

# ACE-INHIBITOREN VOOR PREVENTIE VAN CEREBROVASCULAIR ACCIDENT: DE PROGRESS-STUDIE EN DE HOPE-STUDIE

Recent verschenen gegevens over de invloed van ACE-inhibitoren op het risico van cerebrovasculair accident, de PROGRESS-studie (met perindopril) en de HOPE-studie (met ramipril). Deze studies tonen een daling van het risico van cerebrovasculair accident met de ACE-inhibitoren t.o.v placebo. De gunstige effecten zijn waarschijnlijk te verklaren door de bloeddrukdaling: hypertensie blijft de belangrijkste risicofactor voor cardiovasculaire accidenten, met inbegrip van cerebrovasculair accident. Voor alle antihypertensiva kan het protectief effect ten opzichte van cardiovasculaire accidenten wellicht verklaard worden door hun bloeddrukverlagend effect.

## PROGRESS-studie (met perindopril)

In de PROGRESS-studie (*Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study*), een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie gedurende gemiddeld 3,9 jaar, werd het effect onderzocht van bloeddrukverlagende behandeling op het risico van ischemisch of hemorragisch cerebrovasculair accident bij 6.105 patiënten met antecedenten van ischemisch of hemorragisch cerebrovasculair accident of van *Transient Ischaemic Attack* (TIA). Ongeveer de helft van de patiënten had hypertensie, gedefinieerd als systolische BD > 160 mmHg of diastolische BD > 90 mmHg. Ongeveer 60% van de patiënten was reeds onder behandeling met antihypertensiva (andere dan een ACE-inhibitor), en een belangrijk percentage patiënten werd ook behandeld met een anti-aggregans (vooral acetylsalicylzuur). Door de behandelende arts werd vóór de randomisatie aangegeven of hij voor zijn patiënt een intensieve daling van de bloeddruk (perindopril in combinatie met het diureticum indapamide) of een voorzichtiger daling van de bloeddruk (perindopril alleen) aangewezen vond. Bij de randomisatie werden de patiënten ingedeeld in twee groepen.

- De “actieve behandelingsgroep”: de patiënten die perindopril (4 mg p.d.) kregen, al dan niet samen met indapamide (2,5 mg p.d.), in functie van wat de behandelende arts wenste.
- De “placebogroep”.

De gemiddelde bloeddruk van de patiënten vóór starten van de studiebehandeling (placebo of actieve behandeling) bedroeg 147/86 mmHg. Ten opzichte van placebogroep daalde de systolische/diastolische bloeddruk in de “actieve behandelingsgroep” met 9/4 mmHg. “Actieve behandeling” leidde tot een statistisch significante daling van het risico van cerebrovasculair accident (het primaire eindpunt) en van het risico van majeure vasculaire accidenten (combinatie van niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair accident, en

vasculair overlijden; een secundair eindpunt). Er werd geen effect gezien op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. Er was geen verschil in de grootte van de risicoreductie bij initieel hypertensieve en normotensieve patiënten.

De subgroep die perindopril in combinatie met indapamide kreeg, en de subgroep die perindopril alleen kreeg, werden apart geanalyseerd. De bloeddrukdaling t.o.v. placebo bedroeg 12/5 mmHg in de groep die perindopril + indapamide kreeg, en 5/3 mmHg in de groep die perindopril alleen kreeg. Behandeling met perindopril + indapamide leidde tot een statistisch significante daling van het risico van cerebrovasculair accident en van majeure cardiovasculaire accidenten. Behandeling met perindopril alleen had geen statistisch significant effect t.o.v. placebo.

Zoals hierboven vermeld, gebeurde de keuze tussen behandeling met perindopril + indapamide, of met perindopril alleen, niet gerandomiseerd, en dit levert een probleem op in de vergelijking van deze twee groepen: in de groep die perindopril + indapamide kreeg, waren er relatief meer mannen, was de gemiddelde leeftijd lager, was de bloeddruk hoger en waren de patiënten sneller na het cerebrovasculair accident in de studie opgenomen dan in de groep die alleen perindopril kreeg. Dit verhoogt de kans op bias in de analyse van de subgroepen.

