

Behandeling van patiënten met een TIA of herseninfarct met angiotensine II (All)-antagonisten ter voorkoming van vasculaire complicaties

J. Boiten, A.A. Voors

De belangrijkste behandelbare risicofactor voor een beroerte is hoge bloeddruk. Een bloedrukverlagende behandeling van patiënten met een 'transient ischaemic attack' (TIA) of herseninfarct leidt tot een vermindering van vasculaire complicaties. De effectiviteit van de behandeling is gerelateerd aan de mate van bloeddruk daling. Momenteel wordt bij patiënten met een TIA of herseninfarct als antihypertensivum meestal een diureticum, een 'angiotensine-converting enzyme' (ACE)-remmer of beide voorgeschreven. Recente klinische studies hebben laten zien dat angiotensine II (All)-antagonisten goed worden verdragen en even effectief zijn als ACE-remmers in de preventie van vasculaire complicaties bij vasculair hoogrisicopatiënten. Toediening van de All-antagonist telmisartan aan patiënten met een herseninfarct of TIA, die al adequate bloeddrukverlagende medicatie hadden, gaf echter geen overtuigende verdere verlaging van het risico op vasculaire complicaties.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2009;110:42-6)

Inleiding

Patiënten met een 'transient ischaemic attack' (TIA) of herseninfarct hebben een hoog risico op een nieuwe vasculaire complicatie. De preventie van vasculaire complicaties door het behandelen van vasculaire risicofactoren is daarom belangrijk. De belangrijkste behandelbare risicofactor voor een beroerte is hoge bloeddruk.

Personen met een hoge bloeddruk hebben een drietot viermaal zo hoog risico op een beroerte als personen met een normale bloeddruk.¹ Geschat wordt dat 25-50% van de beroertes het gevolg is van hoge bloeddruk.¹ Zowel geïsoleerde systolische of diastolische hypertensie als gecombineerde systolische en diastolische hypertensie verhogen het risico op een beroerte.

Relatie bloeddruk en vasculair risico

Een continue relatie bestaat tussen de hoogte van de bloeddruk en het risico op een beroerte. Uit een meta-analyse van 9 prospectieve observationele studies bleek er een duidelijke continue relatie te zijn tussen de diastolische bloeddruk en het risico op een beroerte.² Een lagere diastolische bloeddruk van 5, 7,5 en 10 mmHg geeft een verminderd risico op een beroerte van respectievelijk 34, 46 en 56%. Ook bij patiënten met een TIA of een niet-invaliderend herseninfarct werd een continue relatie gevonden tussen de hoogte van zowel de diastolische als de systolische bloeddruk en het risico op een beroerte.³ Een verlaging van de diastolische bloeddruk met 5 mmHg en van de systolische bloeddruk met

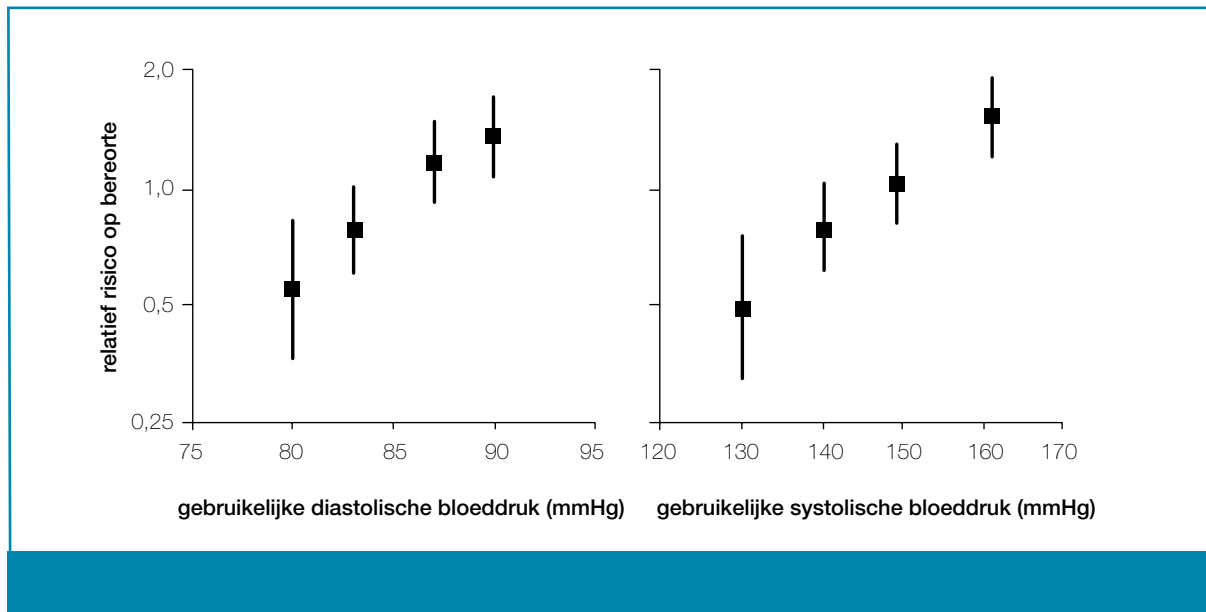
Auteurs: dhr. dr. J. Boiten, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag, en dhr. dr. A.A. Voors, afdeling Cardiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J. Boiten, neuroloog, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, afdeling Neurologie, Postbus 432, 2501 CK Den Haag, tel: +31 (0)70 330 25 08, e-mailadres: j.boiten@mchaaglanden.nl

