

FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA RENINA – ANGIOTENSINA: UN UP-DATE

**Elaborato dal
Centro d'Informazione Indipendente
sui Medicinali:**

Rosalba Di Tommaso
Ilenia Senesi
Federica Margiotta
Gloria Ricciotti
Ilenia Zappacosta

Coordinatore: Antonio Orsini

FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: UN UP-DATE

PREMESSA

I dati di letteratura sul ruolo del sistema renina-angiotensina nell'ambito della prevenzione cardiovascolare hanno confermato i sartani nel diminuire la pressione arteriosa [1], migliorare i sintomi nello scompenso cardiaco congestizio [2] e nella nefroprotezione nel diabete mellito [3, 4], in maniera comparabile agli ACE-Inibitori. I sartani sono quindi una valida alternativa agli ACE-inibitori, soprattutto nei casi di pazienti con tosse e angioedema. L'associazione, invece di ACE-Inibitori e Sartani non offre benefici aggiuntivi alla monoterapia, mentre può aumentare il rischio di effetti collaterali. Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare è ampiamente dimostrato che gli ACE-inibitori sono in grado di ridurre la mortalità da eventi coronarici e l'ictus. Nel corso del 2008 sono stati pubblicati tre lavori, primo tra tutti l'ONTARGET, allo scopo di valutare se questi ultimi benefici si estendessero anche ai sartani.

SARTANI ED ACE-INIBITORI: COSA C'È DI NUOVO

I risultati dei 3 studi, le cui caratteristiche e i risultati sono riassunti nella tabella I, confermano, al di là di ogni dubbio, che gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non sono superiori agli ACE-inibitori e, dato il loro costo più elevato, sono una alternativa ai pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori. Inoltre, al pari dello studio VALIANT (in cui erano stati usati valsartan e captopril) si dimostra che l'associazione delle due classi di farmaci non offre benefici aggiuntivi, a scapito di un aumento degli effetti collaterali [5].

I risultati dello studio ONTARGET [6], attesi con grande curiosità dalla comunità scientifica in quanto per la prima volta un sartano è stato messo a confronto con un ACE-inibitore su un'ampia popolazione (25.650), hanno dimostrato che telmisartan non è inferiore a ramipril nel ridurre la mortalità cardiovascolare, l'infarto del miocardio, l'ictus o il ricovero per scompenso in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. All'ONTARGET sono susseguiti lo studio TRANSCEND, disegnato per valutare l'efficacia del sartano su pazienti con malattia cardiovascolare o con diabete mellito ad alto rischio (ma senza segni di scompenso cardiaco) intolleranti agli ACE-inibitori [7], e lo studio PRoFESS effettuato su pazienti colpiti da ictus ischemico col duplice intento di determinare il miglior regime antiaggregante [8] e determinare se la terapia con telmisartan potesse ridurre le recidive di ictus rispetto al placebo [9].

Le caratteristiche e i risultati di entrambi gli studi sono riportati nella tabella I, qui occorre evidenziare che nonostante il TRANSCEND fosse stato disegnato per dimostrare una riduzione dell'end-point primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus o ricovero per scompenso cardiaco) del 19%, riduzione maggiore di quella riscontrata nello studio HOPE [10] in cui ramipril era stato usato in una vasta gamma di pazienti ad alto rischio cardiovascolare, lo studio non ha dato i risultati sperati in quanto non sono state registrate grosse differenze tra i due gruppi. Un dato interessante è che il telmisartan è stato utilizzato in sicurezza in 377 pazienti che avevano avuto gravi reazioni agli ACE-inibitori.

Tabella I.- Caratteristiche degli RCTs sull'efficacia dei sartani nella riduzione di eventi cardiovascolari

