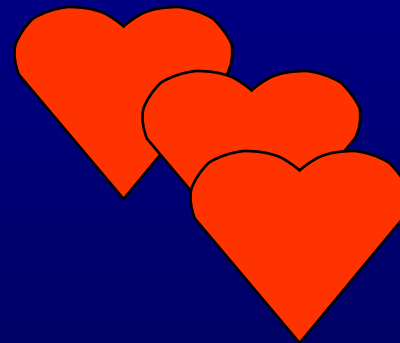




ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ONTARGET

«Υπάρχουν ακόμα περιθώρια στην μείωση του Καρδιαγγειακού κινδύνου»



Μ.Β.Παπαβασιλείου
Καρδιολογος
Α. Διευθυντρια Σισμανογλείου ΓΝΑ
Υπευθυνη Καρδιολογικού- Αντιυπερτασικού
και του Λιπιδαιμικού ιατρείου
Clinical hypertension specialist ESH

ΣΚΕΠΤΙΚΟ μελέτης

- ▶ **Αναστολείς ΜΕΑ (πχ. Η ραμιπρίλη στην μελέτη HOPE) μειώνουν τον CV θάνατο, ΕΜ, ΑΕΕ και τις νοσηλείες για ΣΚΑ σε ασθενείς με CVD ή DM με απουσία δυσλειτουργίας αριστεράς κοιλίας ή καρδιακής ανεπάρκειας**
- ▶ **Αναστολείς ΜΕΑ δεν είναι ανεκτοί στο 15 % - 25 % των ασθενών**
- ▶ **Θα είναι ένας AT1-α (η telmisartan) εξ' ίσου αποτελεσματικός και καλλίτερα ανεκτός ?**
- ▶ **Υπερέχει ο συνδυασμός ΑΜΕΑ και AT1-α ?**



Το Κλινικό Πρόγραμμα ONTARGET:

- ▶ **Να συγκρίνει τις δράσεις της *τελμισαρτάνης 80mg* και της *ραμιπρίλης 10mg* στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου**
- ▶ **Να καθορίσει εάν υπάρχει επιπρόσθετο όφελος συνδυάζοντας την *τελμισαρτάνη 80mg* με την *ραμιπρίλη 10mg***
- ▶ **Σε ασθενείς με δυσανεξία στους α-MEA, στην παράλληλη μελέτη TRANSCEND να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της *τελμισαρτάνης έναντι του placebo* επιπρόσθετα στην θεραπεία που ελάμβαναν οι ασθενείς για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας**

ACE = angiotensin-converting enzyme; CV = cardiovascular; RAS = renin angiotensin system; TRANSCEND = Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease
Teo K, et al. Am Heart J 2004;148:52–61; The ONTARGET Investigators. N Engl J Med 2008;358:1547–1559

Τι καθιστά την ONTARGET μια μελέτη-ορόσημο;

▶ Η ONTARGET παρέχει εκτεταμένα συγκριτικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα **τριών θεραπευτικών στρατηγικών** :

▶ **Αποκλεισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (τελμισαρτάνη)**

▶ **Αναστολή του ΜΕΑ (ραμιπρίλη)**

▶ **Συνδυαστική θεραπεία με διπλό αποκλεισμό του RAS (τελμισαρτάνη + ραμιπρίλη)**

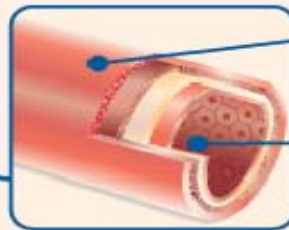
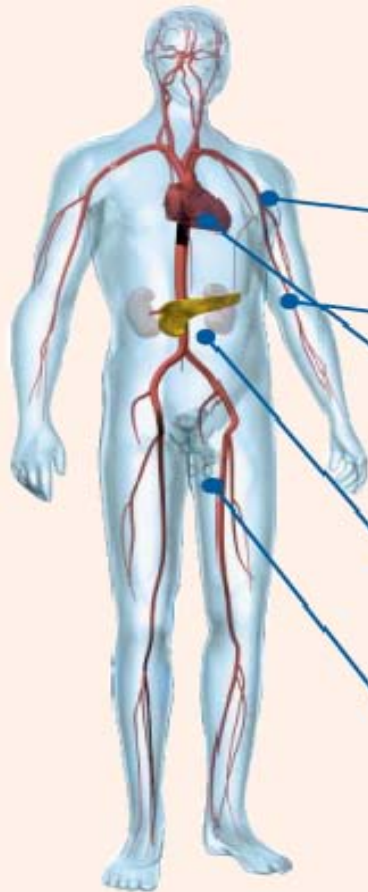


Το Κλινικό Πρόγραμμα ONTARGET (31546 ασθενείς)

ONTARGET 25620 ασθενείς

TRANSCEND 5926 ασθενείς

υπομελέτες



Αρτηριακή δυσκαμψία
n=284

Αιματολογικοί δείκτες
n=12,000



MRI καρδιάς n=350



24ωρη μέτρηση της
αρτηριακής πίεσης
(ABPM) n=1,000



Δοκιμασία ανοχής
στην γλυκόζη από
το στόμα (OGTT)
n=4.000



Οικονομικά Υγείας
n=7,000



Στυτική δυσλειτουργία n=1,500

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-2446; Kario et al. Circulation 2003;107:1401-1406; Yusuf S. et al. Am J Cardiol 2002;98 (suppl):18A-26A; Unger T. et al. Am J Cardiol 2003;91 (suppl):28G-34G; Zimmerman M & Unger T. Expert Opin Pharmacother 2004;5:1201-1208

ONTARGET : Πληθυσμός Κριτήρια συμμετοχής



- ▶ 31.000 Ασθενείς (ηλικίας ≥ 55 ετών) με ρυθμισμένη υπέρταση (70%)
- ▶ ή νορμοτασικοί σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, με ιστορικό

Στεφανιαίας νόσου, σταθερής ή προηγούμενα ασταθούς στηθάγχης, CABG

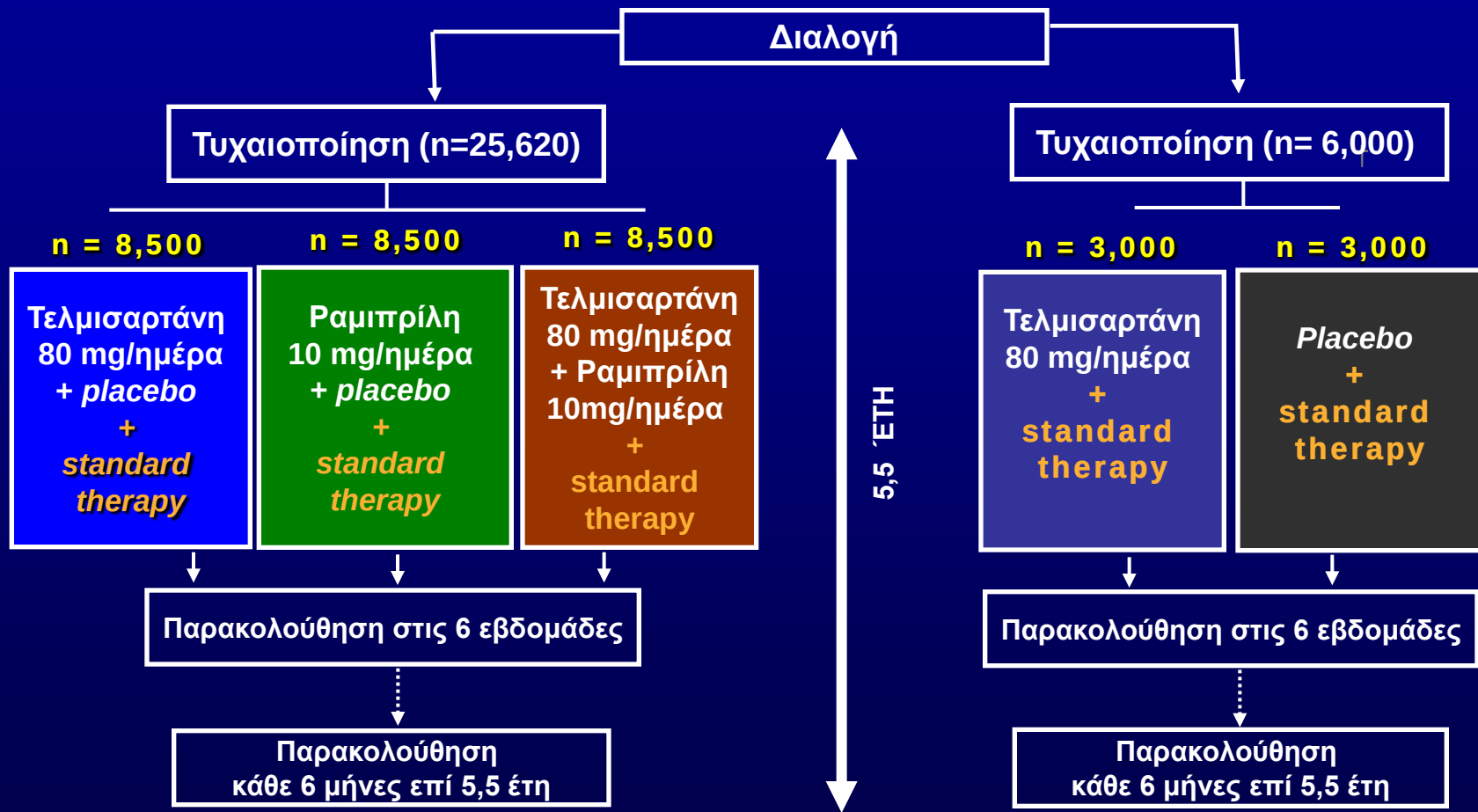
- ▶ Περιφερικής αγγειοπάθειας
- ▶ Εγκεφαλικού επεισοδίου ή πρόσφατου παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου > 7 ημέρες και < 1 έτος
- ▶ Σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 ή 2 με βλάβη οργάνου-στόχου
(αμφιβληστροειδοπάθεια, ΥΑΚ, μικροαλβουμινουρία)

▶ **Δυσανεξία στους α-MEA (TRANSCEND)**

Το Κλινικό Πρόγραμμα **ONTARGET**

Σχεδιασμός
ONTARGET

TRANSCEND





Το Κλινικό Πρόγραμμα ONTARGET

▶ Πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο:

- ▶ Θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια
- ▶ Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- ▶ Εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
- ▶ Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο

▶ ΚΑΙ Δευτερεύον κύριο τελικό σύνθετο σημείο πλην ΣΚΔ

Υπήρχε σαν πρωτογενές τελικό σημείο στην HOPE

▶ Δευτερεύοντα τελικά σημεία:

- ▶ Νέα διάγνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
- ▶ Επέμβαση καρδιαγγειακής επαναγγείωσης
- ▶ Νέα διάγνωση διαβήτη
- ▶ Έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας/ άνοια
- ▶ Νέα έναρξη κολπικής μαρμαρυγής
- ▶ Νεφροπάθεια

▶ Άλλα τελικά σημεία:

- ▶ Θάνατος από μη καρδιαγγειακά αίτια, συνολική θνησιμότητα
- ▶ Ασταθής, νέα και επιδεινούμενη στηθάγχη
- ▶ Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
- ▶ Μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη (θεραπεία με λέιζερ για διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια)
- ▶ Μη θανατηφόρος κακοήθεια



ONTARGET Χαρακτηριστικά ασθενών

	<u>Ραμιπρίλη</u>	<u>Τελμισαρτάν</u>	<u>Συνδυασμός</u>
N	8576	8542	8502
Ηλικία	66.4	66.4	66.5
% Γυναικών	27.2	26.3	26.5
% Στ. Νόσος	74.4	74.5	74.7
Περιφ αρτηριοπ	13.2	13.6	13.8
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	48.3 %	49.3 %	49.3
Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας	12.7 %	13.1 %	12.7
% Εγκεφαλικό	21.0	20.6	20.9
% Διαβήτη	36.7	38.0	37.9
Υπέρταση	69.0 %	68.6 %	68.5
Μικροαλβουμινουρία	13.1	13.2	13.3
Το ποσοστό είναι από 21.074 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ανάλυση ούρων			
A.Π.	141.8/82.1	141.7/82.1	141.9/82.1



Χαρακτηριστικά στην έναρξη

	ONTARGET	HOPE
	(n=25,620)	(n=9,541)
Δημογραφικά Χαρακτηριστικά		
Ηλικία (έτη)	66.4	65.9
Άνδρες (%)	73.3	73.3
Κλινική Εξέταση		
ΑΠ κατά την τυχαιοποίηση (mm Hg)	141.8 / 82.1	139/79
Δείκτης μάζας σώματος	28.2	27.7
Αναλογία μέσης - ισχίου	0.9	0.9
Ιατρικό Ιστορικό		
Υπέρταση	68.3	46.5
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	48.7	52.8
Σταθερή στηθάγχη	34.8	55.8
Εγκεφαλικό / ΤΙΑ	20.7	10.9
Διαβήτης	37.3	38.3
Νυν καπνιστής	12.5	14.2

