

Cosa ci ha insegnato lo studio ONTARGET

Antonia Pravettoni

Nei pazienti con un alto rischio cardiovascolare telmisartan è una valida alternativa all'attuale standard terapeutico ramipril: ONTARGET ha dimostrato che le due molecole hanno gli stessi effetti anche sugli outcome renali, ma telmisartan è meglio tollerato

A qualche mese dalla pubblicazione sono ancora argomento di discussione i risultati dello studio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), volto a chiarire il ruolo dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II telmisartan nella protezione cardiovascolare. Si tratta infatti di chiarire come sfruttare al meglio, sul piano clinico, i preziosi dati forniti dallo studio, i quali hanno dimostrato l'analoga efficacia di telmisartan verso l'attuale standard terapeutico ramipril nella prevenzione degli eventi nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Il simposio "Cosa ci ha insegnato lo studio ONTARGET", moderato dai professori R. Bigazza (Livorno) e A. Caiazza (Parma), con la partecipazione dei professori M. Del Tacca (Pisa), S. Taddei (Pisa) e S. Bianchi (Livorno), che si è svolto all'Isola d'Elba lo scorso ottobre nel corso della V edizione del congresso "Aggiornamenti in tema di ipertensione arteriosa", ha sottolineato il punto di vista dell'internista e del nefrologo.

Il punto di vista dell'internista

Nell'ONTARGET la riduzione pressoria media ottenuta con telmisartan è stata leggermente maggiore rispetto a quella ottenuta con ramipril (-6.9/-5.2 mmHg vs. -6.0/-4.6 mmHg rispettivamente), mentre l'efficacia clinica sull'outcome primario (rischio combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) dei due trattamenti è stata simile: al termine dello studio gli eventi cardiovascolari si sono veri-

ficati nel 16.7% dei pazienti trattati con telmisartan e nel 16.5% dei pazienti trattati con ramipril. Anche nell'analisi dei sottogruppi i due trattamenti sono risultati sovrapponibili, evidenziando la possibilità di potere usare telmisartan in tutti quei pazienti nei quali si è sempre utilizzato ramipril, l'attuale farmaco di riferimento. Su queste basi è quindi possibile adattare meglio la terapia alle esigenze di ogni singolo caso. Va in particolare sottolineato che telmisartan è stato tollerato meglio di ramipril: dopo 4 anni hanno abbandonato lo studio il 23.0% dei pazienti del gruppo telmisartan e il 24.5% del gruppo ramipril; nei pazienti trattati con telmisartan si è osservata un'incidenza minore di sintomi ipotensivi ($p<0.001$), di tosse ($p<0.001$), di angioedema ($p=0.01$) rispetto ai pazienti trattati con ramipril. Nei pazienti trattati con l'associazione telmisartan/ramipril si è osservata la stessa efficacia, per quanto riguarda l'outcome primario, del singolo trattamento, suggerendo quindi la scarsa utilità, in questo contesto, del doppio blocco del sistema renina-angiotensina, anche a causa di una incidenza significativamente maggiore di sintomi ipotensivi e di disfunzione renale rispetto alle monoterapie (*N Engl J Med* 2008; 358: 1547).

Il punto di vista del nefrologo

La popolazione dello studio ONTARGET non era solo ad alto rischio cardiovascolare, ma anche ad elevato rischio renale: l'esperienza degli ultimi anni ha infatti insegnato che la maggior parte dei pazienti che raggiungono la malattia renale cronica e la dialisi di fatto non sono quelli con

una malattia renale primitiva, ma con una malattia cardiovascolare.

Lo studio ha arruolato pazienti con malattia aterosclerotica vascolare definita o con nefropatia diabetica, e ha escluso pazienti con una stenosi maggiore dell'arteria renale, con livelli sierici di creatinina $>265 \mu\text{mol/L}$ e con ipertensione non controllata (PAS $>160 \text{ mmHg}$ e PAD $>100 \text{ mmHg}$).

Un'analisi predefinita ha stabilito come endpoint primario composito: dialisi, trapianto di rene, raddoppio dei valori di creatinina sierica e morte. L'incidenza di questo endpoint è stata simile nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril (13.4% e 13.5%, rispettivamente), ma con l'associazione è aumentata (14.5%, $p=0.037$); nello studio non è stato riportato alcun caso di trapianto renale. L'incidenza degli endpoint secondari (endpoint composito di ogni dialisi e raddoppio dei valori di creatinina sierica, i singoli componenti l'endpoint composito, variazione dell'eGFR e progressione della proteinuria) è stata simile con telmisartan (2.21%) e ramipril (2.03%), ma più frequente con l'associazione (2.49%, $p=0.038$). Nei pazienti trattati con ramipril l'eGFR è diminuita in misura minore rispetto a quelli trattati con telmisartan ($p<0.0001$) o con la combinazione ($p<0.0001$). Nei pazienti con un alto rischio cardiovascolare gli effetti sui principali outcome renali di telmisartan e ramipril sono stati simili (*Lancet* 2008; 372: 547), suggerendo quindi come anche in questi pazienti si possano ampliare le opzioni terapeutiche, potendo utilizzare, a seconda delle necessità del singolo paziente, due farmaci ugualmente efficaci, ma con caratteristiche farmacodinamiche e con un profilo di tollerabilità diversi.