

## ACE-INHIBITOREN EN SARTANEN: RECENTE STUDIES EN INDICATIES

In de Folia werd reeds meerdere malen aandacht besteed aan een aantal groot-schalige studies met ACE-inhibitoren en sartanen (angiotensine II-receptor-antagonisten): de ELITE 1- en 2-studies [Folia april 2000], de PROGRESS-studie [Folia november 2002], de HOPE-studie [Folia april 2000 en november 2002], de LIFE-studie [Folia augustus 2002]. ACE-inhibitoren en sartanen kwamen ook aan bod in de artikels over medicamenteuze renoprotectie [Folia februari 2003], startbehandeling van hypertensie [Folia april 2004], en behan-deling van hartfalen [Folia mei 2004]. In dit artikel wordt voor de verschil-lende mogelijke indicaties, de plaats van de ACE-inhibitoren en de sartanen besproken, o.a. op basis van de hierboven vermelde en andere grootschalige gerandomiseerde studies.

### De acute fase van het myocardinfarct

Tenzij contra-indicatie, dient in de acute fase van het myocardinfarct een ACE-inhibitor gestart te worden. Zeker bij patiënten met linkerventrikel-disfunctie of hartfalen dient de behandeling gedurende lange tijd te worden verder gezet. Recent verschenen studies met de sartanen losartan en valsartan bij patiënten met acuut myocardinfarct en tekenen van hartfalen en/of uitgesproken linkerventrikeldisfunctie. Deze studies doen besluiten dat bij dergelijke patiënten een sartan kan worden overwogen indien een ACE-inhibitor niet verdragen wordt; de beste evidentie is daarbij beschikbaar voor valsartan.

Er is goede evidentie dat ACE-inhibitoren, vroegtijdig toegediend na acuut myocardinfarct (binnen de 36 uur tot 14 dagen), de mortaliteit en het risico van hartfalen verminderen, ook op korte termijn (binnen de 30 dagen). De grootste winst is te verwachten bij hoogrisicopatiënten, b.v. deze met hartfalen of linkerventrikeldisfunctie. Hypotensie en nierfunctiestoornissen zijn ongewenste effecten waarmee rekening moet worden gehouden. Volgens de meeste aanbevelingen dient dan ook, tenzij contra-indicatie (o.a. cardiogene shock en persisterende ernstige hypotensie), een ACE-inhibitor gestart te worden in de acute fase van het myocardinfarct. Na enkele weken wordt de patiënt gereëvalueerd: de behandeling dient zeker te worden verder gezet bij infarctpatiënten met hartfalen of linkerventrikeldisfunctie; in verband met ACE-inhibitoren in de secundaire preventie bij infarctpatiënten zonder hartfalen of linkerventrikeldisfunctie, zie verder onder “Secundaire preventie bij patiënten met cardiovasculair lijden”.

De laatste jaren verschenen twee studies waarbij sartanen werden vergeleken met ACE-inhibitoren bij patiënten na acuut myocardinfarct met tekenen van hartfalen en/of uitgesproken linkerventrikeldisfunctie. De behandeling werd telkens gestart in de acute fase van het myocardinfarct.

- De OPTIMAAL-studie: losartan (50 mg p.d.) versus captopril (150 mg p.d.), over gemiddeld 2,7 jaar. Na 4 maanden was de totale mortaliteit statistisch significant lager in de captoprilgroep dan in de losartangroep, maar op het einde van de studie was er geen verschil in totale mortaliteit tussen de groepen. De cardiovasculaire mortaliteit bleef op het einde van de studie lager in de captoprilgroep.
- De VALIANT-studie: valsartan (320 mg p.d. [n.v.d.r.: dit is een hoge dosis]) versus captopril (150 mg p.d.) + valsartan (160 mg p.d.) versus captopril (150 mg p.d.), over gemiddeld ongeveer 2,5 jaar. Op het einde van de studie was er geen statistisch significant verschil in totale mortaliteit tussen de valsartangroep en de captoprilgroep. De combinatie van captopril + valsartan leidde tot meer ongewenste effecten t.o.v. elk van beide behandelingen afzonderlijk, zonder voordeel in termen van morbiditeit of mortaliteit.

