

# Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten met een hoog vasculair risico?

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een hoog vasculair risico (vasculaire voorgeschiedenis of diabetes met hoog vasculair risico) de relatieve effectiviteit van telmisartan, ramipril of hun associatie op het gebied van cardiovasculaire preventie?

### Duiding

P. Chevalier

Met dank aan Alexandre Persu voor herlezing van deze duiding

### Bespreking van

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.

### Achtergrond

Meerdere studies bij patiënten met een cardiovasculaire ziekte of diabetes met hoog vasculair risico toonden aan dat ACE-inhibitoren effectief zijn voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Eenzelfde effectiviteit van angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) is nog niet aangetoond.

### Bestudeerde populatie

- 25 620 patiënten van minstens 55 jaar oud met hoog cardiovasculair risico: vasculaire ziekte (coronair, perifeer of cerebrovasculair) of diabetes mellitus met eindorgaanschade
- gemiddeld 66 jaar, 27% vrouwen, gemiddelde BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, 85% met cardiovasculaire ziekte, 69% met hypertensie, 38% met diabetes, 13% met micro-albuminurie, 52% ex-rokers en 12% actieve rokers
- veelvoorkomende co-medicatie: statines (61,6% in het begin en 70,6% op het einde van de studie), anti-aggregantia (80,9% en 77,5%), bèta-blokkers (56,9% en 56,9%) en diuretica (28,0% en 32,5%)
- exclusie: symptomatische congestieve hartinsufficiëntie en onder andere niet-gecontroleerde hypertensie (>160/100 mmHg), belangrijke kleppathologie, renale arteriopathie, hyponatriëmie, majeure niet-cardiale ziekte.

### Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie; non-inferioriteitsstudie voor telmisartan versus ramipril (**delta** met bovenste grens van het BI op 1,13 voor de HR) en superioriteitsstudie voor de associatie van telmisartan en ramipril versus alleen ramipril
- interventie: dagelijks eerst 5 mg, daarna 10 mg ramipril (n=8576), ofwel 80 mg telmisartan (n=8542), ofwel de combinatie van beide (8502)
- opvolgbezoek na zes weken, daarna om de zes maanden; gemiddelde follow-up van 56 maanden (studie wordt verlaten na de eerste gebeurtenis)
- analyse volgens intention to treat en per protocol.

### Uitkomstmeting

- follow-up van 99,8% van de geïncludeerde patiënten, maar stopzetting van de behandeling in 21 tot 24% van de gevallen

- samengestelde primaire uitkomstmaat: cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA) of hospitalisatie omwille van hartinsufficiëntie
- secundaire uitkomstmaten: samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA), hartinsufficiëntie, diabetes mellitus, voorkamerfibrillatie, demencie of cognitieve achteruitgang, nefropathie, revascularisatie-procedure.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: non-inferioriteit van telmisartan versus ramipril volgens intention to treat (*zie tabel*) en per protocol; geen superioriteit van de combinatie versus ramipril
- secundaire uitkomstmaten: geen significante verschillen behalve frequenter voorkomen van nierinsufficiëntie met de combinatietherapie (*zie tabel*)
- ongewenste effecten (die aanleiding geven tot een definitieve medicatiestop): minder hoesten (1,1% versus 4,2%; p<0,001) en minder angioedeem (0,1% versus 0,3%; p=0,01) maar meer symptomatische hypotensie (2,7% versus 1,7%; p<0,001) voor telmisartan versus ramipril; meer ongewenste effecten met de combinatietherapie versus ramipril: symptomatische hypotensie (4,8% versus 1,7%; p<0,001), syncope (0,3% versus 0,2%; p=0,03), diarree (0,5% versus 0,1% ; p<0,001).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat telmisartan gelijkwaardig is aan ramipril en minder angioedeem uitlokt bij patiënten met een vasculaire ziekte of diabetici met een hoog risico. De combinatie van beide geneesmiddelen gaat gepaard met meer ongewenste effecten zonder toename van de winst.

**Financiering:** Boehringer Ingelheim, Heart and Stroke Foundation of Ontario, Canadian Institutes of Health Research

**Belangenvermenging:** meerdere auteurs ontvingen vergoedingen van verschillende farmaceutische bedrijven; één van de auteurs is werknemer bij de firma die de studie financierde.

Tabel: Vergelijkende resultaten (aantal gevallen, percentage, relatief risico - RR) tussen de behandelingsgroepen voor de primaire uitkomstmaat en voor de incidentie van nierinsufficiëntie.

Uitkomstmaat	Ramipril	Telmisartan	Associatie	RR telmisartan versus ramipril	RR associatie versus ramipril
Primaire uitkomstmaat	1 412 (16,5)	1 423 (16,7)	1 386 (16,3)	1,01 (0,94 - 1,09)	0,99 (0,92 - 1,07)
Nierinsufficiëntie	871 (10,2%)	906 (10,6%)	1 148 (13,5%)	1,04 (0,96 - 1,14)	1,33 (1,22 - 1,44)

## Methodologische bedenkingen

Het protocol van deze RCT met meer dan 25 000 personen met een hoog vasculair risico is complex: non-inferioriteitsstudie voor telmisartan versus ramipril, superioriteitsstudie voor hun combinatie versus alleen ramipril. Men moet onderlijnen dat de randomisatie plaatsvond na een inclusieperiode van 21 tot 28 dagen met een behandeling van ramipril + telmisartan. Dit leidde tot de exclusie van 11,7% van de gerekruteerde patiënten, vooral omwille van lage therapietrouw (3,9%) of omwille van een stijging van de creatinemie (3,0%). De **registratie** van de gebeurtenissen gebeurde **centraal**. Zoals aanbevolen, geven de auteurs de resultaten van zowel de intention to treat- als de per protocol analyse. Deze resultaten waren vergelijkbaar. De auteurs analyseerden de resultaten in functie van de therapietrouw en corrigeerden in functie van de daling van de bloeddrukwaarden. Zij rechtvaardigen de afwezigheid van een placebogroep met het feit dat de effectiviteit van ramipril, aan dezelfde dosis en bij dezelfde populatie, reeds aangetoond is in vergelijking met placebo<sup>1</sup>. De marge van non-inferioriteit van de ONTARGET-studie werd bepaald in functie van de resultaten van de HOPE-studie. Dit is correct omdat er geen meta-analyse voorhanden is. Men moet evenwel wijzen op de tekortkomingen die voor de HOPE-studie gesignaleerd werden<sup>1</sup> (zie paragraaf Resultaten in perspectief).