Belangenconflict: dhr. dr. J. Boiten heeft als onderzoeker deelgenomen aan de PRoFESS-studie. Financiële ondersteuning: beide auteurs ontvingen sprekers- en adviesvergoedingen van Boehringer-Ingelheim.

Trefwoorden: ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, antihypertensiva, beroerte, bloeddrukverlaging, CVA, herseninfarct, TIA.

Ontvangen 25 februari 2008, geaccepteerd 18 december 2008.



Figuur 1. De relatie tussen bloeddruk en het risico op een beroerte.³ De figuur laat een continue relatie zien tussen zowel de diastolische als de systolische bloeddruk en het risico op een beroerte.

10 mmHg gaf respectievelijk 34 en 28% minder beroertes (zie *Figuur 1*).³

Effectiviteit van bloeddrukverlagende behandeling

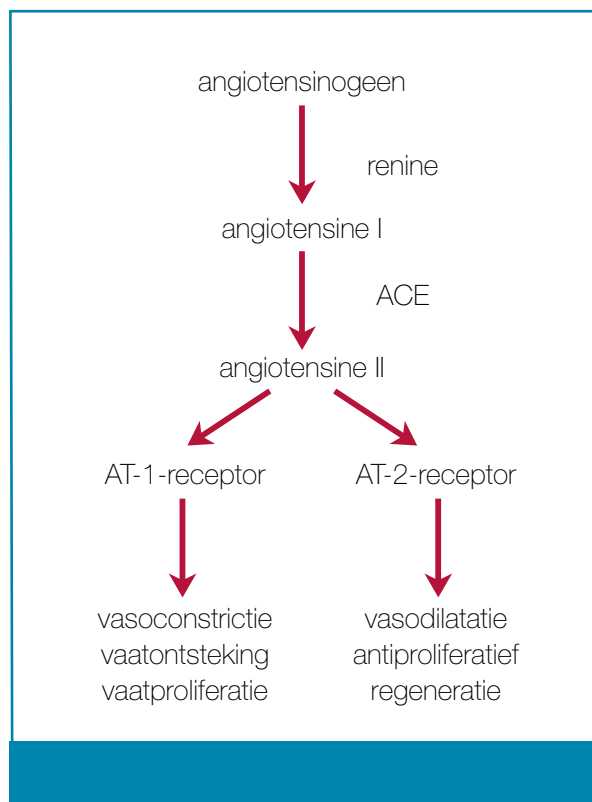
Primaire preventie van beroertes door behandeling van hoge bloeddruk is uit vele klinische studies duidelijk effectief gebleken.^{4,5} Het verlagen van de diastolische bloeddruk met ongeveer 5-6 mmHg en van de systolische bloeddruk met ongeveer 10-12 mmHg, geeft een verminderd risico op een beroerte van ongeveer 30-40%.

