

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

Lo studio ONTARGET

(G Ital Cardiol 2009; 10 (2): 67-72)

Background. Nei pazienti con malattia vascolare o diabete ad elevato rischio senza evidenza di scompenso cardiaco gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) riducono la mortalità e morbidità da cause cardiovascolari, ma resta da definire il ruolo degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB). È stato confrontato l'ACE-inibitore ramipril con l'ARB telmisartan e l'associazione dei due farmaci in pazienti con malattia vascolare o diabete ad elevato rischio.

Metodi. Dopo un periodo di run-in di 3 settimane in singolo cieco, i pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere ramipril 10 mg/die (n = 8576), telmisartan 80 mg/die (n = 8542) o la terapia di combinazione (n = 8502). L'endpoint composito primario era costituito da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico, ictus od ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Risultati. I valori medi di pressione arteriosa erano più bassi sia nel gruppo telmisartan (riduzione maggiore di 0.9/0.6 mmHg) che nel gruppo in terapia d'associazione (riduzione maggiore di 2.4/1.4 mmHg) rispetto al gruppo ramipril. Ad un follow-up medio di 56 mesi, l'endpoint primario si è verificato nel 16.5% dei pazienti del gruppo ramipril (n = 1412) contro il 16.7% dei pazienti del gruppo telmisartan (n = 1423) (rischio relativo 1.01; intervallo di confidenza 95% 0.94-1.09). Rispetto al gruppo ramipril, il gruppo telmisartan ha mostrato una minore incidenza di tosse (1.1 vs 4.2%, p <0.001) e di angioedema (0.1 vs 0.3%, p = 0.01) e una più elevata percentuale di ipotensione sintomatica (2.6 vs 1.7%, p <0.001); l'incidenza di sincope è risultata la stessa in entrambi i gruppi (0.2%). Nel gruppo in terapia d'associazione, l'endpoint primario si è verificato in 1386 pazienti (16.3%; rischio relativo 0.99; intervallo di confidenza 95% 0.92-1.07); rispetto al gruppo ramipril, è stato riscontrato un aumentato rischio di ipotensione sintomatica (4.8 vs 1.7%, p <0.001), sincope (0.3 vs 0.2%, p = 0.03) e disfunzione renale (13.5 vs 10.2%, p <0.001).

Conclusioni. Nei pazienti con malattia vascolare o diabete ad elevato rischio, il telmisartan si è dimostrato equivalente al ramipril ed è risultato associato ad una minore incidenza di angioedema. La combinazione dei due farmaci è risultata associata ad un aumento degli eventi avversi a fronte di nessun incremento dei benefici. [N Engl J Med 2008; 358: 1547-59]

© 2009 AIM Publishing Srl

Il punto di vista di Paolo Verdecchia*

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Verdecchia

Unità di Ricerca Clinica-
Cardiologia Preventiva
S.C. di Cardiologia
Ospedale S. Maria
della Misericordia
Piazzale G. Menghini
06132 Perugia
E-mail: verdec@tin.it

Dr. Pierfranco Terrosu

Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile
SS. Annunziata
Via De Nicola, 14
07100 Sassari
E-mail:
pterrosu@hotmail.com

Lo studio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)¹ è stato pianificato con l'obiettivo principale di valutare l'equivalenza terapeutica (non inferiorità) del telmisartan, inibitore diretto dell'angiotensina II (classe di farmaci comunemente definiti sartani) rispetto al ramipril considerato come farmaco inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore) di riferimento. Le dimensioni dello studio (circa 8500 pazienti per gruppo) erano infatti state calcolate su questa ipotesi primaria. Una seconda ipotesi primaria, sulla quale lo studio non era stato primitivamente dimensionato, era quella di valutare se la cosiddetta "doppia inibizione" del sistema renina-angiotensina fosse superiore all'ACE-inibizione nella prevenzione delle principali complicanze cardiovascolari (morte per malattie cardiovascolari, infarto miocardico,

ictus cerebrale, scompenso cardiaco richiedente ricovero).

