

Dallo studio ONTARGET nuove indicazioni per la protezione cardiovascolare

Il più grande studio condotto con un sartano (telmisartan) verso un ACE-inibitore (ramipril) ha dimostrato che i due approcci sono assolutamente equivalenti nel ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio. La combinazione dei due farmaci non presenta invece effetti benefici aggiuntivi ed è associata a una minore tollerabilità

La medicina dei grandi trial ha aggiunto un nuovo fondamentale capitolo al già corposo volume di conoscenze in ambito di prevenzione e protezione cardiovascolare. I risultati del grande studio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) consentiranno infatti di ottimizzare al meglio le scelte terapeutiche per un'ampia gamma di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, con caratteristiche molto simili a quelle dei pazienti inclusi nello studio HOPE, che a distanza di otto anni dalla conclusione continua a rappresentare un trial di assoluto riferimento in questo ambito. Lo studio HOPE (*N Engl J Med* 2000; 342:145-53) è stato il primo trial a dimostrare la significatività clinica dell'ACE-inibizione nel campo della protezione cardiovascolare in un ampio spettro di pazienti ad alto rischio per eventi ischemici cardiovascolari, con segni di danno d'organo o con evidenza di diabete più almeno un altro fattore di rischio. I positivi risultati dello studio HOPE hanno aperto due importanti interrogativi, ai quali ha dato risposta lo studio ONTARGET:

1) è possibile ottenere gli stessi risultati dell'ACE-inibitore (ramipril) in termini di protezione cardiovascolare attraverso l'impiego di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II o ARB (telmisartan), che modula l'attività del sistema renina-angiotensina attraverso un differente meccanismo di azione?

2) è possibile ottenere benefici aggiuntivi in termini di protezione cardiovascolare con l'impiego combinato dell'ACE-inibitore e dell'ARB, sfruttando il duplice intervento sul sistema renina-angiotensina?

La risposta alla prima domanda è stata affermativa, avendo ONTARGET dimostrato che telmisartan è altrettanto efficace di ramipril - che rappresenta l'attuale standard terapeutico d'eccellenza - nel ridurre il rischio di morte per cause cardiovascolari, di infarto del miocardio, di ictus e ricovero per insufficienza cardiaca congestizia in una vasta gamma di pazienti a elevato rischio cardiovascolare.

La seconda domanda ha invece avuto una risposta negativa, in quanto nella popolazione dei pazienti inclusi nell'ONTARGET è stata dimostrata l'assenza di vantaggi aggiuntivi dall'utilizzo combinato di ACE-inibitore e ARB, a fronte di una maggiore incidenza di effetti collaterali.

I risultati di ONTARGET sono stati presentati il 31 marzo a Chicago al congresso dell'American College of Cardiology e pubblicati il 10 aprile su *New England Journal of Medicine* (2008; 358: 1547-59).

■ Caratteristiche dello studio

ONTARGET è il più ampio programma clinico mai disegnato volto a chiarire il ruolo degli ARBs nella protezione cardiovascolare e si compone di due studi multicentrici randomizzati in doppio cieco: lo studio principale ONTARGET e

uno studio parallelo, TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I Intolerant subjects with cardiovascular Disease), che ha valutato gli stessi outcomes in una popolazione di pazienti intolleranti agli ACE-inibitori (i risultati di TRANSCEND saranno disponibili il prossimo settembre).

Allo studio ONTARGET hanno partecipato 733 centri di 40 Paesi, che hanno reclutato 25.620 pazienti, randomizzati in tre gruppi di trattamento:

1) telmisartan 80 mg/die

2) ramipril 10 mg/die

3) associazione di telmisartan 80 mg/die + ramipril 10 mg/die.

Nello studio TRANSCEND i pazienti sono stati randomizzati a telmisartan 80 mg/die e a placebo, entrambi in aggiunta a terapia antiipertensiva standard diversa da ACE-inibitore o altro ARB.

I pazienti intolleranti agli ACE-inibitori sono stati esclusi dallo studio ONTARGET, mentre l'intolleranza ad ACE-inibitori è stato un criterio di inclusione per lo studio TRANSCEND.

Nell'ONTARGET i pazienti avevano un'età media di 66 anni, la pressione arteriosa media era di 142 mmHg. Il 75% era coronaropatico, circa il 50% aveva una storia di infarto miocardico, il 21% aveva una storia di ictus o TIA, circa i due terzi erano ipertesi e più di un terzo era diabetico, il 22% era stato sottoposto a bypass aortocoronarico e il 30% circa ad angioplastica coronarica.

I partecipanti erano già in trattamento per la patologia cardiovascolare: il

62% assumeva statine, il 57% beta-bloccanti, l'81% antiplastrinici, il 28% diuretici e il 33% calcioantagonisti.

