

Inibitori del recettore dell'angiotensina II (sartani)

Scheda di valutazione

*Individuazione della sovrapposibilità clinica negli usi prevalenti
e delle eventuali indicazioni esclusive*

Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Nell'interno

Il gruppo di lavoro multidisciplinare	2
1. Indicazioni registrate e dosaggi presenti in commercio	3
2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti	4
Considerazioni	4
3. Indicazioni e dosaggi studiati	5
Considerazioni	6-8
4. Dosi medie utilizzate negli studi clinici	9
5. Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e controindicazioni	10
6. Valutazione comparata della cinetica	11
Valutazioni conclusive	12-13
Bibliografia	14-15
ALLEGATO A. Tavola delle evidenze	16-24

Gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Clinici

Dr. Diego Ardissino (Cardiologia – Az. Osp. PR)
Prof. Aderville Cabassi (Internista – Az. Osp. PR)
Dr. Sergio Callegari (Cardiologia – Az. USL PR)
Dr. Graziano Camminati (Medico di Medicina Generale – Az. USL RE)
Dr. Alessandro Capucci (Cardiologia – Az. USL PC)
Dr. Giuseppe Crippa (Medicina ERI - Az. USL PC)
Dr. Gianpaolo Gambarati (Cardiologia Osp. Scandiano – Az. USL RE)
Dr. Alessandro Navazio (Cardiologia – ASMN RE)
Dr. Massimo Pantaleoni (Cardiologia – ASMN RE)
Dr. Giovanni Pinelli (Medicina urgenza Osp. Baggiovara – Az. USL MO)
Dr. Ermanno Rossi (Internista – ASMN RE)
Dr. Rosario Rossi (Cardiologia – Az. Osp. MO)
Prof. R. Giulio Zennaro (Cardiologia – Az. USL MO)

Direzione Sanitaria

Dr.ssa Daniela Riccò (Az. USL RE)

Farmacisti

Dr. Mauro De Rosa (Az. USL MO)
Dr.ssa Anna Maria Gazzola (Az. USL PR)
Dr. Mauro Miselli (SIDS di Reggio Emilia)

AVEN

Dr.ssa Nilla Viani (Direttore operativo AVEN)

CeVEAS

Dr. Nicola Magrini
Dr.ssa Susanna Maltoni

ABBREVIAZIONI

IMA: infarto miocardico acuto
cpr: compresse
cpr riv: compresse rivestite
cps: capsule

Impaginazione e revisione editoriale: Barbara Paltrinieri (CeVEAS)

1. Indicazioni registrate e dosaggi presenti in commercio

	Principi attivi	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
	Nomi commerciali	LORTAAN® LOSAPREX® NEO LOTAN®	TEVETENZ®	RIXIL® TAREG® VALPRESSION®	APROVEL® KARVEA®	BLOPRESS® RACATAND®	MICARDIS® PRITOR®	OLMETEC® OLPRESS® PLAUNAC®
	Dosaggi	cpr 12,5 mg (CARDIOSTART) cpr 50-100 mg	cpr riv 600 mg	cpr riv 40 mg cps rigide 80-160 mg	cpr 75-150- 300mg	cpr 8-16-32 mg	cpr 20-40-80 mg	cpr riv 10-20-40 mg
1	Iperensione arteriosa.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2	Trattamento dell'insufficienza cardiaca, quando il trattamento con un Ace-inibitore non è tollerato o è controindicato o come terapia aggiuntiva agli Ace-inibitori (solo valsartan e candesartan).	✓		✓		✓		
3	Trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica secondaria a infarto miocardico recente (12 ore - 10 giorni).			✓				
4	È indicato in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra per ridurre il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari, rappresentato prevalentemente dal rischio di ictus.	✓						
5	Trattamento della malattia renale nei pazienti ipertesi con diabete melito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico anti-ipertensivo.				✓			

2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti

Sottogruppo di pazienti	Indicazioni per l'impiego
Gravidanza e allattamento	Gli inibitori del recettore dell'angiotensina II, a causa della loro azione diretta sul sistema renina-angiotensina, sono tutti controindicati in gravidanza, in particolare nel II e III trimestre, in quanto associati ad oligodramnio, ipoplasia polmonare fetale, costrizione del dotto arterioso, ritardo della crescita intrauterina, morte fetale. Sono escreti nel latte materno, non sono quindi indicati durante l'allattamento.
Pazienti pediatrici	Non esistono studi che valutano la sicurezza e l'efficacia clinica degli inibitori del recettore dell'angiotensina II in pazienti di età < 18 anni.
Pazienti anziani	Non sono richiesti aggiustamenti o modifiche di dosaggio.
Pazienti con insufficienza renale	Non sono in generale richiesti aggiustamenti di dosaggio in pazienti con insufficienza renale lieve e moderata; per quanto riguarda i pazienti con insufficienza renale grave i dati disponibili sono pochi; in scheda tecnica è riportato un aumento (raddoppio) delle concentrazioni plasmatiche di farmaco per candesartan (in pz con Ccr < 30 ml/min), telmisartan e eprosartan. I sartani non vengono rimossi con emodialisi.
Pazienti con insufficienza epatica	Per i principi attivi eliminati prevalentemente per via biliare (losartan, telmisartan, valsartan, eprosartan, olmesartan) sono stati rilevati aumenti delle concentrazioni plasmatiche nei pazienti con insufficienza epatica e pertanto vengono raccomandate particolari precauzioni d'uso (es. riduzione della dose iniziale) in questa tipologia di pazienti. Olmesartan è controindicato in caso di ostruzione biliare.

Considerazioni:

- tutti i principi attivi del gruppo presentano l'indicazione registrata: trattamento dell'ipertensione arteriosa;
- valsartan, losartan e candesartan sono autorizzati per l'impiego nello scompenso cardiaco;
- solo irbesartan è registrato per il trattamento della malattia renale in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2;
- solo valsartan ha l'indicazione specifica per il trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica secondaria a infarto miocardico recente (12 ore - 10 giorni).

3. Indicazioni e dosaggi studiati

Principi attivi	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
1. Riduzione della pressione arteriosa	[26] Metanalisi di Conlin (50 - 100mg)		[26] Metanalisi di Conlin (80 - 160mg)	[26] Metanalisi di Conlin (150 - 300mg)	[26] Metanalisi di Conlin (8 - 16mg)		[38] OLMEBEST 20-40 mg/die
1a. Riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sx	[24] LIFE (9193 pz) (50-100mg)						
1b. Prevenzione di morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare			[44] VALUE (15245 pz)			[37] ONTARGET (25620 pz)	
2. Riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco	ELITE I [5] ELITE II (3152 pz) (dose max 50 mg/die in monosom) [11] Metanalisi di Jong	[6] ADEPT (36 pz) [7] Gremmler (20pz) [11] Metanalisi di Jong	[4] Val-HeFT (5010 pz) (dose media: 254mg/die in 2 somm/die) [11] Metanalisi di Jong	[8] TONKON (109 pz) [11] Metanalisi di Jong	[2] RESOLVD (768 pz) [16] STRETCH (844 pz) SPICE [9] CHARM (7601 pz) [11] Metanalisi di Jong	[18] REPLACE (378 pz) Arctic (82 pz) (10-20-40-80 mg) [11] Metanalisi di Jong	
3. Riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti a rischio di eventi cardiovascolari dopo IMA	[12] OPTIMAAL (5477 pz) (dose media: 50 mg/die)		[10] VALIANT (14808 pz) (dose media 247mg/die in 2 somm/die)				
4. Prevenzione secondaria in pazienti ipertesi con precedente TIA o ictus		[39] MOSES (1405 pz)					
5. Trattamento della nefropatia diabetica nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2	[19] RENAAL (1513 pz) (50-100mg) [25] Lindholm (1195 pz)			[20] IDNT (1715 pz) [21] Parving (590 pz) (150 - 00mg)	[22] CALM (199 pz) (16 mg/die)		

Note.

I numeri fra parentesi si riferiscono alle voci bibliografiche

Considerazioni

1) Ipertensione arteriosa

Tutti gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II (sartani) presentano l'indicazione registrata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che i sartani sono in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa in modo simile a ACE-inibitori, beta-bloccanti e calcio-antagonisti. Non si dispone di studi clinici che abbiano confrontato i sartani tra di loro su end-point cardiovascolari clinicamente rilevanti.

Gli studi di maggiori dimensioni e disegnati per verificare i risultati su endpoint clinici rilevanti sono lo studio LIFE (losartan), lo studio VALUE (valsartan) e lo studio ONTARGET (telmisartan).