Prima dell'inizio dello studio ONTARGET era stata accertata l'efficacia degli ACE-inibitori, rispetto al placebo, nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. In particolare, nello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)² il rischio di endpoint primario (morte per malattie cardiovascolari, infarto miocardico, ictus cerebrale) era stato del 23% inferiore con ramipril rispetto al placebo. Nello studio EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease)³, eseguito in pazienti con coronaropatia stabile, il perindopril aveva ridotto l'endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico ed arresto cardiaco del 20% rispetto al placebo. Nello studio PEACE (Prevention of Events with ACE Inhibition)⁴, eseguito in pazienti con coronaropatia stabile e funzione sistolica normale o lievemente ridotta, 8290 pazienti sono stati randomizzati al trandolapril alla dose "target" di 4 mg/die (n = 4158) o al placebo (n = 4132). Inaspettatamente, non sono state evidenziate differenze significative tra trandolapril

*Unità di Ricerca Clinica-Cardiologia Preventiva, S.C. di Cardiologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

e placebo sull'endpoint primario composito né sulle sue singole componenti.

Quando i risultati di HOPE, EUROPA e PEACE sono stati esaminati cumulativamente in una metanalisi⁵, gli ACE-inibitori si sono dimostrati superiori al placebo (tutte le $p < 0.01$) nel ridurre molte importanti complicanze come la mortalità totale (7.8 vs 8.9%), la mortalità cardiovascolare (4.3 vs 5.2%), l'infarto miocardico non fatale (5.3 vs 6.4%), l'ictus cerebrale (2.2 vs 2.8%) e lo scompenso cardiaco (2.1 vs 2.7%). L'endpoint composito di mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e ictus cerebrale si è manifestato nel 10.7% dei pazienti randomizzati all'ACE-inibitore e nel 12.8% dei pazienti randomizzati al placebo (riduzione del 18%, $p < 0.0001$).

Prima dello studio ONTARGET esisteva quindi un consenso generale sull'utilità dell'impiego degli ACE-inibitori in pazienti con manifestazioni cliniche di aterosclerosi. Poiché, tuttavia, è noto che un buon numero di soggetti (15-20%) non tollera bene gli ACE-inibitori, ci si è chiesti se il telmisartan, meglio tollerato del ramipril come tutti gli altri sartani, fosse terapeuticamente equivalente al ramipril in termini di prevenzione delle principali complicanze cardiovascolari.

Il quesito, apparentemente banale, è invece assai rilevante in una moderna ottica di medicina basata sull'evidenza. Infatti, la pratica usuale di sostituire un ACE-inibitore con un sartano nei pazienti con tosse o altri fenomeni di intolleranza non è supportata da ricerche cliniche adeguate e basate su eventi cardiovascolari maggiori. In altre parole, prima dello studio ONTARGET non eravamo affatto sicuri che la sostituzione di un ACE-inibitore con un sartano portasse ad un beneficio quantomeno analogo a quello dell'ACE-inibitore.

Cosa significa "non inferiorità"?

Il disegno sperimentale che permette una valutazione obiettiva dell'equivalenza terapeutica tra due trattamenti, definito tecnicamente di non inferiorità, è solo apparentemente complesso.

Nel caso dello studio ONTARGET si è deciso, prima dell'inizio dello studio, di eseguire un test il più possibile conservativo dell'equivalenza terapeutica del telmisartan rispetto al ramipril. Pertanto, si è stabilito che il rischio di eventi cardiovascolari sarebbe potuto essere più basso, uguale o anche più alto nel gruppo telmisartan rispetto al ramipril, ma più alto entro uno stretto limite ben definito. In caso di rischio relativamente più alto con telmisartan che con ramipril, il valore di rischio relativo riscontrato sarebbe dovuto essere: a) $< 4.5\%$ in termini di valore riscontrato; b) $< 13\%$ in termini di limite superiore dell'intervallo di confidenza al 97.5%. In altri termini, il risultato peggiore per il telmisartan, all'interno del margine di incertezza (limiti di confidenza), non avrebbe dovuto raggiungere un rischio relativo di eventi del 13% più alto con telmisartan rispetto al ramipril.

Trasferendo questi valori percentuali a valori di incidenza di eventi, ipotizzando nell'ONTARGET la medesima incidenza di eventi cardiovascolari osservata con il ramipril nello studio HOPE (incidenza del 18% a 5 anni), si è deciso di accettare l'equivalenza terapeutica del telmisartan solo in caso di non raggiungimento del valore di 18.8%. Come dire: solo in caso di 0.8 eventi in più con telmisartan rispetto al ramipril ogni 100 pazienti trattati per 5 anni. Questa

ipotesi di non inferiorità ha rappresentato la base del dimensionamento dello studio (circa 8500 pazienti per gruppo, da seguire per 5 anni).