Secundaire preventie van beroertes door het behandelen van patiënten met een TIA of herseninfarct met antihypertensiva is minder goed onderzocht. De afgelopen jaren zijn echter enkele studies beschreven waarvan in 2003 een systematische review is verschenen.⁶ Deze review betrof 7 gerandomiseerde klinische studies met in totaal meer dan 15.000 patiënten met een TIA of een beroerte. In deze studies werden 3 klassen bloeddrukverlagende medicamenten onderzocht, namelijk bètareceptorblokkers (atenolol), diuretica (indapamide en metoclothiazide) en 'angiotensine-converting enzyme'(ACE)-remmers (perindopril, ramipril). Op het moment waarop de review verscheen, waren geen studies bekend met angiotensine II (AII)-antagonisten. Tweederde van de patiënten kwam uit 2 studies (de 'Post-Stroke Anti-

hypertensive Treatment Study'; PATS en de 'Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study'; PROGRESS) waarin de effectiviteit van een diureticum, een ACE-remmer of de combinatie van beide werd onderzocht.^{7,8} In de PROGRESS-studie werd het effect van de ACE-remmer perindopril onderzocht, al dan niet in combinatie met het diureticum indapamide.⁸ Uit deze systematische review bleek dat bloeddrukverlagende behandeling leidde tot 24% minder beroertes ('odds ratio' (OR) 0,76; 95% BI 0,63-0,92), 21% minder hartinfarcten (OR 0,79; 95% BI 0,63-0,98) en 21% minder vasculaire complicaties (OR 0,79; 95% BI 0,66-0,95). De effectiviteit van de behandeling was gerelateerd aan de mate van bloeddrukdaling.

Bètablokkers hadden geen effect op de uitkomst. Diuretica reduceerden vooral het aantal beroertes, terwijl ACE-remmers met name het aantal hartinfarcten verlaagden. Het duidelijkste effect werd gezien bij behandeling met de combinatie van een diureticum en een ACE-remmer, waarbij zowel beroertes als hartinfarcten en vasculair overlijden werden verlaagd. Op grond van met name de PROGRESS-studie wordt momenteel in Nederland bij patiënten met een TIA of herseninfarct meestal gekozen voor een ACE-remmer, een diureticum of de combinatie van beide.

Mogelijk hebben AII-antagonisten, behalve een bloeddrukverlagend effect, ook nog extra beschermende



Figuur 2. Vereenvoudigde weergave van het renine-angiotensinesysteem. ACE: 'angiotensine-converting enzyme'; AT-1-receptor: angiotensine II-receptor type 1; AT-2-receptor: angiotensine II-receptor type 2.

effecten die gunstig zouden kunnen zijn voor patiënten met een beroerte. Hierdoor zouden ze superieur kunnen zijn aan de andere antihypertensiva bij de preventie van vasculaire complicaties.

Renine-angiotensinesysteem

Het renine-angiotensinesysteem (RAS) is betrokken bij de regulatie van cardiovasculaire en renale functies.^{9,10} Het RAS staat vereenvoudigd weergegeven in *Figuur 2*. In het kort wordt angiotensinogeen door renine omgezet in angiotensine I, dat weer door het 'angiotensine convertend enzym' (ACE) wordt omgezet in angiotensine II. Angiotensine II speelt een belangrijke rol bij hypertensie: het leidt tot vasoconstrictie, vaatproliferatie en vaatontsteking. Angiotensine II stimuleert zowel de angiotensine II-receptor type 1 (AT-1-receptor) als type 2 (AT-2-receptor). De angiotensine-II-effecten van vasoconstrictie, vaatproliferatie en vaatontsteking worden veroorzaakt door stimulatie van de AT-1-receptor. Stimulatie van de AT-2-receptor heeft daarentegen positieve effecten op het cardiovasculaire systeem, zoals vasodilatatie, stimulatie van

apoptose en regeneratie, en heeft een antiproliferatief effect. De AT-2-receptor is ondermeer aangetoond in het hart, de nieren en de hersenen.

