Telmisartan nei pazienti a rischio: lo studio TRANSCEND

Data 03 settembre 2008
Categoria cardiovascolare

Il telmisartan non ha ridotto l'end-point primario, rispetto al placebo, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Nello studio TRANSCEND 5926 pazienti con malattia cardiovascolare oppure con diabete ad alto rischio (ma senza segni di scompenso cardiaco) che erano intolleranti agli aceinibitori sono stati randomizzati a telmisartan 80 mg/die (n = 2954) oppure placebo (n = 2972). Inoltre i pazienti assumevano le usuali terapie adatte alla loro condizione clinica. L'end-point primario dello studio era composto da morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ricovero per scompenso cardiaco. Dopo un follow-up durato in media 56 mesi, nonostante i pazienti trattati con l'antagonista dell'angiotensina II avessero una riduzione della pressione di circa 4 mmHg rispetto al gruppo controllo, non si registrarono differenze tra i due gruppi: 15,7% nel gruppo telmisartan e 17,0% nel gruppo placebo (HR 0,92; p = 0,216). L'end-point secondario era composto da morte cardiovascolare, infarto e stroke e si verificò nel 13% del gruppo telmisartan e nel 14,8% del gruppo placebo (HR 0,87; p = 0,048). Però questa differenza diventava non più significativa dopo aggiustamento per vari fattori.
Lo studio, pubblicato online dal Lancet e contemporaneamente presentato al Congresso Europeo di Cardiologia a Monaco, aveva un obiettivo ambizioso. Gli autori hanno spiegato che era stato disegnato per dimostrare una riduzione dell'end-point primario del 19%, riduzione maggiore di quanto si era visto nello studio HOPE in cui ramipril era stato usato in una vasta gamma di pazienti a rischio cardiovascolare. Tuttavia gli autori hanno ricordato anche lo studio EUROPA in cui il perindopril ridusse del 20% il rischio di morte cardiovascolare, infato miocardico, arresto cardiaco.
Un dato interessante derivante dallo studio è la sicurezza del telmisartan: il farmaco si è potuto usare anche in 377 pazienti che avevano avuto gravi reazioni agli aceinibitori.
Gli autori del TRANSCEND hanno assemblato i risultati del loro studio con quelli dello studio PRoFESS, recentemente pubblicato. Si è visto così che l'end-point composto da morte cardiovascolare, infarto e stroke non era ridotto nei primi sei mesi di trattamento, rispetto al placebo, ma una riduzione statisticamente significativa si aveva dopo questo periodo iniziale: 10,3% vs 11,7% (OR 0,86; P < 0,001).

Fonte:

The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008 Sept 27; 372: 1174-1183.

Commento di Renato Rossi

Analizzando i risultati dello studio TRANSCEND viene spontaneo paragonarli a quelli di tre studi in cui un aceinibitore era stato usato in pazienti a rischio cardiovascolare: HOPE, EUROPA, PEACE. Nello studio HOPE era stato usato il ramipril, nell'EUROPA il perindopril e nel PEACE il trandolapril. Come si disse a suo tempo gli aceinibitori si dimostrarono utili in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Perchè invece il telmisartan ha fallito sia nello studio TRANSCEND che nel PRoFESS ? La spiegazione più semplice è che il telmisartan è meno efficace. Ma probabilmente è una spiegazione troppo semplicistica. In effetti, la causa potrebbe risiedere nel fatto che le popolazioni arruolate nei vari studi erano diverse e quindi a rischio più o meno elevato: nello studio TRANSCEND, per esempio, erano arruolate più donne, erano più rappresentati gli ipertesi e i pazienti con pregresso ictus, rispetto ad altri studi analoghi. Come si spiega per esempio che quando il telmisartan è stato paragonato direttamente al ramipril, nello studio ONTARGET, si è dimostrato non inferiore ? E' sempre difficile paragonare in maniera indiretta due o più farmaci e, senza dubbio, i dati derivanti dai paragoni diretti sono più affidabili.
Un'altra spiegazione potrebbe essere quella che, per apprezzare appieno i benefici del telmisartan, è necessario aspettare del tempo. L'analisi combinata dei dati di TRANSCEND e PRoFESS mostrano infatti che la riduzione di morte cardiovascolare, infarto e stroke diventa statisticamente significativa solo dopo i primi sei mesi di trattamento. In altri termini, aumentando il numero dei pazienti e stratificando i dati per il tempo di esposizione al farmaco il beneficio del trattamento sembra comunque esserci.
Si tratta, come si può vedere, di problematiche complesse anche dal punto di vista tecnico e ci vorrà del tempo, altri studi e altre analisi per meglio comprendere le molte domande che gli studi TRANSCEND e PRoFESS hanno posto sul tavolo.
Un altro punto su cui riflettere è la mancata efficacia del telmisartan nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Si tratta di un dato che andrà meglio analizzato, anche alla luce dei risultati di altri trials: per esempio nello studio CHARM-Added l'aggiunta di candesartan ad un aceinibitore aveva ridotto gli eventi nei pazienti con insufficienza cardiaca .
Un elemento positivo viene invece dal riscontro della sicurezza di telmisartan anche in pazienti che avevano avuto una reazione avversa grave alla somminstrazione di un aceinibitore.
Qual è il messaggio "take away" di tutti questi dati, sicuramente complessi e in parte tra loro contraddittori? Gli aspetti che richiedono ancora delle risposte sono molti, ma, per il momento, ci sembra ancora valido quanto dicemmo a

proposito dello studio ONTARGET: gli aceinibitori rimangono i farmaci di prima scelta; in caso di intolleranza gli antagonisti dell'angiotensina II (ARB) sono farmaci alternativi sicuri.

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2665
2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4218
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3922
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=235