Si è poi deciso di aggiungere un terzo gruppo di pazienti, trattati con l'associazione ramipril + telmisartan, allo scopo di valutare se la doppia inibizione del sistema renina-angiotensina fosse superiore all'ACE-inibizione.

Quali sono i risultati principali dello studio?

Il telmisartan ha soddisfatto l'obiettivo primario dello studio (dimostrazione della non inferiorità rispetto al ramipril) sull'endpoint primario. Infatti, il rischio relativo di eventi (rischio di evento nel gruppo telmisartan rispetto al rischio di eventi nel gruppo ramipril) è stato pari a 1.01. Ovvero, il rischio osservato di endpoint primario è stato dell'1% maggiore con telmisartan che con ramipril, con limiti fiduciari compresi tra 0.94 e 1.09. Come dire che, per effetto del caso, il rischio di endpoint primario può oscillare, 95 volte su 1000, in un ambito compreso tra il 6% inferiore con telmisartan rispetto al ramipril e il 9% superiore con telmisartan rispetto al ramipril.

L'obiettivo primario dello studio è stato quindi raggiunto con un'elevata significatività statistica ($p = 0.0033$). Nel dettaglio, l'ipotesi "nulla" (telmisartan peggiore del ramipril) ha una probabilità di essere vera dello 0.3% (ovvero del 3.3 per mille). In altri termini, se si ripetesse l'intero studio ONTARGET per 1000 volte, l'ipotesi "nulla" potrebbe risultare vera (non respinta) solo 3.3 volte su mille.

In aggiunta all'endpoint primario composito, nessuno degli eventi maggiori che facevano parte dell'endpoint primario (infarto miocardico, ictus cerebrale, scompenso cardiaco, morte per cause cardiovascolari) ha mostrato differenze statisticamente significative tra il gruppo telmisartan e il gruppo ramipril.

Come prevedibile, il telmisartan ha dimostrato di essere meglio tollerato del ramipril non solo dal punto di vista della tosse (ridotta del 74%; $p < 0.0001$), ma anche dell'angioedema (ridotto del 60%; $p = 0.0115$), complicanza molto più temibile della tosse, anche se più rara. L'intero complesso degli effetti collaterali è risultato significativamente meno frequente (del 6%; $p = 0.02$) con telmisartan che con ramipril.

La pressione arteriosa è diminuita poco di più (circa 1 mmHg in media) con il telmisartan che con il ramipril, forse per effetto della maggiore durata d'azione del sartano.

Perché il doppio blocco del sistema renina-angiotensina ha deluso le aspettative?

Come si è detto, il rischio di endpoint primario non è stato ulteriormente ridotto dal doppio blocco del sistema renina-angiotensina (telmisartan + ramipril) rispetto al ramipril da solo. Eppure, il doppio blocco si è manifestato in termini clinici poiché la pressione arteriosa è diminuita di più con il doppio blocco rispetto al ramipril da solo (di circa 2.4/1.4 mmHg) e ci sono stati più casi di ipotensione con il doppio blocco rispetto al ramipril da solo.

Le spiegazioni potrebbero essere le seguenti:

- scarsa rilevanza clinica del fenomeno dell'escape dell'angiotensina II in questo tipo di pazienti. È noto che, durante terapia con ACE-inibitori, alcuni pazienti risintetizzano, con il passare del tempo, elevati livelli di angiotensina II e aldosterone a causa dell'attivazione di vie biosintetiche diverse dall'ACE (chimasine, catepsine, ecc.).⁶

Questo è un meccanismo che può giustificare una maggiore efficacia del doppio blocco. Evidentemente, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ma senza evidenza di scompenso cardiaco, questo *escape* dell'angiotensina II e dell'aldosterone non è così importante da esercitare effetti avversi sul recettore AT₁ (facilitazione di progressione dell'aterosclerosi, aumento dell'infiammazione dentro la placca, instabilizzazione della placca, inibizione della fibrinolisi, ecc.) di entità tale da giustificare un effetto preventivo del doppio blocco.