## Interpretatie van de resultaten

Het eventuele belang van bijkomende behandelingen (komen vaak voor in deze studie) was reeds duidelijk geworden bij de analyse van de HOPE-studie. De ONTARGET-onderzoekers corrigeerden hun gegevens voor deze bijkomende behandelingen en stelden geen verschillen vast in resultaten (gegevens niet vermeld in hun publicatie). Bij de interpretatie van de resultaten van de ONTARGET-studie moeten we rekening houden met het feit dat 21 tot 24% van de patiënten de studie stopzette en met de exclusie van 11% van de deelnemers tijdens de inclusieperiode. Een even belangrijke vaststelling is dat de associatie van telmisartan en ramipril niet superieur was aan een behandeling met alleen ramipril, ondanks een grotere daling van de bloeddrukwaarden. De auteurs voerden een sensitiviteitsanalyse uit naargelang de therapietrouw. Ze vermelden dat bij een therapietrouw van meer dan 50% tijdens het studieverloop de non-inferioriteit bevestigd werd. Door de afwezigheid van een placebogroep laten deze elementen evenwel niet toe om te antwoorden op de belangrijke vraag die we in een heranalyse van de CHARM-studie stelden over therapietrouw versus effectiviteit van placebo<sup>2</sup>.

## Resultaten in perspectief

We komen niet terug op de studies en de meta-analyses die verschillende ACE-inhibitoren en sartanen vergelijken op het vlak van de bewezen indicaties arteriële hypertensie

en hartinsufficiëntie. Voor andere indicaties is dit de enige studie die een sartan met een ACE-inhibitor vergelijkt. Op basis van een vergelijking met de HOPE-studie beweren de auteurs dat telmisartan effectiever is dan placebo. Als we hun redenering willen volgen, moeten we opnieuw de context en de kenmerken van deze HOPE-studie preciseren. De HOPE-studie toonde een gunstige NNT aan (26 op 5 jaar) voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire sterfte). De geïnccludeerde patiënten leden vooral (79,5 tot 81,4%) aan een bewezen coronaire hartziekte, er was een hoog percentage diabetici (38 tot 39%) en een sterk verhoogd cardiovasculair risico (12,2% sterfte op 5 jaar in de placebogroep). De resultaten en zeker de effectgrootte zijn dus niet extrapolerbaar naar alle patiënten met een minder verhoogd cardiovasculair risico, noch naar andere geneesmiddelen van dezelfde klassen<sup>3,4</sup>. We herinneren hier bijvoorbeeld aan de EUROPA-studie met perindopril (8 mg per dag) versus placebo bij patiënten met stabiele angor<sup>5</sup>. Deze studie toonde geen effect aan op mortaliteit, ondanks een gunstig effect op een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Een meta-analyse<sup>6</sup> onderzocht of het nuttig was om bij patiënten met coronaire ischemie zonder linkerventrikelsufficiëntie een ACE-inhibitor toe te voegen aan hun behandeling. De NNT voor de samengestelde uitkomstmaat van overlijden, myocardinfarct, cardiovasculaire sterfte en coronaire revascularisatieprocedure bedroeg 100 op 4,4 jaar. Dit illustreert dat er een (belangrijk) verschil in effectgrootte kan bestaan naargelang de precieze indicatie voor een behandeling.

## Vergelijking van de ongewenste effecten

Deze studie bevestigt dat sartanen minder hoesten en minder angioedeem uitlokken dan ACE-inhibitoren, maar dat sartanen ook meer symptomatische hypotensie uitlokken. De studie bevestigt dat er meer ongewenste effecten optreden met de associatie dan met beide geneesmiddelen afzonderlijk. Dit werd reeds vastgesteld, onder andere in de VALIANT-studie<sup>7</sup> die de associatie van valsartan met captopril evalueerde (zonder bijkomend voordeel) bij postinfarct hartinsufficiëntie. In de CHARM-ADDED-studie<sup>8</sup> werd een winst vastgesteld voor het toevoegen van candesartan aan een ACE-inhibitor bij patiënten met hartinsufficiëntie en gedaalde linkerventrikelejectiefraction. Hier nam echter ook het risico van renale insufficiëntie en hyperkaliëmie toe waardoor meer patiënten in de candesartangroep de studie stopzetten. Een meta-analyse van RCT's die de associatie van sartanen en ACE-inhibitoren evalueerde in geval van symptomatische linkerventrikeldisfunctie, bevestigde deze toename van ongewenste effecten met de combinatie<sup>9</sup>.

### ● Besluit Minerva

De ONTARGET-studie toont aan dat bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico telmisartan niet inferieur is aan ramipril op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Voor deze indicatie is de effectiviteit (evenredig met het initiële risico) bewezen van ramipril versus placebo en indirect van telmisartan versus placebo. Voor de associatie van beide geneesmiddelen is er geen enkele winst aangetoond in vergelijking met ramipril maar treden er wel meer ongewenste effecten op.



Referenties: zie website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)