Valsartan nello studio KYOTO

Data 22 settembre 2009
Categoria cardiovascolare

Nello studio KYOTO il valsartan aggiunto ad un regime antipertensivo che non comprendeva aceinibitori e sartani ha ridotto il rischio di ictus e di angina.

Nello studio KYOTO sono stati arruolati 3.031 pazienti asiatici con ipertensione non controllata da uno o due farmaci (PAS > 140 mmHg e/o PAD > 90 mmHg). I partecipanti, inoltre, avevano uno o più fattori di rischio cardiovascolare (diabete, obesità, dislipidemia, ipertrofia ventricolare sinistra, fumo o pregresso infarto miocardico o ictus). I pazienti sono stati randomizzati ad una terapia antipertensiva (escludendo sartani e aceinibitori) oppure alla stessa terapia antipertensiva con in aggiunta valsartan (titolato fino ad un massimo di 160 mg/die, dose media usata nello studio 88 mg/die). Sono stati esclusi dallo studio pazienti che erano in terapia con un sartano prima della randomizzazione.
L'end point primario era composto da nuovo stroke o recidiva di stroke (incluso il TIA), nuovo infarto miocardico o angina o recidiva di infarto o angina, intervento di PCI o by-pass coronarico, ricovero per scompenso cardiaco, arteriopatia periferica o dissecazione aortica, dialisi o raddoppiamento dei valori di creatinina. End point secondari comprendevano la mortalità totale, diabete di nuova diagnosi e peggioramento della funzione cardiaca.
Lo studio è stato interrotto anticipatamente per manifesta efficacia del trattamento. Infatti l'end point primario si verificò nel 5,5% del gruppo valsartan e nel 10,2% del gruppo controllo (HR 0,55; p = 0,00001). Questo risultato era dovuto essenzialmente ad una riduzione dell'ictus (1,7% versus 3,1%; HR 0,55; p = 0,015) e dell'angina (1,5% versus 3%; HR 0,51; p = 0,011).
Il valsartan ha ridotto inoltre i casi di diabete di nuova diagnosi (P = 0,028).
Questi benefici sono stati osservati nonostante il trial abbia avuto una durata media di soli 3,2 anni e gli effetti sulla riduzione della pressione arteriosa siano stati simili nei due gruppi, il che indica che i benefici del valsartan non sono spiegabili interamente con la sua azione antipertensiva.

Fonte:

Sawada T, Yamada H, Dahlof B, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART study. European Heart Journal 2009; DOI:10.1093/eurheartj/ehp363.

Commento di Renato Rossi

Per essere pratici, possiamo catalogare lo studio KYOTO come un RCT che ha confrontato un regime antipertensivo basato su valsartan ad un regime antipertensivo diverso che non contenesse un aceinibitore o un sartano. Il trial, pubblicato dall' European Heart Journal e presentato contemporaneamente a Barcellona al Congresso 2009 dell'European Society of Cardiology (ESC), è stato variamente commentato.
Secondo gli autori il valsartan dovrebbe diventare un farmaco di prima scelta nei pazienti ipertesi ad alto rischio.
Ma alcuni editorialisti richiamano alla prudenza circa le conclusioni degli autori. Per esempio notano che il valsartan non ha avuto effetto sul rischio di infarto miocardico e che l'angina è un end point clinico di minor importanza. L'editoriale cita lo studio VALUE dai risultati completamente diversi. Ricordiamo che nello studio VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) erano stati reclutati oltre 15.000 pazienti (età > 50 anni) con ipertensione ed elevato rischio cardiovascolare per la coesistenza di almeno tre fattori di rischio, randomizzati ad una terapia basata su valsartan o amlodipina per un periodo di 4,2 anni in media. Si tratta quindi uno studio assimilabile al KYOTO, ma con casistica e follow up maggiori. L'end point primario del VALUE era composto da mortalità e morbilità cardiache e non differiva tra i due gruppi. Tuttavia nel gruppo trattato con valsartan si registrò un aumento significativo del 19% del rischio di infarto miocardico. Questo dato, pur da interpretare con cautela non essendo l'infarto un outcome primario, portò a chiedersi se i sartani fossero meno efficaci per la prevenzione della cardiopatia ischemica. Una revisione successiva non aveva confermato il dato del VALUE, anche se gli ampi intervalli di confidenza trovati portavano a concludere che la stima del rischio era imprecisa e si rendevano necessarie ulteriori studi . Metanalisi successive più recenti sono giunte a conclusioni contrastanti: secondo alcune i sartani non sarebbero più efficaci del placebo nel ridurre, nel paziente iperteso, il rischio di eventi ischemici cardiaci, mentre sarebbero più efficaci di aceinibitori e betabloccanti nel ridurre lo stroke , secondo altre questa differenza non sussisterebbe .
L'editoriale prosegue suggerendo che i soggetti asiatici potrebbero essere più suscettibili ai benefici offerti dai sartani rispetto alla popolazione europea ed americana . Infatti, come ha evidenziato durante la discussione al Congresso dell'ESC il dr. Michel Komajda, negli asiatici è elevato il rischio di ictus mentre negli occidentali è maggiore il rischio di ischemiacardiaca.
L'editoriale conclude che negli ipertesi è importante ridurre non solo l'ictus, ma anche l'infarto e i decessi. I sartani, rispetto agli altri antipertensivi, sembrano dotati di una maggior efficacia nella prevenzione dell'ictus, ma rimane incerto

l'effetto sulla cardiopatia ischemica. Per questo motivo secondo gli editorialisti , se si deve valutare l'efficacia di un farmaco antipertensivo sul complesso degli end point cardiovascolari e sulla mortalità, i sartani non dovrebbero, per il momento, essere considerati di prima scelta, ma da usare quando gli aceinibitori non sono tollerati .
Dal canto nostro proponiamo due altre osservazioni.
La prima è che sarebbe stato interessante se lo studio KYOTO avesse arruolato una maggiore casistica e avesse previsto un terzo gruppo trattato con una terapia basata su un aceinibitore.
La seconda è che, comunque, molti ipertesi per essere controllati necessitano di una terapia polifarmacologica e, in questi cocktail, aceinibitori o sartani sono quasi sempre presenti.

Referenze

1. Messerli FH, Bangalore S and Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: Baseline therapy in hypertension? European Heart Journal 2009: DOI:10.1093/eurheartj/ehp36.
2. Julius S et al. for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial
Lancet 2004 Jun 19; 362: 2022-2031
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2448
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4639
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4657