*Wat leren ons de OPTIMAAL- en VALIANT-studie over de plaats van sartanen bij patiënten met acuut myocardinfarct en linkerventrikeldisfunctie en/of hartfalen?* Bij een acuut myocardinfarct bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie en/of hartfalen blijft een ACE-inhibitor de eerste keuze: de ervaring met ACE-inhibitoren is veel groter dan met sartanen, en de kostprijs geringer. Met ACE-inhibitoren is een gunstig effect op de mortaliteit op korte termijn (binnen de 30 dagen) en op lange termijn aangetoond. Sartanen lijken op lange termijn even doeltreffend, maar of zij even doeltreffend zijn op korte termijn is niet duidelijk. Het verschil in mortaliteit na 4 maand tussen losartan en captopril in de OPTIMAAL-studie, wordt door sommigen verklaard door een te trage titratie naar de streefdosis losartan (50 mg p.d.), maar ook door het feit dat deze streefdosis te laag zou zijn. Dit wijst er volgens de onderzoekers en de auteurs van een bijbehorend editoriaal ook op dat snelle titratie en een adequate dosering belangrijk is. Het besluit van hetzelfde editoriaal is dat een sartan, in het bijzonder valsartan, te overwegen is bij patiënten die een ACE-inhibitor niet verdragen. Er zijn geen gegevens over sartanen bij patiënten met acuut myocardinfarct zonder linkerventrikeldisfunctie of hartfalen.

## Hypertensie

Het besluit van het artikel over startbehandeling van hypertensie in de Folia van april 2004 was dat bij vele patiënten een thiazide of aanverwante de eerste keuze is, en dat, in functie van eventueel geassocieerde pathologieën, gekozen kan worden voor andere geneesmiddelen. Een ACE-inhibitor is een goede keuze bij patiënten met risicofactoren zoals diabetes of antecedenten van myocardinfarct. Recente studies met sartanen tonen dat deze waarschijnlijk even doeltreffend zijn als andere antihypertensiva in de preventie van cardiovasculaire accidenten, op voorwaarde dat de bloeddruk even sterk wordt verlaagd: deze studies wijzigen het besluit in de Folia van april 2004 echter niet.

In de Folia van april 2004 werd een artikel gewijd aan de startbehandeling van hypertensie. Het besluit was dat op basis van de huidige evidentie, bij vele patiënten een thiazide of aanverwant diureticum de eerste keuze is; bij bestaan van geassocieerde pathologieën kan een ander geneesmiddel met bewezen effect op morbiditeit en mortaliteit in aanmerking komen. Er werd gesteld dat een ACE-inhibitor een goede keuze is bij patiënten met ook hartfalen, antecedenten van myocardinfarct of cerebrovasculair accident, een hoog cardiovasculair risico, diabetes of chronisch nierlijden.

De laatste jaren verschenen drie studies over sartanen bij hypertensie.

- De LIFE-studie: losartan versus atenolol, bij patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie op ECG [zie Folia augustus 2002, waar ook werd vermeld dat linkerventrikelhypertrofie op ECG bij slechts 2 tot 6% van de hypertensiepatiënten zal worden gezien]. In deze studie was er een gunstig effect van losartan t.o.v. atenolol op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, door een sterkere daling van het risico van cerebrovasculair accident door losartan.
- De SCOPE-studie: candesartan versus placebo, bij bejaarde hypertensieve patiënten. In beide groepen werd frequent bijkomende antihypertensieve medicatie gestart: het gaat dus in deze studie eerder om een vergelijking van een antihypertensieve behandeling met o.a. candesartan, met een antihypertensieve behandeling zonder sartan. De resultaten toonden geen statistisch significante verschillen in optreden van cardiovasculaire accidenten.
- De VALUE-studie: valsartan versus amlodipine, bij patiënten met hypertensie en hoog cardiovasculair risico. De resultaten toonden geen statistisch significante verschillen in optreden van cardiovasculaire accidenten, behalve dat myocardinfarct minder frequent was in de amlodipinegroep. De bloeddrukdaling was meer uitgesproken in de amlodipinegroep.