## **HOPE-studie**

De HOPE-studie (*Heart Outcomes Prevention Evaluation study*) vergeleek gerandomiseerd ramipril (10 mg p.d. ged. gemiddeld 4,5 jaar) met placebo bij 9.297 patiënten van 55 jaar of ouder met vasculair lijden (coronair, cerebrovasculair of perifeer) of diabetes, en daarenboven minstens één andere cardiovasculaire risicofactor, die reeds werden behandeld met acetylsalicylzuur of een ander anti-aggregans,  $\beta$ -blokkers, hypolipemiërende middelen, diuretica en/of calciumantagonisten; het ging in principe om patiënten bij wie de bloeddruk reeds onder controle was (gemiddelde bloeddruk 139/79 mmHg) [zie ook Folia april 2000].

Recent verschenen in een aparte publicatie de gedetailleerde gegevens uit deze studie over het effect van ramipril op het risico van cerebrovasculair accidenten. De resultaten tonen in de ramiprilgroep een statistisch significante daling van het risico van (fataal en niet-fataal) ischemisch cerebrovasculair accident. Bij de patiënten bij wie een niet-fataal cerebrovasculair accident optrad, werd ten opzichte van placebo met ramipril een gunstig effect gezien op de invaliditeit. De bloeddrukdaling in de ramiprilgroep bedroeg 3,8 mmHg systolisch en 2,8 mmHg diastolisch, in de placebogroep 0,66 mmHg systolisch en 1,1 mmHg diastolisch.

## **Enkele commentaren bij deze studies**

In de PROGRESS-studie lijkt het er op dat het risico van cerebrovasculair accident niet zozeer verlaagd wordt door perindopril, maar wel door indapamide, en dat de mate van bloeddrukdaling de belangrijkste factor is.

In de HOPE-studie was de initiële bloeddruk lager dan in de PROGRESS-studie, en ging het om patiënten bij wie de bloeddruk onder controle was. De onderzoekers en de auteurs van een bijbehorend editoriaal stellen dat het gunstig effect van ramipril in de HOPE-studie dan ook niet te verklaren is door het bloeddrukverlagend effect alleen. Dit lijkt volgens sommigen echter verre van bewezen [zie o.a. de lezersbrieven in de *British Medical Journal* die naar aanleiding van de studie verschenen].

In een meta-analyse die in 2001 in de *Lancet* verscheen, werd de relatie tussen het protectief effect ten opzichte van cardiovasculaire accidenten en het bloeddrukverlagend effect van antihypertensiva onderzocht, met inclusie van zowel placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies (zoals de HOPE-studie en de PROGRESS-studie) als gerandomiseerde studies waarbij antihypertensiva onderling werden vergeleken. De bevindingen suggereren dat de verschillen in uitkomst tussen de gerandomiseerde groepen in deze studies te verklaren zijn door verschillen in bereikte bloeddruk, ook al zijn deze verschillen (b.v. in de HOPE-studie) soms gering.

Hypertensie blijft de belangrijkste risicofactor voor cardiovasculaire accidenten, met inbegrip van cerebrovasculair accident. Voor alle antihypertensiva kan het protectief effect ten opzichte van cardiovasculaire accidenten wellicht verklaard worden door hun bloeddrukverlagend effect.

Naar J. Bosch et al.: Use of ramipril in preventing stroke: double-blind randomised trial. *Brit. Med. J.* **324**, 1-5 (2002)

Een klein beetje PROGRESSie. *Geneesmiddelenbulletin* **36**, 47-48 (2002)

Preventing stroke with ramipril (letters). *Brit. Med. J.* **325**, 439-441 (2002)

PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* **358**, 1033-1041 (2001)

J. Schrader en S. Lüders: Preventing stroke. High risk patients should receive ramipril irrespective of their blood pressure (Editorial). *Brit. Med. J.* **324**, 687-688 (2002)

J. A. Staessen en J. Wang: Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke (Commentary). *Lancet* **358**, 1026-1027 (2001)

J.A. Staessen et al.: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* **358**: 1305-1315 (2001)