Lo studio LIFE[24] ha confrontato l'efficacia del losartan rispetto ad un beta-bloccante (atenololo), nella prevenzione dei principali esiti cardiovascolari, in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG. Lo studio ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione dell'end-point composito (ictus + infarto + mortalità cardiovascolare) e dell'ictus da solo a favore del losartan ma la mortalità totale è risultata simile nei due gruppi; solo nel sottogruppo dei pazienti diabetici, con ipertrofia ventricolare sinistra, la terapia con losartan è associata ad una minore mortalità totale e ad una minore mortalità cardiovascolare. Pertanto la generalizzabilità di questi risultati alla popolazione di ipertesi cronici è limitata alla popolazione con le caratteristiche evidenziate: pazienti ad alto rischio cardiovascolare con segni all'ECG di ipertrofia ventricolare sinistra e con un'elevata prevalenza di diabete.

Lo studio VALUE[44] multicentrico, randomizzato e doppio cieco, ha confrontato il valsartan verso amlodipina su 15.245 pazienti ipertesi con alto rischio cardiovascolare per verificare differenze in termini di morbilità e mortalità relativamente all'endpoint primario composito di riduzione mortalità e morbilità cardiocircolatoria. I dosaggi target erano per il valsartan 160 mg e per l'amlodipina 10 mg cui poteva essere aggiunto come secondo farmaco idroclorotiazide 12,5-25 mg prima di un ulteriore farmaco. Non sono emerse differenze significative tra i due trattamenti relativamente all'endpoint primario composito (follow-up medio 4,2 anni), ma su singoli esiti (es. incidenza significativamente più bassa di infarto miocardico nel gruppo amlodipina e più alto tasso di nuovi casi di diabete rispetto al gruppo valsartan). Si segnala inoltre che la più rilevante differenza si è avuta nel controllo pressorio a favore di amlodipina, soprattutto nella prima fase del trattamento.

Un recente studio randomizzato (ONTARGET) [37] si è proposto di dimostrare la non-inferiorità di telmisartan (80 mg/die) verso

ramipril (10 mg/die) e la superiorità di telmisartan (80 mg/die) + ramipril (10 mg/die) verso ramipril da solo (10 mg/die) nel ridurre l'incidenza di mortalità per tutte le cause, infarto miocardico, ictus e ospedalizzazione per scompenso cardiaco (esito primario dello studio, composito) in 25.620 pazienti con malattia cardiovascolare (cerebrovascolare, cardiaca o periferica) o diabete ma **senza scompenso cardiaco**.

Lo studio ONTARGET ha evidenziato come in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (età media: 66 anni, 85% con malattia cardiovascolare, 69% ipertesi, 38% diabetici), in assenza di scompenso cardiaco, una terapia prolungata (tempo mediano di follow-up: 56 mesi) con telmisartan sia non-inferiore a ramipril nel ridurre l'incidenza dell'esito primario composito, con dati di tollerabilità favorevoli (minore incidenza di effetti collaterali, in particolare tosse); inoltre associazione telmisartan e ramipril non è risultata più efficace di ramipril da solo e presenta una maggiore incidenza di effetti collaterali.

Per gli altri principi attivi della classe, eprosartan, irbesartan e olmesartan sono disponibili per questa indicazione gli studi registrativi che hanno valutato l'effetto di questi farmaci sulla riduzione dei valori pressori a breve termine e su casistiche di pazienti meno ampie.

Rispetto al parametro dell'efficacia, una meta-analisi[26] pubblicata nel 2000 di 43 studi clinici randomizzati controllati (numero pazienti = 11.281) ha valutato i sartani (da soli e in associazione al diuretico) nel confronto verso placebo, verso un altro inibitore dei recettori dell'angiotensina II o verso altri antipertensivi, e ha evidenziato valori simili di riduzione pressoria tra i sartani studiati (candesartan, irbesartan, losartan e valsartan).

Inoltre una recente revisione sistematica[40] (antecedente allo studio Ontarget) ha analizzato gli studi che hanno confrontato direttamente sartani verso ACE-inibitori, concludendo che gli ACE-inibitori ed i sartani hanno efficacia simile nel controllo pressorio, con maggiore incidenza di effetti collaterali come la tosse a carico degli ACE-inibitori. Gli autori della revisione sottolineano tuttavia che pochi studi hanno incluso popolazioni rappresentative trattate in setting clinici tipici e per lunghi periodi e che nella maggior parte degli studi non sono presenti dati né su esiti clinicamente rilevanti come morbilità e mortalità né su importanti sottogruppi di pazienti.

2) Scompenso cardiaco

Solo 3 tra i sartani sono stati valutati in studi clinici randomizzati con endpoint clinicamente rilevanti nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico: **losartan, valsartan e candesartan**.

sartan.

Poiché lo scompenso cardiaco cronico costituisce l'indicazione d'uso prevalente a livello ospedaliero, il gruppo di lavoro ha deciso di escludere dalla selezione per l'impiego prevalente, ai fini della gara, eprosartan, telmisartan, olmesartan e irbesartan che non presentano né l'indicazione registrata né evidenze scientifiche sufficienti (dimensioni e qualità metodologica degli studi) in tale patologia.

Il gruppo di lavoro sottolinea che i dati attualmente disponibili non hanno dimostrato la superiorità dei sartani rispetto agli ACE-inibitori nel ridurre la mortalità e/o l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (metanalisi di Jong [11] su 12.469 pazienti, 17 studi clinici controllati randomizzati, OR nel confronto sartani verso ACE-inibitori: 1,09; IC95%: 0,92 – 1,29) e che pertanto i sartani sono da considerarsi di seconda scelta rispetto agli ACE-inibitori nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico.

Studi clinici condotti rispettivamente con candesartan e valsartan (CHARM[9] e VAL HEFT [4]) hanno dimostrato la maggiore efficacia dell'associazione ACE-inibitori e sartani rispetto agli ACE-inibitori da soli e/o in associazione a beta-bloccante.

In particolare, lo studio VAL HEFT (valsartan) ha mostrato una riduzione della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (obiettivo secondario) nei pazienti trattati con l'associazione (455 -18,2%- pazienti ospedalizzati nel gruppo placebo e 346 pazienti -13,8%- nel gruppo valsartan, $p < 0,001$), mentre non sono emerse differenze tra i gruppi a confronto in termini di riduzione della mortalità. Lo studio CHARM (in particolare nel sottostudio CHARM-added) ha dimostrato anche una riduzione della mortalità (886 morti -23% dei pazienti- con candesartan e 945 -25% dei pazienti- in quelli trattati con placebo, $p = 0,032$) con l'impiego di candesartan in associazione ad ACE-inibitore. Non sono invece attualmente disponibili studi di ampie dimensioni che abbiano studiato l'associazione di losartan con ACE-inibitori.

Al momento non si dispone di studi che confrontano direttamente i sartani tra di loro nella terapia dello scompenso.

3) Trattamento nel post-infarto precoce

Per quanto attiene l'utilizzo di questi farmaci nel post-infarto precoce, solo losartan e valsartan sono stati valutati in studi clinici con esiti clinicamente rilevanti (rispettivamente OPTIMAAL[12] e VALIANT[10]). Lo studio OPTIMAAL non ha evidenziato una superiorità del losartan rispetto al captopril nella riduzione della mortalità anche se è risultato meglio tollerato. Nello studio VALIANT, valsartan da solo è risultato non inferiore a captopril e all'associazione captopril + valsartan rispetto

alla riduzione della mortalità con un incremento degli effetti indesiderati nel gruppo trattato con l'associazione. [41,42]

Anche per questa situazione clinica (post-infarto precoce) il gruppo di lavoro sottolinea che i sartani rappresentano una terapia di seconda scelta rispetto agli ACE-inibitori.

Per quanto attiene le dosi utilizzate negli studi, il gruppo di lavoro osserva che il losartan nello **scompenso e nel post infarto precoce** è stato utilizzato a un dosaggio minore rispetto a quello utilizzato nell'ipertensione, mentre candesartan e valsartan fino ad un dosaggio doppio rispetto a quello impiegato nella ipertensione. [43]

4) Nefropatia diabetica

L'impiego dei sartani nella nefropatia diabetica rappresenta una quota limitata nell'ambito dell'utilizzo complessivo di questi farmaci in ambito ospedaliero.

I principi attivi che presentano studi in tale patologia sono losartan, candesartan (studio di piccole dimensioni) e irbesartan, ma solo quest'ultimo ha l'indicazione registrata. Per entrambi i farmaci è stata evidenziata un'attività protettiva specifica della funzionalità renale in pazienti con ipertensione arteriosa (in terapia antipertensiva) e diabete di tipo 2.

