

Le ricadute nella pratica clinica dello studio TRANSCEND

Bruno Trimarco

Dipartimento di Medicina Clinica
e Scienze Cardiovascolari
e Immunologiche
Università Federico II, Napoli

Anche in pazienti nei quali una terapia convenzionale realizza una efficace protezione nei confronti del rischio di eventi cardiovascolari, il blocco del sistema renina-angiotensina con telmisartan risulta particolarmente vantaggioso nel ridurre le complicanze micro e macrovascolari e nel ritardare la comparsa di microalbuminuria

Anche se rimangono ancora da pubblicare i risultati della maggior parte dei sottostudi, la recente pubblicazione dello studio TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease)¹ ha completato la divulgazione dei risultati del programma ONTARGET, nato con l'ambizioso obiettivo di confermare la strategia di prevenzione suggerita dallo studio HOPE² e di ampliarla, eventualmente, con l'uso degli antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II.

L'opportunità di un tale programma deriva in primo luogo dal fatto che dopo lo studio HOPE non vi sono stati altri studi in grado di confermare che l'interferenza con il sistema renina-angiotensina è realmente in grado di migliorare la prognosi in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Infatti, lo studio EUROPA,³ che pur ha dimostrato una riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare, ha arruolato pazienti con pregresso infarto del miocardio includendo quelli con bassa frazione d'eiezione, in cui è atteso un miglioramento della prognosi indipendentemente dall'eventuale partecipazione del sistema renina-angiotensina alla progressione della malattia aterosclerotica. Il successivo studio PEACE,⁴ condotto con l'aggiunta di una ACE-inibitore alla migliore terapia possibile in pazienti con

cardiopatía ischemica, non ha dimostrato alcun miglioramento della prognosi per effetto di questo trattamento, rimettendo in discussione il messaggio dello studio HOPE.

Tra le ipotesi messe in campo per giustificare questo risultato ha avuto grande credito quella che sostiene che la migliore efficacia della terapia convenzionale, legata all'impiego massiccio di statine e antiaggreganti piastrinici, possa avere annullato i benefici ottenibili con il blocco del sistema renina-angiotensina.

Proprio questa considerazione ha guidato l'impostazione dello studio ONTARGET⁵ con l'inclusione di un braccio sperimentale trattato con ramipril, alla dose di 10 mg/die, per un confronto attuale e non storico con il braccio telmisartan, al fine di testare la non inferiorità dell'effetto di prevenzione cardiovascolare offerto dalla somministrazione di 80 mg al giorno di telmisartan rispetto a quello dell'ACE-inibitore. Inoltre, l'osservazione ottenuta nello studio ValHeft⁶ e nello studio CHARM⁷ che l'aggiunta di un AT1 bloccante alla terapia con ACE-inibitore è in grado di ridurre l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ha suggerito di aggiungere un terzo braccio sperimentale che ha ricevuto entrambi i farmaci, allo stesso dosaggio giornaliero.

Contemporaneamente, è stato ampliato l'endpoint primario aggiun-

gendo ad eventi "hard", quali la mortalità cardiovascolare, l'infarto e l'ictus cerebrale non fatali, un evento, che potremmo definire intermedio, quale l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, cioè che richiedesse la somministrazione di diuretici. Questo ultimo dato è stato ritenuto utile per stabilire se, a differenza di quanto avvenuto con il ramipril nello studio HOPE, con l'aggiunta di telmisartan da solo o in combinazione il rallentamento della progressione della compromissione della funzione ventricolare, dimostrato nei pazienti con insufficienza cardiaca, è ottenibile anche nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ma con normale funzione del ventricolo sinistro.

Lo studio TRANSCEND

In TRANSCEND sono stati arruolati nella fase di run-in 6.666 pazienti ad alto rischio cardiovascolare, secondo i criteri HOPE, definiti intolleranti gli ACE-inibitori per la comparsa di tosse (88.2%), angioedema o anafilassi (1.3%), ipotensione (4.1%), disfunzione renale (1.0%) e altri sintomi (8.3%) dopo somministrazione di questa classe di farmaci. Le caratteristiche cliniche della popolazione dello studio sono elencate nella *tabella 1*. La sospensione del trattamento a causa di effetti collaterali indesiderati è risultata comparabile nei due gruppi di trattamento (21.6% nel gruppo telmisartan, 23.7% nel

Tabella 1

Caratteristiche cliniche dei pazienti degli studi ONTARGET, TRANSCEND e HOPE

Anamnesi alla randomizzazione (%)