ACE-remmers remmen het ACE en verminderen daardoor de aanmaak van angiotensine II. Dit heeft een effect op zowel de negatieve AT-1-receptor- als de positieve AT-2-receptoractiviteiten.

De selectieve AII-antagonisten blokkeren het effect van angiotensine II op de AT-1-receptor. Hierdoor worden dus vooral de negatieve effecten van angiotensine II geblokkeerd, terwijl de gunstige effecten van angiotensine II door stimulatie van de AT-2-receptor intact blijven. Hierdoor zouden de AII-antagonisten naast hun bloeddrukverlagende effect (blokkade van de AT-1-receptor) ook nog extra gunstige effecten kunnen hebben (stimulatie van de AT-2-receptor). Dierexperimenteel onderzoek laat inderdaad zien dat AII-antagonisten gunstige effecten hebben die niet verklaard kunnen worden door het bloeddrukverlagende effect.¹¹⁻¹⁴ Uit gerandomiseerde klinische studies moet blijken of deze gunstige additionele effecten ook optreden bij de behandeling van patiënten.

De belangrijkste klinische studies met AII-antagonisten bij vasculair hoogrisicopatiënten zullen kort worden besproken.¹⁵⁻²⁰

Klinische studies met AII-antagonisten bij vasculair hoogrisicopatiënten

In de 'Losartan Intervention For Endpoint reduction' (LIFE) werden 9.193 patiënten met essentiële hypertensie en met electrocardiogramcriteria voor linker-ventrikelhypertrofie gerandomiseerd voor behandeling met de AII-antagonist losartan of de bètablokker atenolol.¹⁵ Behandeling met losartan leidde tot een significante reductie van het aantal vasculaire complicaties. Het gunstige effect kon hierbij niet worden toegeschreven aan de bloeddrukdaling, omdat deze vergelijkbaar was in beide groepen.

In de 'Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial' (ONTARGET) werden 25.620 vasculair hoogrisicopatiënten, waaronder 5.342 patiënten (21%) met een beroerte of TIA, gerandomiseerd voor behandeling met de AII-antagonist telmisartan, de ACE-remmer ramipril of een combinatie van beide middelen.¹⁶ Telmisartan was even effectief als ramipril in het verminderen van vasculaire complicaties. De patiënten uit de telmisartangroep hadden in vergelijking met patiënten uit de ramiprilgroep significant minder hoestklachten

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Hoge bloeddruk is de belangrijkste behandelbare risicofactor voor een TIA of herseninfarct.
2. Bloeddrukverlagende behandeling van patiënten met een TIA of herseninfarct leidt tot minder vasculaire complicaties.
3. Angiotensine II (All)-antagonisten zijn niet effectiever dan andere bloeddrukverlagende middelen in het tegengaan van vasculaire complicaties.
4. De recente klinische studies geven geen aanwijzingen dat All-antagonisten extra beschermende effecten hebben, buiten het bloeddrukverlagend effect om.

(1,1% tegen 4,2%) en angio-oedeem (0,1% tegen 0,3%), maar hadden significant meer hypotensieve symptomen (2,7% tegen 1,7%). Syncopes traden even vaak op in beide groepen (0,2%). De combinatie van telmisartan en ramipril leidde niet tot verdere vermindering van het aantal vasculaire complicaties. Bij 5.926 vasculair hoogrisicopatiënten, waaronder 1.302 patiënten (22%) met een beroerte of een TIA die intolerant waren voor ACE-remmers, bleek telmisartan niet op overtuigende wijze het risico op vasculaire complicaties te verlagen ('Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease'; TRANSCEND).¹⁷

Klinische studies met All-antagonisten bij patiënten met een beroerte

Uit het 'Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors' (ACCESS) bleek de All-antagonist candesartan in vergelijking met placebo in de acute fase van een beroerte het aantal vasculaire gebeurtenissen significant te verminderen (9,8% tegen 18,7%; OR 0,5; 95% BI 0,25-0,90). De resultaten van deze studie kunnen niet goed verklaard worden door bloeddrukdaling alleen, omdat deze niet verschilde tussen beide groepen patiënten.¹⁸