Χρήση φαρμάκων (% των ασθενών)

	ONTARGET	HOPE
	(n=25,620)	(n=9,541)
Αναστολείς ΜΕΑ →	57.5	11.6
ΑΥΑII	8.6	-
Β-αποκλειστές →	56.9	39.5
Διουρητικά	27.9	15.1
Νιτρώδη	29.2	31.1
Αποκλειστές Διαύλων Ασβεστίου		
Διλτιαζέμη / Βεραπαμίλη	9.7	27.1
Άλλος	23.8	20.5
Αντιαιμοπεταλιακά		
ASA	75.6	73.6
Τικλοπιδίνη	2.5	-
Κλοπιδογρέλη →	8.5	-
Αντιπηκτικά από του στόματος	7.6	3.8
Στατίνες →	60.7	28.9
Ινσουλίνη	10.4	11.7
Υπογλυκαιμικά από του στόματος	25.0	21.8

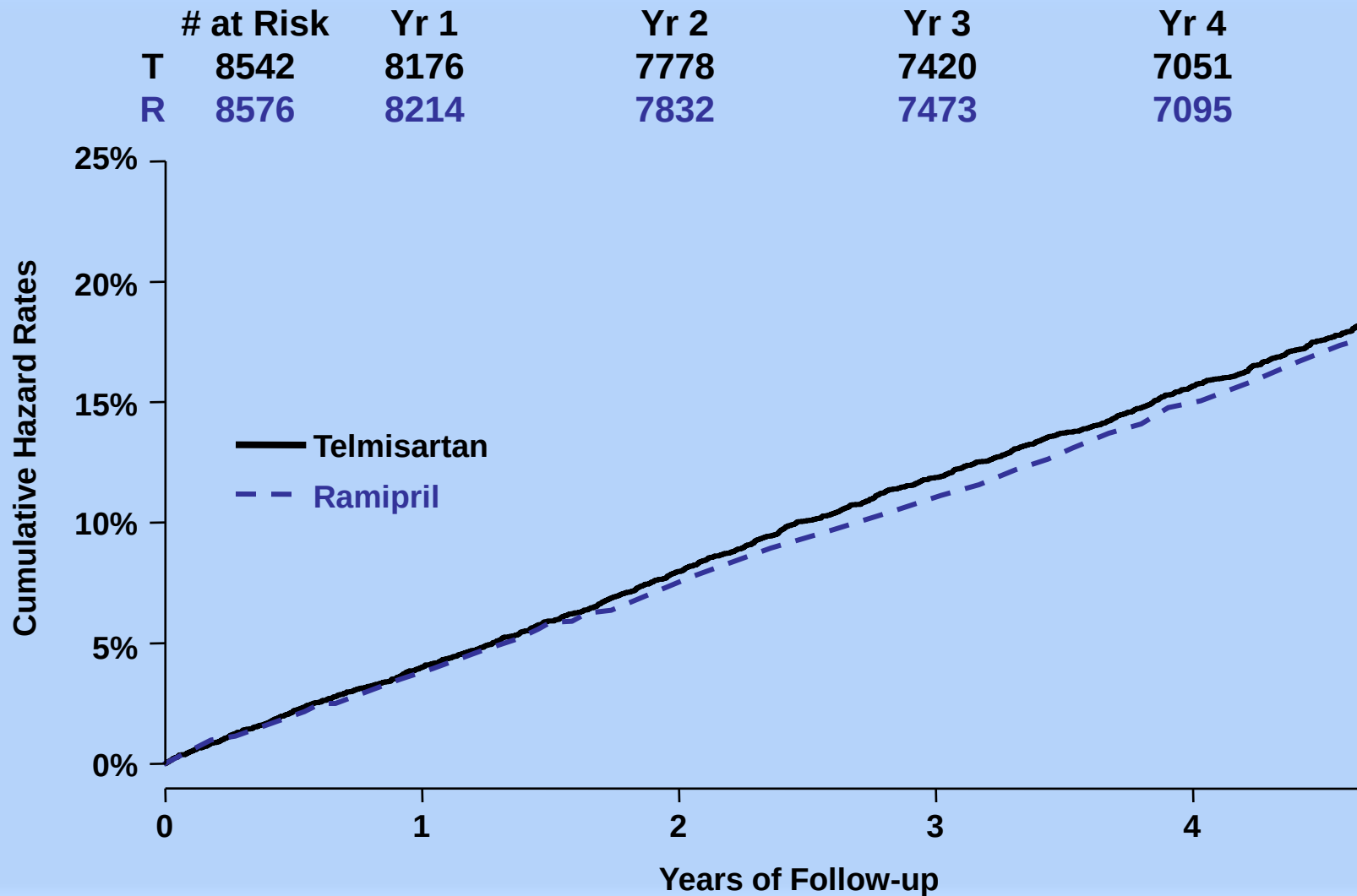
► Τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με αυτά της HOPE

► Οι θεραπείες που είναι γνωστό ότι μειώνουν την νοσηρότητα και θνησιμότητα (β-αποκλειστές, υπολιπιδαιμικά) και η θεραπεία με Α-ΜΕΑ (~60%) ήταν υψηλότερες στην ONTARGET



Time to Primary Outcome

Σύνθετο Καρδιαγγειακό Τελικό Σημείο = Καρδιαγγειακός θάνατος + μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου + νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια + μη θανατηφόρο εγκεφαλικό

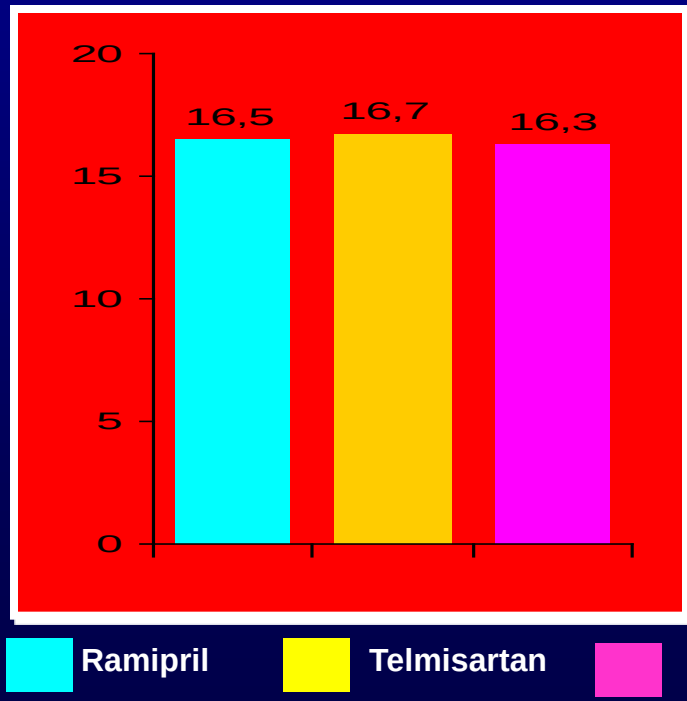




ONTARGET

Trial Design: ONTARGET was a randomized, double-blind trial (n=25,620) comparing single drug therapy against combination drug therapy. Patients were > 55 years (mean 66.4 years) with no evidence of heart failure but with a history of heart disease, diabetes, HTN, PAD and stroke or TIA. After randomizing into 3 groups participants were given ramipril 10 mg daily, telmesartan 80 mg daily or a combination of the two. Ramipril is an ACE inhibitor and telmisartan is an ARB. Primary endpoints were CV death, MI, Stroke or hospitalization for HF. Mean follow up was 56 months.

% CV Death, MI, HF or Stroke



Results

- Ramipril and Telmisartan were equally effective at reducing primary outcomes – RR = 1.01 [95% CI, 1.01 (0.94 – 1.09)]
- Ramipril v combination therapy were equally effective at reducing primary outcomes – RR =0.99 [95% CI, (0.92 – 1.07)]

Conclusions

- In patients without HF but with pre-existing CVD co-morbidities the use of an ACEi in combination with an ARB does not reduce the primary outcomes compared to single drug therapy.



ONTARGET: Πρωτεύον Σύνθετο Τελικό σημείο (Τελμισαρτάνη έναντι Ραμιπρίλης)

	Ραμιπρίλη	Τελμισαρτάνη	Τελμισαρτάνη vs Ραμιπρίλης	
* (μη κατωτερότητα)	N (%)	N (%)	RR (95% CI)	P*
N (ασθενών)	8.576	8.542		

Κύριο σύνθετο τελικό σημείο ONTARGET

ΚΑ θάνατος, OEM, ΑΕΕ, νοσηλεία για ΣΚΑ	1.412 (16.5%)	1.423 (16.7%)	1.01 (0.94-1.09)	0.0033
Προσαρμογή για ΣΑΠ			1.02 (0.94-1.09)	0.0049

Κύριο δευτερεύον τελικό σημείο ONTARGET ➡ Τελικό σημείο HOPE

ΚΑ Θάνατος, OEM & ΑΕΕ	1.210 (14.1%)	1.188 (13.9%)	0.98 (0.91-1.07)	0.0008
Προσαρμογή για τις μικρές διαφορές της ΣΑΠ			0.99 (0.91-1.07)	0.0010



Η Τελμισαρτάνη 80mg είναι εξίσου προστατευτική με την

ραμιπρίλη 10mg όσον αφορά στην

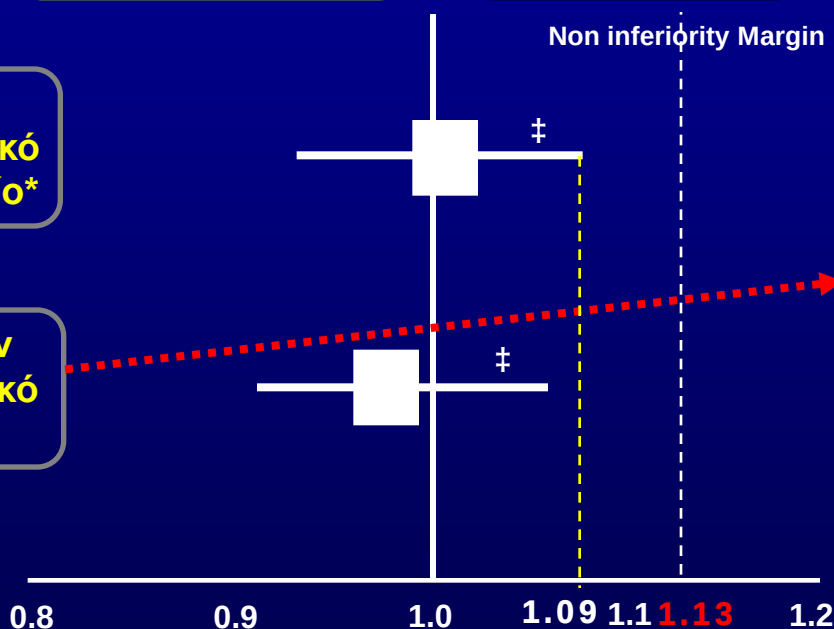
Καρδιοπροστασία

**Τελμισαρτάνη
80mg**

**Ραμιπρίλη
10mg**

**Σύνθετο
καρδιαγγειακό
τελικό σημείο***

**Δευτερεύον
Σύνθετο τελικό
σημείο†**



* Σύνθετο Καρδιαγγειακό Τελικό Σημείο = Καρδιαγγειακός θάνατος + μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου + νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια + μη θανατηφόρο εγκεφαλικό

† Πρωτεύον τελικό σημείο μελέτης HOPE (Καρδιαγγειακός θάνατος + έμφραγμα μυοκαρδίου + εγκεφαλικό)

Υπέρ τελμισαρτάνης

Υπέρ ραμιπρίλης



Pre-specified Subgroups ONTARGET

Subgroup	No. of Patients	Incidence of Primary Outcome in Ramipril Group (%)	Relative Risk (95% CI)	P Value for Interaction
Primary composite	17,118	16.5		0.79
Cardiovascular disease				
Yes	15,627	16.8		
No	1,486	13.1		0.10
Systolic blood pressure				
≤134 mm Hg	5,704	16.2		
>134 to ≤150 mm Hg	6,042	14.9		
>150 mm Hg	5,352	18.4		0.97
Diabetes				
Yes	6,391	20.7		
No	10,722	14.0		0.21
HOPE risk score				
≤3.677 (low)	5,751	10.1		
>3.677 to ≤4.090 (medium)	5,620	15.0		
>4.090 (high)	5,747	24.4		0.65
Age				
<65 yr	7,319	13.0		
≥65 to <75 yr	7,310	17.3		
≥75 yr	2,489	24.2		0.68
Sex				
Male	12,537	16.7		
Female	4,581	15.8		