*Wat leren ons de LIFE-, de SCOPE- en de VALUE-studie over de plaats van sartanen in de aanpak van hypertensie? Volgens een editoriaal in de Lancet zijn de sartanen waarschijnlijk even doeltreffend als andere antihypertensiva in de preventie van cardiovasculaire accidenten bij patiënten met hypertensie, op voorwaarde dat de bloeddruk even goed wordt verlaagd. De kleine verschillen in “outcome” tussen de groepen zijn waarschijnlijk te verklaren door verschillen in de bereikte bloeddrukwaarden. In de drie studies was het *de novo* optreden van diabetes minder frequent in de sartangroep dan in de controlegroep. De LIFE-, SCOPE- en VALUE-studie versterken de evidentie van een gunstig effect van sartanen op morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hypertensie, maar wijzigen het besluit in de Folia van april 2004 niet (zie hoger).*

## Hartfalen [zie Folia april 2000 en juni 2004]

Tenzij contra-indicatie dienen alle patiënten met systolisch hartfalen behandeld te worden met een ACE-inhibitor. De laatste jaren zijn ook met sartanen studies verschenen bij patiënten met systolisch hartfalen: ELITE-1 en -2 (met losartan), Val-HeFT (met valsartan), CHARM (met candesartan). De sartanen worden momenteel beschouwd als een alternatief indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden.

## Secundaire preventie bij patiënten met cardiovasculairlijden

Hoger werd reeds besproken dat bij patiënten die een acuut myocardinfarct hebben doorgemaakt en die tekenen van linkerventrikeldisfunctie of hartfalen vertonen, een langetermijnbehandeling met een ACE-inhibitor zinvol is. Of dit ook zinvol is bij andere patiënten met cardiovasculair lijden, werd onderzocht in de HOPE-studie en de EUROPA-studie. Deze studies betroffen vooral of uitsluitend patiënten met coronairlijden. Volgens sommigen dienen alle patiënten met coronairlijden gedurende lange tijd behandeld te worden met een ACE-inhibitor, dit natuurlijk voor zover er geen contra-indicaties zijn. Er dient echter opgemerkt dat anderen meer terughoudend zijn, en stellen dat bij patiënten met coronairlijden maar geen andere duidelijke risicofactor, niet systematisch moet worden beslist tot levenslange behandeling met een ACE-inhibitor.

Het is duidelijk dat bij patiënten die een acuut myocardinfarct hebben doorgemaakt en die tekenen van linkerventrikeldisfunctie of hartfalen vertonen, een langetermijnbehandeling met een ACE-inhibitor zinvol is (zie hoger onder "De acute fase van het myocardinfarct"). Is dit ook zinvol bij andere patiënten met cardiovasculair lijden? De laatste jaren verschenen daaromtrent twee studies met een ACE-inhibitor.

- De HOPE-studie: ramipril (10 mg p.d.) versus placebo, voornamelijk bij patiënten met cardiovasculair lijden: zie Folia april 2000 en november 2002.
- De EUROPA-studie: perindopril (8 mg p.d.) versus placebo, bij patiënten met stabiele angor.

In deze studies had een minderheid van de patiënten antecedenten van cerebrovasculair accident, en waren patiënten met hartfalen uitgesloten. De ACE-inhibitor werd in beide studies toegevoegd aan de eventueel reeds bestaande behandeling met een anti-aggregans, een  $\beta$ -blokker en/of een hypolipemierend middel. In beide studies werd met de ACE-inhibitor een daling gezien van het gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

(o.a. risico van myocardinfarct). In de HOPE-studie, maar niet in de EUROPA-studie vond men bij verdere analyse een daling van de mortaliteit.

*Wat leren ons de HOPE- en de EUROPA-studie over gebruik van een ACE-inhibitor bij patiënten met coronairlijden?* [zie ook Folia september 2004] Volgens de onderzoekers en de auteurs van sommige commentaren zouden, op basis van de resultaten van deze studies, alle patiënten met coronairlijden moeten behandeld worden met een ACE-inhibitor, naast een behandeling met een anti-agreggens, een  $\beta$ -blokker en een hypolipemiërend middel. Dit is volgens een lezersbrief in de *Lancet*, en een artikel in *La Revue Prescrire* evenwel voorbarig: in de EUROPA-studie, bij patiënten die een lager voorafbestaand cardiovasculair risico hadden dan in de HOPE-studie, kon geen effect op de mortaliteit worden aangetoond. Bij patiënten die wel coronairlijden hebben maar geen andere duidelijke risicofactor, is de winst die men kan verwachten van een preventieve behandeling in ieder geval lager, en, in afwezigheid van evidentie van een effect van een ACE-inhibitor op de mortaliteit, weegt deze winst misschien niet op tegenover de kostprijs en de risico's van een dergelijke behandeling. Bij deze patiënten zal een aanpassing van de levensstijl, met gewichtsreductie, rookstop, regelmatige fysieke inspanning, mogelijk een grotere risicoreductie opleveren dan behandeling met een ACE-inhibitor, en dit aan slechts een fractie van de kostprijs. Binnen de klasse van de ACE-inhibitoren is de meeste evidentie beschikbaar voor ramipril.