STUDIO	CARATTERISTICHE PAZIENTI	DISEGNO STUDIO	END-POINT	EFFICACIA
Studio TRASCEND [7]	5926 pazienti con malattia cardiovascolare oppure con diabete ad alto rischio (ma senza segni di scompenso cardiaco) intolleranti agli aceinibitori	Trattamento: telmisartan 80 mg vs placebo Follow-up: 2,5 anni Numero pazienti: 5.926 (n=2954 telmisartan vs n=2972 placebo) Follow-up: 56 settimane	Primario: morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ricovero per scompenso cardiaco. Secondario: morte cardiovascolare, infarto e stroke	<u>Telmisartan vs placebo</u> HR 0,92 [p = 0,216] <u>Telmisartan vs placebo</u> HR 0,87 [p = 0,048]
Studio PRoFESS [8]	20.332 pazienti con recente ictus	Numero pazienti: 20.332 (10.146 telmisartan vs 10.186 placebo) Follow-up: 2,5 anni	Primario: stroke ricorrente Secondari: eventi c.v. (morte c.v., IMA, HF, stroke ricorrente) diabete di nuova insorgenza	<u>Telmisartan vs placebo</u> HR = 0,95 [p=0.23] <u>Telmisartan vs placebo</u> HR = 0,94; [p= 0.11] <u>Telmisartan vs placebo</u> HR = 0,82 [p=0.10]
Studio ONTARGET-end point renale [9]	25.620 pazienti di età > 55 anni o più vecchi con patologia arteriosclerotica o con diabete con danno d'organo.	Trattamento: telmisartan 80 mg vs ramipril 10 mg telmisartan + ramipril vs telmisartan Numero pazienti: 25.620 (8576 Ramipril; 8542 Telmisartan; 8502 Ramipril+Telmisartan) Follow-up: 56 mesi	Primario: (dialisi, raddoppio del tempo di creatinina sierica e mortalità) Secondario: (dialisi o raddoppio della creatinina sierica)	<u>Telmisartan vs ramipril</u> HR = 1.0 [IC 95% = 0.92- 1.09] <u>Combinazione vs ramipril</u> HR= 1.09 [IC 95%=1.01-1.18] <u>Telmisartan vs ramipril:</u> HR = 1.09 [IC 95% = 0.89- 1,34] <u>Combinazione vs ramipril:</u> HR= 1.24 [IC 95%=1.01-1.51]
Studio ONTARGET [10]	25.620 pazienti con coronaropatia o diabete più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, di età > 55 anni, ma senza evidenza di scompenso cardiaco	Trattamento: telmisartan 80 mg vs ramipril 10 mg telmisartan + ramipril vs telmisartan Numero pazienti: 25.620 (8576 Ramipril; 8542 Telmisartan; 8502 Ramipril+Telmisartan) Follow-up: 55 mesi	Primario: morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke oppure ricovero per scompenso cardiaco. Secondario principale: mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke.	<u>Telmisartan vs ramipril:</u> RR= 1,01 [IC 95% = 0.94-1.09] <u>Combinazione vs ramipril:</u> RR = 0.99 [IC 95%0,92-1.07] <u>Telmisartan vs ramipril:</u> RR= 0,99 [IC 95% = 0.91-1.07] <u>Combinazione vs ramipril:</u> RR = 1.00 [IC 95%: = 0,93-1.09]

Gli autori del TRASCEND hanno assemblato i risultati dello studio con quelli del PRoFESS, ciò ha permesso di concludere che il trattamento con telmisartan confrontato con placebo non determina una riduzione dell'end-point composto da mortalità cardiovascolare, infarto e ictus nel corso dei primi sei mesi, anche se dopo questo periodo si aveva una riduzione statisticamente significativa: 10,3% vs 11,7% (OR 0,86; P < 0,001) (Tabella II).

Tabella II.- Analisi combinata dei risultati di TRANSCEND e PRoFESS confrontando il telmisartan con il placebo

I dati sono calcolati dal numero di eventi/numero di randomizzati (%).

	Telmisartan	Placebo	Odds ratio (95% CI)	p value
<i>Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus e ospedalizzazione per scompenso</i>				
PRoFESS	1367/10146 (13.5%)	1463/10186 (14.4%)	0.93 (0.86-1.01)	0.067
TRANSCEND	465/2954 (15.7%)	504/2972 (17.0%)	0.91 (0.80-1.05)	0.205
Dati combinati	1832/13 100 (14.0%)	1967/13 158 (14.9%)	0.93 (0.86-0.99)	0.026
Dati combinati ≤6 mesi	546/13 100 (4.2%)	492/13 158 (3.7%)	1.12 (0.99-1.27)	0.075
Dati combinati >6 mesi	1286/12 484 (10.3%)	1475/12 575 (11.7%)	0.86 (0.80-0.94)	<0.001
<i>Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus</i>				
PRoFESS	1289/10 146 (12.7%)	1377/10 186 (13.5%)	0.93 (0.86-1.01)	0.086
TRANSCEND	384/2954 (13.0%)	440/2972 (14.8%)	0.86 (0.74-1.00)	0.045
Dati combinati	1673/13 100 (12.8%)	1817/13 158 (13.8%)	0.91 (0.85-0.98)	0.013
Dati combinati ≤6 mesi	502/13 100 (3.8%)	450/13 158 (3.4%)	1.13 (0.99-1.28)	0.074
Dati combinati >6 mesi	1171/12 526 (9.3%)	1367/12 616 (10.8%)	0.85 (0.78-0.92)	<0.001