0.7 1.0 1.3

Telmisartan Better

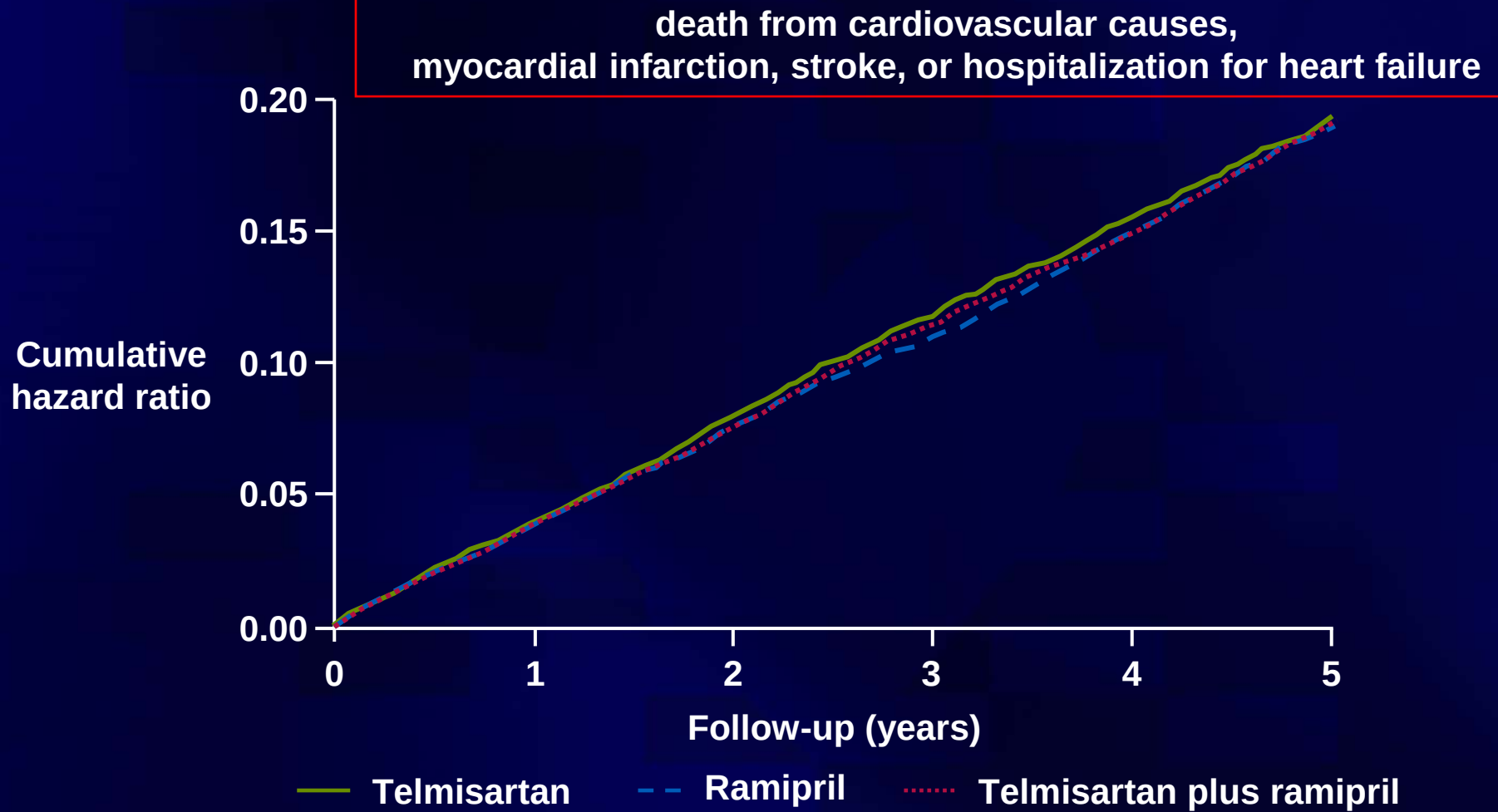
Ramipril Better



Kaplan-Meier Curves for the Primary Outcome in the Three Study Groups

VBWG

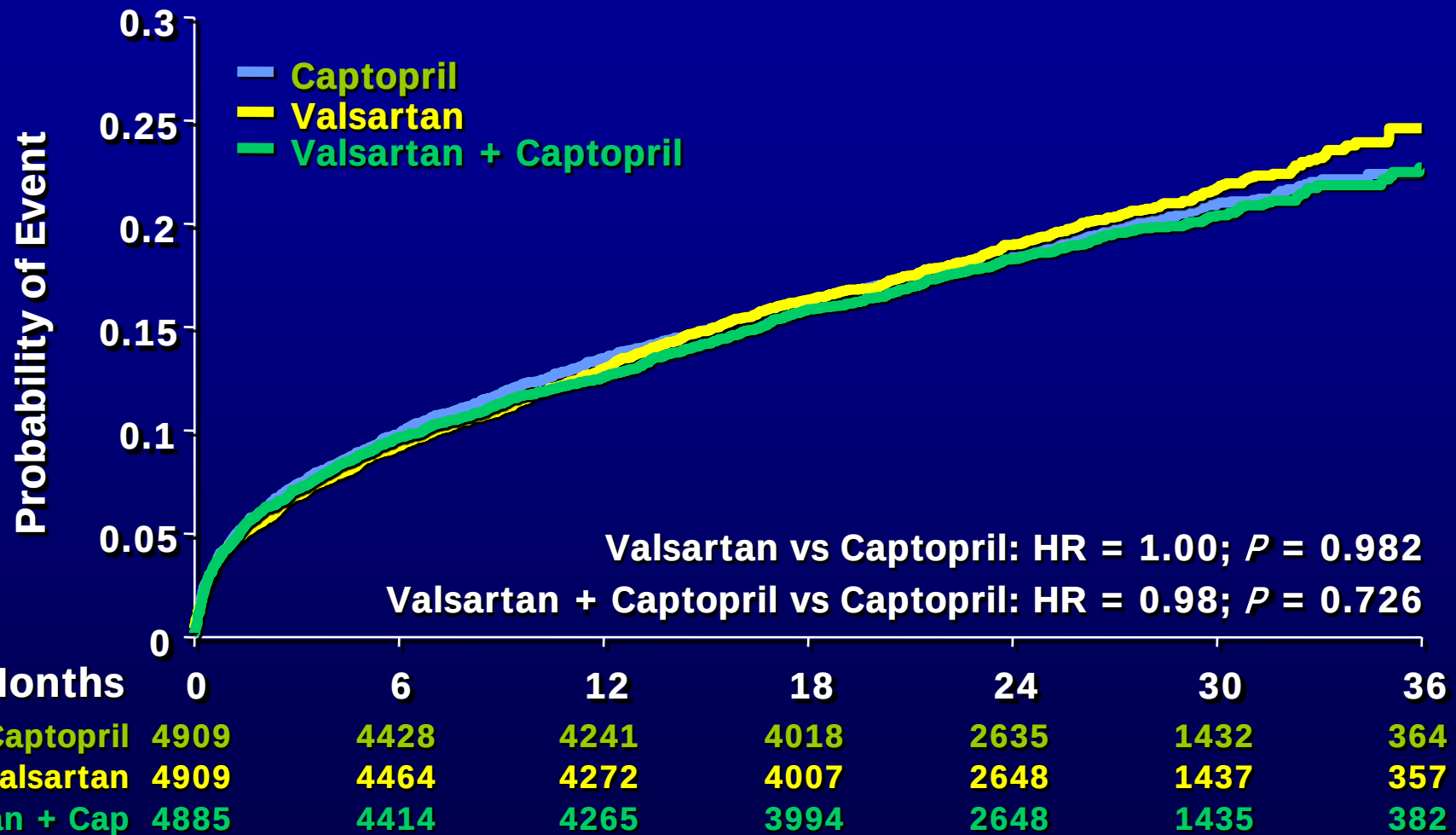
ONTARGET: Time to primary outcome



ONTARGET Investigators. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.