L'ulteriore calo pressorio indotto dal doppio blocco non è stato sufficiente a produrre un beneficio prognostico. La pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è scesa di 2.4/1.4 mmHg di più con il doppio blocco che con il ramipril da solo. Questo ulteriore abbassamento pressorio potrebbe non essere stato sufficiente a generare un beneficio aggiuntivo, rispetto al ramipril da solo, in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Sono necessari ulteriori studi per capire a che livello di abbassamento pressorio inizia a manifestarsi un'effettiva riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari maggiori. Peraltro, la pressione arteriosa media all'inizio dello studio era di soli 142/82 mmHg e non era presente un braccio placebo. La riduzione pressoria verificatasi nei tre gruppi nel corso del follow-up (di circa 6/5 mmHg) potrebbe essere stata di entità tale da livellare, in termini prognostici, le piccole differenze tra i gruppi stessi;

- i trattamenti concomitanti. Molti di questi pazienti erano trattati in maniera ottimale con statine, aspirina, betabloccanti, ecc. Questi trattamenti potrebbero minimizzare o anche annullare i benefici di un diverso, ma lieve, abbassamento pressorio tra due trattamenti attivi a partenza da valori di 142/82 mmHg.

Relativamente agli aspetti renali, la funzione renale è sembrata peggiorare di più con il doppio blocco che con il ramipril da solo. Ma alcuni aspetti vanno tenuti in attenta considerazione:

- a) il numero di pazienti entrati permanentemente in dialisi a seguito del peggioramento della funzione renale (rispetto al numero di pazienti che hanno avuto bisogno solo di una dialisi occasionale) non è stato ancora comunicato;
- b) il numero di pazienti con raddoppio persistente della creatininemia (rispetto al numero di pazienti con raddoppio solo occasionale della creatininemia) non è stato ancora comunicato;
- c) non è stato comunicato quanti pazienti con filtrato glomerulare normale o solo modicamente ridotto (sulla base, ad esempio, della formula MDRD) abbiano beneficiato del doppio blocco, rispetto ai pazienti con filtrato glomerulare maggiormente compromesso fin dall'inizio dello studio;
- d) non è stato comunicato quanti pazienti con microalbuminuria o proteinuria manifesta all'inizio dello studio (tanto più se con filtrato glomerulare normale o solo lievemente ridotto) abbiano beneficiato del doppio blocco, rispetto ai pazienti senza microalbuminuria o proteinuria.

Conclusioni

Lo studio ONTARGET ha fornito alcune conclusioni che sono di aiuto nella pratica clinica quotidiana nell'inquadra-

mento e nella terapia dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare:

- il blocco selettivo dei recettori AT₁ con telmisartan rappresenta una valida opzione alternativa al ramipril, seppure più costosa. Il maggiore costo del trattamento con telmisartan rispetto al ramipril dovrebbe essere considerato nel suo complesso, valutando cioè non solo il costo delle compresse, ma anche il costo del maggior numero di visite mediche e di esami diagnostici dovuti alla maggiore frequenza di effetti collaterali e di interruzioni del trattamento con il ramipril rispetto al telmisartan;
- *non* è consigliabile, in generale, iniziare un doppio blocco del sistema renina-angiotensina se l'ACE-inibitore da solo o il sartano da solo sono ben tollerati;
- in pazienti con elevati livelli di pressione arteriosa (>160/100 mmHg) e in trattamento con altri farmaci antipertensivi, l'associazione ACE-inibitore + sartano resta un'opzione ragionevole se lo scopo dell'associazione è quello di controllare meglio la pressione arteriosa. Non dimentichiamo che questi pazienti non sono stati inclusi nello studio ONTARGET;
- in pazienti già in trattamento con ACE-inibitore + sartano è consigliabile monitorare la funzione renale, gli elettroliti e la pressione arteriosa. In assenza di problemi (funzione renale normale, pressione arteriosa normale), non appare consigliabile interrompere la doppia associazione, soprattutto nel caso che l'associazione abbia prodotto una riduzione o soppressione di un'eventuale proteinuria precedente. Tuttavia, in caso di peggioramento della funzione renale rispetto a precedenti determinazioni, così come nel caso di riscontro di bassi valori di pressione arteriosa o di altri effetti indesiderati, è opportuno rinunciare al doppio blocco conservando il solo ACE-inibitore o, se mal tollerato, il sartano;
- in un'ottica di medicina basata sull'evidenza, i risultati dello studio ONTARGET non dovrebbero essere estrapolati ad altri sartani. Idealmente, tutti gli altri sartani disponibili in commercio dovrebbero essere studiati all'interno di un protocollo di non inferiorità analogo a quello ONTARGET. La letteratura è piena di importanti studi clinici che *non* sono riusciti a dimostrare la non inferiorità nel nuovo trattamento rispetto a quello tradizionale.