	ONTARGET	TRANSCEND	HOPE
• Randomizzati (n)	25.620	5.926	9.541
• Femmine	26.7	43.0	26.7
• Età (anni)	66.4	66.9	65.9
• Cardiopatia ischemica	74.6	74.6	78.2
• PAD	13.5	11.3	13.9
• Stroke/TIA	20.8	22.0	6.4
• Ipertensione arteriosa	68.7	76.4	46.6
• Diabete	37.5	35.7	38.3
• Neoplasia	6.3	4.9	-

Terapia concomitante (%)

	Arruolamento		2° anno		Visita finale	
	Telmisartan	Placebo	Telmisartan	Placebo	Telmisartan	Placebo
• Antiaggreganti	79.8	79.0	78.0	77.3	76.8	77.0
• Betabloccanti	59.3	57.2	56.3	58.1	56.6	59.0
• Diuretici	33.2	32.8	32.6	37.2	33.7	40.0
• Calcioantagonisti	39.9	40.4	36.9	43.4	38.0	45.9
• Statine	55.7	54.7	59.4	59.6	63.8	63.1

www.mednet.ca

gruppo placebo). È interessante, comunque, rilevare che dei 75 pazienti considerati intolleranti gli ACE-inibitori per la comparsa di angioedema soltanto 1, arruolato nel gruppo placebo, ha presentato nuovamente questa patologia. Analogamente, dei 58 pazienti con disfunzione renale da ACE-inibitori solo 2, uno per gruppo, hanno presentato un'analogia sintomatologia durante trattamento con telmisartan o placebo. I pazienti in terapia con telmisartan hanno presentato una pressione arteriosa costantemente più bassa rispetto al gruppo placebo, con una differenza di 6.2/3.6 mmHg dopo 6 settimane di trattamento che si è progressivamente ridotta, grazie agli aggiustamenti terapeutici nel gruppo placebo, fino 3.2/1.3 mmHg alla fine del follow-up.

La percentuale dei pazienti che hanno presentato morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus cerebrale non fatali od ospedalizzazione per insufficienza car-

diaca è stata del 15.7% nel gruppo telmisartan e del 17.0% nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio (8%) che non ha raggiunto la significatività statistica. Se però si escludono le ospedalizzazioni per

insufficienza cardiaca, considerando solo gli eventi "hard" come nello studio HOPE, si rileva che il trattamento con telmisartan determina una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari del 13%, che risulta statisticamente significativa (figura 1), anche dopo correzione per i valori pressori. Inoltre, l'endpoint combinato di complicanze macrovascolari (morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus cerebrale) e microvascolari (retinopatia con necessità di laserterapia, raddoppio della creatinemia, nuova insorgenza di macroalbuminuria, o necessità di dialisi), già utilizzato nello studio ADVANCE,⁸ si è verificato meno frequentemente nel gruppo telmisartan (17.7%) che nel gruppo placebo (19.8%), con una riduzione del rischio dell'11% che risulta statisticamente significativa (p<0.049). Anche aggiungendo lo sviluppo di nuova microalbuminuria si rileva un'efficace prevenzione con il telmisartan rispetto al placebo, 25% vs 29%, con una riduzione del rischio del 15% che risulta altamente significativa dal punto di vista statistico (p<0.001) anche prima che si sia sviluppata la malattia. Questa interpretazione viene corroborata dalla differente incidenza di nuovo sviluppo di ipertrofia