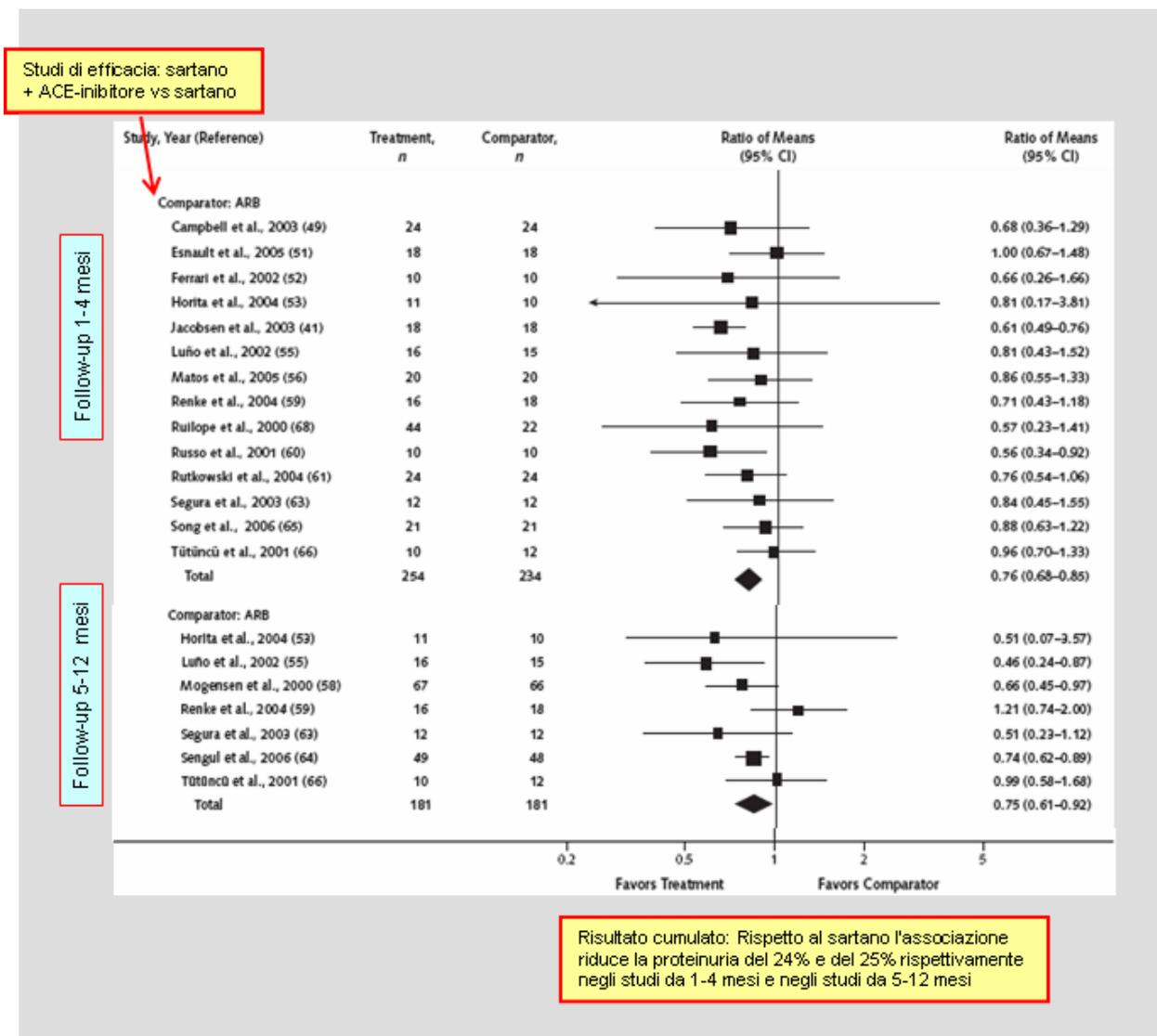
Effetti sugli end-point renali

Un aumento dell'escrezione urinaria di albumina al di sotto della soglia di proteinuria, definito microalbuminuria, è da tempo riconosciuto come un fattore di rischio e progressione del danno renale e un marcatore di rischio cardiovascolare in entrambi i tipi di diabete mellito. Tra le classi di farmaci a disposizione, i farmaci che agiscono nella modulazione del sistema renina-angiotensina sono i più efficaci nel ridurre la proteinuria. L'impiego del doppio blocco, con un ACE-inibitore e un sartano è in questo ambito un approccio ancora inesplorato. Una recente metanalisi ha in parte mostrato che ci potessero essere vantaggi da un'associazione con i due gruppi [11]. Nello studio erano stati considerati 49 RCT in cui erano arruolati pazienti con microalbuminuria o proteinuria diabetica e non diabetica e nei quali i sartani erano stati confrontati con placebo, ACE-inibitori, calcioantagonisti oppure una combinazione di sartani e ACE-inibitori. Il follow-up degli studi andava da 1-4 mesi in quelli a breve termine e da 5 a 12 mesi in quelli a lungo termine. Il numero totale dei pazienti arruolati era di 6.181. I sartani hanno dimostrato di ridurre la proteinuria in modo simile agli ACE-inibitori, una riduzione maggiore della proteinuria si ottiene con la terapia combinata rispetto alla monoterapia (Figura 2).

Nello studio ONTARGET sugli esiti renali [12] tuttavia è emerso che, sebbene nelle persone ad alto rischio cardiovascolare gli effetti del telmisartan sui principali outcome renali siano simili a quelli del ramipril e la terapia di combinazione riduca la proteinuria in modo più marcato rispetto alla monoterapia, essa

provoca un peggioramento della funzione renale, suggerendo l'impossibilità di utilizzare il dato di efficacia sulla proteinuria, come indicatore (o surrogato) di un effetto in termini di riduzione della mortalità. Possiamo pertanto concludere che a livello renale il blocco del sistema renina angiotensina riduce la proteinuria ma non la mortalità.

Figura 2.- Efficacia dell'associazione sartano + ACE-inibitore rispetto a monoterapia con sartano nella riduzione della proteinuria (Ann Intern Med 2008; 148: 30-48)



ULTERIORI PROSPETTIVE: GLI INIBITORI DELLA RENINA