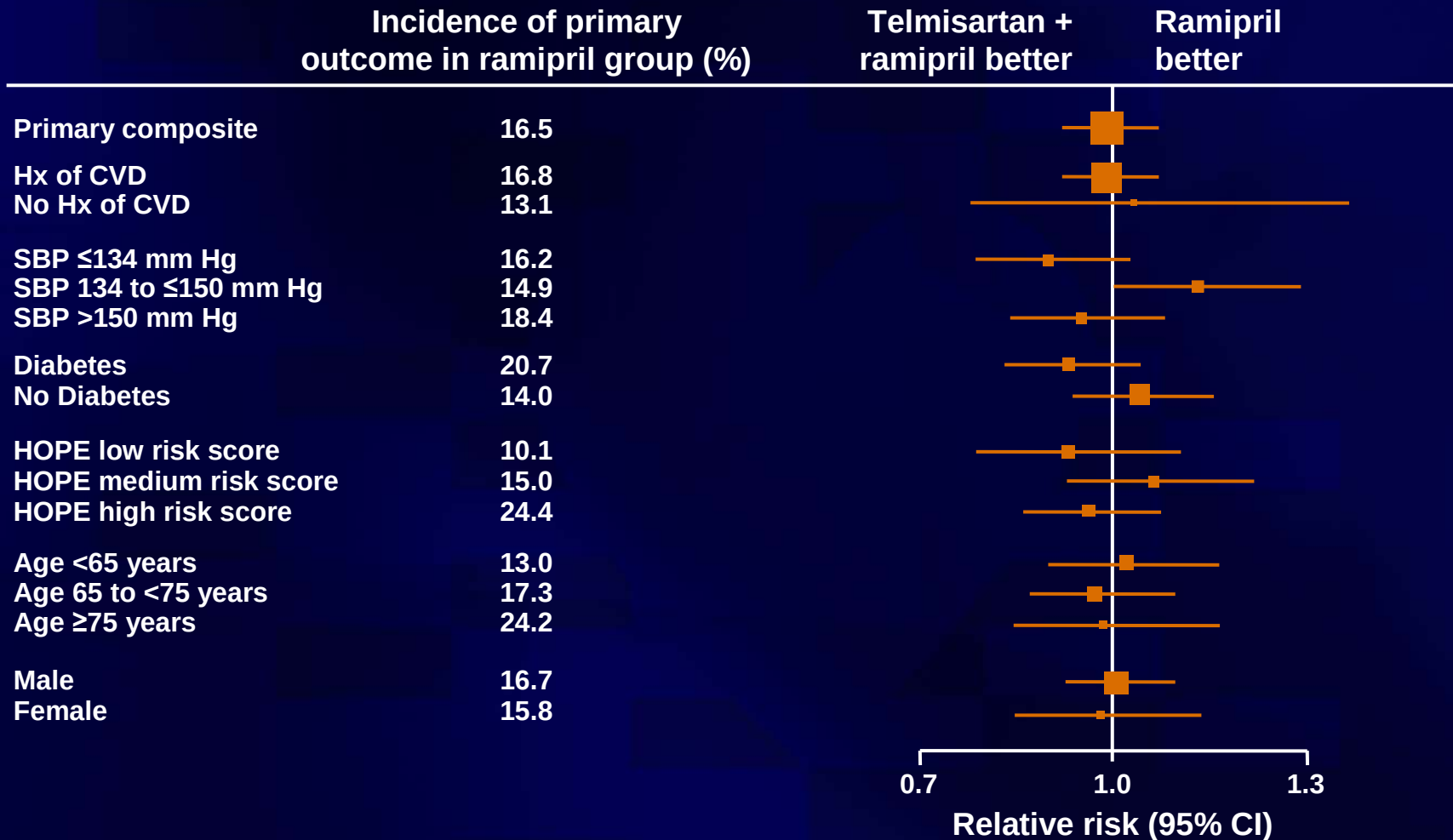


VALIANT: Mortality by Treatment

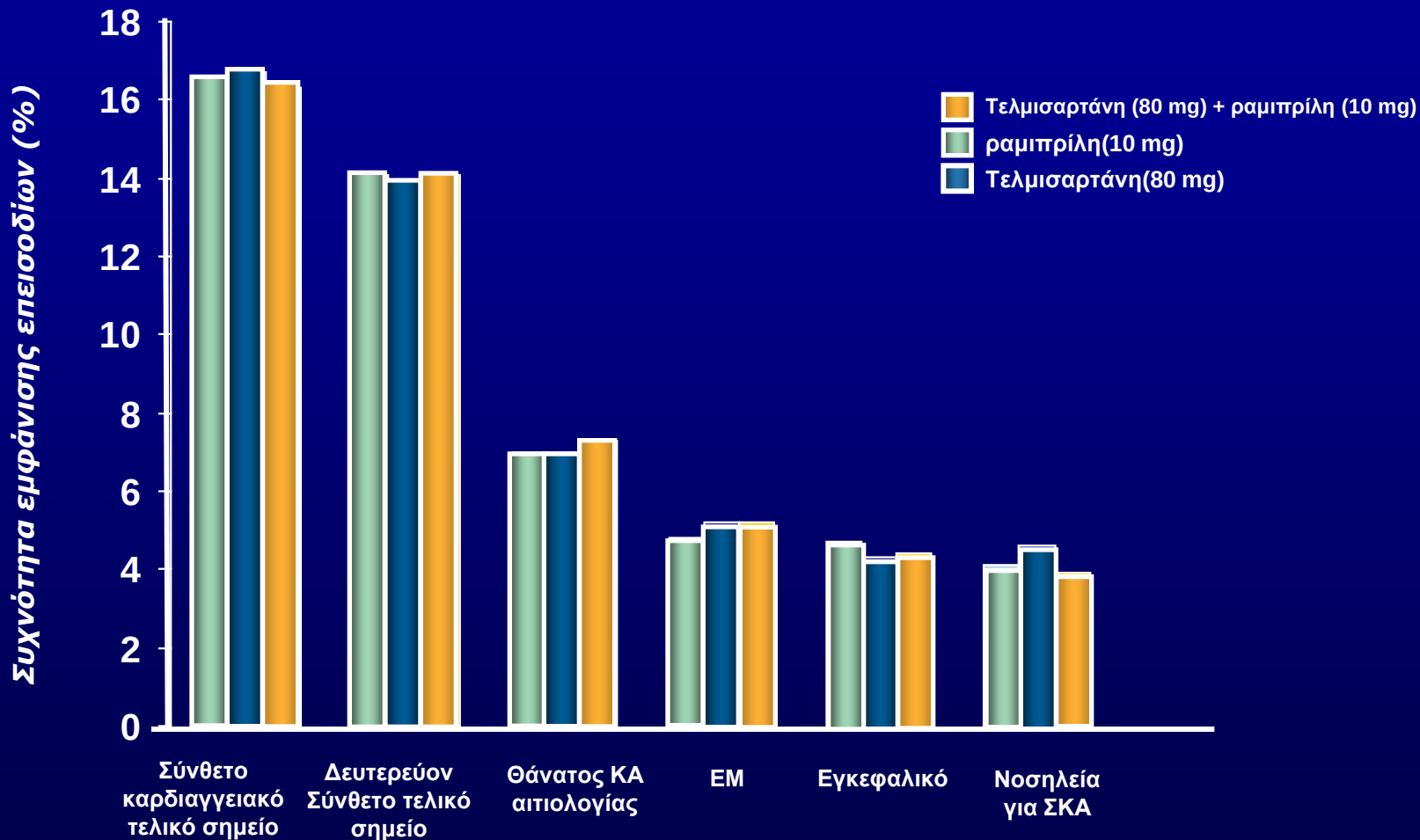




ONTARGET: Combination vs ramipril in pre-specified subgroups



Η Τελμισαρτάνη είναι τόσο προστατευτική όσο η ραμιπρίλη σε όλο το φάσμα των σημαντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων*



* Σύνθετο Καρδιαγγειακό Τελικό Σημείο = Καρδιαγγειακός θάνατος + μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου + νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια + μη θανατηφόρο εγκεφαλικό

Incidence of the Primary Outcome, Its Components, and Death from Any Cause

Outcome	Ramipril (N=8576)	Telmisartan (N=8542)	Combination Therapy (N=8502)	Telmisartan vs. Ramipril	Combination Therapy vs. Ramipril
		<i>number (percent)</i>		<i>risk ratio (95% CI)</i>	
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure*	1412 (16.5)	1423 (16.7)	1386 (16.3)	1.01 (0.94–1.09)	0.99 (0.92–1.07)
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke†	1210 (14.1)	1190 (13.9)	1200 (14.1)	0.99 (0.91–1.07)	1.00 (0.93–1.09)
Myocardial infarction‡	413 (4.8)	440 (5.2)	438 (5.2)	1.07 (0.94–1.22)	1.08 (0.94–1.23)
Stroke‡	405 (4.7)	369 (4.3)	373 (4.4)	0.91 (0.79–1.05)	0.93 (0.81–1.07)
Hospitalization for heart failure‡	354 (4.1)	394 (4.6)	332 (3.9)	1.12 (0.97–1.29)	0.95 (0.82–1.10)
Death from cardiovascular causes	603 (7.0)	598 (7.0)	620 (7.3)	1.00 (0.89–1.12)	1.04 (0.93–1.17)
Death from noncardiovascular causes	411 (4.8)	391 (4.6)	445 (5.2)	0.96 (0.83–1.10)	1.10 (0.96–1.26)
Death from any cause	1014 (11.8)	989 (11.6)	1065 (12.5)	0.98 (0.90–1.07)	1.07 (0.98–1.16)

* Patients could have multiple events in this category. The numbers of events were 2058 (24.0%) in the ramipril group, 2042 (23.9%) in the telmisartan group, and 2000 (23.5%) in the combination-therapy group. The differences were not significant ($P=0.83$ for telmisartan vs. ramipril, and $P=0.38$ for combination therapy vs. ramipril).

† This composite was the primary outcome in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial.⁵

‡ Patients could have multiple events in this category. The category includes both fatal and nonfatal events.



Table . Analysis of Rates of Primary Outcome by In-trial Systolic Blood Pressure

Blood Pressure Quartiles	HR	95% CI	P Value
Q2 vs Q1	1.022	0.946-1.104	.5836
Q3 vs Q2	1.076	0.978-1.184	.1343
Q4 vs Q3	1.224	1.105-1.357	.0001

Diabetics Q1
↑ RR CVDeath

Diabetics Q4
↑ ↑ RR

HR = hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval

P Sleight

Q1 ≤130mmHg

Q2 131-142mmHg

Q3 134-154 mmHg

Q4 >154mmHg

25260 patients were divided into four quartiles based upon BP regardless of which study arm they had been randomized to

Only the very highest quartile of BP had a significantly higher risk of the primary end point

In the patients who had diabetes at baseline there did not appear to be any effect of BP lowering except in Q4

Table 1 Analysis of Rates of Stroke or Transient Ischemic Attack by In-trial Systolic Blood Pressure

Blood Pressure Quartiles	HR	95% CI	<i>P</i> Value
Q2 vs Q1	1.196	1.055-1.354	.005
Q3 vs Q2	1.145	0.988-1.327	.0721
Q4 vs Q3	1.35	1.158-1.573	.0001

Diabetics Q1
↑
RR

P Sleight

Q1 ≤130mmHg

Q2 131-142mmHg

Q3 143-154 mmHg

Q4>154mmHg

Stroke outcomes increased from the lowest to highest SBP quartiles

MI or CVD outcome did not differ significantly between quartiles
DBP was inversely related to the outcomes of total and noncardiovascular mortality, an association due to low DBP as a marker of existing mortality

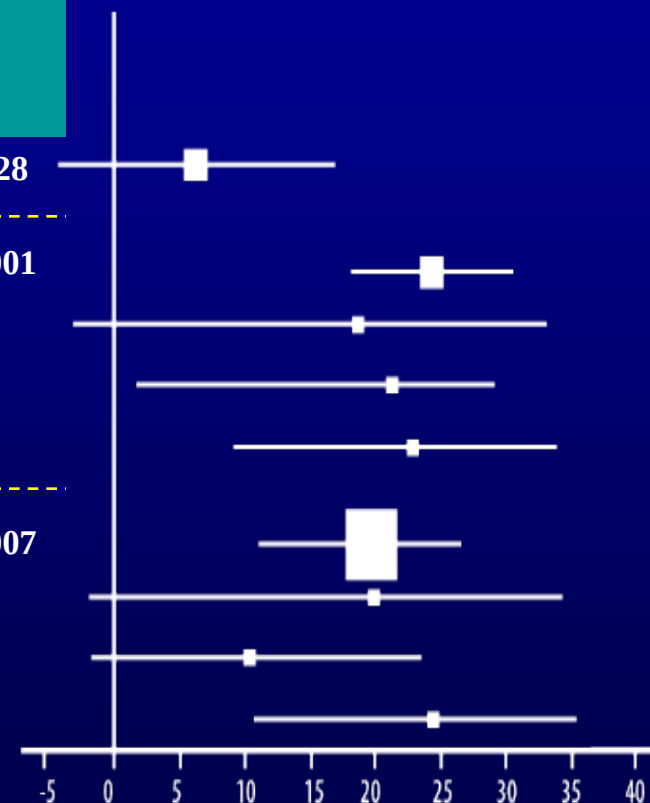


Δεδομένα για την μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας με τους α-

ΜΕΑ

Συνδυασμένη ανάλυση των μελετών HOPE, EUROPA και PEACE

Μελέτες	Αριθμός Ασθενών	Ετήσια ... στην ομάδα Placebo	Odds ratio (95% CI)	P-value
PEACE	8290	2.13	7 (-8 to 19)	0.328
HOPE σύνολο	9297	3.95	25 (16 to 32)	0.0001
HOPE χαμηλός κίνδυνος	3083	2.17	18 (-4 to 35)	
HOPE μεσαίος κίνδυνος	3100	3.58	20 (3 to 33)	
HOPE υψηλός κίνδυνος	3114	5.98	24 (12 to 34)	
EUROPA σύνολο	12218	2.60	19 (8 to 28)	0.0007
EUROPA χαμηλός κίνδυνος	3976	1.40	19 (-5 to 38)	
EUROPA μεσαίος κίνδυνος	3975	2.41	28 (11 to 41)	
EUROPA υψηλός κίνδυνος	3975	4.00	10 (-4 to 22)	



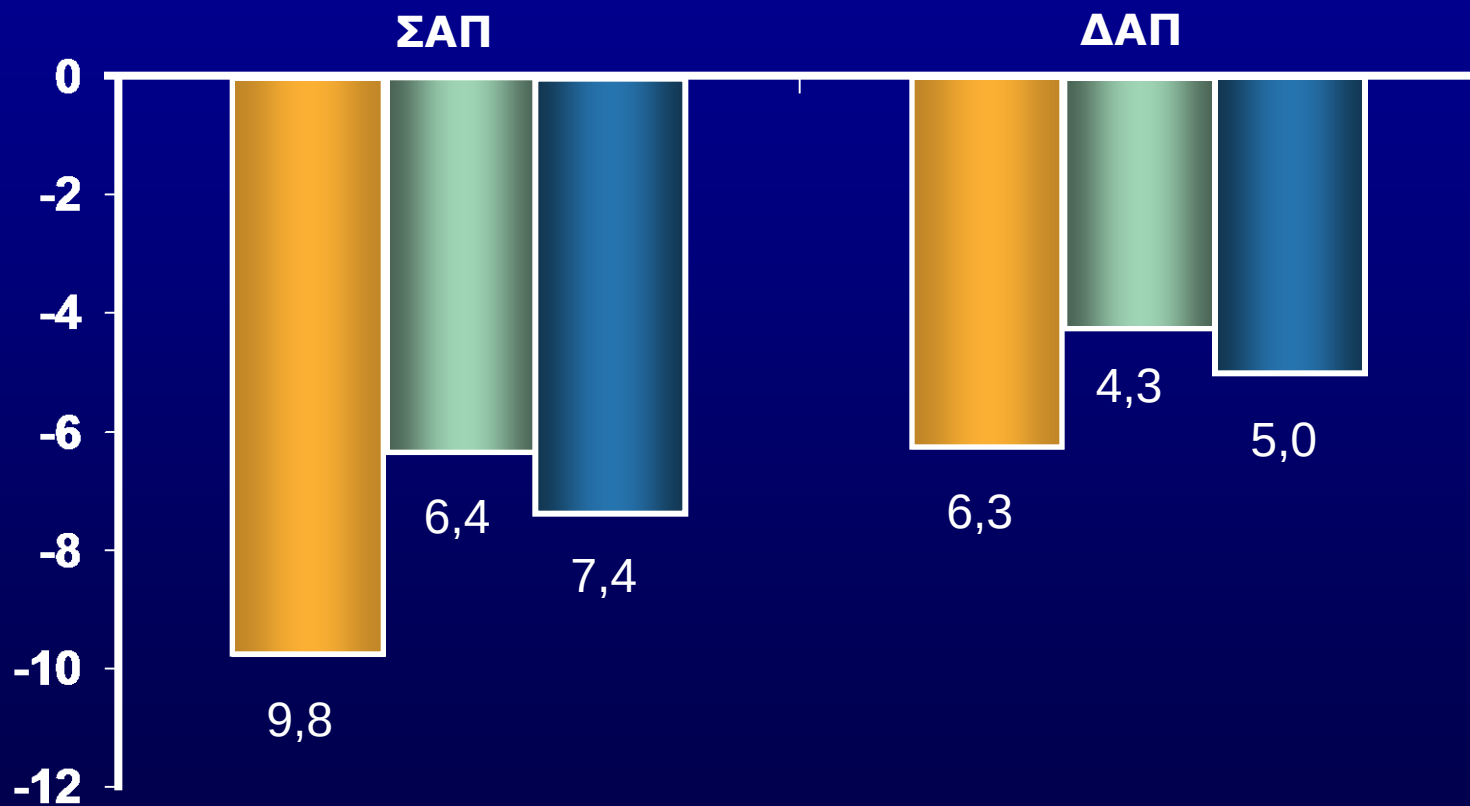
HOPE: patients were the sickest
PEACE: patients the least sick
EUROPE: sicker population than
TRANSCEND CAD 100 % vs 75 %

