

Een ACE-inhibitor of een sartaan voor patiënten met hoog cardiovasculair risico zonder hartfalen?

Klinische vraag

Achtergrond

In de HOPE¹-, PROGRESS²- en EUROPA³-studies is bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen het nut aangetoond van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-I) op eindpunten zoals vermindering van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA). De werkzaamheid van sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten) is minder goed aangetoond bij deze patiëntengroep. De hier besproken meta-analyse gaat de werkzaamheid en de veiligheid na van ACE-I bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen en het potentiële voordeel van sartanen bij dezelfde indicatie.

Wat is de werkzaamheid van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) bij patiënten met hoog cardiovasculair risico zonder hartfalen?

Samenvatting

Duiding

Michel De Jonghe,
Centre Académique de
Médecine Générale,
Université Catholique de

Referentie

Savarese G, Costanzo P, Cleveland J. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patient without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131-42.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Database, ISI Web of Sciences en SCOPUS, tot juni 2012
- referentielijsten van de gevonden artikels en raadpleging van collega's voor bijkomende studies.

Geselecteerde studies

- RCT's die de werkzaamheid van ACE-I of sartanen vergelijken met placebo bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen en die klinische gebeurtenissen vermelden (incl. globale en cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte en nieuw ontstaan hartfalen en diabetes)
- exclusiecriteria: patiënten met systolisch of diastolisch hartfalen
- geen taalrestrictie
- inclusie van 26 RCT's: 13 met ACE-I versus placebo en 13 met sartanen versus placebo.

Bestudeerde populatie

- 108 212 patiënten in het totaal: 53 791 patiënten in de studies met ACE-I en 54 421 patiënten in de studies met sartanen
- ACE-I: gemiddelde leeftijd van 58,3 jaar (SD 8,3); 26% vrouwen
- sartanen: gemiddelde leeftijd van 57,7 jaar (SD 13,1); 44% vrouwen
- studieduur gelijklopend in beide groepen: 2 tot 6,5 jaar (gemiddeld 3,68 jaar; SD 1,11).

Uitkomstmeting

- samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA
- afzonderlijke eindpunten van de samengestelde uitkomstmaat, globale mortaliteit, nieuwe gevallen van hartfalen en diabetes
- intention to treat analyse en analyse volgens het random effects model.

Resultaten

- zie tabel
- geen statistisch significante vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen, ACE-I en sartanen het risico van de samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA) doen dalen. ACE-I reduceren ook het risico van globale mortaliteit en van recent ontstaan hartfalen en diabetes. Voor patiënten bij wie een ACE-I niet aangewezen is, zijn sartanen dus een valabele therapeutische optie om het mortaliteits- en morbiditeitsrisico te doen dalen.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs 1 auteur verklaart onderzoeksgelden en sprekersvergoedingen te hebben ontvangen van 3 farmaceutische firma's en maakte deel uit van studiestuurgroepen van Amgen; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Tabel. Resultaten van de verschillende uitkomstmaten voor de werkzaamheid van ACE-I en sartanen versus placebo, uitgedrukt in OR (met 95% betrouwbaarheidsinterval), p-waarde en RRR.

	ACE-inhibitoren			Sartanen		
	OR (95% BI)	p-waarde	RRR	OR (95% BI)	p-waarde	RRR
Samengestelde uitkomstmaat	0,830 (0,744 - 0,927)	0,001	14,9%	0,920 (0,869 - 0,945)	0,005	7%
Myocardinfarct	0,811 (0,748 - 0,879)	< 0,001	17,7%	NS	NS	NS
CVA	0,796 (0,682 - 0,928)	0,004	19,6%	0,900 (0,830 - 0,977)	0,011	9,1%
Globale mortaliteit	0,908 (0,845 - 0,975)	0,008	8,3%	NS	NS	NS
Recent ontwikkeld hartfalen	0,789 (0,686 - 0,908)	0,001	20,5%	NS	NS	NS
Recent ontwikkelde diabetes	0,851 (0,749 - 0,965)	0,012	13,7%	0,855 (0,798 - 0,915)	0,001	10,6%

NS = niet significant

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is opgezet volgens de **PRISMA**-richtlijnen (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)⁴. De selectie van de studies en de extractie van de gegevens gebeurde door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar, met overleg en consensus in het geval van discrepanties. De verschillende stappen van de meta-analyse zijn duidelijk beschreven. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit gebruikten de auteurs de Detsky-methode⁵. Deze methode is niet gratis beschikbaar en wordt niet vaak gebruikt (451 maal geciteerd in Google Scholar van 1993 tot 2013)⁶. De auteurs evalueerden de heterogeniteit met de Q- en de I²-testen, maar de resultaten zijn slecht leesbaar. Ze vergeleken de patiëntkenmerken in beide onderzoeksgroepen. In een metaregressie-analyse gingen ze het effect na van factoren die mogelijk de uitkomstmaat kunnen beïnvloeden: demografische kenmerken, BMI, aantal patiënten met coronaire pathologie, diabetes en hypertensie, bloeddrukwaarden en verschillen in bloeddruk tussen aanvang en einde van de studie, huidige behandeling, duur van de follow-up en kwaliteit van de studies. De auteurs vonden geen aanwijzingen dat er sprake was van publicatiebias. Ze vermelden niet of ze de klassieke risico's van bias onderzochten en kennen ook nergens een niveau van bewijskracht toe. Behalve voor recente ontwikkeling van hartfalen en diabetes onderzochten de auteurs geen andere ongewenste effecten.

