

Captopril en valsartan na myocardinfarct met hartfalen

Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.

Duiding: B. Boland, P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect op de mortaliteit van een behandeling met de combinatie van een ACE-inhibitor (captopril) en een angiotensine-II-receptorantagonist (valsartan), vergeleken met elk van beide in monotherapie bij patiënten met hartinsufficiëntie na een recent myocardinfarct?

Achtergrond

Meerdere RCT's hebben aangetoond dat een ACE-inhibitor de mortaliteit en het risico van majeure cardiovasculaire incidenten significant reduceert bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie na een myocardinfarct. Een andere studie bij een gelijkaardige populatie vond geen significant verschil tussen captopril en losartan.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 14 700 patiënten ouder dan achten jaar met hartfalen (klinische of radiologische diagnose) en/of linkerventrikeldisfunctie (echocardiografische diagnose: ejectiefractie <35%) na een recent myocardinfarct (dat tien dagen vóór inclusie had plaatsgevonden). De systolische bloeddruk moest groter zijn dan 100 mm Hg en de creatinemie <2,5 mg/dl. Exclusiecriteria waren: intolerantie of contra-indicatie voor een ACE-inhibitor, belangrijk klelijden bij klinisch onderzoek en een ziekte met belangrijke beperking van de levensverwachting.

Onderzoekopzet

In deze gecontroleerde, dubbelblinde RCT (multicenterstudie op 931 plaatsen met niet-gepreciseerde verdeling, 24 landen waaronder België) met een follow-up van twee jaar, werden de deelnemers ingedeeld in drie groepen. De eerste groep kreeg 20 mg/dag valsartan in monotherapie (n=4 909), de tweede groep kreeg 20 mg/dag valsartan + 6,25 mg/dag captopril (n=4 885) en de derde groep kreeg 6,25 mg/dag captopril in monotherapie (n=4 909). De dosissen werden progressief opgetitreerd om, indien dit klinisch werd verdragen, na drie maanden de volgende dosissen te bereiken: 160 mg valsartan tweemaal daags (eerste groep), 80 mg valsartan tweemaal daags + 50 mg captopril driemaal daags (tweede groep) en 50 mg captopril driemaal daags (derde groep). De gemiddelde leeftijd van de drie groepen varieerde van 64,6 jaar ($\pm 11,8$) in de tweede groep tot 65 jaar ($\pm 11,8$) in de eerste groep. Zeventig procent was man.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was globale mortaliteit. De secundaire eindpunten waren: cardiovasculair overlijden, recidief myocardinfarct en hospitalisatie voor hartstilstand. De registratie gebeurde tijdens de consultaties, tweemaandelijks tijdens het eerste jaar, daarna viermaandelijks. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Tijdens een gemiddelde duur van 24,7 maanden was de cumulatieve incidentie van globaal overlijden vergelijkbaar in de drie groepen: 19,5% in de captoprilgroep (gemiddelde dosis na twaalf maanden 120 mg/dag), 20% in de valsartangroep (gemiddelde dosis 247 mg/dag) en 19,3% in de captopril+valsartangroep (gemiddelde dosis captopril 107 mg/dag en valsartan 116 mg/dag). Met de groep met ACE-inhibitor in monotherapie als referentie was de **hazard ratio** voor overlijden met valsartan in monotherapie 1,00 (97,5% BI 0,9 tot 1,11) en met de combinatie van valsartan+captopril 0,98 (97,5% BI 0,89 tot 1,09). Geen enkele vooraf bepaalde subgroep (bijvoorbeeld gebruikers van β -blokkers) had meer voordeel met de ene behandeling ten opzichte van een andere. Valsartan (in monotherapie of in associatie) bleek niet superieur of inferieur aan captopril. Non-inferioriteit werd aangetoond door de analyses opnieuw uit te voeren, zowel volgens **intention-to-treat** als **per protocol**.

Ongewenste effecten met een verlaging van de dosis tot gevolg werden in alle groepen van de studie gerapporteerd. Bij ACE-inhibitie waren dat vooral hypotensie (12%), hoesten (5%) en huidrash (1%). In de sartaangroep stelde men hypotensie (15%) vast, terwijl hoest (1,7%) en huidrash (0,7%) significant minder voorkwamen. De frequentie van ongewenste effecten onder combinatietherapie (captopril+valsartan) was enkel verhoogd voor hypotensie (18%). Significant meer patiënten onder combinatietherapie stopten hun behandeling vergeleken met de captoprilgroep ($p=0,007$). In de valsartangroepen werd vaker een reductie van de dosis of staken van de behandeling door een renale oorzaak genoteerd (frequentere verhoging van creatinemie onder valsartan dan onder captopril: 4,9 versus 3,0%). Hyperkaliëmie kwam in deze twee groepen even vaak voor (ongeveer 1%).



Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met hartfalen of linkerventrikeldisfunctie na een recent myocardinfarct, valsartan en captopril even effectief zijn met betrekking tot reductie van de mortaliteit en hospitalisatie. De combinatie van een ACE-inhibitor met een sartaan verhoogt het effect niet, terwijl de frequentie van ongewenste effecten toeneemt.

BESPREKING

Verantwoording van de studie

Patiënten die een myocardinfarct met belangrijke necrose van het myocard doormaken, vertonen vaak klinische tekenen van hartinsufficiëntie of linkerventrikeldisfunctie met verhoogd risico van morbiditeit. Van ACE-inhibitoren is aangetoond dat zij de mortaliteit verminderen en de overleving verbeteren bij patiënten met hartfalen na een myocardinfarct, vooral bij patiënten met een verhoogd risico¹. Captopril, ramipril en trandolapril zijn werkzaam ten opzichte van placebo in langetermijnstudies, respectievelijk SAVE², TRACE³ en AIRE⁴. Captopril in het bijzonder, heeft een voordeel bij vroegtijdige toediening, vanaf de eerste dag na het infarct⁵. Een vergelijking met deze moleculen leek dus gerechtvaardigd.

Beschouwingen bij de methodologie

Deze studie werd juist gerandomiseerd, met analyse van de basiskarakteristieken in beide groepen, is dubbelblind uitgevoerd en vergeleek met een referentiemoleculen voor de onderzochte aandoening. De power (86 tot 95%) werd berekend voor het detecteren van een reductie in globale mortaliteit (verwacht door de auteurs?) van 15,0 tot 17,5%. Zij hadden echter ook afwezigheid van een effect voorzien en namen een non-inferioriteitsanalyse op in het studieprotocol (HR 1,13 voor non-inferioriteit), met analyse **per protocol** en op basis van **intention-to-treat**. De combinatie van deze twee mogelijkheden lijkt toch wat ongewoon. Het opklimmende titreren van de dosissen van de verschillende medicamenten in functie van de klinische tolerantie, was evenwel gerechtvaardigd en men behield de andere klassieke behandelingen.

Financiering

Novartis Pharmaceuticals

Belangenvermenging

Meerdere auteurs waren consultant voor de firma Novartis, die de statistische analyses en het manuscript voor publicatie nakeek.

Behandeling van hartfalen na myocardinfarct

De klassieke medicamenteuze post-infarctbehandeling werd in deze studie correct ingesteld: β -blokkers (70%), aspirine (90%) en statine (33%). Patiënten met hartfalen kregen diuretica (60%) en een ACE-inhibitor of een sartaan (100%) toegediend. De mortaliteit van 19 tot 20%, vergelijkbaar met deze geobserveerd in andere studies¹, toont dat het hier gaat om hoogrisicopatiënten. In de CHARM-Added studie⁶ die patiënten includeerde met hartfalen en een linkerventrieklejectiefractie $\leq 40\%$ en die behandeld werden met een ACE-inhibitor, was de cardiovasculaire mortaliteit na toevoeging van candesartan 23,7% (versus 27,3% voor toevoeging van placebo; $p=0,021$ voor het verschil). Deze laatste studie toont dus het belang van een combinatie van een sartaan met een ACE-inhibitor bij ernstig hartfalen. Nochtans excludeerde men personen met een myocardinfarct. Deze studie van Pfeffer et al. toont geen bijkomend voordeel aan van de combinatie. Er zijn intengendeel meer nevenwerkingen en meer patiënten moeten de dosis verminderen of de behandeling stopzetten, vooral door een renale oorzaak. Een eerdere studie bij post-infarctpatiënten met hartfalen⁷ toonde een niet-significant verschil in reductie van de globale mortaliteit in het voordeel van captopril (targetdosis van driemaal 50 mg/dag) versus losartan (targetdosis van 50 mg/dag) met een betere tolerantie voor losartan, met als gevolg minder staken van de behandeling. Deze twee vaststellingen kunnen waarschijnlijk toegeschreven worden aan het gebruik van een lagere dosis losartan.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat bij patiënten met hartfalen na een myocardinfarct, valsartan en captopril even effectief zijn. De combinatie levert geen bijkomend voordeel op en veroorzaakt meer ongewenste effecten. Toegevoegd aan andere klassieke post-infarctbehandelingen (aspirine, β -blokker en statine) blijft een ACE-inhibitor de referentiebehandeling voor deze indicatie; een sartaan kan een alternatief zijn in geval van intolerantie.

De redactie

Literatuur

1. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
2. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
3. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril (TRACE) in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
4. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
5. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 059 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
6. McMurray J, Östergren J, Swedberg K, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
7. Dickstein K, Kjeksus J and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.