Μείωση της Αρτηριακής Πίεσης στις 6 εβδομάδες

Οι μικρές μεταβολές στη μείωση της ΑΠ μεταξύ των ομάδων θεραπείας δεν επηρεάζουν το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο

- Τελμισαρτάνη (80 mg) + ραμιπρίλη (10 mg)
- Ραμιπρίλη (10 mg)
- Τελμισαρτάνη (80 mg)

Μέση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη (mmHg)



Μικρές διαφορές στην ΑΠ μεταξύ των ομάδων θεραπείας*

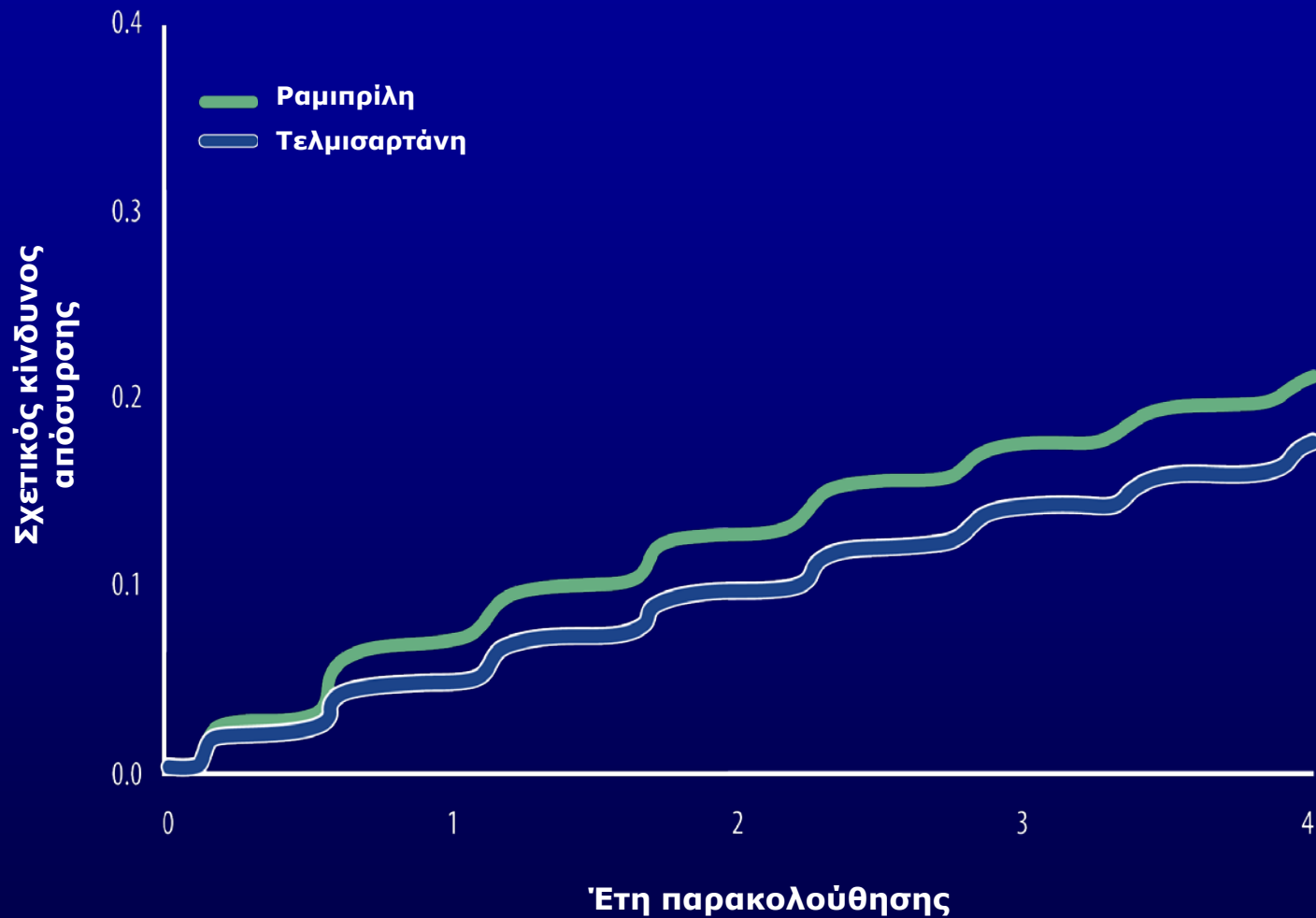
- Τελμισαρτάνη (80mg) + ραμιπρίλη (10mg) **έναντι ραμιπρίλης**
- Τελμισαρτάνη (80mg) **έναντι ραμιπρίλης**

Μέση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη (mmHg)



• Μεταβολές της ΑΠ σε σχέση με την τυχαιοποίηση και στο τέλος της μελέτης

Χρόνος μέχρι την διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου: Μεγαλύτερη παραμονή στην Τελμισαρτάνη 80mg από ότι στην ραμιπρίλη 10mg



Λόγοι διακοπής των υπό μελέτη φαρμάκων: ραμιπρίλης, τελμισαρτάνης, συνδυασμού ραμιπρίλης + τελμισαρτάνη

Διακοπή Θεραπείας n (%)	Ραμιπρίλη 10 mg (n=8.576)	Τελμισαρτάνη 80 mg (n=8.542)	Τελμισαρτάνη 80 mg + ραμιπρίλη 10 mg (n=8502).
Σύνολο αποσύρσεων †	2.099 (24.5)	1.962 (23.0)	2.495 (29.3)
Αιτίες μόνιμης διακοπής			
Υποτασικά Φαινόμενα	149 (1.7)	229 (2.7) **	406 (4.8) **
Συγκοπτικά επεισόδια	15 (0.2)	19 (0.2)	29 (0.3) *
Βήχας	360 (4.2)	93 (1.1) **	392 (4.6) *
Διάρροια	12 (0.1)	19 (0.2)	39 (0.5) **
Αγγειο-οίδημα	25 (0.3)	10 (0.1) *	18 (0.2) *
Νευρική βλάβη	283 (3.3) 60 (0.7)	287 (3.4) 68 (0.8)	94 (1.1) **
† Η διακοπή των υπό μελέτη φαρμάκων ήταν πολύπλευρη καθώς οι ασθενείς μπορεί να ξεκινούσαν εξανά τις θεραπείες της μελέτης μετά την διακοπή, έναντι ραμιπρίλης: * p<0.05, ** p<0.001			480 (5.6) p<0.001

Meta-analysis: Adverse effects of ACEIs + ARBs in symptomatic LV dysfunction (LVD)

VALIANT, CHARM-Added, Val-HeFT, RESOLVD; N = 17,337;
mean follow-up 25 months

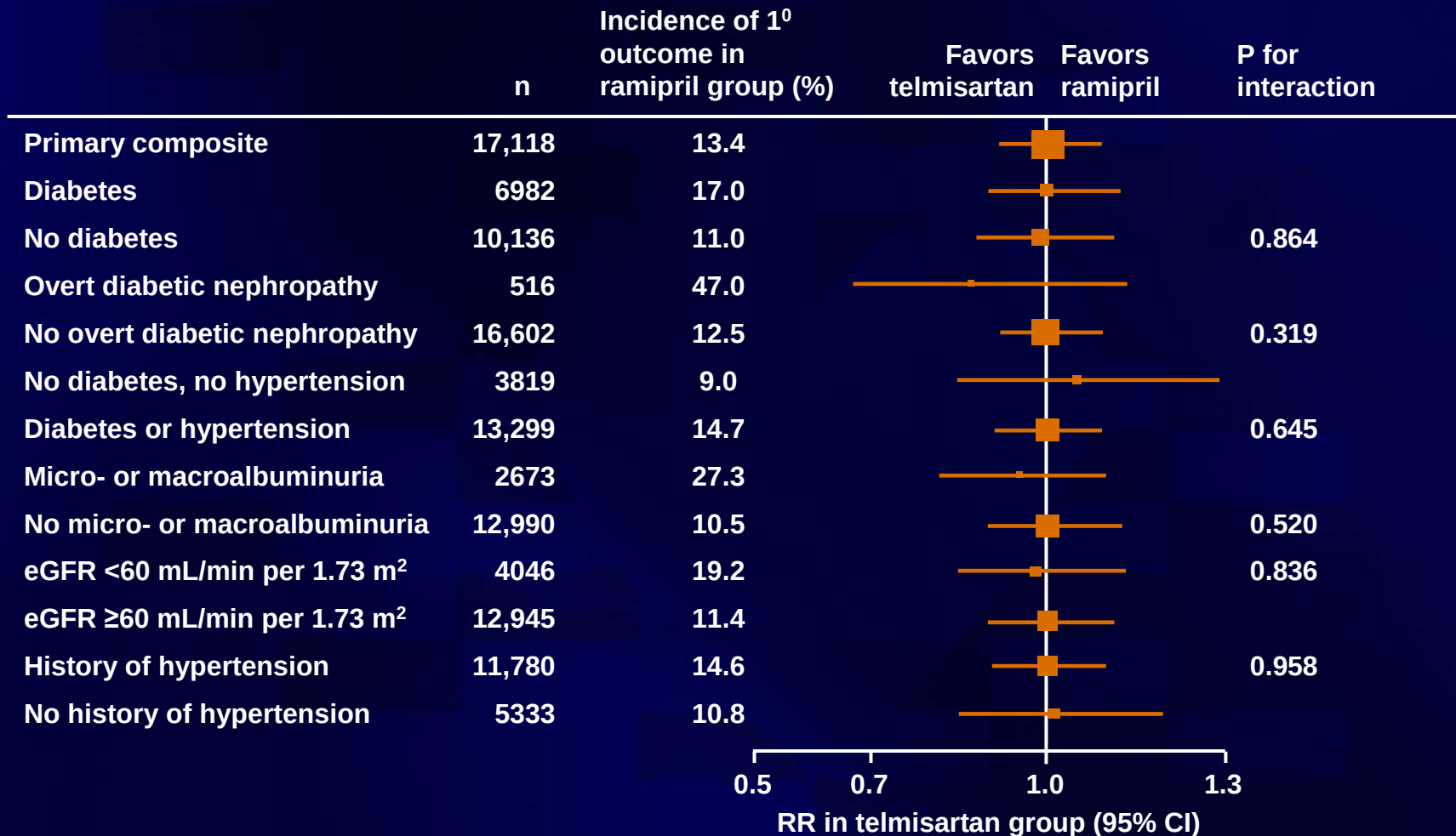
(non renal patients)



	Rx (%)	Control (%)	Relative risk (95% CI)
<i>Discontinued Rx for AE</i>			
Chronic HF	15	11	1.38 (1.22-1.55)
AMI with LVD	9.0	7.6	1.17 (1.03-1.34)
<i>Worsening renal function</i>			
Chronic HF	3.3	1.5	2.17 (1.59-2.97)
AMI with LVD	4.8	3.0	1.61 (1.31-1.98)
<i>Hyperkalemia</i>			
Chronic HF	3.5	0.7	4.87 (2.39-9.94)
AMI with LVD	1.2	0.9	1.33 (0.90-1.98)
<i>Symptomatic hypotension</i>			
Chronic HF	2.4	1.5	1.50 (1.09-2.07)
AMI with LVD	18.1	11.9	1.48 (1.33-3.18)