Resultaten in perspectief

Om een idee te krijgen van het begrip 'majeur cardiovasculair risico' in deze meta-analyse, moeten we kijken naar de patiëntkenmerken van de studies: hypertensie, hypertensie + type 2-diabetes + micro-albuminurie, antecedenten van CVA of TIA, diabetische nefropathie, coronaropathie, ongecompliceerde type 1-diabetes, diabetische retinopathie, glucose-intolerantie én cardiovasculair lijden

of cardiovasculair risico, nierinsufficiëntie, en andere occlusieve arteriële pathologie dan de coronaire. In 8 van de 13 studies met sartanen zijn alle patiënten diabetici, terwijl dit slechts in 1 studie met ACE-I het geval is. Zeven van de 13 studies met sartanen includeren meer dan 74% patiënten met hypertensie in tegenstelling tot slechts 2 in de ACE-I-studies. In de ACE-I-studies zijn vooral patiënten met coronaropathie opgenomen (in 7 van de 13 studies gaat het over alle patiënten). De patiëntkenmerken verschillen dus erg in beide onderzoeksgroepen. Bij de ACE-I was de heterogeniteit alleen significant ($p=0,002$) voor de samengestelde uitkomstmaat en bij de sartanen alleen voor cardiovasculaire mortaliteit ($p=0,012$).

De auteurs gebruikten de geaggregeerde resultaten van de studies en niet de individuele patiëntgegevens. De interpretatie van de resultaten is dus bijzonder moeilijk.

Deze systematische review met meta-analyses bevat geen directe vergelijking tussen ACE-I en sartanen. Voorzichtigheid is dus geboden bij de veralgemening van de resultaten.

Dit is de enige meta-analyse die de werkzaamheid van ACE-I en sartanen evalueert in functie van een globaal verhoogd cardiovasculair risico. Alle andere meta-analyses includeren patiënten met een specifiek cardiovasculair risico en geven dus alleen maar antwoord voor deze specifieke context. In de meta-analyse van Kunz et al.⁷ gaat het bv. om patiënten met nefropathie in het stadium van micro-albuminurie of van proteïnurie. In deze meta-analyse hebben sartanen en ACE-I eenzelfde proteïnurieverlagend effect⁸. Het BCFI raadt de associatie van een ACE-I met een sartaan af⁹. In 2014 besprak Minerva de meta-analyse van Lv et al. bij patiënten met diabetes en al dan niet met hypertensie^{10,11}. Bij deze populatie zijn ACE-I nuttig voor de preventie van micro-albuminurie en voor de vermindering van de globale mortaliteit. De EUROPA-studie onderzocht het effect van perindopril bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte en normale bloeddrukwaarden³: 8 mg per dag vermindert het aantal coronaire revascularisaties en het aantal hospitalisaties voor angor¹². Volgens de Belgische richtlijn over hypertensie is een bèta-blokker de eerste optie bij hypertensiepatiënten met coronair lijden en kan in het geval van angor hieraan een calciumantagonist toegevoegd worden¹³. Scarietta et al. publiceerden in 2011 een netwerk meta-analyse over de preventie van hartfalen bij patiënten met gecompliceerde hypertensie¹⁴. Deze meta-analyse toonde aan dat thiazidediuretica in vergelijking met placebo een goede eerstekeuzebehandeling zijn, zelfs aan lage doses, net zoals ACE-I en sartanen¹⁵. Deze resultaten sluiten aan bij de besluiten van de meta-analyse van Bangalore et al.¹⁶. Bij de bespreking van deze meta-analyse in Minerva, maanden we aan tot voorzichtigheid bij het gebruik van bèta-blokkers als eerste keuze voor de preventie van hartfalen bij (zeer) oude hypertensiepatiënten, omwille van het verhoogde risico van CVA¹⁷.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses heeft enkele methodologische beperkingen en toont aan dat ACE-I bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen leiden tot een daling in het risico van globale mortaliteit en van nieuwe episodes van hartfalen en diabetes. ACE-I en sartanen doen het risico van een samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA) verminderen.

Voor de praktijk

De Belgische hypertensierichtlijn vermeldt dat bij het niet bereiken van de streefwaarde, het vaak nodig is om 2 of meer antihypertensiva met een verschillend werkingsmechanisme te combineren¹³. Men verkrijgt immers een additief bloeddrukverlagend effect door geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren (GRADE 1B). De keuze voor een bepaalde associatie hangt af van welke co-morbiditeit aanwezig is. Bij hypertensiepatiënten met coronair lijden wordt gestart met een bèta-blokker, waaraan bij angor een calciumantagonist kan worden toegevoegd (GRADE 1B). De Belgische richtlijn over type 2-diabetes¹⁸ stelt dat het nuttig is om de bloeddruk te controleren bij diabetes, zonder een voorkeur te geven aan een bepaald antihypertensivum. De richtlijn wijst op het nut van ACE-I om een strikte bloeddrukcontrole te bekomen in het geval van micro-albuminurie, omdat ACE-I de enige antihypertensiva zijn waarvan is aangetoond dat ze de mortaliteit verlagen. De hier besproken meta-analyse stelt de huidige aanbevelingen, die therapeutische opties voorstellen in functie van goed omschreven patiëntengroepen, niet in vraag.