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

Riferimento bibliografico

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 - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]