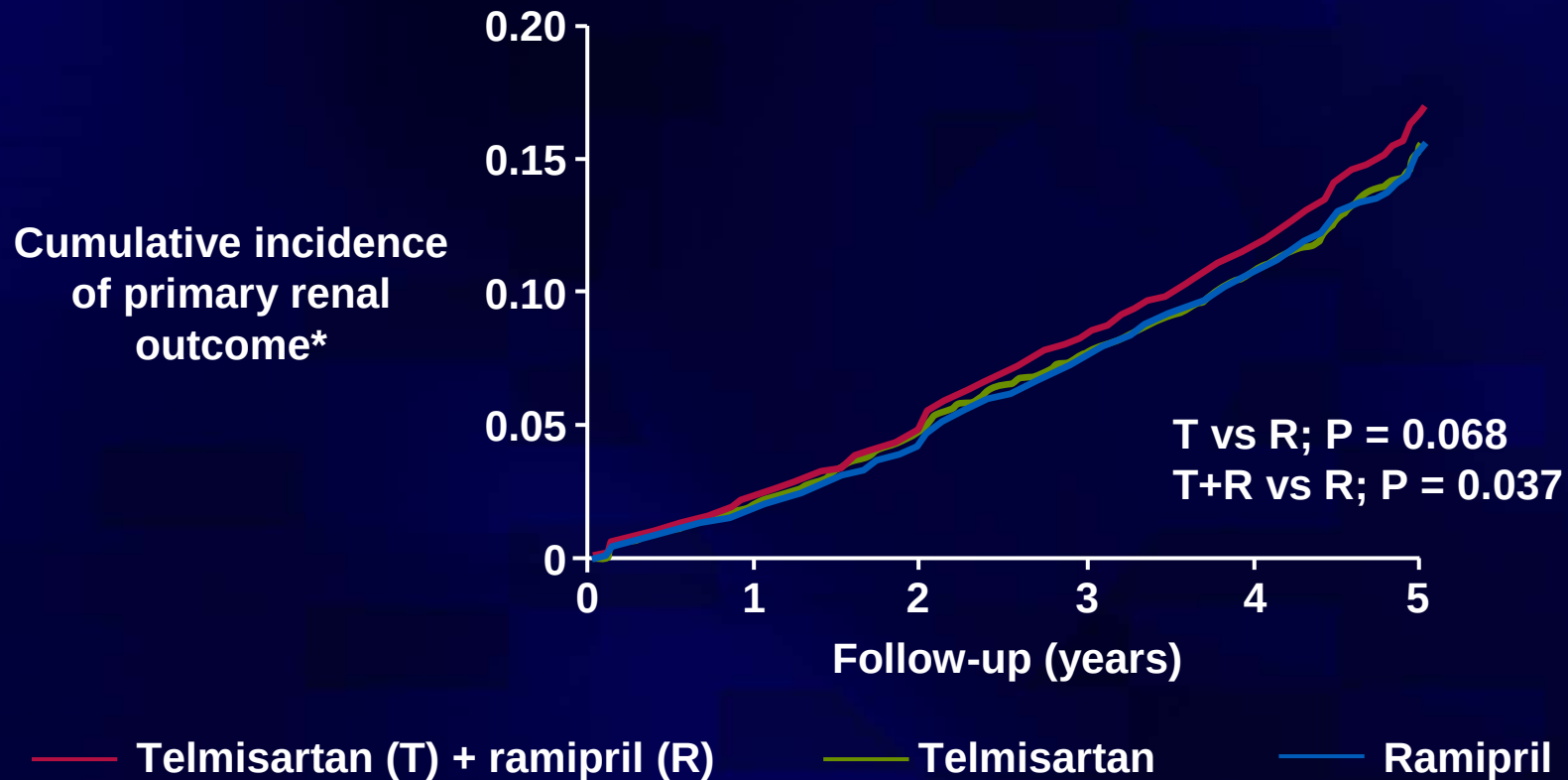
ONTARGET: Relative risk of primary renal outcome by subgroup: Ramipril vs telmisartan



eGFR = estimated GFR

Mann JFE et al. *Lancet*. 2008;372:547-53.

ONTARGET: Effects of telmisartan, ramipril, and combination on primary renal outcome



*Dialysis, doubling of serum creatinine, death

Mann JFE et al. *Lancet*.
2008;372:547-53.



ONTARGET: Renal Outcomes

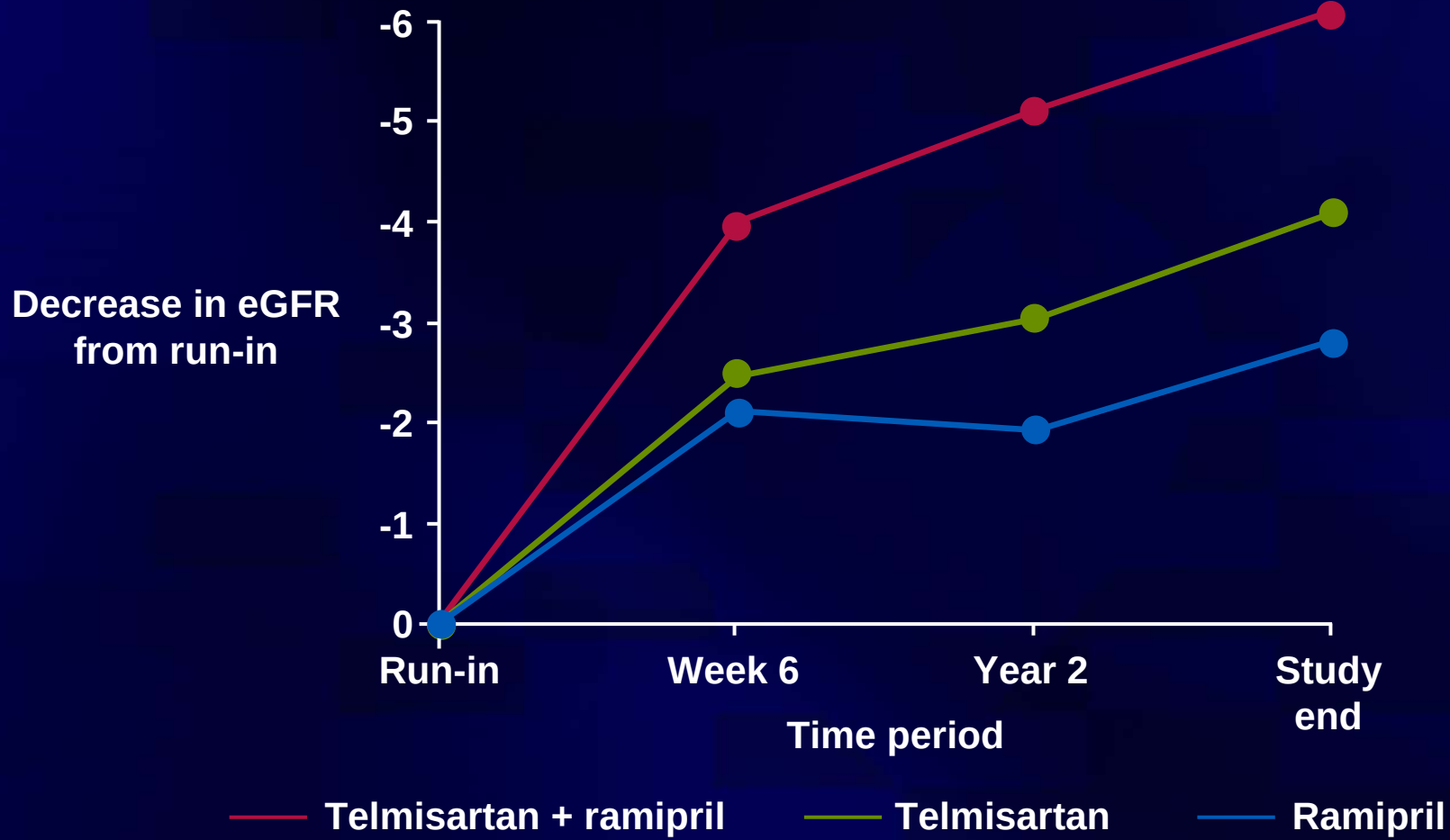
Outcome	Ramipril	Telmisartan	Combination	P
Δ BP (mmHg)	-	- 0.9	-2.4	?
eGFR (ml/min/1.73m ²)	-2.82 (17)	-4.12 (17)	-6.11 (17)	<0.0001
UACR (mg/mmol)	1.32	1.25	1.22	0.0028

Adverse Effects

Hyperkalemia	283 (3.3)	287 (3.4)	480 (5.6)	0.001
Hypotension	149 (1.7)	229 (2.7)	406 (4.8)	0.001
ARF	60 (0.7)	68 (0.8)	94 (1.1)	0.001
Acute dialysis	13 (0.15)	20 (0.23)	28 (0.33)	0.02

Mann JF et al. *Lancet* 2008; 372:547-553

ONTARGET: Decline in eGFR with ramipril, telmisartan, and combination





ONTARGET: Incidence of primary and secondary renal outcomes

Outcome	R, n (%)	T, n (%)	<u>R + T</u> , n (%)	T vs R p HR	<u>R + T</u> vs R p HR
All dialysis, doubling of creatinine, death	1150 (13.4)	1147 (13.4)	1233 (14.5)	1.00 0.968	1.09 0.037
All dialysis and doubling of creatinine	174 (2.03)	189 (2.21)	212 (2.49)	1.09 0.420	1.24 0.038
R=ramipril T=telmisartan					
Acute dialysis	13(0.15)	20(0.23)	28(0.33)		

Mann JFE et al. *Lancet* 2008; 372:547-553.

Table Primary Outcomes According to Estimated Glomerular Filtration Rate

N = 6249

CKD stage	1	2	3	4
eGFR (L/min/1.73m ²)	> 90	90-60	59-45	44-30
Events/1000 patient y	30	32	45	70



CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate

Ronald Schmieder 2008



Το Κλινικό Πρόγραμμα ONTARGET Χαρακτηριστικά στην έναρξη

ONTARGET TRANSCEND

(n=25,620)

(n=5,304*)

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά

Ηλικία (έτη)	66.4	67.0
Άνδρες (%)	73.3	57.5

Κλινική Εξέταση

ΑΠ κατά την εισαγωγική περίοδο (mm Hg)	143\82	142\82
ΑΠ κατά την τυχαιοποίηση (mm Hg)	134\77	135\78
Δείκτης μάζας σώματος	28.2	28.3
Αναλογία μέσης - ισχίου	0.9	0.9

Ιατρικό Ιστορικό

Υπέρταση	68.3	76.5
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	48.7	46.3
Σταθερή στηθάγχη	34.8	36.5
Εγκεφαλικό / TIA	20.7	21.6
Διαλείπουσα Χολώτητα	11.8	10.2
Διαβήτης	37.3	35.0
Τρέχων καπνιστής	12.5	9.5

* TRANSCEND as of January 2004. Final TRANSCEND recruitment, n=5,926



Ιστορικό κατά την τυχαιοποίηση (%)

	ONTARGET	TRANSCEND	HOPE
. (n)	25,620	5,926	9,541
Γυναίκες	26.7	43.0	26.7
OEM	49.0	46.3	52.8
Στηθάγχη	44.9	47.7	36.2
CABG	22.2	18.8	26.0
PCI	29.0	26.2	18.0
Υπέρταση	68.7	76.4	46.6
Διαβήτης	37.5	35.7	38.3