Bibliografia

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al, for the ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
3. Fox KM, for the the EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
4. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al, for the PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition

in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-68.

5. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Lancet 2006; 368: 581-8.
6. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4: 966-72.

Il punto di vista di Pierfranco Terrosu*

Lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)¹ ha rappresentato un punto di svolta nella storia dell'inibizione del sistema renina-angiotensina (SRA), spostando l'attenzione dei cardiologi dall'ipertensione arteriosa e dallo scompenso cardiaco al paziente ad alto rischio cardiovascolare: per la prima volta è stata verificata l'ipotesi che l'aggiunta di ramipril alla migliore terapia possibile riducesse l'incidenza di eventi coronarici e di ictus in pazienti con malattia cardiovascolare e/o diabete, ma non necessariamente ipertesi. Sono rimasti tuttavia alcuni quesiti irrisolti, in particolare se il successo del ramipril fosse spiegato dall'effetto ipotensivo (peraltro modesto, circa 3 mmHg) o da un'azione specifica di protezione d'organo legata all'inibizione dell'angiotensina tissutale. Il disegno sperimentale dell'ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)² nasce da questo background culturale, come "riedizione" dell'HOPE finalizzata ad una doppia verifica: a) se un bloccante dei recettori AT₁, come il telmisartan abbia effetti sovrapponibili al ramipril; b) se la comboterapia (telmisartan + ramipril) possa avere vantaggi aggiuntivi al solo ramipril. Il protocollo di studio riprendeva quello dell'HOPE: stessi criteri di selezione e stesso intervento terapeutico (ramipril 10 mg in aggiunta alla terapia di base). La differenza tra i due trial era che l'HOPE confrontava ramipril contro placebo, mentre l'ONTARGET ramipril contro telmisartan.

L'equivalenza (non inferiorità) del telmisartan rispetto al ramipril è stata talmente evidente all'analisi statistica da risultare convincente e indiscutibile. Tuttavia bisogna convenire che il risultato di "parità" tra telmisartan e ramipril era ampiamente prevedibile e non rappresenta una particolare novità. Tutti i dati della letteratura ci dicono che sartani e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) hanno effetti sovrapponibili in un esteso spettro di situazioni cliniche, quali l'insufficienza ventricolare sinistra, lo scompenso cardiaco acuto e cronico, l'insufficienza renale³. Nella stessa direzione vanno recenti metanalisi che non mostrano sostanziali differenze tra i due gruppi di farmaci nell'ipertensione arteriosa e nelle malattie renali^{4,5}. A fronte di un outcome simile, i ricercatori dell'ONTARGET rivendicano un risultato positivo del telmisartan in termini di tollerabilità. È pur vero che il trattamento è stato interrotto più frequentemente nel braccio ramipril (23.7 vs telmisartan 21.0%, $p < 0.02$), ma la differenza era esclusivamente motivata dalla maggior inciden-