L'aliskiren è il capostipite di una nuova classe di farmaci antipertensivi che agisce inibendo la renina, l'enzima che converte l'angiotensinogeno in angiotensina I. Mentre ACE-inibitori e sartani provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), l'aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Anche se nei pazienti ipertesi e normotesi una PRA elevata è spesso considerata un fattore di rischio, le implicazioni cliniche di queste differenze non sono attualmente note.

L'efficacia antipertensiva di aliskiren è stata valutata in ben 15 studi clinici presentati all'EMA per la registrazione del prodotto. In tutti gli studi si valutava la variazione della pressione sistolica e diastolica rispetto al base-line. Effetti benefici di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari e sul danno d'organo non sono attualmente noti. Una revisione di 5 trials [13] per oltre 5.000 pazienti ha evidenziato che aliskiren è efficace come ACE-inibitori, sartani e diuretici nel ridurre la pressione. La dose iniziale è di 150 mg al giorno, ma i maggiori risultati si ottengono con 300 mg/die, mentre dosi di 600 mg non si sono dimostrate più utili nel ridurre la pressione. Secondo la revisione l'associazione aliskiren/diuretici sarebbe più efficace dell'associazione aliskiren/sartani.

Considerando le loro dimensioni e gli obiettivi, è chiaro che gli studi a tutt'oggi disponibili non permettono di fornire dati di efficacia su end-point maggiori e ancor meno di sicurezza, sono inadatti a rispondere alla domanda se ad una riduzione della pressione arteriosa corrisponda un beneficio sulle complicanze cardiovascolari dell'ipertensione. A questo va aggiunto che i dati sulla sicurezza del farmaco sono, per ora, solo preliminari. Allo scopo di verificare il profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza del medicinale nella normale pratica clinica, l'AIFA ha attivato un programma di monitoraggio d'uso basato sulla compilazione delle schede informatiche di arruolamento e di follow-up a 1, 6 e 12 mesi per ciascun paziente arruolato (per ulteriori dettagli collegarsi al sito: <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>). È d'obbligo concludere con la frase pragmatica che solo studi successivi con end-point "forti" potranno stabilire il ruolo di questa nuova classe di farmaci e l'utilità di ottenere un blocco massimale del sistema della renina associando aliskiren ad un sartano e/o ad un ACE-inibitore.