Το Κλινικό Πρόγραμμα ONTARGET Χαρακτηριστικά στην έναρξη - χρήση φαρμάκων

ONTARGET TRANSCEND

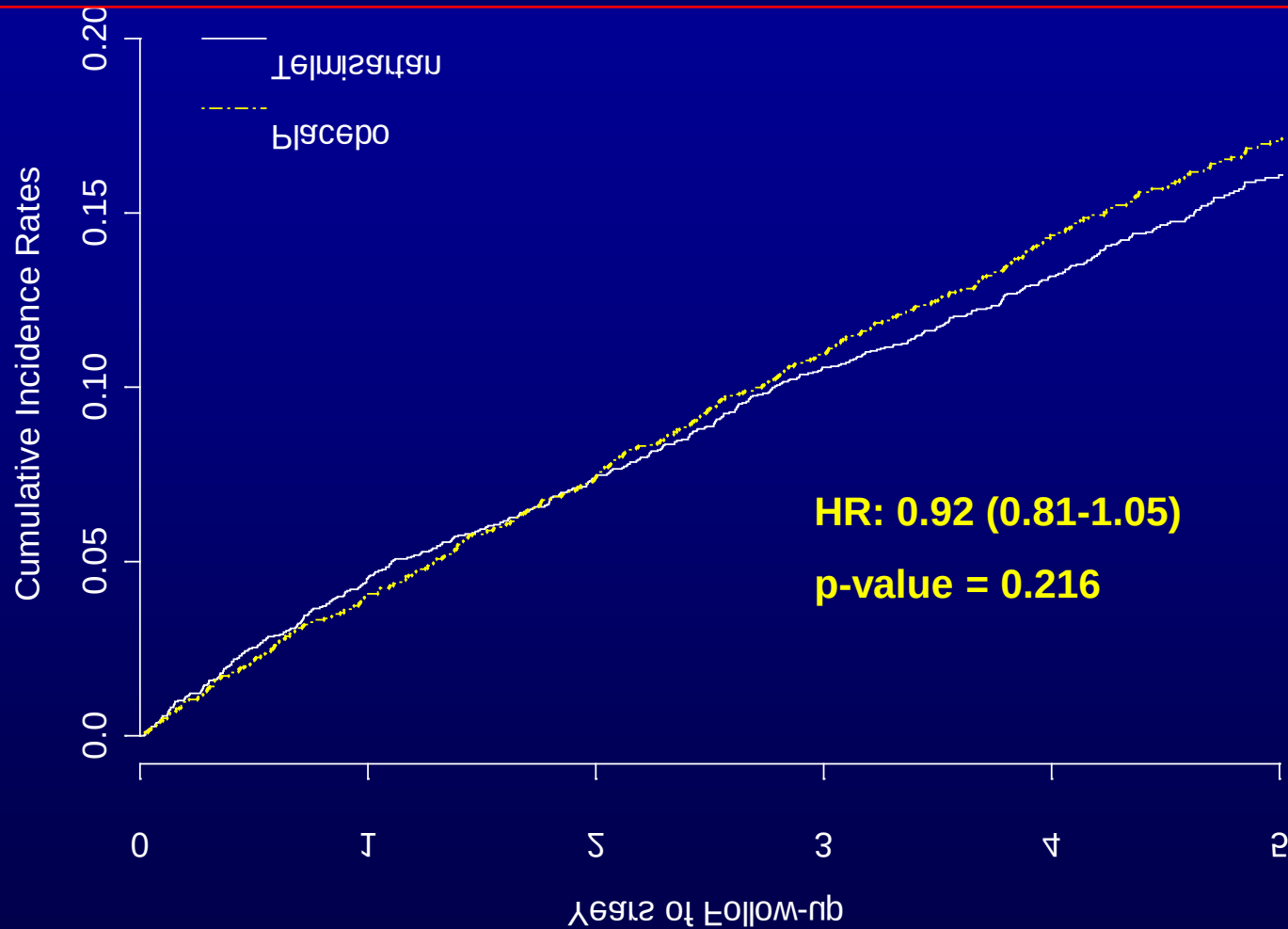
	(n=25,620)	(n=5,304*)
Φαρμακευτικές αγωγές (% ασθενών)		
Αναστολείς ΜΕΑ	57.5	57.0
Αποκλειστές Υποδοχέων ΑII	8.6	30.0
Β-αποκλειστές	56.9	57.6
Διουρητικά	27.9	32.6
Νιτρώδη	29.2	34.5
Αποκλειστές Διαύλων Ασβεστίου		
- Διλτιαζέμη / Βεραπαμίλη	9.7	10.1
- Άλλος	23.8	39.9
Αντιαιμοπεταλιακά		
- ASA	75.6	74.3
- Τικλοπιδίνη	2.5	2.6
- Κλοπιδογρέλη	8.5	8.0
Αντιπηκτικά από του στόματος	7.6	7.2
Στατίνες	60.7	54.4
Ινσουλίνη	10.4	7.3
Υπογλυκαιμικά από του στόματος	25.0	23.7

* TRANSCEND as of January 2004. Final TRANSCEND recruitment, n=5,926



Time to Primary Outcome

Το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο ήταν 4πλό συνδυασμένο θανάτου ΚΑ αιτιολογίας, OEM, ΑΕΕ και νοσηλείας για ΚΑ ανεπάρκεια



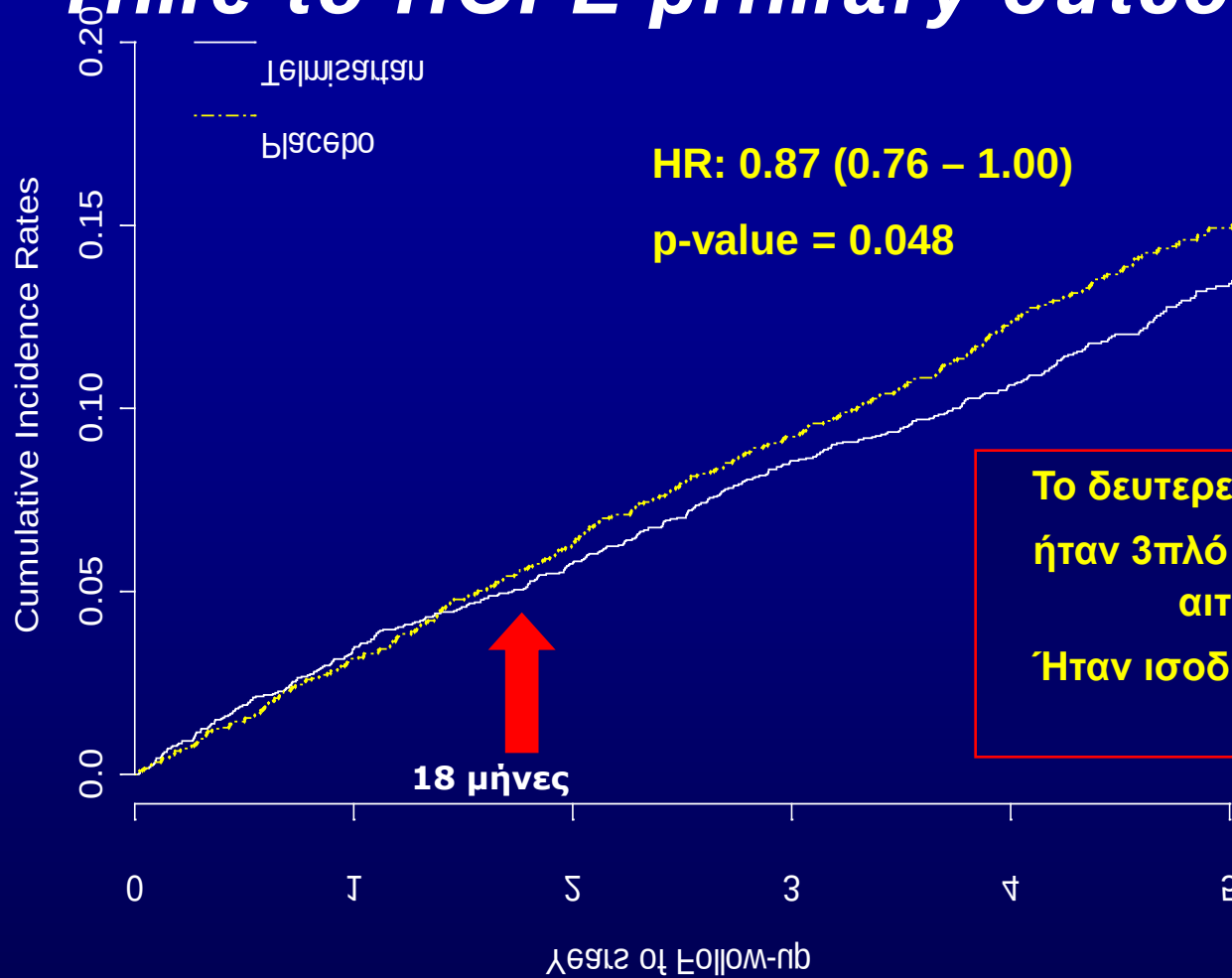
No. at Risk

T	5224	5850	5131	5031	5300	4444
Pl	5015	5825	5120	5044	5330	4444



TRANSCEND results

Time to HOPE primary outcome



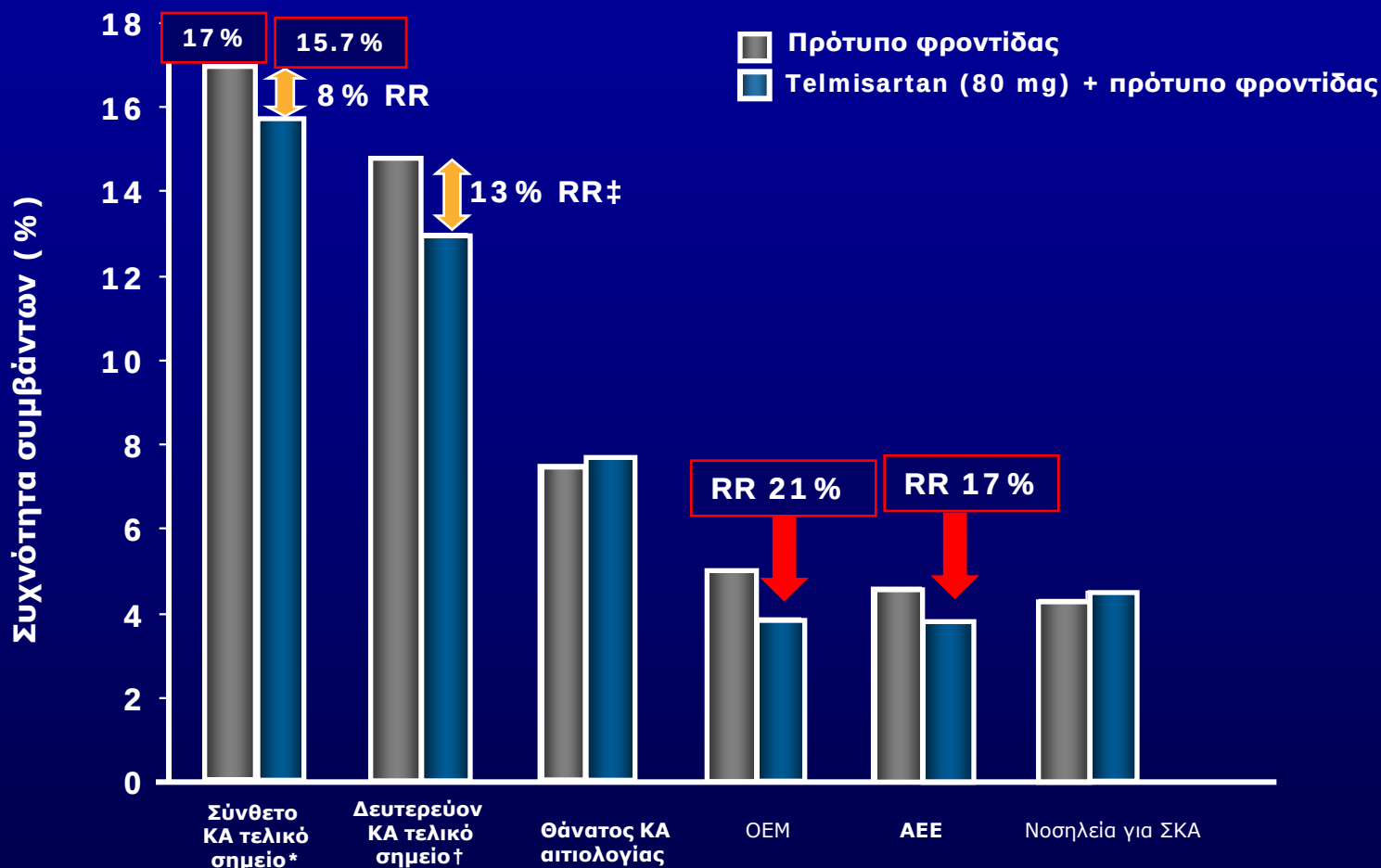
Το δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο ήταν 3πλό συνδυασμένο θανάτου ΚΑ αιτιολογίας, OEM και ΑΕΕ. Ήταν ισοδύναμο με αυτό της μελέτης HOPE.

Νο. ατ. Risk

T	5024	5825	5110	5000	5458	1183
P	5015	5880	5183	5000	5303	1122



Η TRANSCEND υποστηρίζει την οστατευτική δράση της τελμισαρτάνης 80 mg σε μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα



‡13% μείωση του δευτερεύοντος σύνθετου καρδιαγγειακού τελικού σημείου

Σύνθετο δευτερεύον καρδιαγγειακό τελικό σημείο (πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης HOPE) (θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ΣΚΑ) (‡P=0.048 έναντι βέλτιστου προτύπου φροντίδας λαμβανόμενου ξεχωριστά)

RR = μείωση κινδύνου, TRANSCEND = Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-iNtolerant subjects with cardiovascular Disease

The TRANSCEND Investigators. Lancet 2008; Published online Aug 31. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8.