Figura 1

Comparsa di endpoint secondari

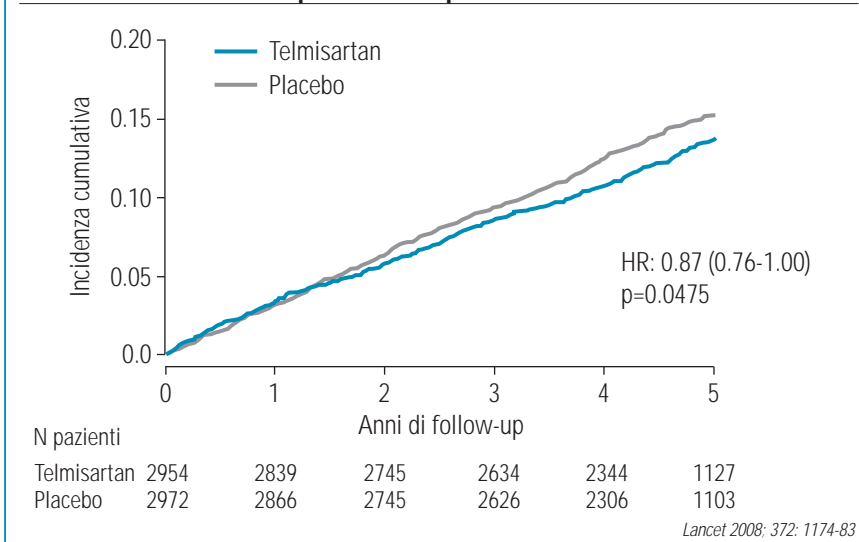
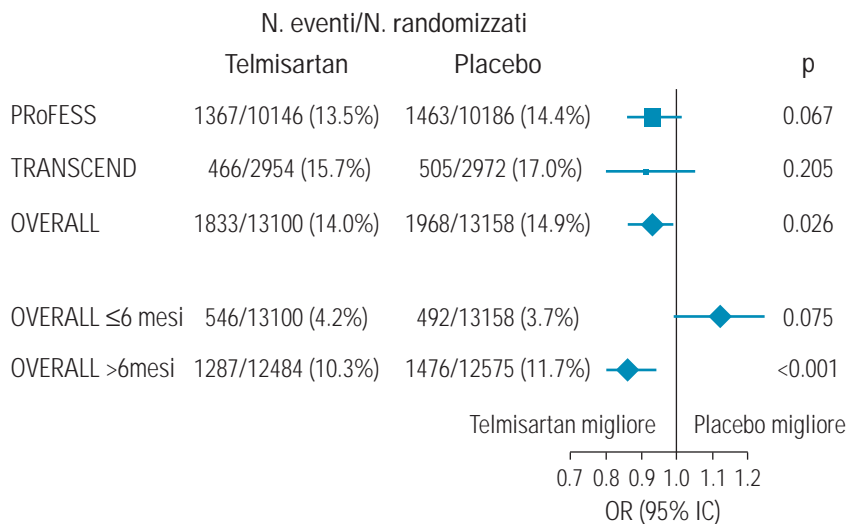


Figura 2

Metanalisi degli studi PROfESS e TRANSCEND (morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke, ricoveri per scompenso cardiaco)


Mod. da Lancet 2008; 372: 1174-83

ventricolare, diagnosticata con parametri elettrocardiografici, nel gruppo telmisartan (5%) rispetto al gruppo placebo (7.9%; $p < 0.001$).

Lo stesso gruppo di ricercatori che ha coordinato il programma ONTARGET ha contemporaneamente realizzato lo studio PROfESS,⁹ volto a stabilire se il trattamento precoce con telmisartan in pazienti con recente ictus cerebrale può ridurre il rischio di ricorrenza dell'evento ischemico. È stata perciò programmata a priori una metanalisi condotta mettendo insieme le popolazioni del TRANSCEND e del PROfESS, che hanno come denominatore comune la valutazione rispetto al placebo del possibile effetto dell'aggiunta del telmisartan alla terapia convenzionale nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Preso isolatamente, la casistica del PROfESS non dimostra un beneficio statisticamente significativo. Tuttavia, quando i dati provenienti dai due studi vengono considerati insieme si rileva una sostanziale riduzione del rischio (figura 2), che dimostra che anche in pazienti particolarmente ben protetti dalla tera-

pia convenzionale nei confronti della possibilità di sviluppare eventi cardiovascolari, il blocco del sistema renina-angiotensina ottenuto mediante somministrazione di 80 mg al giorno di telmisartan risulta particolarmente vantaggioso.

Conclusioni

I risultati dello studio ONTARGET hanno dimostrato la non inferiorità del telmisartan rispetto al ramipril nella prevenzione cardiovascolare di pazienti ad alto rischio e hanno consentito di stabilire che sotto questo punto di vista la somministrazione combinata di ACE-inibitori e AT1 antagonisti non offre sostanziali vantaggi, se non per una più efficace riduzione dei valori pressori. Essi lasciano comunque il dubbio, sollevato dai risultati del PEACE, che la diffusione dell'impiego di statine, antiaggreganti e anche di betabloccanti abbia lasciato poco o niente spazio alle strategie di prevenzione basate sul blocco farmacologico del sistema renina-angiotensina.

Proprio questo aspetto, peraltro cruciale per una pratica clinica basata sulle evidenze, viene chiarito dai ri-

sultati dello studio TRANSCEND. Se si considera l'endpoint ONTARGET, lo studio sembra negare che il blocco del sistema renina-angiotensina possa offrire un'efficace prevenzione cardiovascolare, almeno in una popolazione di pazienti ad alto rischio come quelli dello studio HOPE, ma con un trattamento convenzionale più completo di quanto non fosse quello dei pazienti inclusi in HOPE (statine 55% vs 28%, betabloccanti 58% vs 39%, antiaggreganti piastrinici 85% vs 75%) e con una più alta percentuale di donne (50% circa).

Tuttavia, l'analisi dell'endpoint HOPE, cioè quello costituito dagli stessi "obiettivi hard" considerati nell'HOPE, fornisce una diversa chiave di lettura.