za di tosse e di angioedema (evento avverso peraltro raro con un'incidenza dello 0.1% nel braccio telmisartan e dello 0.3% nel braccio ramipril). A ben guardare, al contrario, il telmisartan ha mostrato un chiaro incremento di ipotensioni sintomatiche (2.7 vs 1.7%, $p < 0.001$) e un trend verso un aumento di nuovo diabete (rischio relativo 1.12; intervallo di confidenza 95% 0.97-1.29). Pertanto, definire il telmisartan più tollerato del ramipril è un'affermazione troppo generica e riduttiva, che andrebbe meglio inquadrata tenendo conto specificamente dei singoli effetti collaterali. Piuttosto c'è da chiedersi, di fronte a questa identità sostanziale di azioni e di effetti clinici, se il meccanismo che conta non sia semplicemente il blocco del SRA, di fatto relegando ad un ruolo accessorio le altre proprietà biologiche degli ACE-inibitori (aumento di bradichinina) o dei sartani (stimolazione dei recettori AT₂). Se così fosse perderebbe di interesse la scelta della molecola o la strategia di associazione, mentre conterebbe soltanto il grado di inibizione del SRA (in teoria raggiungibile indifferentemente o aumentando la dose di un singolo farmaco o associando due molecole). Qualche riflessione interessante scaturisce dal confronto diretto tra ONTARGET con il suo "progenitore" HOPE. Se si considerano gli endpoint HOPE, l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel braccio ramipril dell'ONTARGET è stata del 14.1%, un valore sorprendentemente simile a quello rilevato molti anni prima con gli stessi 10 mg di ramipril nell'HOPE (14.0%). Questa sostanziale identità di eventi supporta l'ipotesi che le casistiche siano realmente omogenee e che il ramipril, validato come parametro di riferimento grazie al successo dell'HOPE, rappresenti un test di paragone affidabile ed efficace per il telmisartan. Tuttavia l'apparente equivalenza di rischio tra i due studi appare discutibile, soprattutto in considerazione della differenza temporale tra i due trial e del progresso scientifico intercorso. Di fatto nell'ONTARGET il trattamento di base è perfettamente aderente alle linee guida attuali ed è significativamente migliore rispetto all'HOPE, come appare chiaro dall'utilizzo decisamente più frequente di betabloccanti, statine e antiaggreganti. Di conseguenza sarebbe stato ragionevole attendersi una minor incidenza di eventi nell'ONTARGET rispetto all'HOPE. Una spiegazione alternativa è che i pazienti ONTARGET fossero a più alto rischio rispetto ai pazienti HOPE, ipotesi suggerita dai livelli pressori mediamente più elevati e dal fatto che i pazienti diabetici tendevano ad avere una patologia più complessa. Una seconda spiegazione può essere che l'inibizione del SRA è competitiva con le altre terapie protettive cardiovascolari e che pertanto tali associazioni farmacologiche siano mutuamente esclusive e non additive.

La seconda ipotesi dell'ONTARGET era quella che sollecitava le maggiori speranze nella comunità scientifica internazionale. Tuttavia il risultato del doppio blocco dell'angiotensina con l'associazione telmisartan + ramipril è stato deludente: a fronte di una maggiore riduzione pressoria (2.4/1.4 mmHg), nessun vantaggio clinico rispetto al solo ramipril, ma un eccesso di danno renale, dialisi e di effetti collaterali. Tuttavia il peggioramento della funzione renale non deve essere sovrastimato. Il numero dei pazienti era scarso e l'ONTARGET non era stato disegnato per testare in maniera attendibile ed appropriata gli effetti renali. Non si tratta, inoltre, di una segnalazione inattesa.

*Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile SS. Annunziata, Sassari

Una recente metanalisi ha sottolineato che la doppia inibizione peggiora la funzione renale⁶ e diverse pubblicazioni mettono in discussione il dogma che un blocco completo e intensivo del SRA sia necessariamente protettivo per il rene^{4,7,8}. A tale proposito è bene distinguere l'effetto emodinamico da quello cellulare: il primo può causare un'ipoperfusione-disfunzione d'organo a breve termine; il secondo può proteggere dal danno d'organo a lungo termine. I risultati finali possono variare in base al differente equilibrio tra queste due azioni. Più in generale, non è immediatamente chiaro nell'ONTARGET quali possano essere le cause del fallimento della comboterapia. Diverse argomentazioni meritano di essere discusse.

Selezione dei pazienti

È ragionevole ammettere che il blocco del SRA sia tanto più efficace quanto più elevata è la produzione di angiotensina circolante e soprattutto tessutale⁹. Questo spiegherebbe la particolare utilità di ACE-inibitori e/o sartani nell'ipertensione con ipertrofia ventricolare sinistra, nell'insufficienza cardiaca o nella malattia renale, tutte patologie caratterizzate da elevati livelli di attivazione del SRA. Lo studio ONTARGET ha specificamente escluso i pazienti con scompenso cardiaco e con ipertensione non controllata: pertanto i pazienti ammessi alla ricerca non sarebbero caratterizzati da un aumento significativo della produzione locale di angiotensina e non richiederebbero una inibizione spinta del SRA. Al contrario un blocco "completo" dell'angiotensina si tradurrebbe in un controllo pressorio eccessivo, senza ulteriori effetti di protezione cardiovascolare. In altre parole, nella malattia coronarica stabile così come nell'ipertensione arteriosa non complicata, una quota relativamente limitata di pazienti ha un'attivazione importante del SRA e il blocco dell'angiotensina può non essere una strategia appropriata. Solo quando compare un danno d'organo come l'ipertrofia miocardica, la microalbuminuria, l'infarto miocardico, ecc., la sintesi locale di angiotensina sarà criticamente stimolata. Questo implica che i risultati dell'associazione telmisartan + ramipril potrebbero mutare in altre tipologie di pazienti ad alto rischio a seconda della patologia di base, dei fattori di rischio e della funzione renale o cardiaca.