Het 'Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention' (MOSES) liet zien dat de All-antagonist eprosartan effectiever vasculaire complicaties verhinderde dan de calciumantagonist nitrendipine bij ongeveer 1.400 patiënten met een beroerte en hypertensie, terwijl met beide middelen een vergelijkbare bloeddrukdaling gezien werd.¹⁹

In de 'Prevention Regimen for Effectively Avoiding

Second Strokes' (PRoFESS), de grootste secundaire preventiestudie tot nu toe bij patiënten met een herseninfarct of TIA, zijn 20.332 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met telmisartan of placebo.²⁰ Tevens werden de patiënten gerandomiseerd voor de combinatie van 50 mg acetylsalicylzuur en 400 mg dipyridamol of 75 mg clopidogrel. Op de resultaten van deze laatste vergelijking zal hier niet worden ingegaan. Volgens protocol kregen alle patiënten een bloeddrukverlagende behandeling waaraan telmisartan of placebo als extra medicament werd toegevoegd. Het toevoegen van telmisartan gaf geen extra vermindering van het aantal vasculaire complicaties.

Conclusie

Op grond van dierexperimentele en klinische studies (LIFE, ACCESS en MOSES) leek het aannemelijk dat All-antagonisten extra beschermende effecten zouden hebben (buiten het bloeddrukdalend effect om), die gunstig zijn voor vasculair hoogrisicopatiënten. Helaas hebben de recente studies met telmisartan deze aanname niet kunnen ondersteunen. Op grond van de ONTARGET-studie kan geconcludeerd worden dat telmisartan even effectief is als ramipril in het tegengaan van vasculaire complicaties bij vasculair hoogrisicopatiënten, waaronder patiënten met een beroerte of een TIA. De PRoFESS-studie heeft laten zien dat het toevoegen van telmisartan aan al uitgebreide preventieve medicatie bij patiënten met een herseninfarct of TIA het aantal vasculaire complicaties niet verder verlaagt. Telmisartan werd goed verdragen, met minder hoestklachten en minder angio-oedeem, maar wel met meer hypotensieve symptomen.

Concluderend leidt bloeddrukverlaging bij vasculair hoogrisicopatiënten, waaronder patiënten met een TIA of herseninfarct, tot een vermindering van beroertes en andere vasculaire complicaties. Diverse bloeddrukverlagende medicamenten zijn effectief en veilig gebleken, waaronder de AII-antagonisten. Van de AII-antagonisten is telmisartan recent uitgebreid onderzocht bij meer dan 50.000 patiënten. Het is voornamelijk niet aangetoond dat de AII-antagonisten effectiever zijn dan de andere anti-hypertensiva in het voorkomen van beroertes en andere vasculaire complicaties.

Referenties

1. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurology* 2002;1:149-56.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
3. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ* 1996;313:147-9.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebich NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
5. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
6. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systemic review. *Stroke* 2003;34:2741-9.
7. PATS Collaborating group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J* 1995;108:710-7.
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
9. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369:1208-19.
10. Voors AA. All-antagonisten anno 2007. Van hypertensie tot preventie. Academic Pharmaceutical Productions bv. Utrecht; 2007.
11. Fernandez LA, Spencer DD, Kaczmar T Jr. Angiotensin II decreases mortality rate in gerbils with unilateral carotid ligation. *Stroke* 1986;17:82-5.
12. Ito T, Yamakawa H, Bregonzio C, Terron JA, Falcon-Neri A, Saavedra JM. Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pre-treatment with an angiotensin II AT1 antagonist. *Stroke* 2002;33:2297-303.
13. Dai W-J, Funk A, Herdegen T, Unger T, Culman J. Blockade of central angiotensin AT1 receptors improves neurological outcome and reduces expression of AP-1 transcription factors after focal brain ischemia in rats. *Stroke* 1999;30:2391-8.
14. Iwai M, Liu H-W, Chen R, IdeA, Okamoto S, Hata R, et al. Possible inhibition of focal cerebral ischemia by angiotensin II type 2 receptor stimulation. *Circulation* 2004;110:843-8.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
16. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
17. The Telmisartan Randomised Assessment in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. 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.
18. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS study: evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699-1703.
19. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen, F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
20. Yusuf S, Diener HC, Sacco R, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al, for the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.