Infatti, essa conferma che il miglioramento della terapia convenzionale ha sostanzialmente ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari, anche tenendo conto che la presenza di una maggiore percentuale di donne comunque abbassa la probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari della popolazione, ma dimostra anche un effetto protettivo del telmisartan, anche se di minore entità rispetto a quello rilevato nello studio HOPE (-13 vs -22%).

Questa interpretazione viene corroborata dalla metanalisi prespecificata che mette insieme gli studi TRANSCEND e PROfESS, che dimostra un'ampia riduzione del rischio di eventi, che inizia a comparire dopo i primi sei mesi di trattamento e si consolida progressivamente negli anni successivi, come atteso per un trattamento che rallenta la progressione della malattia aterosclerotica. Nella stessa direzione vanno le considerazioni che si possono fare sulla capacità del telmisartan di ridurre le complicanze macro e microvascolari e soprattutto di ritardare la comparsa della microalbuminuria, che esprime l'esordio della malattia.

Come spiegare allora la discrepanza tra le conclusioni sull'endpoint ONTARGET e quelle sull'endpoint HOPE?

L'approccio a questa problematica

può essere di due tipi. Il primo è quello "integralista", abbracciato da Swedberg nel commento fatto a caldo alla presentazione dei risultati del TRANSCEND al congresso 2008 dell'European Society of Cardiology di Monaco, che assume che la mancanza di un effetto favorevole sulle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca esprima l'incapacità del trattamento di bloccare il sistema ormonale che regola la progressione dell'insufficienza cardiaca, risolvendosi in un giudizio globale negativo sui risultati dello studio stesso.

Il secondo si richiama a considerazioni di carattere fisiopatologico che ricordano che certamente la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa sono i principali determinanti dell'insufficienza cardiaca ed è quindi giustificato ipotizzare che un trattamento che controlli adeguatamente i valori pressori e sia in grado, anche indipendentemente dall'effetto ipotensivo, di rallentare la progressione della malattia aterosclerotica, deve ridurre lo sviluppo di insufficienza cardiaca.

Tuttavia, è altrettanto evidente che in assenza di una disfunzione ventricolare già presente - e i pazienti ONTARGET e TRANSCEND hanno tra i criteri di arruolamento una normale funzione cardiaca - i tempi necessari per la comparsa della complicanza sono più lunghi e, conseguentemente, si allunga anche la durata del follow-up necessaria per dimostrare il beneficio di una determinata terapia.

Il time-course degli eventi nello studio sembra in linea con questa ipotesi, dimostrando che i due gruppi inizialmente hanno un andamento sovrapponibile, ma successivamente le due curve divergono in maniera crescente. D'altra parte, l'andamento delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca non riusciva a diversificarsi in maniera statisticamente significativa neanche con l'impiego del ramipril nello studio HOPE.

Esiste anche un'altra considerazione utile per spiegare questo fenomeno, che parte dalla definizione

di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca data dal protocollo sperimentale: un'ammissione in ospedale, anche di poche ore, in cui fosse necessaria la somministrazione di diuretici. È evidente allora che i pazienti del gruppo placebo, che hanno ricevuto in maggior numero il trattamento con diuretici, avessero minori probabilità di essere ospedalizzati per la necessità di somministrare un diuretico.

In definitiva, anche se certamente una tollerabilità del telmisartan simile, se non migliore, rispetto a quella del placebo è un elemento di grande importanza soprattutto considerando che questi pazienti non tollerano gli ACE-inibitori, sembra riduttivo pensare che tutto il programma ONTARGET possa riassumersi nella dimostrazione che telmisartan può essere un utile sostituto degli ACE-inibitori quando questi non sono tollerati.

Anche considerando il migliore effetto antipertensivo dimostrato nell'ONTARGET dal telmisartan rispetto al ramipril e la migliore tollerabilità anche in una casistica già selezionata per escludere i pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori, si può concludere che, alla luce dei risultati del programma ONTARGET, il telmisartan si pone come trattamento di prima scelta nei pazienti in cui è imprescindibile l'ottenimento di un controllo pressorio efficace e stabile, nei pazienti in cui l'insorgenza di effetti collaterali potrebbe compromettere il mantenimento a lungo termine della terapia.

Infine, soprattutto se le osservazioni sulla capacità di ritardare o prevenire l'insorgenza di microalbuminuria e ipertrofia del ventricolo sinistro, che sembrano indicare una capacità di rallentare o bloccare i meccanismi che favoriscono l'insorgenza e la progressione della malattia anche prima che questa si sia resa clinicamente evidente, il telmisartan potrebbe costituire il farmaco di scelta per un inizio particolarmente precoce della prevenzione cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. The Telmisartan Randomised Assessment Study 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.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
3. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril instable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-88.
4. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
5. The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
6. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 166-75.
7. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
8. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
9. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.