L'endpoint primario era costituito dal rischio combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non-fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Il principale endpoint secondario era rappresentato dall'endpoint primario dello studio HOPE, ovvero dal rischio combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e ictus. Altri endpoint secondari includevano lo scompenso cardiaco di nuova diagnosi, procedure di rivascolarizzazione, diabete di nuova diagnosi, nefropatia, valutazione del declino cognitivo e demenza, fibrillazione atriale di nuova insorgenza. Il periodo medio di trattamento è stato di 56 mesi.

Risultati

Al termine dello studio, gli eventi cardiovascolari dell'endpoint primario si sono verificati nel 16.7% dei pazienti che hanno assunto telmisartan, nel 16.5% dei pazienti del gruppo ramipril e nel 16.3% di quelli assegnati al trattamento di associazione telmisartan+ramipril.

L'incidenza degli endpoint, primario e secondari, è riportata in *tabella 1*. Nessuno degli outcomes ha raggiunto la significatività statistica.

Rispetto al basale, alla fine del trial nel gruppo telmisartan è stata registrata una riduzione media della pressione arteriosa di -6.9/-5.2 mmHg, nel gruppo ramipril di -6.0/-4.6 mmHg e nel gruppo telmisartan+ramipril di -8.4/-6.0 mmHg. Sul versante della tollerabilità, nel gruppo telmisartan si è avuta una incidenza significativamente minore, rispetto al gruppo ramipril, di tosse (1.1% vs. 4.2%) e di angioedema (0.1% vs. 0.3%) e una incidenza maggiore di sintomi ipotensivi (2.6% vs. 1.7%); gli episodi di sincope sono stati analoghi nei due gruppi (0.2%). Nel gruppo di associazione telmisartan+ramipril si è avuta una incidenza significativamente maggiore, rispetto al gruppo ramipril, di sintomi ipotensivi (4.8% vs. 1.7%), di sincope

Tabella 1

ONTARGET – Incidenza (%) dell'endpoint primario e dei principali endpoint secondari

	Telmisartan (n=8542)	Ramipril (n=8576)	Telmisartan +Ramipril (n=8502)
• Endpoint primario*	16.7	16.5	16.3
• Mortalità cardiovascolare	7.0	7.0	7.3
• Infarto miocardico	5.2	4.8	5.2
• Ictus	4.3	4.7	4.4
• Ricoveri per scompenso cardiaco	4.6	4.1	3.9
• Principale endpoint secondario**	13.9	14.1	14.1
• Rivascolarizzazione	15.1	14.8	15.3
• Ricoveri per angina instabile	11.2	10.8	11.2
• Peggioramento o nuova angina instabile	6.3	6.6	6.3
• Diabete di nuova diagnosi	7.5	6.7	6.1
• Scompenso cardiaco	6.3	6.0	5.6
• Fibrillazione atriale di nuova diagnosi	6.7	6.9	6.5
• Disfunzione renale	10.6	10.2	13.5
• Insufficienza renale/dialisi	0.6	0.6	0.8
• Mortalità non cardiovascolare	4.6	4.8	5.2
• Mortalità per qualsiasi causa	11.6	11.8	12.5

* Rischio combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non-fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per scompenso cardiaco

** Rischio combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e ictus

New England Journal of Medicine 2008; 358: 1547-59

(0.3% vs. 0.2%) e di disfunzione renale (13.5% vs. 10.2%).

Telmisartan è risultato associato a una più elevata compliance rispetto a ramipril: la percentuale di pazienti che riceveva la dose piena di telmisartan a due anni era pari all'88.6% nel gruppo telmisartan e all'84.3% nel gruppo di combinazione; la percentuale di pazienti che riceveva la dose piena di ramipril a due anni era invece dell'81.7% nel gruppo ramipril e del 75.3% nel gruppo di combinazione.

Implicazioni per la pratica clinica

I risultati di ONTARGET avranno implicazioni importanti per la gestione di pazienti con patologie cardiovascolari, in quanto aggiungono una opzione terapeutica basata su solide evidenze scientifiche. Lo studio ha dimostrato che telmisartan è ben tollerato dai pazienti ad alto ri-

schio cardiovascolare ed è altrettanto efficace rispetto all'ACE-inibitore ramipril nel prevenire infarto miocardico, ictus, ricoveri per insufficienza cardiaca e mortalità cardiovascolare. Si tratta della più solida dimostrazione ad oggi disponibile per un ARB in termini di protezione cardiovascolare in una specifica popolazione di pazienti ad alto rischio.

I benefici che offre telmisartan possono essere attribuiti alle sue particolari proprietà farmacologiche e ai suoi meccanismi di azione, fra cui lunga emivita, largo volume di distribuzione, elevata penetrazione cellulare e blocco selettivo dei recettori AT1 dell'angiotensina II.

Oltre all'efficacia, anche la tollerabilità e la compliance sono fattori importanti da considerare, poiché sono elementi cruciali per potere effettuare una terapia efficace a lungo termine di prevenzione di eventi cardiovascolari gravi.