

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA-klasse II tot IV) het effect en de veiligheid van sartanen in monotherapie of in combinatie met een ACE-inhibitor versus placebo of een ACE-inhibitor?

**Referentie** Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 4.

**Duiding** Gilles De Keulenaer, Dienst Cardiologie, AZ Middelheim; Laboratorium voor Fysiologie, Universiteit Antwerpen

## Achtergrond

Bij patiënten met chronisch hartfalen en gedaalde linkerventrieklejectiefractie (LVEF) wordt sterk aanbevolen om zo vroeg mogelijk te starten met ACE-inhibitoren. Wanneer de ACE-remming hoesten uitlokt, raadt men aan om ACE-inhibitoren te vervangen door sartanen<sup>1</sup>. Het effect van sartanen bij chronisch hartfalen is echter nog onvoldoende aangetoond. Een vroegere systematische review en meta-analyse toonde met sartanen versus placebo een significante daling van totale mortaliteit en hartfalen-gerelateerde hospitalisaties<sup>2</sup>. Nochtans onderzochten verschillende RCT's ook het effect van sartanen op het totale aantal hospitalisaties (dus ook niet hartfalen-gerelateerde hospitalisaties) en medicatiestop wegens ongewenste effecten<sup>3-6</sup>. Momenteel zijn deze uitkomstmaten door geen enkele meta-analyse in rekening gebracht<sup>2,7,8</sup>. Ze zijn nochtans van belang om een duidelijker beeld te krijgen van de voor- en nadelen van sartanen voor de behandeling van hartfalen.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

*Geraadpleegde bronnen*

- bestaande systematische reviews over dit onderwerp
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, HTA, DARE vanaf mei 2001 tot juli 2010.

*Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde studies bij patiënten met symptomatisch hartfalen; interventiegroep die een sartan en parallelle controlegroep die een placebo of ACE-inhibitor (ACE-I) kreeg; mortaliteit- en morbiditeitscijfers gerapporteerd; minstens 4 weken behandeling
- exclusiecriteria: co-behandeling met andere niet-gerandomiseerde studiemedicatie; resultaten gepubliceerd als abstract of in non-peer review tijdschriften
- 24 studies geïncludeerd; 33 tot 5 010 patiënten per studie; follow-up varieert van 4 weken tot 4 jaar.

*Bestudeerde populatie*

- 25 051 patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA II-IV); 17 900 met LVEF  $\leq 40\%$  en 7 151 met LVEF  $> 40\%$ ; gemiddelde leeftijd 54 tot 73,5 jaar; 0 tot 60% vrouwen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: totale mortaliteit (cardiovasculaire + niet-cardiovasculaire mortaliteit), cardiovasculaire morbiditeit (CVA + myocardinfarct (MI)), totaal aantal hospitalisaties, hospitalisaties door hartfalen (verslechterende symptomen van hartfalen, complicaties van de behandeling voor hartfalen, syncope of ritmestoornis door hartfalen), hospitalisaties omwille van andere redenen
- secundaire uitkomstmaten: medicatiestop wegens ongewenste effecten
- meta-analyses volgens fixed effects model.

### Resultaten

- totale mortaliteit: niet gedaald met sartanen versus placebo (N=9 met LVEF  $\leq 40\%$  en N=2 met LVEF  $> 40\%$ ) of versus ACE-I (N=8); evenmin gedaald met sartanen + ACE-I versus ACE-I (N=7)
- cardiovasculaire morbiditeit: toename van MI (RR 1,44; 95% BI 1,03 tot 2,01; NNH=52) zonder afname van CVA met candesartan versus placebo (N=2 met LVEF  $\leq 40\%$ ); geen afname

van CVA noch van MI met sartanen versus ACE-I (N=2); afname van MI (RR 0,64; 95% BI 0,44 tot 0,92; NNT=50) zonder afname van CVA met sartanen + ACE-I versus ACE-I (N=1)

- aantal hospitalisaties:

- ~ totaal aantal hospitalisaties: geen verschil tussen sartanen en placebo (N=2 met LVEF  $> 40\%$  en N=2 met LVEF  $\leq 40\%$ ), noch tussen sartanen en ACE-I (N=4), noch tussen sartanen + ACE-I en ACE-I (N=2)