Terapie precedenti allo studio

La maggior parte dei pazienti dell'ONTARGET sono stati seguiti in precedenza da medici esperti, per cui è probabile che fossero già stati trattati con ACE-inibitori e bloccanti dei recettori AT₁ prima di entrare a far parte dello studio. Ipoteticamente si può pensare che in molti casi fosse già stata raggiunta una protezione del danno d'organo, vanificando almeno in parte gli effetti di un ulteriore blocco del SRA quale quello prodotto dalla comboterapia. A sostegno di questa posizione stanno i risultati del sottostudio ONTARGET MRI, presentati al recente meeting annuale dell'American Society of Hypertension. A differenza di quanto riportato in letteratura gli effetti dell'associazione telmisartan + ramipril sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra sono stati modesti e non significativi: la spiegazione proposta è che, laddove fosse stata già ottenuta una regressione della massa ventricolare sinistra con un farmaco precedente, non era lecito aspettarsi un ulteriore risultato con la comboterapia.

Dosaggio dei farmaci

Nei trial in cui l'associazione sartano + ACE-inibitore ha mostrato effetti sinergici ed additivi (come nel CHARM-Added o nel Val-HeFT) i farmaci sono stati titolati progressivamente secondo il parere del medico. Di conseguenza raramente si sono raggiunte dosi piene di entrambe le molecole. Viceversa quando, come nel VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)¹⁰, sono stati utilizzati dosaggi ottimali di valsartan e di captopril, i risultati finali sono stati gli stessi dell'ONTARGET (nessun vantaggio della doppia inibizione, aumento delle ipotensioni e della disfunzione renale). Tutto questo porta ad una revisione critica del problema e suggerisce che il punto cruciale sia l'intensità del blocco farmacologico, piuttosto che la "qualità" dell'intervento o la tipologia dei farmaci impiegati. In ogni caso un blocco spinto del SRA sarebbe pericoloso nel paziente ad alto rischio e andrebbe limitato a situazioni particolari con elevata produzione di angiotensina come l'insufficienza renale cronica¹¹ e/o lo scompenso cardiaco cronico¹². A queste considerazioni si aggiunga che nei trial dello scompenso cronico dove veniva dimostrata l'efficacia clinica della doppia inibizione, il protocollo prevedeva una strategia terapeutica in sequenza temporale, con il sartano aggiunto sulla base di una terapia cronica con ACE-inibitore. Questo atteggiamento terapeutico può determinare un incremento progressivo dell'angiotensina (*escape*) che potrebbe ottimizzare l'effetto aggiuntivo del sartano.

A commento finale vale la pena sottolineare che l'ONTARGET ha lasciato aperte alcune problematiche cruciali. In primo luogo, viene messo in discussione il rapporto tra riduzione pressoria e protezione cardiovascolare, senza che venga fornita una spiegazione specifica. Secondo, non vengono valutate le dosi intermedie di farmaci, che specie nella comboterapia potrebbero ottimizzare i risultati e minimizzare gli eventi avversi. Terzo, sono esclusi dallo studio alcuni sottogruppi di pazienti ad alta attivazione del SRA, che in teoria potrebbero trarre i massimi benefici da un blocco intensivo dell'angiotensina.

Bibliografia

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
2. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al, for the ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
3. Weber MA, Giles TD. Inhibiting the renin-angiotensin system to prevent cardiovascular diseases: do we need a more comprehensive strategy? *Rev Cardiovasc Med* 2006; 7: 45-54.
4. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
5. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16-29.
6. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers

- plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930-6.
7. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72: 879-85.
 8. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
 9. Asselbergs FW, van Gilst WH. Angiotensin converting enzyme inhibition in cardiovascular risk populations: a practical approach to identify the patient who will benefit most. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 267-72.
 10. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
 11. Weber MA. New opportunities in cardiovascular patient management: a survey of clinical data on the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am J Cardiol* 2007; 100: 45J-52J.
 12. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.