Il losartan è stato valutato nello studio RENAL[19], in cui 1.513 pazienti con diabete di tipo 2, proteinuria e insufficienza renale di grado lieve sono stati randomizzati a losartan 50-100 mg al giorno o placebo. La maggior parte dei pazienti ipertesi studiati hanno continuato a ricevere farmaci antipertensivi allo scopo di mantenere il target pressorio al di sotto dei valori di pressione arteriosa 140/90 mmHg. Dopo una media di 3,4 anni, l'esito clinico principale (raddoppio della creatinina serica, malattia renale di stadio finale o morte) era significativamente ridotto nel gruppo trattato con losartan (43,5% vs 47,1%; $p = 0,02$). Lo studio IDNT[20] ha valutato l'effetto di irbesartan 75–300mg die vs amlodipina 2,5 – 10mg die (oltre ad altri antipertensivi aggiunti) o verso placebo in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria e insufficienza renale di grado lieve. Dopo una media di 2,6 anni, l'endpoint principale combinato (raddoppio della creatinina serica, evoluzione della malattia renale verso lo stadio finale e morte) era significativamente ridotto nel gruppo trattato con irbesartan rispetto al gruppo trattato con amlodipina (32,6% vs 41,1%, $p = 0,006$) e al gruppo placebo (32,6% vs 39,0%, $p = 0,02$).

L'irbesartan è stato testato al dosaggio di 150 e 300 mg/die verso placebo[21], anche in pazienti con diabete di tipo II, con microalbuminuria ma valori di creatinina nella norma ($< 1,5$ per gli uomini e $< 1,1$ nelle donne); al

dosaggio di 300 mg/die l'irbesartan ha dimostrato di rallentare la progressione verso la nefropatia diabetica, mentre il gruppo trattato con la dose di 150mg/die non ha evidenziato differenze statisticamente significative rispetto al placebo.

Nei 2 studi con irbesartan era previsto il raggiungimento di valori pressori di 135/85 mmHg.

Pertanto losartan e irbesartan sono i due principi attivi del gruppo che dispongono di dati di efficacia nella nefropatia diabetica; l'irbesartan ha dimostrato efficacia anche nei pazienti con diabete di tipo II, ipertesi ma con valori di creatinina nella norma.

5) Trattamento di pazienti con precedente ictus o TIA

Lo studio MOSES[39] ha confrontato eprosartan (600 mg) verso nitrendipina (10 mg); si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato e controllato, condotto su 1405 pazienti con un evento cerebrale vascolare nei precedenti 24 mesi. L'endpoint primario era un endpoint composito di mortalità ed eventi cardio- e cerebrovascolari. Dopo un follow up medio di 2,5 anni si è riscontrato un maggior numero di eventi nel gruppo nitrendipina ($p = 0,014$); per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari non vi era una significativa differenza ($p = 0,06$), mentre vi era significatività a favore dell'eprosartan, per quanto riguarda gli eventi cerebrovascolari ($p = 0,03$). E' da chiarire l'adeguatezza tra ipotesi statistica ed endpoint considerati, tuttavia lo studio non ha modificato le indicazioni registrate del principio attivo.

4. Dosi medie utilizzate negli studi clinici

Principi attivi	Losartan	Valsartan	Candesartan	Irbesartan	Olmesartan
Ipertensione	50 -100 mg/die	80-160 mg/die	8-16 mg/die	150-300 mg/die	20-40 mg/die
Scompenso	<p>ELITE I dose media=42,6 mg</p> <p>ELITE II <u>Dose iniziale</u>=12,5 mg/die <u>Dose target</u>=50 mg/die</p> <p>HEALL (IN CORSO) 50 mg die vs 150 mg die</p>	<p>VALIANT: 4 step (dose media:247 mg) (associato a captopril:116 mg) <u>Dose iniziale</u>=20 mg <i>opp</i> 20 mg + 6,25 mg captopril <i>opp</i> 6,25 mg captopril <u>Step2</u>=40 mg x 2/die + 25 mg captopril x 3/die <u>Step3</u>=80 mg x 2/die <i>opp</i> 40 mg x 2/die + 25 mg captopril x3/die <i>opp</i> 25 mg captopril x3/die <u>Step4</u>=160 mg x2/die <i>opp</i> 80 mg x2/die + 50 mg cap- topril x3/die</p> <p>VALHEFT (dose media:254 mg) <u>Dose iniziale</u>=40 mg x2/die se tollerata da raddoppiare ogni 2 settimane <u>Dose target</u>=160 mg x2/die (83% paz.)</p>	<p>CHARM (dose media:24 mg) <u>Dose iniziale</u>= 4 – 8 mg/die se tollerata da rad- doppiare ogni 2 sett. <u>Dose target</u>= 32 mg/die</p>		
Nefropatia diabetica	Dose iniziale: 50 mg/die da aumentare a 100 mg/die dopo 4 settimane, in base al target pressorio (140/90 mmHg)		CALM 16 mg/die	300 mg/die	

5. Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e controindicazioni

<p>Sicurezza</p>	<p>Dal punto di vista della sicurezza, tra gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II non si evidenziano differenze clinicamente rilevanti sia per quanto riguarda gli effetti indesiderati gravi e rari sia per gli effetti indesiderati più frequenti.</p> <p>Tra gli eventi avversi gravi - rari sono segnalati in particolare epatotossicità, reazioni anafilattiche (edema angioneurotico, rash...), sintomi neuropsichiatrici e peggioramento della funzionalità renale.</p> <p>In generale comunque il trattamento con gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II è ben tollerato e l'incidenza complessiva di effetti indesiderati risulta sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo e non correlata alla dose, al sesso, all'età e alla razza.</p>
<p>Interazioni clinicamente rilevanti</p>	<p>Dagli studi di farmacocinetica non sono emerse interazioni clinicamente rilevanti tra gli inibitori del recettore dell'angiotensina II e i principali farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico del citocromo P450.</p> <p>Occorre tuttavia rilevare che per losartan e irbesartan che sono principalmente metabolizzati dal CYP2C9 (e in misura minore dal CYP3A4), sono segnalate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • per losartan riduzione dell'effetto ipotensivo in seguito a co-somministrazione di indometacina, fenobarbitale, fluconazolo, rifampicina; • per irbesartan aumento del 20% della concentrazione di digossina, riduzione della concentrazione di warfarin (che tuttavia non ha comportato variazioni dell'INR) e più rapida eliminazione della simvastatina (non presente in scheda tecnica). <p>Per tutti i principi attivi del gruppo l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possano aumentare i livelli di potassio sierico (es.eparina) può indurre iperkaliemia.</p> <p>La contemporanea somministrazione di litio e di inibitori del recettore dell'angiotensina II può portare ad un aumento delle concentrazioni sieriche di litio (anche se reversibili) e ad un conseguente aumento della sua tossicità.</p>
<p>Controindicazioni e precauzioni d'uso</p>	<p>Le principali controindicazioni riportate per tutti gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II consistono nella ipersensibilità nota ai componenti della formulazione e nelle condizioni di gravidanza ed allattamento.</p> <p>I principi attivi eprosartan, telmisartan, candesartan, valsartan riportano in scheda tecnica la specifica controindicazione d'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave e/o colestasi; olmesartan risulta controindicato in caso di ostruzione biliare; per l'irbesartan non ci sono dati clinici di impiego in questa popolazione di pazienti e per losartan sono comunque raccomandate riduzioni di dosaggio anche in caso di insufficienza epatica lieve-moderata.</p> <p>Sono previste precauzioni d'uso per tutti gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II per quanto riguarda l'impiego nei pazienti con insufficienza renale; in particolare il valsartan risulta, da scheda tecnica, controindicato in caso di insufficienza renale grave (Ccr < 10 ml/min) e in caso di pazienti sottoposti a dialisi</p>

6. Valutazione comparata della cinetica

Farmacocinetica	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
Bio-disponibilità	circa 33%	circa 13%	circa 23%	circa 60 - 80%	circa 14 %	circa 42 - 58%	25,6%
Cibo	nessun effetto su AUC / Cmax	riduzione di circa il 25% della Cmax e dell'AUC	riduzione della Cmax di circa il 50% e dell'AUC del 40%	non influenza la biodisponibilità	non influenza la biodisponibilità	riduzione della AUC dal 6% al 20% in base al dosaggio	effetti minimi sulla biodisponibilità
Metabolismo	epatico di 1° passaggio con formazione di un metabolita attivo (14% della quota di farmaco) e altri inattivi, tramite il citocromo P4502C9 e gli isoenzimi 3A4	epatico per una ridotta quota di farmaco, mediante coniugazione a glucuronide	epatico per circa il 20% della quota di farmaco (con probabile coinvolgimento di isoenzimi del citocromo P450)	epatico per una quota di farmaco < 20%, mediante ossidazione con isoenzimi del citocromo P450 (in particolare 2C9)	epatico per una ridotta quota di farmaco con formazione di un metabolita inattivo	epatico mediante coniugazione a glucuronide, metabolita inattivo (circa 11% della quota di farmaco)	olmesartan medoxomil è un pro-farmaco che viene attivato dalle esterasi presenti sulla mucosa intestinale e nella circolazione portale;
Emivita	circa 2 h (6 -9 h per il metabolita attivo)	circa 5 - 9 h	circa 6 h	circa 11- 15 h	circa 9 h	circa 20 h	10-15 ore
Legame proteico	≥ 99%	98%	94 – 97%	96%	> 99%	> 99,5%	99,7%
Eliminazione	per via biliare (60%) e per via urinaria (35%). Ne' losartan ne' il suo metabolita attivo vengono rimossi con emodialisi	principalmente per via biliare (90%); il 7% per via urinaria	principalmente per via biliare (83%) ; il 13% per via urinaria	principalmente per via biliare (80%) ; il 20% per via urinaria	per via biliare (67%) e per via urinaria (33%).	quasi completamente per via biliare (97%).	per via biliare (60%) e per via urinaria (40%).