### Nierlijden [zie Folia februari 2003]

- Bij patiënten met verhoogde bloeddruk en met type 1- of type 2-diabetes verminderen de ACE-inhibitoren het risico van optreden van *diabetische nefropathie*, en vertragen ze de progressie van een bestaande diabetische nefropathie; ze lijken daarbij doeltreffender dan andere antihypertensieve medicatie. Studies met de sartanen irbesartan en losartan bij patiënten met type 2-diabetes (de meesten hypertensief) tonen eveneens een gunstig effect. Recent werd een systematisch overzicht gepubliceerd van gerandomiseerde gecontroleerde studies met ACE-inhibitoren en sartanen bij patiënten met diabetische nefropathie (type 1- of type 2-diabetes). De auteurs vinden voor beide klassen een gunstig effect op renale eindpunten (b.v. progressie naar terminaal nierfalen), maar vonden enkel voor de ACE-inhibitoren een daling van de mortaliteit.
- Bij patiënten met verhoogde bloeddruk en niet diabetisch nierlijden is er evidentie dat bepaalde ACE-inhibitoren (enalapril, fosinopril, ramipril) de progressie naar terminaal nierfalen vertragen. Mogelijk zijn de ACE-inhibitoren daarbij doeltreffender dan andere antihypertensieve middelen.

- Naar K. Dickstein et al.: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* **360**, 752-760 (2002)
- M.A. Pfeffer et al.: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New Engl. J. Med.* **349**, 1893-1906 (2003)
- D.L. Mann en A. Deswal: Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction – A matter of dose. *New Engl. J. Med.* **349**, 1963-1965 (2003)
- K. Dickstein: What did we learn from the OPTIMAAL trial? What can we expect from VALIANT? *Am. Heart J.* **145**, 754-757 (2003)
- H. Lithell et al.: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertension* **21**, 875-886 (2003)
- The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial (correspondence). *J. Hypertension* **21**, 1771-1773 (2003)
- The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* **362**, 782-788 (2003)
- H.D. White: Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? *Lancet* **362**, 755-757 (2003)
- The EUROPA trial (correspondence). *Lancet* **362**, 1935-1937 (2003)
- Ramipril ou perindopril pour les coronariens? *La Revue Prescrire* **24**, 475-476 (2004)
- S. Julius et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* **363**, 2022-2031 (2004)
- M.A. Weber et al.: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* **363**, 2049-2051 (2004)
- L.H. Lindholm (Commentary). Valsartan treatment of hypertension – does VALUE add value? *Lancet* **363**, 2010-2011 (2004)
- G.F.M. Strippoli et al.: Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review *Brit. Med. J.*, **329**, 828-839 (2004)

## Nota

In een recent editoriaal in de *Annals of Internal Medicine* [141, 157-158 (2004)] werd de vraag gesteld of het gunstig effect op de overleving dat met een aantal ACE-inhibitoren is aangetoond, kan worden geëxtrapoléerd naar alle middelen uit deze klasse. Het antwoord in het editoriaal is dat dit niet zomaar mogelijk is, en dat het te verkiezen is een middel te gebruiken waarvoor het gunstig effect in degelijke klinische studies is aangetoond. Ook werd de vraag gesteld hoe dient gekozen te worden tussen de verschillende ACE-inhibitoren waarvoor het gunstig effect is aangetoond. Deze vraag is moeilijk te beantwoorden. Er zijn geen studies naar het effect op de overleving waarin ACE-inhibitoren direct (“head-to-head”) met mekaar zijn vergeleken. Een mogelijke oplossing is de studies met de betreffende ACE-inhibitoren te vergelijken, maar dit stelt een aantal problemen (b.v. verschillende inclusie- en exclusiecriteria in de verschillende studies).