

Telmisartan voor patiënten met hoog cardiovasculair risico en intolerantie voor ACE-inhibitoren?

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met hoog cardiovasculair risico en intolerantie voor ACE-inhibitoren de effectiviteit van telmisartan voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.

Achtergrond

Heel wat studies toonden aan dat ACE-inhibitoren effectief zijn voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of diabetes met verhoogd risico (eindorgaanschade). In één studie was telmisartan voor deze indicatie niet inferieur aan ramipril (ONTARGET¹), maar er was geen vergelijking met placebo.

Bestudeerde populatie

- 5926 patiënten (43% vrouwen) van minstens 55 jaar oud (gemiddelde leeftijd 66,9 jaar (SD 7,3)) met hoog cardiovasculair risico: vasculaire pathologie (coronair, perifeer of cerebrovasculair) of diabetes mellitus met eindorgaanschade
- intolerantie voor ACE-inhibitoren
- exclusie: symptomatische congestieve hartinsufficiëntie en o.a. niet-gecontroleerde hypertensie (>160/100 mmHg), belangrijke kleppathologie, renale arteriopathie, nier- of leverinsufficiëntie
- co-medicatie: statines 55%, bèta-blokkers 59%, aspirine 75%, diuretica 33%, calciumantagonisten 40%.

Onderzoeksopzet

- interventie: telmisartan 80 mg per dag (n=2954) of placebo (n=2972)
- randomisatie met stratificatie volgens ziekenhuis, na een inclusieperiode van twee weken met telmisartan 80 mg per dag
- gemiddelde follow-up van 56 maanden (interkwartiele afstand 51 tot 64 maanden).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA) of hospitalisatie omwille van hartinsufficiëntie
- secundaire samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en CVA

- andere secundaire uitkomstmaten: hartinsufficiëntie, ontstaan van diabetes, VKF, cognitieve achteruitgang of dementie, nierinsufficiëntie, revascularisatie
- centrale registratie van gebeurtenissen
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 465 (15,7%) met telmisartan, 504 (17%) met placebo; HR 0,92 (95% BI van 0,81 tot 1,05; p=0,216)
- secundaire uitkomstmaat: 384 (13%) met telmisartan, 440 (14,8%) met placebo; HR 0,87 (95% BI van 0,76 tot 1,00; p=0,048) voor de niet-gecorrigeerde resultaten; p=0,068 voor de gecorrigeerde resultaten
- hospitalisatie omwille van cardiovasculaire aandoening: 894 (30,3%) met telmisartan, 980 (33%) met placebo; HR 0,92 (95% BI van 0,85 tot 0,99; p=0,025)
- meer studie-uitval omwille van hypotensie in de telmisartan-groep (0,98% versus 0,54%)
- gemiddelde arteriële bloeddruk veel lager in de telmisartan-groep dan in de placebogroep: **gewogen gemiddelde verschil** 4,0/2,2 (SD 19,6/12,0) mmHg.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat telmisartan goed verdragen wordt bij patiënten met intolerantie voor ACE-inhibitoren. Het effect van telmisartan op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en CVA is matig. Er is geen significant effect op de primaire uitkomstmaat die ook hospitalisatie omwille van hartinsufficiëntie omvat.

Financiering: firma Boehringer Ingelheim en financiering van één auteur door Canadese instellingen

Belangenvermenging: vier van de acht auteurs ontvingen om diverse redenen honoraria van verschillende farmaceutische firma's; één auteur was werknemer bij de firma die de studie financiert.

1. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
2. Chevalier P. Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten met een hoog vasculair risico? *Minerva* 2008;7(8):116-7.
3. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al; PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
4. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
6. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Een ACE-inhibitor of angiotensine-II-antagonist ter preventie van diabetes? *Minerva* 2006;5(10):155-6.
7. Ripley TL, Harrison D. The power to TRANSCEND. *Lancet* 2008;372:1128-30.
8. De Cort P. Verband tussen antihypertensiva en diabetes? *Minerva* 2007;6(10):154-5.
9. Chevalier P. Combinatie ACE-inhibitor en diureticum voor alle diabetici? *Minerva* 2008;6(9):140-1.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT maakt deel uit van een hele reeks studies met telmisartan: bij personen met een hoog cardiovasculair risico ONTARGET^{1,2} en post CVA³. De studieprotocollen van de ONTARGET- en de TRANSCEND-studie werden trouwens gelijktijdig gepubliceerd⁴ en hadden heel wat gelijklopende punten. De hier besproken publicatie gaat alleen over patiënten met intolerantie voor ACE-inhibitoren. De auteurs schatten dat ongeveer 20% van de patiënten intolerant is voor ACE-inhibitoren. Dit percentage lijkt overdreven. In de omvangrijke HOPE-studie (n=9297) stopte 7,3% van de patiënten het gebruik van ramipril omwille van hoest, 1,9% omwille van hypotensie of evenwichtsstoornissen, 0,4% omwille van angioedeem⁵. Dit komt neer op minder dan 10%.

