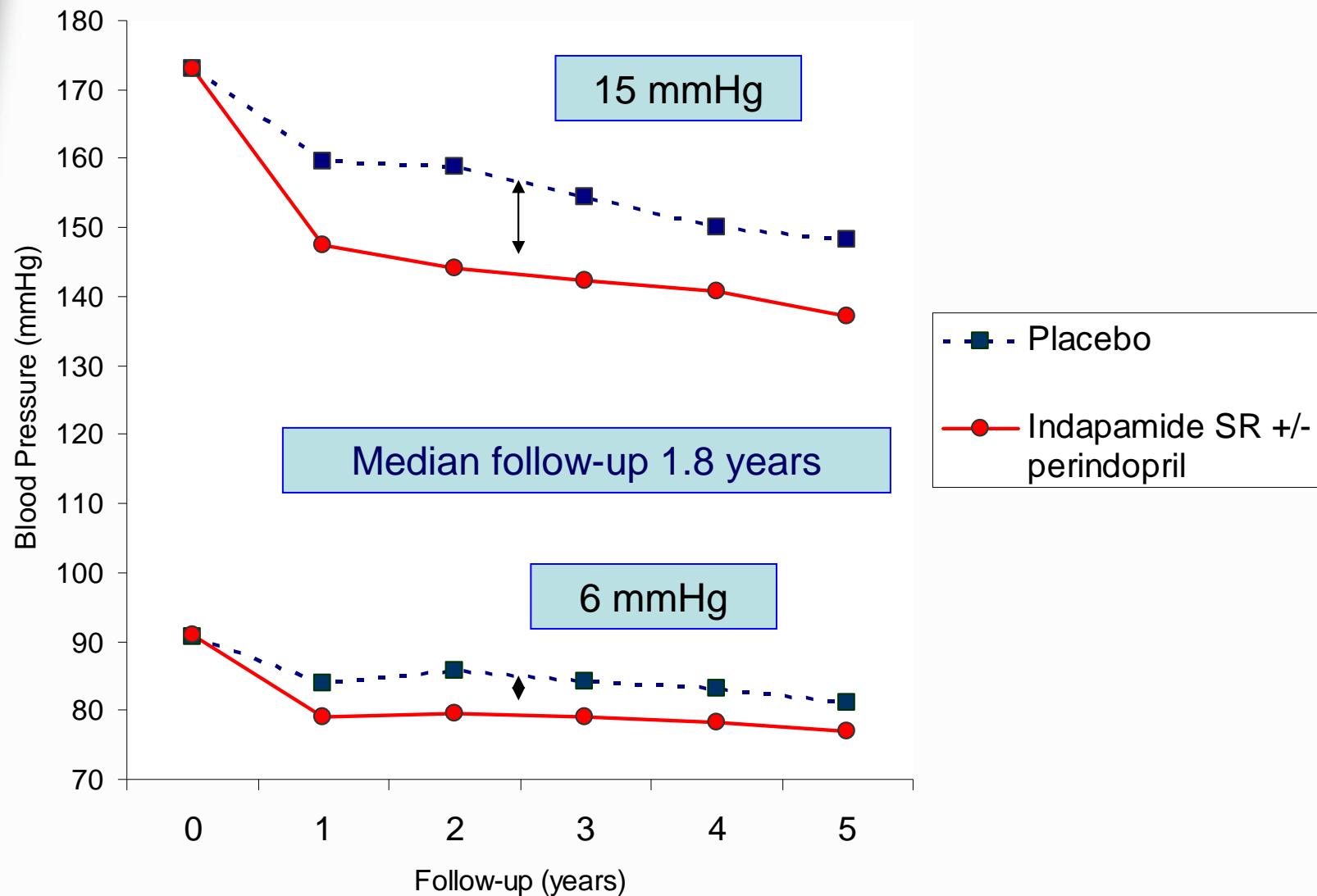
HYVET
HYPERTENSION IN THE VERY ELDERLY TRIAL



No. at Risk

| | | | | | |
|------------------------|------|------|-----|-----|-----|
| Placebo group | 1912 | 1480 | 794 | 367 | 188 |
| Active-treatment group | 1933 | 1559 | 872 | 416 | 228 |

Blood pressure separation



- 1.L'important est de combien on baisse la PA
- 2.Tous les anti-hypertenseurs ne sont pas égaux

- 1.Mécanismes «Barométriques»
- 2.Mécanismes «Non-Barométriques»