Valutazioni conclusive

L'obiettivo del gruppo di lavoro è di procedere ad una revisione della documentazione prodotta sull'argomento dal 2004 ad oggi, al fine di provvedere all'aggiornamento della scheda precedentemente redatta e di apportare eventuali modifiche e/o conferme alle decisioni prese.

Il criterio adottato è stato sempre quello di arrivare:

1. alla selezione dei principi attivi che, nell'ambito del gruppo, dispongono delle migliori evidenze in termini di efficacia e sicurezza, per l'impiego nelle indicazioni cliniche prevalenti.
2. definire nel contempo eventuali usi esclusivi per i quali, sempre sulla base delle evidenze, sia da ritenere preferenziale il ricorso ad uno specifico principio attivo.

I principali elementi di novità che sono stati considerati, rispetto alla scheda elaborata nel 2004, riguardano l'immissione in commercio di nuovi principi attivi (olmesartan) e la pubblicazione di nuovi studi e/o revisioni sistematiche, che sono stati inclusi nella valutazione dei principi attivi.

Il processo valutativo seguito dal gruppo di lavoro è riassunto nella flow-chart a fianco e viene riportato dettagliatamente di seguito.

Nell'analisi in dettaglio della documentazione disponibile il gruppo di lavoro ha espresso le seguenti considerazioni:

- poichè in ambito ospedaliero un impiego rilevante di questi farmaci è nel trattamento dello scompenso, la selezione dei principi attivi da destinare agli usi prevalenti è stata obbligatoriamente ricondotta a quelli che presentano sia l'indicazione registrata per ipertensione arteriosa che per lo scompenso cardiaco, ovvero candesartan, losartan e valsartan. Per tale impiego si rileva che losartan ha da tempo l'indicazione terapeutica registrata (sulla base di risultati dell'ELITE-I e dell'ELITE-II), mentre candesartan e valsartan l'hanno ottenuta più recentemente sulla base dei risultati di ampi studi clinici (rispettivamente CHARM e VALHEFT) che li hanno valutati anche in associazione ad ACE-inibitori. Pertanto attualmente anche se tutte e tre i principi attivi sono autorizzati nel trattamento dello scompenso cardiaco, solo **valsartan e candesartan** (rispettivamente al dosaggio target di 160 mg x 2/die e di 32 mg/die) presentano dati favorevoli quando associati agli ACE-inibitori (VALHEFT, CHARM); dati sull'efficacia dell'associazione losartan e ACE-inibitori non sono invece al momento disponibili.
- per l'impiego nel post-infarto precoce solo **valsartan** presenta l'indicazione registrata; evidenze scientifiche da studi clinici di confronto verso captopril sono disponibili per valsartan (studio VALIANT) e per losartan (OPTIMAAL).
- tutti i principi attivi del gruppo presentano studi registrativi a supporto del trattamento dell'ipertensione arteriosa; tuttavia gli studi di maggiori dimensioni, disegnati su end-point clinicamente rilevanti sono disponibili per il losartan (LIFE, con i limiti precedentemente evidenziati in termini di selezione della popolazione), valsartan (VALUE, confrontato verso un calcio-antagonista) e il telmisartan. Il particolare il recente studio ONTARGET, ampio studio clinico condotto su oltre 25.000 pazienti, pur essendo disegnato come studio di non-inferiorità, ha dimostrato la sostanziale sovrapponibilità di telmisartan rispetto ad un ACE-inibitore (ramipril) e alla loro associazione nel ridurre gli eventi cardiovascolari (end-point composito) in pazienti con rischio cardiovascolare elevato, in assenza di scompenso cardiaco, ipertesi (69% dei pazienti) e non.
- Losartan, candesartan e irbesartan sono i principi attivi del gruppo che dispongono di studi clinici per l'impiego nella nefropatia diabetica, anche se ad oggi l'indicazione è prevista solo nella scheda tecnica dell'irbesartan; quest'ultimo ha dimostrato efficacia anche nei pazienti con diabete di tipo II, ipertesi, con microalbuminuria ma con valori di creatinina nella norma.

Il gruppo di lavoro AVEN ritiene importante sottolineare che tutte le considerazioni sopraesposte non possono prescindere comunque da un inquadramento generale del gruppo, in base al quale:

1. i sartani sono da considerarsi **farmaci di seconda scelta rispetto agli ACE-inibitori per tutte le indicazioni cliniche autorizzate e da utilizzarsi qualora questi ultimi non siano tollerati**;
2. in specifiche e limitate situazioni cliniche e solo per alcuni principi attivi, l'associazione sartano - ACE-inibitore ha dimostrato di apportare benefici su end-point rilevanti (mortalità/morbilità), con una riduzione però della tollerabilità al trattamento.

Tenendo conto delle valutazioni emerse dall'analisi della documentazione disponibile e della loro trasferibilità nella pratica clinica, il gruppo concorda sul fatto che la **copertura della maggior**

parte delle situazioni cliniche ospedaliere può essere garantita da candesartan, losartan e valsartan, principi attivi con le migliori prove di efficacia e che presentano aree di sovrapposibilità più o meno estese.

Pertanto si richiede di adottare una strategia di gara che garantisca la fornitura, anche in percentuali differenti, dei tre principi attivi. Ai fini della valutazione delle offerte i dosaggi indicati come equivalenti sono i seguenti:

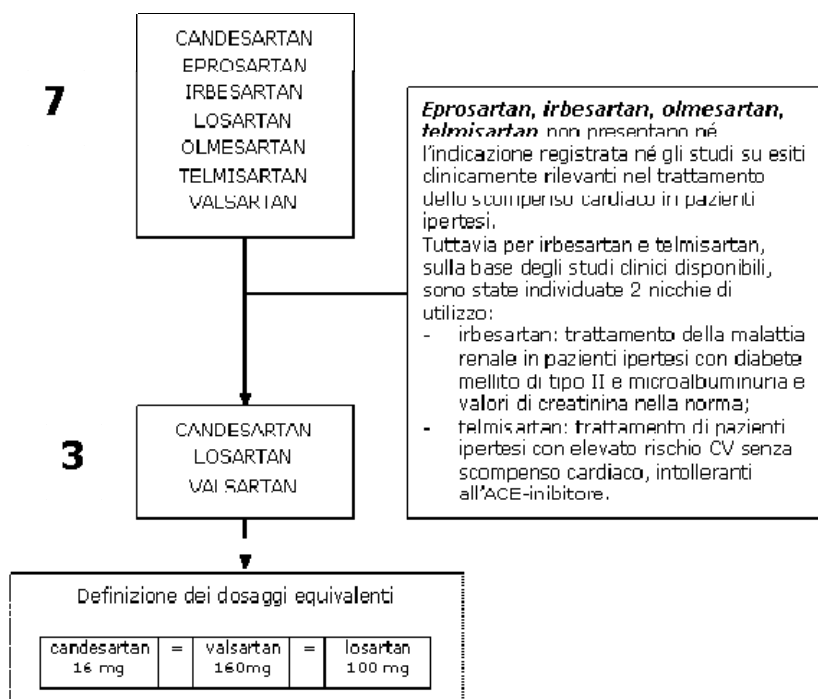
valsartan 160 mg , candesartan 16 mg , losartan 100 mg

Dovrà inoltre essere prevista la fornitura delle formulazioni contenenti candesartan, losartan, valsartan rispettivamente in associazione con il diuretico.

Per quanto riguarda gli altri principi attivi del gruppo:

- **eprosartan e olmesartan** presentano attualmente solo l'indicazione e gli studi registrativi per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e pertanto vengono esclusi dalla selezione per l'impiego prevalente.
- **telmisartan ed irbesartan** non presentano l'indicazione registrata per lo scompenso cardiaco e pertanto sono esclusi dalla selezione per l'impiego prevalente; tuttavia per questi due principi attivi, in considerazione delle evidenze di efficacia prodotte, si può prevedere un utilizzo in casistiche limitate di pazienti (irbesartan: nefropatia diabetica in particolare in pazienti con creatinina nella norma; telmisartan: pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in assenza di scompenso cardiaco, intolleranti all'ACE-inibitore). Si ritiene opportuno prevedere la possibilità di disporre di quote limitate di tali principi attivi per le casistiche sopraesposte.