- ~ aantal hartfalengerelateerde hospitalisaties: geen verschil tussen sartanen en placebo bij patiënten met LVEF  $> 40\%$  (N=2) en tussen sartanen en ACE-I (N=4); significante daling met candesartan versus placebo bij patiënten met LVEF  $\leq 40\%$  (RR 0,71; 95% BI 0,61 tot 0,82; NNT=13; N=3) en met sartanen + ACE-I versus ACE-I (RR 0,81; 95% BI 0,74 tot 0,89; NNT=23; N=4)

- ~ aantal hospitalisaties omwille van andere redenen: geen verschil tussen sartanen en ACE-I (N=4); significante toename met sartanen versus placebo (RR 1,06; 95% BI 1,01 tot 1,12; NNH=72; 2 studies met LVEF  $> 40\%$  en 2 studies met LVEF  $\leq 40\%$ ) en met sartanen + ACE-I versus ACE-I (RR 1,07; 95% BI 0,98 tot 1,18; N=2)

- medicatiestop omwille van ongewenste effecten: hoger met sartanen dan met placebo (RR 1,19; 95% BI 1,09 tot 1,30; NNH=72; N=8) en hoger met sartanen + ACE-I dan met ACE-I (RR 1,34; 95% BI 1,19 tot 1,51; NNH=27; N=4); lager met sartanen dan met ACE-I (RR 0,63; 95% BI 0,52 tot 0,76; NNT=17; N=6).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen en gedaalde of bewaarde ejectiefractie sartanen de totale mortaliteit of morbiditeit niet doen dalen in vergelijking met placebo of ACE-inhibitoren. In verband met medicatiestop omwille van ongewenste effecten worden sartanen wel beter verdragen dan ACE-inhibitoren, maar ze zijn niet even veilig en worden niet even goed verdragen als placebo. De combinatie van sartanen en ACE-inhibitoren heeft geen effect op totale mortaliteit of op het totaal aantal hospitalisaties, maar gaat gepaard met een belangrijkere medicatiestop omwille van ongewenste effecten in vergelijking met ACE-inhibitoren alleen.

Financiering van de studie NIHR, UK Cochrane Collaboration Programme Grant, UK

Belangenconflicten van de auteurs geen

## Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze systematische review werd reeds in 2001 door de Cochrane Collaboration gepubliceerd<sup>9</sup>. De resultaten werden echter in een ander tijdschrift gepubliceerd<sup>7</sup> zonder rapportering van de zoekstrategie. Hierdoor kunnen we niet beoordelen of de zoekstrategie van het oorspronkelijke protocol nauwkeurig gevolgd werd. Omdat latere meta-analyses geen studies vóór 2001 aan het licht brachten, begonnen de auteurs van de huidige systematische review hun zoektocht vanaf 2001. De **funnel plot** die de auteurs uitvoerden is niet asymmetrisch maar door het geringe aantal (N=24) studies blijft publicatiebias niet uitgesloten. De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar beoordeeld volgens de methode van de Cochrane Collaboration<sup>10</sup>. Van de 24 geïncludeerde studies beschreven er slechts 2 de sequentie van randomisatie en 4 de **concealment of allocation**. Blinding van de effectbeoordeelaars is niet beschreven in 9 studies en geen enkele studie controleerde of de blinding correct was uitgevoerd. Selectieve rapportering was een risico in één grotere RCT. De auteurs voerden geen **sensitiviteitsanalyse** uit op basis van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Tussen de studies bestond er belangrijke klinische heterogeniteit. De grote variatie in leeftijd en geslachtsverdeling laat vermoeden dat er ook belangrijke verschillen bestonden in co-morbiditeit en co-medicatie tussen de verschillende studiepopulaties. Ook het aantal patiënten per studie en de follow-up van de studies was sterk verschillend.

## Resultaten in perspectief

Naar analogie met vroegere meta-analyses<sup>2,7,8</sup> toont deze meta-analyse aan dat op het vlak van totale mortaliteit sartanen niet beter zijn dan ACE-inhibitoren bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen en gedaalde of bewaarde LVEF. Of sartanen evenwaardig zijn aan ACE-inhibitoren mogen we uit deze studie niet afleiden. Om dit te kunnen stellen zijn er studies met een non-inferioriteitsprotocol vereist. Verwonderlijk is wel dat uit deze meta-analyse ook blijkt dat sartanen niet superieur zijn ten opzichte van placebo op het vlak van mortaliteit en morbiditeit. Misschien heeft dit te maken met de betrekkelijk korte follow-up van gemiddeld 555 dagen in de grootste studie (tot 90% van de gegevens) die deze uitkomstmaat met sartanen evalueerde of misschien hadden de patiënten in deze studie een lager risico-profiel dan deze in placebogecontroleerde studies met ACE-inhibitoren.