Interpretatie van de resultaten

Een correctie voor de wijzigingen in bloeddrukwaarden verandert niets aan de verschillen tussen de groepen. De power van de studie is berekend in functie van een door de auteurs geschatte daling van 19% van het relatieve risico van de primaire uitkomstmaat. Het gevonden relatieve verschil versus placebo voor de primaire uitkomstmaat (8%) is statistisch niet significant. Na analyse met de nodige correcties is er voor de secundaire samengestelde uitkomstmaat evenmin een winst van telmisartan ten opzichte van placebo. Deze uitkomstmaat is ook de primaire uitkomstmaat van de HOPE-studie⁵. Telmisartan is tevens niet effectief voor de preventie van diabetes (uitkomstmaat opgenomen in het protocol). Er is zelfs een tendens voor een grotere incidentie in vergelijking met de placebogroep. Indien deze vaststelling bevestigd zou worden, kan men zich de vraag stellen of sartanen wel zo gunstig zijn in het kader van diabetes. Post-hoc analyses wezen op een gunstig effect, maar dit bleek uiteindelijk slecht onderbouwd te zijn⁶.

In een bijhorend editoriaal besluiten Ripley et al. dat we, alle studies in beschouwing genomen, het statistische en klinische voordeel van telmisartan niet kunnen bevestigen maar ook niet kunnen uitsluiten⁷.

Resultaten in perspectief

In hun discussie refereren de auteurs dikwijls naar andere recente studies met telmisartan.

Zij vinden dat de resultaten van deze TRANSCEND-studie gelijkaardig zijn aan de resultaten van de ONTARGET-studie, waarin telmisartan niet inferieur was aan ramipril².

Zij tonen ook aan dat het samenvoegen van de resultaten van de TRANSCEND-studie en deze van de PRoFESS-studie³ tot gunstige resultaten leidt voor bepaalde uitkomsten. Het poolen van resultaten voor populaties met niet-iden-

tieke karakteristieken lijkt ons echter weinig betrouwbaar. De auteurs bespreken uitgebreid het gebrek aan effect voor de uitkomst 'hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen', terwijl andere sartanen wel werkzaam blijken te zijn voor de preventie van hartinsufficiëntie (o.a. de CHARM-studies met candesartan), net zoals dat ook het geval is voor de ACE-inhibitoren (ramipril in de HOPE-studie, trandolapril in de PEACE-studie en perindopril in de EUROPA-studie). De auteurs benadrukken dat sartanen, naar analogie met de ACE-inhibitoren (DREAM⁸, ADVANCE⁹), het aantal hospitalisaties als gevolg van chronisch hartfalen niet significant verminderen wanneer het initiële cardiovasculaire risico lager is. De secundaire samengestelde uitkomstmaat van de TRANSCEND-studie was de primaire uitkomstmaat van de HOPE-studie. In deze studie was ramipril effectiever dan placebo: RR 0,78; 95% BI 0,70 tot 0,86; p<0,001. De HOPE-studie includeerde meer patiënten (n=9297) en wanneer we kijken naar de incidentie van gebeurtenissen in de placebogroep (17,8%), stellen we vast dat het cardiovasculaire risico beduidend hoger was. De patiënten van de HOPE-studie kregen ook minder co-medicatie (statines 29%, bèta-blokkers 39%, plaatjesaggregatieremmers 75%, calciumantagonisten 47%). De auteurs van de TRANSCEND-studie suggereren dat de winst met telmisartan niet significant is omdat de andere behandelingen (statines 55%, bèta-blokkers 59%, aspirine 75%, diuretica 33% en calciumantagonisten 40%) het risico afzwakten.

Als we deze redenering doortrekken, kunnen we ook vragen stellen over de werkelijke winst van het toevoegen van een ACE-inhibitor (misschien) of van een sartaan (zeker) aan het huidige geneesmiddelenarsenaal. Dit kunnen we alleen te weten komen door een studie uit te voeren die dit geneesmiddel toevoegt aan een reeds 'maximale' behandeling.

Voor de praktijk

Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico toonde de ONTARGET-studie aan dat telmisartan niet inferieur is aan ramipril op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen, weliswaar zonder placebogroep. De HOPE-studie bewees dat ramipril voor deze indicatie effectiever is dan placebo (in verhouding met het initiële risico). Met de hier besproken TRANSCEND-studie wordt het bewijs van effectiviteit van telmisartan in vergelijking met placebo in vraag gesteld. Er is nog geen overtuigend bewijs dat telmisartan of ramipril toevoegen aan een multimedamenteuze behandeling (plaatjesremmers, statines, bèta-blokker en/of calciumantagonisten indien nodig), wel degelijk een gunstig effect heeft. We moeten de gunstige resultaten van de ONTARGET-studie opnieuw bekijken in het licht van deze recente resultaten.

● Besluit Minerva

Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico en intolerantie voor ACE-inhibitoren toont deze TRANSCEND-studie geen statistisch significant voordeel aan van telmisartan, noch voor de primaire noch voor de secundaire samengestelde uitkomstmaat. De secundaire uitkomstmaat is dezelfde als de primaire uitkomstmaat van de HOPE-studie met ramipril. Wanneer we bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, als preventie van cardiovasculaire verwickelingen, een geneesmiddel voorschrijven dat inwerkt op het renine-angiotensine systeem, blijven ACE-inhibitoren de eerste keuze. Of het toevoegen van deze geneesmiddelen aan plaatjesremmers, statines, ... die voor deze indicatie meer onderbouwd zijn, bijkomende winst oplevert, moet nog op een correcte manier onderzocht worden.