Percorso adottato dal gruppo di lavoro nella valutazione degli ACE-Inibitori



Bibliografia

1. Dickstein K et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:438-45
2. McKelvie R et al, for the RESOLVD Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD pilot study). *Circulation* 1999;100:1056-64
3. Lang RM et al. Comparative Effects of Losartan and Enalapril on Exercise Capacity and Clinical Status in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:983-91
4. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized Trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2001;345(23):1667-75 (VALHEFT)
5. Pitt B et al, on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial. *Lancet* 2000;355:1582-87
6. Murdoch DR et al. ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE inhibitor therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neurohormonal effects. *Am Heart J* 2001;141(5):800-7
7. Gremmler B et al. Improvement of cardiac output in patients with severe heart failure by use of ACE-inhibitors combine with the AT1-antagonist eprosartan. *Eur Heart Failure* 2000;2(2):183-7
8. Tonkon M et al. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors in heart failure: irbesartan heart failure group. *Int J Clin Pract* 2000;54:11-8
9. Pfeffer MA et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme *Lancet* 2003;362:759-66
10. Pfeffer MA et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *NEJM* 2003;349:1893-906
11. Jong P et al. Angiotensin Receptor Blockers in heart failure: meta-analisi of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:463-70
12. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee,* for the OPTIMAAL Study Group*. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
13. Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ, the Losartan Heart Failure Mortality Meta-analysis Study Group. Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:187-192.
14. Martineau P, Goulet J. New competition in the realm of renin-angiotensin axis inhibition; the angiotensin II receptor antagonists in congestive heart failure. *Annals of Pharmacotherapy* 2001;35:71-84
15. Crozier I et al. Losartan in heart failure; hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995;91:691-7
16. Riegger GAJ et al, for the Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999;100:2224-30
17. Havranek EP et al. Dose-related beneficial long-term hemodynamic and clinical efficacy of irbesartan in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1174-81.
18. Dunselman PHJM. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *International Journal of Cardiology* 2001;77:131-138
19. Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2001;345(12):861-9
20. Lewis EJ et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60
21. Parving HH et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8
22. Mogensen CE et al, for the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and treatment of heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. February 1999; No. 35. URL: <http://www.sign.ac.uk>
24. Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
25. Lindholm LH et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10
26. Conlin PR et al. Angiotensin II Antagonists for Hypertension: Are There Differences in Efficacy? *Am J Hypertens* 2000;13:418-42
27. Riassunto delle caratteristiche delle specialità medicinali, aggiornato al 2008, per i principi attivi considerati nel presente documento
28. The Medical Letter 15 aprile 2001; 8:29-34
29. Guida all'uso dei farmaci anno 2003 n°2
30. Renin Angiotensin System Antagonists. *Drug Facts and Comparisons* Jan 2000.

31. Benz J et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997;37:101-107
32. Chan P et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997;37:253-7
33. Colin PR et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000 36:461
34. Hallberg P et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002;20(10):2089-93
35. Marino MR, Vachharajani NN. Drug interactions with irbesartan. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(8):605-14.
36. Taavitsainen P et al. In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(2):135-40
37. ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
38. Barrios V et al. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil in patients with mild to moderate essential hypertension: the OLMEBEST Study *Clin Drug Investig*. 2007;27(8):545-58.
39. Schrader J et al, for the MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26
40. Matchar DB 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
41. Anderson RE et al. High-risk myocardial infarction in the young: The VALsartan In Acute myocardial infarct (VALIANT) trial. *Am Heart J* 2008;155:706-11
42. White HD et al; VALIANT Investigators. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005;112(22):3391-9
43. The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full-text (update 2005). *European Heart Journal* 2005
44. Julius S et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363(9426):2002-31

ALLEGATO A

Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
1.	Dickstein K <i>J Am Coll Cardiol</i> 1995	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	End-point primario: incidenza delle esacerbazioni di insufficienza cardiaca. Attività fisica, stato clinico e attivazione neuroumorale	Losartan 25 – 50 mg per os una volta al giorno per 8 settimane Vs Enalapril 10 mg BID	166 (età media 64 anni); classe NYHA III, frazione media di eiezione 23%. 69% di origine ischemica	Nessuna differenza tra i gruppi in termini di: distanza percorsa durante il test di cammino per 6 min., dispnea, frazione di eiezione (un leggero ↑ con 50mg/die rispetto al baseline), segni e sintomi di peggioramento dell'insuff. cardiaca cambiamenti di classe NYHA (a dosi equivalenti); 50 mg/die ↑ incidenza di rantoli polmonari	
2.	McKelvie R. <i>Circulation</i> 1999 (RESOLVD)	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	Test di percorrenza a piedi per 6 min.; frazione di eiezione; volume ventricolare; livelli neuroormonali; qualità della vita; classe funzionale NYHA a 17 o 18 e 43 settimane	Candesartan 4 – 8 – 16 mg per os una volta al giorno per 43 settimane Vs Enalapril 10 mg BID Vs Candesartan (4 – 8 mg) + enalapril 10 mg BID	768 (età media 58 anni); classe NYHA II -IV, frazione media di eiezione <40%. Distanza percorsa a piedi in 6 min. <500m	Nessuna differenza tra i gruppi nella distanza di percorrenza in 6 min di cammino, classe funzionale NYHA e qualità della vita. Frazione di eiezione ↑ con candesartan + enalapril (p= NS) rispetto a candesartan o enalapril da soli. Il volume telediastolico e telesistolico ↓ con terapia combinata (p<0,01). La pressione arteriosa ↓ con la terapia combinata (p<0,05). Aldosterone ↓ con la terapia combinata (p<0,05) a 17 sett. ma non a 43 sett. I peptidi natriuretici ↓ con la terapia combinata (p<0,01)	
3.	Lang RM <i>J Am Coll Cardiol</i> 1997	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	1) Test di percorrenza a piedi per 6 min.; 2) test di Naughton modificato; 3) indice di dispnea; 4) frazione di eiezione ventricolo sinistro; 5) segni e sintomi di scompenso cardiaco.	Losartan 25 – 50 mg per os una volta al giorno per 12 settimane Vs Enalapril 10 mg BID	116 (età media 58 anni); classe NYHA II-IV, frazione media di eiezione <45%. 47% di origine ischemica	1) nessuna differenza tra i gruppi; 2) > resistenza all'esercizio con enalapril (p=0,03); 3) nessuna differenza tra i gruppi al baseline, miglioramento con losartan da solo 25mg (p= 0,03); 4) nessuna differenza tra i gruppi, miglioramento con losartan da solo 50 mg a 12 sett. (p= 0,02); 5) nessuna differenza tra i gruppi.	pazienti meno sintomatici rispetto a quelli studiati da Dickstein K