Een meerwaarde van deze meta-analyse is dat ze ook gegevens over hospitalisatie analyseerde. Hospitalisatie is immers een belangrijke indicator voor morbiditeit. Drie van de vier grootste studies rapporteerden over hospitalisatie, wat de externe validiteit van deze resultaten ten goede komt. Er was geen verschil in het totaal aantal hospitalisaties tussen sartanen en placebo, noch tussen sartanen en ACE-inhibitoren. Wel zien we dat de winst van sartanen versus placebo op het vlak van hartfalengerelateerde hospitalisaties bij patiënten met LVEF  $\leq 40\%$  teniet wordt gedaan door de ongunstige resultaten op het vlak van hospitalisaties die geen verband hadden met hartfalen. Deze 'nieuwe' vaststelling is belangrijk want in afwezigheid van een bewezen effect van sartanen op de totale mortaliteit komt de meerwaarde van sartanen bij symptomatisch hartfalen daardoor ernstig in het gedrang. In hun discussiegedeelte waarschuwen de auteurs echter dat het lang niet zeker is of deze vaststelling uniek is voor sartanen. Ze refereren hiervoor naar een meta-analyse over het effect van ACE-inhibitoren bij hartfalen<sup>11</sup>. Pooling van 2 studies

die over hospitalisatie rapporteerden toonde met enalapril een afname van hartfalengerelateerde hospitalisaties (RR 0,69; 95% BI 0,63 tot 0,77), maar een toename van hospitalisaties door andere oorzaken (RR 1,10; 95% BI 1,04 tot 1,16).

Behandeling met een sartaan leidde tot meer onderbrekingen van de behandeling omwille van ongewenste effecten in vergelijking met placebo, maar minder frequent in vergelijking met een ACE-inhibitor. De auteurs waarschuwen echter voor een selectie van patiënten in sommige geïncludeerde studies. De uitsluiting van patiënten die vooraf slecht hadden gereageerd op sartanen of ACE-inhibitoren zou kunnen geleid hebben tot een onderschatting van de ongewenste effecten met sartanen.

Deze meta-analyse toont tenslotte ook aan dat de combinatie van sartanen en ACE-inhibitoren tot een belangrijke toename van ongewenste effecten leidt, zonder additionele winst op het vlak van mortaliteit en morbiditeit. De belangrijke toename van ongewenste effecten met een combinatietherapie werd ook voor andere indicaties aangetoond<sup>12</sup>.

## Besluit van Minerva

Uit deze systematische review kunnen we besluiten dat sartanen in vergelijking met placebo en ACE-inhibitoren geen meerwaarde hebben op het vlak van totale mortaliteit en totaal aantal hospitalisaties bij patiënten met symptomatisch hartfalen en dit onafhankelijk van de linkerventrieklejectiefractie. Sartanen geven minder aanleiding tot medicatiestop omwille van ongewenste effecten. Met sartanen zien we wel een stijging van het aantal hospitalisaties omwille van andere oorzaken dan hartfalen, maar het is op basis van deze studie niet zeker of dit alleen geldt voor sartanen en niet voor ACE-inhibitoren. De combinatie van een sartaan en een ACE-inhibitor bij patiënten met een LVEF  $\leq 40\%$  heeft geen effect op de totale mortaliteit en het totaal aantal hospitalisaties, maar doet het aantal ongewenste effecten toenemen.

## Voor de praktijk

Bij patiënten met chronisch hartfalen en gedaalde linkerventrieklejectiefractie (LVEF) start men zo vroeg mogelijk met ACE-inhibitoren (GRADE 1A). Bij klinisch stabiele patiënten voegt men aan deze behandeling een bèta-blokker toe (GRADE 1A). Wanneer de ACE-inhibitor hoesten uitlokt, wordt hij vervangen door een sartaan (GRADE 1A). Is de combinatie ACE-remmer/bèta-blokker of sartaan/bèta-blokker onvoldoende effectief, dan voegt men spiro-lacton toe (GRADE 1A)<sup>1,13</sup>. Het effect van ACE-inhibitoren en sartanen bij chronisch hartfalen en bewaarde LVEF is niet aangetoond<sup>1,8,13</sup>. De resultaten van de hier besproken systematische review wijzigen deze aanbevelingen niet.

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