



## Telmisartan in pazienti intolleranti ad ACE inibitori

**Data** 18 giugno 2009  
**Categoria** cardiovascolare

Il telmisartan potrebbe essere considerato un trattamento potenziale per i pazienti con patologie vascolari o diabete ad alto rischio intolleranti agli ACE-inibitori.

L'obiettivo dello studio TRANSCEND è stato determinare se l'uso a lungo termine di un antagonista del recettore dell'angiotensina, il telmisartan, in aggiunta alla terapia abituale, riduca la morte cardiovascolare, l'infarto del miocardio, lo stroke e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con malattie cardiovascolari o con diabete ad alto rischio e senza insufficienza cardiaca, intolleranti agli ACE-inibitori.

Tra novembre 2001 e maggio 2004, in 630 centri (40 paesi, tra cui l'Italia), sono stati arruolati pazienti intolleranti agli ACE-inibitori con patologia vascolare periferica, coronarica o cerebrovascolare o con diabete con danno agli organi bersaglio. L'intolleranza agli ACE-inibitori è stata definita come precedente interruzione da parte di un medico per un'intolleranza specificamente documentata. Criteri di esclusione sono stati: necessità o incapacità di interrompere gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, ipersensibilità o intolleranza a questi farmaci, insufficienza cardiaca, grave valvulopatia primaria, pericardite costrittiva, patologie cardiache congenite complesse, sincope non spiegabile, chirurgia cardiaca programmata o rivascolarizzazione cardiaca nei 3 mesi precedenti, pressione sistolica >160 mmHg, trapianto di cuore, emorragia subaracnoidea, significativa stenosi dell'arteria renale, livelli di creatinina = 265 µmol/l, proteinuria o disfunzione epatica.

I pazienti eleggibili hanno seguito un periodo di run-in in singolo cieco, con somministrazione giornaliera di placebo per 1 settimana, seguito da telmisartan 80 mg per 2 settimane. Al termine, i pazienti sono stati randomizzati (1:1), in doppio cieco, a ricevere telmisartan 80 mg/die (2954 pazienti, 66,9 anni, donne 43,3%) o placebo (2972 pazienti, 66,9 anni, donne 42,6%).

L'outcome primario era composto da morte cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Outcome secondari sono stati: l'associazione di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e stroke (outcome primario dello studio HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation – N Engl J Med 2000, 342: 145-53), nuovo scompenso cardiaco, sviluppo di diabete mellito, fibrillazione atriale, declino cognitivo o demenza, nefropatia e rivascolarizzazione. È stato inoltre valutato l'outcome combinato di patologie macro- (morte cardiovascolare, infarto del miocardio e stroke) e micro-vascolari (laserterapia per retinopatia, raddoppio della creatinina, nuova macroalbuminuria, dialisi), usato nel trial ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – Lancet 2007, 370: 829-40).

Le visite di follow-up erano programmate a 6 settimane, 6 mesi o dopo ogni 6 mesi.

Al termine del run-in, 874 pazienti (29,6%) randomizzati a ricevere telmisartan e 899 (30,2%) del gruppo placebo ricevevano o avevano precedentemente ricevuto un antagonista del recettore per l'angiotensina. La causa più comune di intolleranza agli ACE-inibitori nella popolazione randomizzata è stata la tosse (5225 pazienti - 88,2%), seguita da ipotensione sintomatica (244 - 4,1%), angioedema o anafilassi (75 - 3,1%), disfunzione renale (58 - 1,0%) e altri motivi (492 - 8,3%). Alla maggior parte dei pazienti venivano somministrati contemporaneamente altri farmaci.

La durata mediana del follow-up è stata di 56 mesi.

Dell'80,8% dei pazienti (n=2122) in terapia con telmisartan al termine dello studio, il 79,4% (n=2086) lo assumeva a dosi piene e solo l'1,4% (n=36) a dosi ridotte. Un minor numero di pazienti del gruppo telmisartan ha interrotto definitivamente la terapia (639 - 21,6% - telmisartan vs 705 - 23,7% - placebo, p=0,055); il motivo di interruzione più frequente erano i sintomi ipotensivi (29 - 0,98% - telmisartan vs 16 - 0,54% - placebo). La pressione media era inferiore nel gruppo telmisartan rispetto al placebo: la differenza media pesata è stata di 4,0 (SD 19,8)/ 2,2 (SD 12,0) mmHg.

L'outcome primario si è verificato nel 15,7% dei pazienti trattati con telmisartan (n=465) rispetto al 17% (n=504) del gruppo placebo (p=0,216). La frequenza dell'outcome combinato morte cardiovascolare, infarto del miocardio e stroke è stata inferiore nel gruppo telmisartan (384 - 13,0% - vs 440 - 14,8%, p=0,048).

La mortalità totale è stata simile nei due gruppi (364 - 12,3% - telmisartan vs 349 - 11,7% - placebo, p=0,491); un numero minore di pazienti del gruppo telmisartan è stato ospedalizzato per motivi cardiovascolari. L'outcome primario dello studio ADVANCE (eventi macro- e micro-vascolari) è stato meno frequente nel gruppo telmisartan (523 - 17,7% vs 587 - 19,8%, p=0,049).

I dati sono stati analizzati insieme a quelli del trial PROFESS che ha confrontato telmisartan con placebo in pazienti con stroke recente (Yusuf S et al. N Engl J Med 2008, DOI: 10.10156/NEJMoa0804593): sia il rischio di end point primario che secondario sono stati ridotti nel gruppo trattato con telmisartan ma i benefici non erano visibili nei primi 6 mesi di terapia.

In conclusione, vista la tollerabilità e gli effetti sugli end point cardiovascolari, il telmisartan potrebbe essere considerato un trattamento potenziale per i pazienti con patologie vascolari o diabete ad alto rischio intolleranti agli ACE-inibitori.



## Commento

L'editoriale di accompagnamento, sottolinea come possano esserci diversi motivi per cui non è emersa una significatività statistica negli end point dello studio TRANSCEND. La popolazione in studio era leggermente differente rispetto a quella dello studio HOPE, in cui il ramipril ha ridotto del 22% l'end point combinato morte cardiovascolare, infarto del miocardio e stroke.

Nello studio TRANSCEND infatti le donne erano maggiormente rappresentate, vi erano maggiori differenze etniche e un maggior numero di pazienti in terapia con statine (55% TRANSCEND vs 28% HOPE), beta-bloccanti (58% vs 39%) e antiaggreganti (85% vs 75%). Il maggior uso di questi farmaci riflette la terapia standard e potrebbe ridurre la frequenza di eventi e influenzare l'entità dell'effetto da terapie addizionali.

Sebbene i risultati siano limitati, gli effetti clinici degli antagonisti del recettore dell'angiotensina sembrano meno rilevanti rispetto a quelli degli ACE-inibitori i quali, tra i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, sono quindi da preferire per prevenire eventi vascolari in pazienti con o ad alto rischio di patologie cardiovascolari.

## Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

## Dottoressa Valentina Boscaro

### Riferimenti bibliografici

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.

Ripley TL, Harrison D. The power to TRANSCEND Lancet 2008, 372: 1128-30.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php/](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/)