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
4.	Cohn JN e Tognoni G, <i>NEJM</i> 2001 (VALHEFT)	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario:</u> mortalità; mortalità + morbilità (arresto cardiaco con rianimazione, ricovero per scompenso cardiaco, o somministrazione endovenosa di farmaco inotropo o vasodilatatore per 4 h o più senza ricovero) <u>Obiettivo secondario:</u> modifiche rispetto al baseline della frazione di eiezione classe funzionale NYHA, qualità della vita, segni e sintomi di scompenso cardiaco.	Valsartan 160 mg per os due volte al giorno per 27 mesi Vs Placebo (Aggiunto alla terapia antiipertensiva in corso)	5010 pz (età media 62 anni); classe NYHA II-III-IV, frazione media di eiezione ≤40%.	<u>Obiettivo primario:</u> Mortalità = nessuna diff. tra i gruppi mortalità + morbilità = ↓ con valsartan (28,8%) rispetto al placebo (32,1%) (RR = 0.87; IC 0,77–0,97 p=0,009). <u>Obiettivo secondario:</u> 27,5% riduzione rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco con valsartan (p<0,001); Frazione di eiezione = 4% con valsartan e 3,2% con placebo (p=0,001); miglioramento di classe NYHA 23,1% vs 20,7%. Dispnea, affaticamento, rantoli ↓ con valsartan (p<0,01). Questionario "Minnesota living with heart failure" per la qualità della vita, ha dato un punteggio uguale con valsartan rispetto al baseline, ma peggiore nel gruppo con placebo sempre rispetto al baseline (p=0,005)	post-hoc analisi per sottogruppo: maggiore incidenza di mortalità nel gruppo trattato con sartano+ace-inibitore+beta-bloccante. Il dosaggio utilizzato di ACE inibitore risulta inferiore a quello solitamente raccomandato per avere un beneficio clinicamente rilevante (17 mg di enalapril, 19 mg di lisinopril, 80 mg di captopril, 6 mg di ramipril, e 23 mg di quinapril), quindi non si può concludere che i benefici riportati nel gruppo di trattamento con valsartan siano direttamente correlati all'utilizzo di valsartan.
5.	Pitt B. <i>Lancet</i> 2000 (ELITE II)	Multicentrico, randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario:</u> mortalità per tutte le cause; <u>Obiettivo secondario:</u> morte per arresto cardiaco + arresto cardiaco con rianimazione <u>Altri obiettivi:</u> ricovero ospedaliero (tutte le cause); classe funzionale NYHA; qualità della vita; interruzione del trattamento per peggiorato scompenso cardiaco, intolleranza e tosse	Losartan 50 mg per os una volta al giorno per 18 mesi (in media) Vs Captopril 150 mg (Aggiunto alla terapia antiipertensiva in corso)	3152 pz (età media 71 anni); scompensati - classe NYHA II-III-IV, frazione media di eiezione ≤31%. 79% di origine ischemica	<u>Obiettivo primario:</u> Mortalità, mortalità + morbilità, ricovero in ospedale = nessuna diff. tra i gruppi <u>Obiettivo secondario:</u> 27,5% riduzione rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco con losartan (p<0,001); Frazione di eiezione = 4% con losartan e 3,2% con placebo (p=0,001); miglioramento di classe NYHA 23,1% vs 20,7%. Dispnea, affaticamento, rantoli ↓ con losartan (p<0,01). Questionario "Minnesota living with heart failure" per la qualità della vita, ha dato un punteggio uguale con losartan rispetto al baseline, ma peggiore nel gruppo con placebo sempre rispetto al baseline (p=0,005)	Stesso disegno e tipologia di pazienti dello studio precedente (ELITE), che aveva dimostrato una minore incidenza di mortalità nel gruppo trattato con losartan rispetto al captopril. Dopo la pubblicazione dei risultati dell'ELITE II, si potrebbe pensare che la presunta minore incidenza di mortalità dell'ELITE fosse dovuta al caso. L'ELITE II è stato disegnato come uno studio di superiorità, non di equivalenza e non contiene dati sulla efficacia del losartan rispetto al placebo.
6.	Murdoch DR <i>Am Heart J</i> 2001 (ADEPT)	Randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario:</u> misura della frazione di eiezione del ventricolo destro <u>Obiettivo secondario:</u> effetto emodinamici e neuromonali	Eprosartan 400 – 800 mg per os una al giorno per 8 settimane (in media) Vs Placebo	36 classe NYHA II-IV	<u>Obiettivo primario:</u> nessuna differenza tra i gruppi <u>Obiettivo secondario:</u> riduzione significativa della pressione arteriosa	No comment!

(segue)

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
7.	Gremmler B <i>Eur Heart Failure</i> 2000	Randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario:</u> effetto emodinamici e neuro-morali	Eprosartan 600 mg per os una al giorno per 8 settimane (in media) Vs Placebo	20 (età media 71 anni); classe NYHA III 8 giorni	Maggiore capacità cardiaca con eprosartan rispetto al baseline e rispetto al placebo (p<0,05)	No comment!
8.	Tonkon M <i>Int J Clin Pract</i> 2000 [è stato possibile recuperare solo l'abstract]	Multicentrico Randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario:</u> tempo di tolleranza all'attività fisica, frazione di eiezione	Irbesartan 150 mg per os una al giorno per 12 settimane Vs Placebo	109 classe NYHA II e III frazione di eiezione del ventricolo sinistro <40%	Non è stato possibile recuperare il testo integrale dell'articolo, si riporta quanto scritto nell'abstract: "Compared with placebo, irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, produced favourable trends in ETT and LVEF and was well tolerated in patients with mild to moderate heart failure."	
9.	Pfeffer MA <i>Lancet</i> 2003 CHARM-overall	Multicentrico Randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario:</u> mortalità per tutte le cause (follow-up medio: 37 mesi)	Placebo	7601 (età media 66 anni); classe NYHA II-IV, EF < 40% EF media = 39%	Riduzione mortalità: 23% gruppo candesartan; 25% gruppo placebo (IC 0,83-1,00; p=0,055) <u>Obiettivo secondario (obiettivo primario per i tre studi considerati singolarmente):</u> 16% riduzione rischio nel gruppo di candesartan (p<0,0001); Rischio per morte cardiovascolare e primo ricovero per scompenso= 20% candesartan e 24% placebo (p<0,0001);	
Charm-added	<u>Obiettivo primario (combinato):</u> mortalità cardiovascolare + ospedalizzazione per scompenso, (follow-up medio: 41 mesi)		Candesartan 4 – 8 mg fino a 32 mg/die per 24 mesi Vs		2548 (età media 64 anni); classe NYHA II-IV, EF < 40% EF media 28% Pazienti già in terapia con Ace-inibitori	Riduzione mortalità e ospedalizzazione =11% (IC 0,75 – 0,96, p=0,0011)	
Charm-alternative	<u>Obiettivo primario (combinato):</u> mortalità cardiovascolare + ospedalizzazione per scompenso, (follow-up medio: 33,7 mesi)		Placebo		2028 (età media 66 anni); classe NYHA II-IV, EF < 40% - EF media 30% Pazienti che NON assumono Ace-inibitori per intolleranza	Riduzione mortalità e ospedalizzazione =23% (IC 0,7 – 0,9, p=0,0004)	
<u>Charm-preserved</u>	<u>Obiettivo primario (combinato):</u> mortalità cardiovascolare + ospedalizzazione per scompenso, (follow-up medio: 36,6 mesi)		Placebo		3023 (età media 67 anni); classe NYHA II-IV, EF > 40% EF media 54%	Non differenza tra i due gruppi per l'obiettivo combinato (22% vs 24% p=0,078).	

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
10.	Pfeffer MA <i>NEJM 2003</i> VALIANT	Multicentrico Randomizzato, doppio cieco Studio di non inferiorità	<u>Obiettivo primario:</u> mortalità totale, (follow-up mediano: 25 mesi)	Valsartan 40 mg fino a 160 x 2/die (4909 pz) Vs Captopril 25/50 mg x3/die 4909 pz) Vs Valsartan + captopril (4885 pz)	14.808 pz (età media 65 anni); con pregresso IMA nei 10 giorni prima della vista dell'arruolamento, con scompenso cardiaco e EF ≤ 35%; di cui il 55% ipertesi e il 23% diabetici. Esclusi i pazienti intolleranti ad ACE-I o sartani	Il valsartan è non inferiore al captopril e all'associazione rispetto alla mortalità totale. Aumento degli effetti indesiderati nel gruppo trattato con associazione valsartan + captopril (2 – 3% in più di interruzioni del trattamento rispetto ai singoli componenti).	
11.	Jong P, <i>J Am Coll Cardiol 2002</i>	Metanalisi di 17 RCT	<u>Obiettivo primario:</u> mortalità per tutte le cause, ospedalizzazione per scompenso cardiaco	Inibitori dei recettori dell'AT II Vs ACE-I o placebo	12.469 pz con scompenso cardiaco	Gli Inibitori dei recettori dell'AT II non sono superiori agli ACE-I nel ridurre gli endpoint definiti.	
12.	Dickstein K et al <i>Lancet 2002</i> OPTIMAAL	Multicentrico Randomizzato, doppio cieco Studio di non inferiorità	<u>Obiettivo primario:</u> mortalità per tutte le cause.	losartan 50 mg/die (2744 pz) Vs Captopril 50 mg x3/die (2733 pz) Con follow-up di 2,7 anni	5477 pz (età media 67 anni); con IMA e segni/sintomi clinici di scompenso cardiaco e/o ridotta funzionalità ventricolare sx durante la fase acuta dell'IMA, di cui il 36% ipertesi e il 17% diabetici. Esclusi i pz con angina instabile, aritmie, malattia valvolare emodinamicamente significativa o in attesa di bypass.	Losartan non ha dimostrato la non inferiorità rispetto a captopril sulla mortalità totale (endpoint primario). La mortalità cardiovascolare (endpoint secondario) nel gruppo losartan è risultata > 2%. Il losartan è meglio tollerato, con minore interruzione di trattamento	Alcuni autori hanno spiegato tale risultato affermando che il dosaggio di losartan impiegato (50 mg/die) è troppo basso.
15.	Crozier I, <i>Circulation 1995</i>	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	<u>Valutare gli effetti emodinamici e neuroumorali del losartan nei pazienti sintomatici con scompenso</u>	Losartan 2,5 – 10 – 25 – 50 mg per os una volta al giorno per 12 settimane Vs Placebo	134 pz (età media 61 anni); classe NYHA II e III, frazione media di eiezione 24%	2,5 e 10 mg = effetti simili al placebo. 25 – 50 mg = ↓ resistenza vascolare sistemica fino a 10-12 ore, ↑ <u>statist. significativo</u> degli indici cardiaci, ↓ significativa della pressione arteriosa media, ↓ ritmo cardiaco. 50 mg vs placebo = ↓ pressione nei capillari polmonari (p< 0.05)	Non sono riportati nello studio gli effetti di dosaggi > 50 mg per oltre 12 settimane di trattamento nei pazienti più a rischio (Classe NHYA IV). Nell trattamento dell'ipertensione il farmaco ha dimostrato un effetto massimo tra i 50 – 100 mg/die, probabilmente dosaggi più elevati (150 mg) aumentano l'attivazione neuroumorale, senza amplificare la risposta emodinamica. L'effetto del losartan persiste solamente per 12 ore dopo la somministrazione, quindi viene raccomandata una somministrazione ogni 12 ore.

