



Levert ramipril, onmiddellijk opgestart bij patiënten met hartfalen na het doormaken van een myocardinfarct, na 30 jaar nog steeds winst op?

Referentie

Wu J, Hall AS, Gale CP; AIREX Study Investigators. Long-term survival benefit of ramipril in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *Heart* 2021;107:389-95. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-316823

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

Niettegenstaande in richtlijnen het gebruik van ACE-inhibitoren sterk aanbevolen wordt voor patiënten met hartfalen (1) zijn er weinig studies die het langetermijneffect van deze behandeling onderzocht hebben. Een eerdere RCT, besproken in Minerva, toonde aan dat een ACE-inhibitor (captopril) en een angiotensine-II-receptorantagonist (valsartan) even effectief waren bij patiënten met hartfalen na een recent myocardinfarct (2,3). De combinatie van beide leverde geen extra voordeel op en veroorzaakte meer ongewenste effecten. We besloten toen dat een ACE-inhibitor, toegevoegd aan andere klassieke post-infarctbehandelingen (aspirine, β -blokker en statine) de referentiebehandeling blijft voor deze indicatie en dat een sartan een alternatief kan zijn in geval van intolerantie (2).

Een recente publicatie in de BMJ publiceerde de langetermijnresultaten van de Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) studie (4). De AIRE-studie, een onafhankelijke, multinationale, multicenter, dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met parallelle groepen werd opgezet in 1989 (5). Men includeerde 1 986 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, 74% mannen, gemiddeld 5,4 (SD 2,2) dagen na het doormaken van een myocardinfarct (bevestigd met ECG en hartenzymen) en met radiografisch of klinisch (longoedeem of derde harttoon met tachycardie bij auscultatie) bevestigd hartfalen. Klinisch instabiele patiënten, patiënten met contra-indicaties voor ACE-inhibitoren of patiënten met hartklepgerelateerd, congenitaal of ernstig hartfalen werden uitgesloten. In de interventiegroep (n=1 014) werd na randomisatie ramipril opgestart met een dosis van 2*1,25 of 2*2,5 mg per dag en over een periode van 4 dagen opgetitreerd naar 2*5 mg/d. Na een gemiddelde follow-up van 15 maanden (met een minimum van 6 maanden) zag men 170 overlijdens (17%) in de ramiprilgroep en 222 overlijdens (23%) in de placebogroep. Een intention-to-treat-analyse toonde een statistisch significante daling van 27% (95% BI van 11% tot 40%; p=0,002) in globale mortaliteit met ramipril 10 mg/dag versus placebo. Op het einde van de AIRE-studie in 1993 nam nog 46% van de ramiprilgroep en nog 48,5% van de placebogroep de toegewezen studiemedicatie. Daarna mochten de behandelende artsen aan alle deelnemers **open-label** ACE-inhibitoren voorschrijven.

Na het beëindigen van de AIRE-studie werd gedurende drie jaar het effect van ramipril versus placebo verder onderzocht in een subgroep van 603 patiënten, allen afkomstig uit 30 centra in het Verenigd Koninkrijk (6). De basiskenmerken van deze subgroep waren vergelijkbaar met deze van de volledige AIRE-studiepopulatie. Tijdens de RCT hadden de patiënten gemiddeld gedurende 12,4 maanden ramipril of 13,4 maanden placebo ingenomen. Na een gemiddelde follow-up van 59 maanden (met een minimum van 42 maanden) zag men versus de placebogroep een absolute daling in mortaliteit van 11,4% en een relatieve daling in mortaliteit van 36% (95% BI van 15 tot 52%; p=0,002) in de oorspronkelijke ramiprilgroep.

Dezelfde subgroep van 603 patiënten werd nogmaals verder opgevolgd tot april 2019 (4). Gedurende een follow-up van 4 945,2 patiëntenjaren was er een studie-uitval van 18 (2,9%) patiënten en waren er 541 (89,7%) overlijdens te betreuren, 266 in de placebogroep en 275 in de ramiprilgroep. Het mediane tijdsinterval van overlijden na inclusie bedroeg 7,9 jaar (range van 0,0 tot 28,7). Op het einde van deze uitgebreide follow-up kon men geen verschil in overleving tussen de oorspronkelijke ramipril- en placebogroep meer vaststellen. Waarschijnlijk is dit voor een deel te verklaren door het feit dat de meeste patiënten overleden waren en de power om een verschil aan te tonen te klein geworden was. Maar, er is meer: op de **Kaplan-Meier overlevingscurve** zag men dat de overlevingscurve van de ramiprilgroep na 14 jaar kruiste met deze van de placebogroep. Dat zou men kunnen interpreteren alsof ramipril vanaf dan nadelig werd ten opzichte van placebo. Om dit artefact te voorkomen berekenden de onderzoekers, zowel voor de ramiprilgroep als voor de placebogroep de gemiddelde overlevingstijd vanaf randomisatie tot elk tijdstip in de follow-up. Deze berekeningswijze komt eigenlijk overeen met het bepalen van de **area under the curve** (AUC)

van de Kaplan-Meier curve en de waarde mag men interpreteren als de Live Expectancy (de levensverwachting) voor een bepaald tijdstip in de follow-up. De auteurs berekenden uiteindelijk voor elk tijdstip de Life Expectancy Difference (LED) en de Life Expectancy Ratio (LER), wat overeenkomt met respectievelijk een absolute en relatieve toename of afname in levensverwachting tussen beide groepen op een bepaald tijdstip. Men stelde vast dat de LED in het nadeel van de ramiprilgroep het grootst was na 15 jaar (11,6 maanden met 95% BI van 0,7 tot 22,6) en de LER het grootst was na 7 jaar (1,14 met 95% BI van 1,05 tot 1,23). Op het einde van de follow-up (na 29,6 jaar) was er geen statistisch significant verschil meer in LED en LER tussen beide groepen (respectievelijk 7,4 maanden met 95% BI van -10 tot 24,9 en 1,06 met 95% BI van 0,93 tot 1,21).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor hartfalen met gedaalde ejectionfracctie wordt aanbevolen om zo vroeg mogelijk met een ACE-remmer bij alle NYHA-klassen (GRADE 1A) in lage dosis te starten en deze dosis traag op te drijven (GRADE 1C) (1).

Besluit

Deze opvolgstudie van een methodologisch correct uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie toont aan dat de onmiddellijke getitreerde opstart van een behandeling met ramipril versus placebo bij patiënten met hartfalen na het doormaken van een myocardinfarct resulteert in overlevingswinst tot 15 jaar na de opstart.

Referenties

1. Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Chronisch Hartfalen. Ebpracticenet. Domus Medica 2011. Laatste update: 15/07/2012.
2. Boland B, Chevalier P. Captopril en valsartan na myocardinfarct met hartfalen. *Minerva* 2005;4(1):14-6.
3. Pfeffer MA, McMurray JJ, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa032292
4. Wu J, Hall AS, Gale CP; AIREX Study Investigators. Long-term survival benefit of ramipril in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *Heart* 2021;107:389-95. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-316823
5. The 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. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92693-N
6. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997;349:1493-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)04442-5