CONCLUSIONI

ACE-inibitori e sartani sono sostanzialmente equivalenti sia come efficacia antipertensiva, che antiproteinurica. Per quanto riguarda la riduzione del rischio cardiovascolare sono stati confermati i risultati dell'HOPE: per cui nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare la terapia con un ACE-inibitore a dosi piene o con un sartano è giustificata, indipendentemente dai livelli pressori. Per quanto riguarda l'associazione quest'ultima non porta ad esiti migliori rispetto ai singoli farmaci, anzi è gravata da un maggior rischio di effetti collaterali (rimane ancora incerto, se l'associazione possa essere utile in alcuni pazienti particolari che non rispondono, o rispondono poco, ai singoli farmaci, per esempio soggetti con scompenso cardiaco o con nefropatia proteinurica). Per quanto riguarda la tollerabilità i sartani sono gravati da una minor frequenza di tosse e, forse, sono meglio tollerati. A questo punto, nella scelta del trattamento, acquistano importanza sia il costo che la tollerabilità nel singolo paziente oltre che le indicazioni autorizzate (vedi allegato 1).

Il profilo di efficacia, di sicurezza e di tollerabilità del capostipite degli inibitori della renina attualmente è ancora oggetto di verifica attraverso uno studio post-marketing attivato in 50 centri nazionali che osserverà un elevato numero di pazienti in trattamento con aliskiren come terapia antipertensiva nel contesto della normale pratica clinica, in accordo con le linee guida AIFA. La fine dello studio è prevista per ottobre 2010.

BIBLIOGRAFIA

1. Cheung BM, et al. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006; 20:37-43.
2. Lee VC, et al. Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:693-704.
3. Siebenhofer A, et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med* 2004; 21:18-25.
4. Strippoli GFM, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329:828-38.
5. Pfeffer MA, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-906.
6. Yusuf S et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
7. 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; 372: 1174-83.
8. Sacco RL et al. for the PROfESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1238-51.
9. Yusuf S et al. for the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008 Sept 18; 359:1225-1237
10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
11. Kunz R et al. 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.
12. Mann JF et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:511-2.
13. Searle JE et al. Aliskiren, the First Renin Inhibitor for Treating Hypertension: Reactive Renin Secretion May Limit Its Effectiveness. *Am J Hypertens* 2007 May; 20: 587-597

Allegato 1: Indicazioni dei sartani in commercio in Italia

* Fonte: FARMADATI giugno 2009

Principi attivi	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
Nomi Commerciali	Lortaan Losaprex Neolotan	Tevetenz	Rixil Tareg Valpression	Aprovel Karvea	Blopress Ratacand	Micardis Pritor	Olmetec Olpress Plaunac
Dosaggi	cpr 12,5 mg cpr 50 mg cpr 100 mg	cpr 600 mg	cpr 40 mg cps 80-160 mg	cpr 150-300 mg (75 mg fascia C)	cpr 8-16-32 mg	cpr 20-40-80 mg	cpr 10-20-40 mg
Iperensione arteriosa	◆	◆	◆ (escluso dose 40 mg)	◆	◆	◆	◆
Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra per ridurre il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari rappresentato prevalentemente dal rischio di ictus.	◆						
Trattamento dell'insufficienza cardiaca, quando il trattamento con un ACE inibitore non è tollerato o è controindicato.	◆		◆		◆		
Trattamento dell'insufficienza cardiaca e alterata funzione sistolica sinistra in aggiunta al trattamento con ACE inibitore.					◆		
Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere usati i betabloccanti.			◆				
Infarto del miocardio: trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica secondaria a infarto miocardio recente (12 ore-10 giorni).			◆				
Trattamento della malattia renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento antipertensivo.				◆			
Trattamento della patologia renale in pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria >0,5 g/die nel contesto di una terapia antipertensiva.	◆						
Riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG	◆						
Trattamento dell'ipertensione essenziale in bambini ed adolescenti di età tra i 6 e 12 anni.	◆						