(segue)

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
16.	Riegger GAJ Circulation 1999 (STRETCH)	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	<u>Durata totale dell'attività fisica determinata da esame ergonometrico su bicicletta</u>	Candesartan cilexetil 4 – 8 – 16 mg per os una volta al giorno per 12 settimane Vs Placebo	844 (età media 61 anni); classe NYHA II, fra- zione media di eiezio- ne 39%	16 mg= ↑ durata dell'attività fisica (p=0,046). Tutti i dosaggi studiati rispetto al place- bo hanno migliorato l'indice di dispnea da fatica (p < 0,001). Pas- saggio a classe NYHA inferiore (Non Significati- vo): placebo = 13,9% 4 mg = 19,2% 8 mg = 20,3% 16 mg = 16,9%	
17.	Havranek EP, J Am Coll Cardiol 1999	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	<u>↓ pressione nei capillari polmonari</u>	Irbesartan 12,5 – 37,5 – 75 – 150 mg per os una volta al giorno per 12 settimane Vs Placebo	218 (età media 60 anni); classe NYHA II e III, frazione media di eiezione 25%	↓ pressione nei capillari polmonari (dose correla- ta) 12,5 mg = 2,3 mmHg 37,5 mg = 4,8 mmHg 75 mg = 5,9 mmHg 150 mg = 5,3 mmHg (p=0,013) Velocità cardiaca inalte- rata. ↑ Frazione d'eiezione (dose correlato) 12,5 mg = 1,7 unità 37,5 mg = 0,8 unità 75 mg = 2,2 unità 150 mg = 3,8 unità (p=0,088) 75 mg o 150 mg = ↓ Incidenza di morte o di episodi di insuff. cardiaca che richiedono ricovero (p=0,04)	La diminuzione della pres- sione arteriosa NON è dose correlata 12,5 mg = -4,0 mmHg 37,5 mg = -5,9 mmHg 75 mg = -8,7 mmHg 150 mg = -5,3 mmHg
18.	Dunselman PHJM Int J Cardiol 2001 (REPLACE)	Multicentrico, randomizzato (5 bracci) , doppio cieco	<u>Obiettivo primario: con- frontare l'effetto di 4 diverse dosi di telmisartan rispetto ad enalapril sulla capacità mas- sima all'esercizio fisico</u>	telmisartan 10 – 20 – 40 – 80 mg per os una volta al giorno per 12 settimane Vs enalapril 20 mg	378 (età media 64 anni); classe NYHA II-III, frazione media di eiezione <40%.	Obiettivo primario: nessuna differenza clini- camente rilevante né statisticamente signifi- cativa tra i gruppi di tratta- mento nei parametri valutati. In tutti i gruppi (tranne telmisartan 80 mg) confrontati con ena- lapril si è registrato un lieve aumento della pres- sione arteriosa (p<0,05)	

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
19.	Brenner BM <i>NEJM</i> 2001 (RENAAL)	Multicentrico randomizzato cieco	<u>Obiettivo primario</u> (composito): raddoppio dei livelli serici di creatinina, malattia renale (end-stage) o morte. <u>Obiettivo secondario</u> : morbidità+mortalità cardiovascolare	Losartan 50 – 100 mg per os una volta al giorno per 3,4 anni Vs placebo	1513 normotesi (per terapia antipertensiva di fondo) (età media 60 anni); con diabete di tipo II e nefropatia [livelli serici di creatinina: 115-265 µmol/L; ≥133 µmol/L per uomini >60 Kg]	<u>Obiettivo primario</u> (composito): Losartan ↓ il rischio (non aggiustato p=0,02; aggiustato per pressione arteriosa p=0,03), raddoppia il livello basale serico di creatinina (non aggiustato p=0,006) e malattia renale (non aggiustato p=0,002) rispetto al placebo. Nessuna differenza per incidenza di morte (p=0,88) o di obiettivo secondario cardiovascolare (morbidità+mortalità) p=0,26	
20.	Lewis EJ <i>NEJM</i> 2001 (IDNT)	Multicentrico randomizzato doppio cieco	<u>Obiettivo primario</u> (composito): raddoppio dei livelli serici di creatinina, malattia renale (end-stage) o mortalità per tutte le cause. <u>Obiettivo secondario</u> (composito): mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, scompenso cardiaco che richiede ricovero, deficit neurologico causato da un evento cerebrovascolare o amputazione dell'arto inferiore dalla caviglia.	Irbesartan 300 mg per os una volta al giorno per 2,6 anni Vs Amlodipina 10 mg Vs Placebo	1715 (età media 59 anni); con diabete tipo II, ipertensione, proteinuria (velocità escrezione urinaria di proteine ≥ 900mg/24 h), livelli di creatinina serica tra 88 e 265 µmol/L (donne) e 106 e 265 µmol/L (uomini)	Dopo aggiustamento per pressione arteriosa media, irbesartan ↓ il rischio di endpoint composito più di amlodipina (p=0,005) o placebo (p=0,003). Nessuna differenza tra amlodipina e placebo (p=0,47). Nessuna differenza tra i tre gruppi per l'obiettivo secondario.	
21.	Parving HH <i>NEJM</i> 2001	Multicentrico randomizzato doppio cieco	<u>Obiettivo primario</u> : sviluppo di nefropatia definita come velocità di escrezione urinaria di albumina > 200µg/min, che è almeno di 30% più alta del valore baseline.	Irbesartan 150 - 300 mg per os una volta al giorno per 2 anni Vs Placebo	590 (età range: 30-70) ipertensione (> 135-85); diabete, microalbuminuria (escrezione albumina 20-200µg/min e creatinina serica ≥133 µmol/L – uomini, ≥97 µmol/L – donne)	Placebo ↑ incidenza di progressione della nefropatia rispetto a irbesartan 300 mg (p<0,001), ma non 150 mg (p=0,08). Dopo aggiustamento per microalbuminuria e pressione arteriosa durante lo studio, il placebo è stato associato con una ↑ incidenza di progressione della nefropatia rispetto a irbesartan 300 mg (p<0,001) e irbesartan 150mg (p=0,05)	

(segue)

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N	REFERENZA	DESCRIZIONE	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
22.	Mogensen CE <i>BMJ</i> 2000	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario:</u> pressione arteriosa e rapporto albumina urinaria/creatinina rispetto al baseline	Candesartan 16 mg per os una volta al giorno per 12 - 24 settimane Vs Lisinopril 20 mg Combinazione + idroclorotiazide 12,5mg	199 (età media 59,7 anni) con diabete, rapporto albumina urinaria/creatinina= 2,5-25 mg/mmol e pressione diastolica = 90-110 mm Hg dopo 2 e 4 settimane di placebo	<u>Obiettivo primario:</u> 12 settimane: nessuna differenza 24 settimane: monoterapia ugualmente efficaci, la combinazione candesartan+lisinopril più efficace (diastolica, sistolica e rapporto albumina urinaria/creatinina p<001)	Il blocco sinergico del sistema renina-angiotensina è più efficace nel ↓ pressione arteriosa e, ad un certo livello, la albuminuria
24.	Dahlof B <i>Lancet</i> 2002 (LIFE)	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario (composto):</u> Mortalità cardiovascolare, Infarto, Ictus, mortalità totale <u>Obiettivo secondario:</u> nuovi casi di diabete	Losartan 50 mg (fino a 100) per os una volta al giorno per 4,8 anni Vs Atenololo 50 (fino a 100) mg + o - idroclorotiazide 12,5 - 20 mg	9193 (età media 67 anni); con ipertensione (160-200 / 95-115 mm Hg) e Ipertrofia ventricolare sinistra (ECG)	L'end-point composto, ictus fatale o non-fatale, nuovi casi di diabete ↓ nel gruppo con losartan rispetto al gruppo con atenololo. Nessuna differenza tra i gruppi per mortalità cardiovascolare o Infarto miocardico. Pressione arteriosa, titolazione delle dosi, e ricorso all'uso di altri antipertensivi = nessuna differenza	
25.	Lindholm LH <i>Lancet</i> 2002 (LIFE)	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	<u>Obiettivo primario (composto):</u> Mortalità cardiovascolare, Infarto, Ictus <u>Obiettivo secondario:</u> scompenso cardiaco	Losartan 50 mg (fino a 100) per os una volta al giorno per 4,8 anni Vs Atenololo 50 (fino a 100) mg + o - idroclorotiazide 12,5 - 20 mg	1195 (età media 67 anni) affetti da diabete mellito con ipertensione (160-200 / 95-115 mm Hg) e Ipertrofia ventricolare sinistra (ECG)	L'end-point composto, mortalità cardiovascolare, mortalità per tutte le cause e scompenso cardiaco ↓ nel gruppo con losartan rispetto al gruppo con atenololo. Pressione arteriosa, titolazione delle dosi, e ricorso all'uso di altri antipertensivi = nessuna differenza	

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
26.	Conlin PR <i>Am J Hypertension</i> 2000	Metanalisi di 43 RCT di durata minima 4-6 settimane, doppio cieco controllati in cui si confrontano i sartani (da soli e in associazione al diuretico) vs placebo, o un altro inibitore dell'Angiotensina II o vs altri antipertensivi.	Endpoint primario: riduzione media della pressione arteriosa. Sono esclusi gli RCT che utilizzano come unico dato il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa	<u>Monoterapia (dose iniziale)</u> Losartan 50 mg Valsartan 80 mg Irbesartan 150 mg Candesartan 8 mg <u>Monoterapia (dose ottimale di mantenimento)</u> Losartan 100 mg Valsartan 160 mg Irbesartan 300 mg Candesartan 16 mg <u>Combinazione</u> Losartan 50 mg + idroclorotiazide 12,5 mg Valsartan 80 mg + idroclorotiazide 12, 5mg Irbesartan 150 mg + idroclorotiazide 12, 5mg candesartan 8 mg + idroclorotiazide 12, 5mg	11.281 pazienti con ipertensione da media a moderata (diastolica da 95 a 115 mm Hg) senza patologie concomitanti.	Il num. di pazienti inclusi nella analisi è maggiore per losartan rispetto agli altri tre sartani studiati. ↓ della pressione arteriosa diastolica: <u>Monoterapia (dose iniziale, non corretta con placebo):</u> 8,2-8,9 mm Hg <u>Monoterapia (dose ottimale di mantenimento):</u> 9,5-10,4 mm Hg <u>Combinazione:</u> 9,9-13,6 mm Hg La ↓ della pressione sistolica ha lo stesso andamento.	Questa analisi suggerisce che i sartani abbassano la pressione arteriosa in modo comparabile quando somministrati alle dosi definite equivalenti per il trattamento dell'ipertensione. A queste dosi raccomandate, la riduzione della pressione arteriosa sembra relativamente uguale per tutti i farmaci considerati. L'efficacia aumenta in modo statisticamente significativo aggiungendo idroclorotiazide a bassa dose (12,5 mg), piuttosto che aumentando la dose di sartano. <u>Limitazioni</u> della revisione: non viene dettagliata la strategia di ricerca, rischio di <i>publication bias</i> , non sono riportati alcuni dettagli degli RCT (caratteristiche della popolazione, setting assistenziale, durata del follow-up, e numero di drop outs).
37.	ONTARGET Investigator <i>s. N Engl J Med</i> 2008	Multicentrico, randomizzato e controllato	Verificare la non inferiorità di telmisartan (80 mg/die) vs ramipril (10 mg/die) (margine di non inferiorità: RR: 1,13) superiorità di telmisartan + ramipril (80+10 mg/die) vs ramipril (10 mg/die) nella prevenzione di eventi vascolari (esito composito: morte da ogni causa, IM, ictus o ospedalizzazione per SC) in pazienti ad elevato rischio con malattia cardiovascolare o diabete ma <u>senza scompenso</u>	telmisartan (T, 80 mg/die) vs ramipril (R, 10 mg/die) vs telmisartan (T+R, 80 mg/die) + ramipril (10 mg/die)	25620 pazienti (di cui: 8576 trattati con R, 8542 con T e 8502 con T+R): età media: 66 anni, 27% donne, 85% con malattia CV, 69% con ipertensione (media: 141/82), senza scompenso	confronto T vs R: non inferiorità dimostrata (RR per esito primario: 1,01 [0,94-1,09]) confronto T+R vs R: superiorità non dimostrata (RR per esito primario: 0,99 [0,92-1,07])	
39.	MOSES Investigator <i>s. Stroke</i> 2005	Multicentrico, randomizzato e controllato	Dimostrare la superiorità di eprosartan verso nitrendipina nel ridurre la morbilità e la mortalità cardio e cerebrovascolare (esito combinato) in pazienti ipertesi con precedente TIA/ictus.	Eprosartan 600 mg/die VS Nitrendipina 10 mg/die	1352 pazienti ipertesi (150/87) di cui 681 trattati con eprosartan e 671 con nitrendipina; età media: 68 anni, ictus: circa 61%, TIA: 27%	- eventi cerebro e cardiovascolari e morte non da cause cardiovascolari (Esito primario combinato): eprosartan statisticamente più efficace di nitrendipina (13.7 VS 16.7 eventi * 100pts/anno) - eventi cardiovascolari fatali e non (esito secondario): nessuna differenza stat signif - eventi cerebrovascolari fatali e non: 102 con eprosartan VS 134 con nitrendipina, diff stat signif	

(segue)

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
40	Matchar, Ann Inter Med 2008	Revisione sistematica e metanalisi Ricerca effettuata mediante Medline (1966 - giugno 2006), Cochrane Central Register of Controlled Trial (Issue 2, 2006) per la ricerca di studi in lingua inglese. Inoltre è stato fatto un update nel 2007 per cercare studi testa a testa	Confrontare l'efficacia e la sicurezza degli ACE-inibitori e dei sartani nel controllo dell'ipertensione in pz adulti.	studi di confronto diretto ACE-inibitori vs sartani (+ eventuali altri farmaci). ACE-inibitori studiati: Enalapril (24 studi) Lisinopril (8 studi) Perindopril (4 studi) Ramipril e Fosinopril (3 studi) Captopril e Quinapril (2 studi) Trandolapril (1 studio) Non specificato (14 studi) Sartani studiati: Losartan (19 studi) Candesartan (10 studi) Telmisartan (9 studi) Irbarsartan (8 studi) Valsartan (4 studi) Eprosartan (2 studi) Non specificato (9 studi)	61 studi in pz adulti ipertesi, della durata di almeno 12 settimane e con almeno 20 pz. Gli studi inclusi sono RCT (47), CT (1), studi di coorte retrospettivi (9), studi di coorte prospettici (2), studi di coorte cross-sectional (1), studi caso-controllo (1).	ACE-inibitori e sartani hanno effetti simili a lungo termine sulla pressione arteriosa (50 studi, forza dell'evidenza alta). ACE-inibitori hanno una maggior incidenza di tosse rispetto ai sartani.	
44	VALUE Lancet 2004	RCT multicentrico doppio cieco	Valutare se valsartan sia più efficace di amlodipina nel ridurre la frequenza di infarto, scompenso cardiaco e mortalità cardiaca (a parità di controllo pressorio) in pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare. Endpoint primario combinato: mortalità cardiaca + IMA non fatale + scompenso non fatale + rivascolarizzazioni Endpoint secondari: - mortalità totale - IMA (fatale e non) - scompenso (fatale e non) - ictus (fatale e non) - angina grave Eventi avversi	Valsartan 80 – 160 mg/die (7649 pz) + idroclorotiazide 12,5 – 25 mg/die vs Amlodipina 5 – 10 mg/die (7596 pz) + idroclorotiazide 12,5 – 25 mg/die Durata: 4,2 anni Per entrambi i bracci è previsto l'impiego di altri antipertensivi	15245 pz ipertesi con almeno 2 fattori di rischio (età > 50 anni – abitudine al fumo – diabete – sesso maschile – proteinuria – colesterolo tot > 240 mg/dl – creatinemia > 1,7 mg/dl) e/o evento pregresso (malattia coronarica, ictus o TIA, ECG con ipertrofia ventricolare sx, vasculopatia periferica).	Endpoint primario combinato: valsartan non è più efficace di amlodipina nel ridurre l'endpoint primario (rispettivamente 10,6% vs 10,4%). Endpoint secondari: non sono state osservate differenze statisticamente significative nella riduzione di mortalità totale, ictus e scompenso tra i 2 gruppi; la frequenza di infarti è maggiore nel gruppo valsartan rispetto al gruppo trattato con amlodipina (4,8% vs 4,1%; ARR 0,7%). Nel gruppo trattato con valsartan si osserva una minore insorgenza di diabete (13,1% vs 16,4%, ARR – 3,3%).	Solo il 27% dei pz nel gruppo valsartan e il 35% nel gruppo amlodipina sono stati trattati in monoterapia. I pz con complicanze CV potevano assumere un altro trattamento per la patologia associata (beta-bloccanti, ACE-inibitori...) Nei pz trattati con amlodipina si è osservato un miglior controllo pressorio (differenza media di 2,2 mmHg nella PA sistolica e di 1,6 mmHg nella PA diastolica).