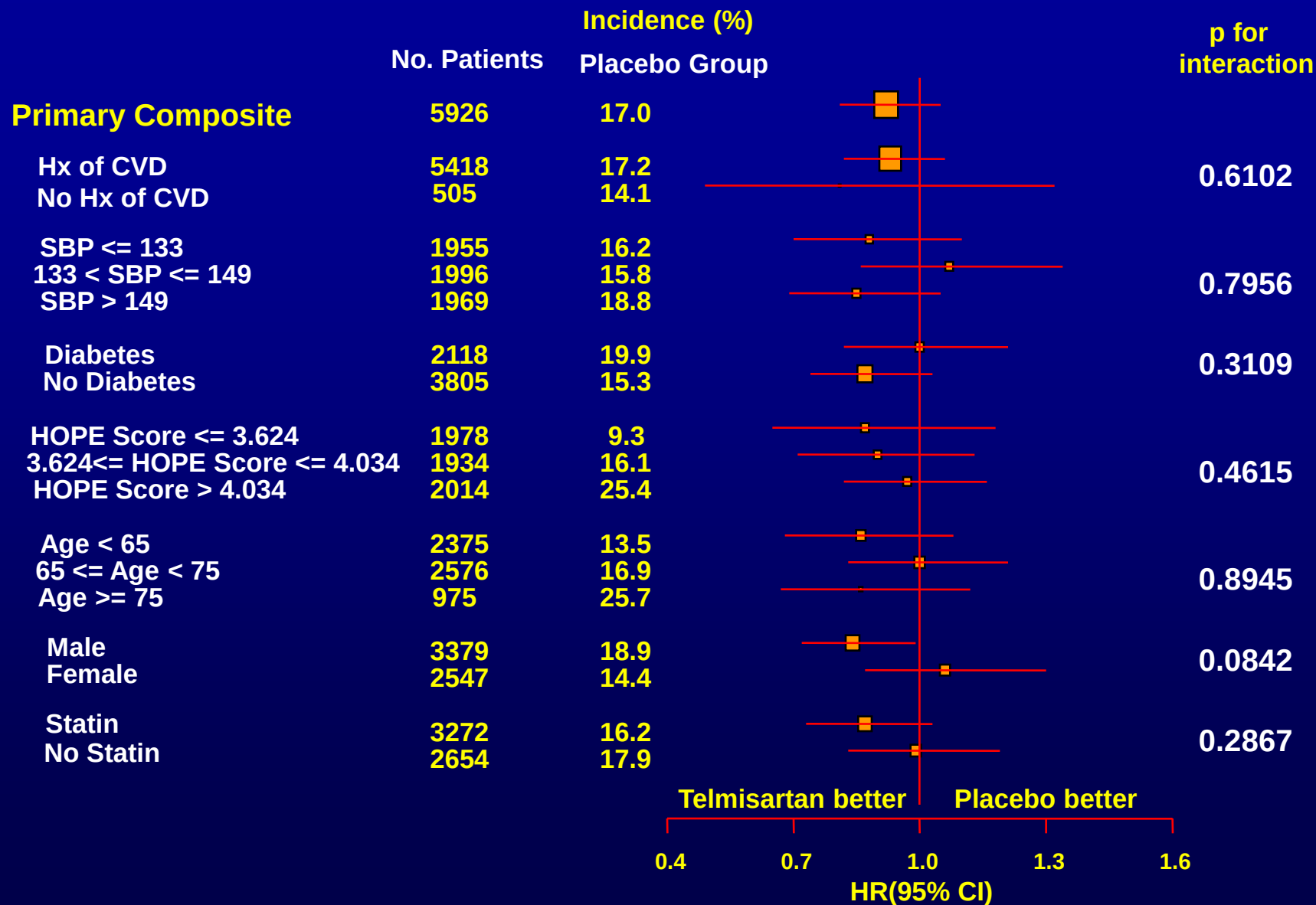


Change in Sitting Systolic BP (mm Hg) From Pre-Run-in Over Time

	Tel (n=2954)	PI (n=2972)	Tel - PI
Baseline	140.7	141.3	-0.6
6 weeks	-7.2	-1.0	-6.2
1 year	-6.4	-1.8	-4.7
2 years	-4.4	-0.3	-4.2
Study End	-4.3	-1.1	-3.2
Average	-6.6	-2.6	-4.0



Subgroup Analysis of Primary Outcome



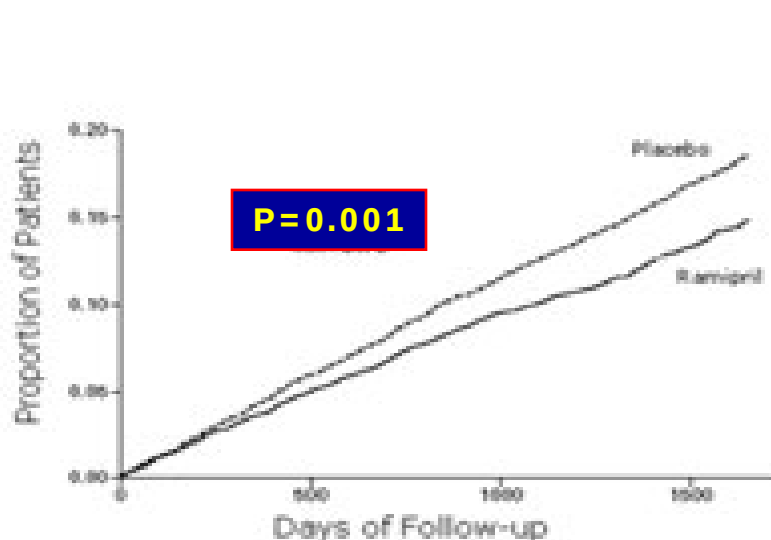
Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στο τελικό σημείο της HOPE



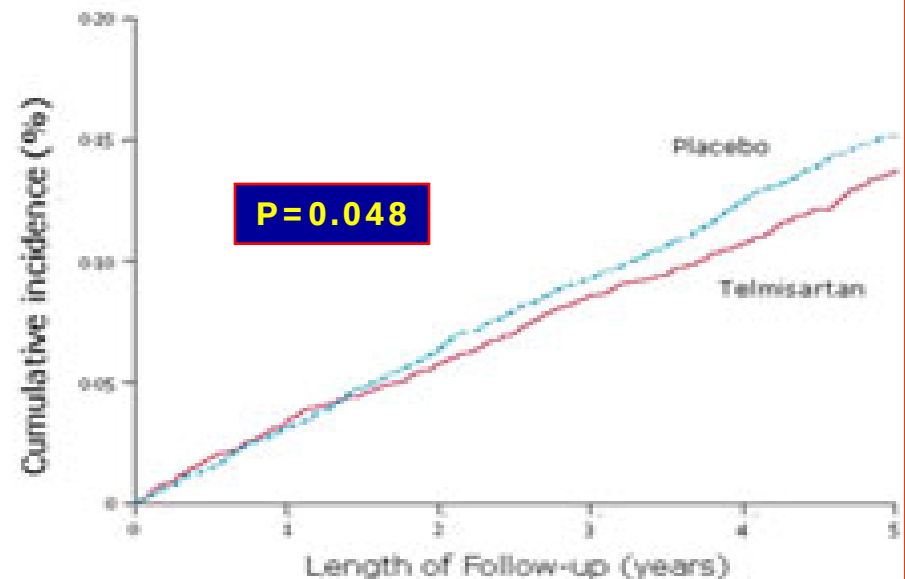
Background Therapy

	HOPE	TRANSCEND
Beta blockers	39%	58%
Aspirin/antiplatelet	76%	75%
Statin	28%	55%
Diuretic	15%	33%

HOPE Composite Outcome of MI, Stroke, or CV Death



TRANSCEND Composite Outcome of MI, Stroke, or CV Death



Αλλά γιατί όχι ακριβώς ίδια;



Ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιαγγειακών φαρμάκων στην TRANSCEND (% των ασθενών)

	Αρχή μελέτης		Έτος 1		Τέλος	
	Τελμ	Ελέγχου	Τελμ	Ελέγχου	Τελμ	Ελέγχου
Αντιαιμοπεταλια κοί παράγοντες	79.8	79.0	78.0	77.3	76.8	77.0
Β-αποκλειστές	59.3	57.2	56.3	58.1	56.6	59.0
Διουρητικά	33.2	32.8	32.6	37.2	33.7	40.0*
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	39.9	40.4	36.9	43.4	38.0	45.9*
Στατίνες	55.7	54.7	59.4	59.6	63.8	63.1

*p<0.0001 έναντι telmisartan 80 mg; Τελμ = τελμισαρτάνη + standard care; Έλεγχος = standard care

P<0.0001



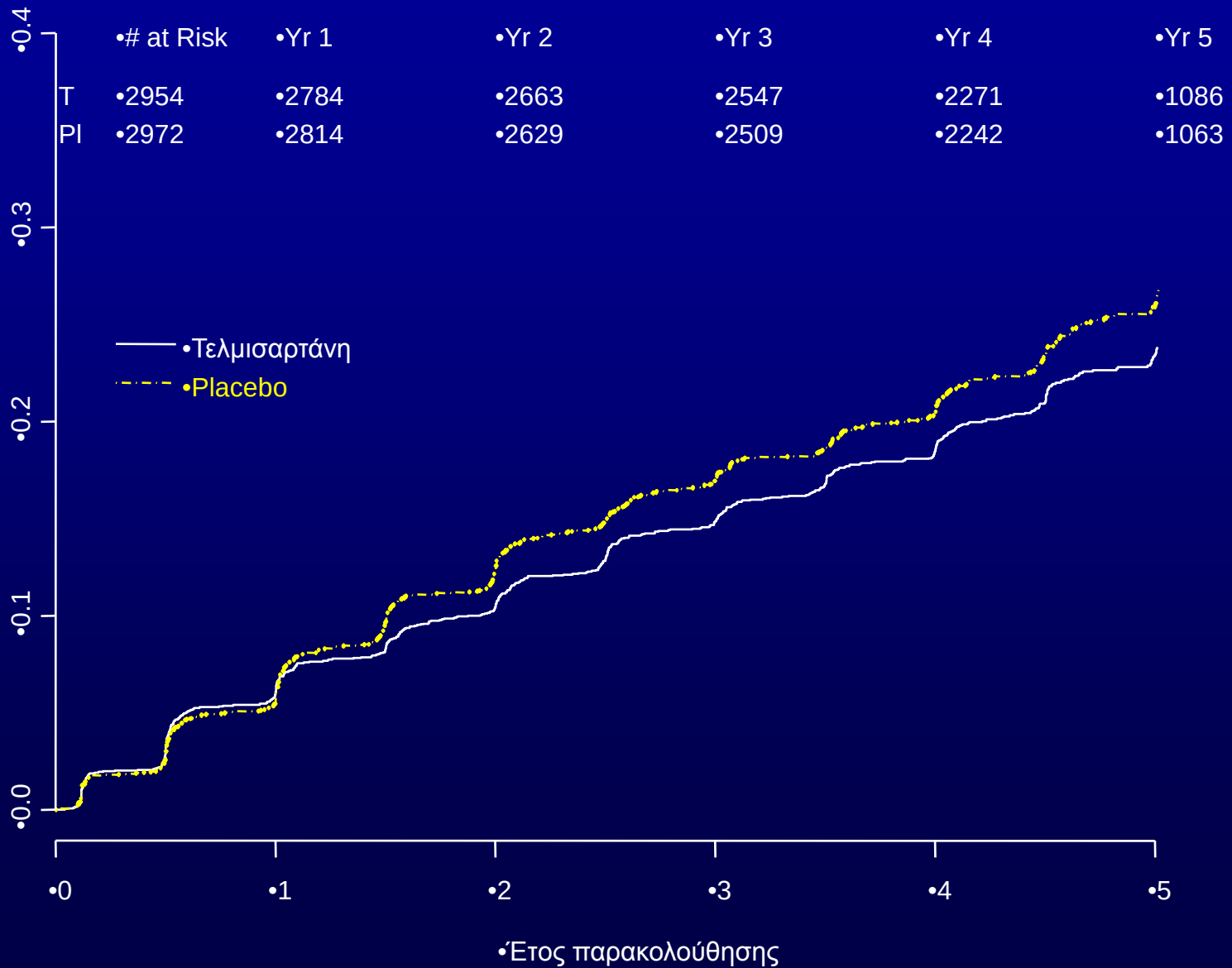
Συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων / έτος στην ομάδα placebo (πρότυπη αγωγή)

	HOPE	TRANSCEND
Τελικό σημείο HOPE	4.4 %	3.2 % ↓
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	3.06 %	1.09 % ↓
Εγκεφαλικό Επεισόδιο	1.2 %	1.0 %
Οποιαδήποτε καρδιακή ανεπάρκεια	2.40 %	1.49 % ↓
Καρδιαγγειακός θάνατος	2.0 %	1.6 % ↓

Mean follow up: HOPE, 4 years; TRANSCEND, 4.6 years

**Στην TRANSCEND οι ασθενείς ήταν χαμηλότερου
κινδύνου από αυτούς της HOPE**

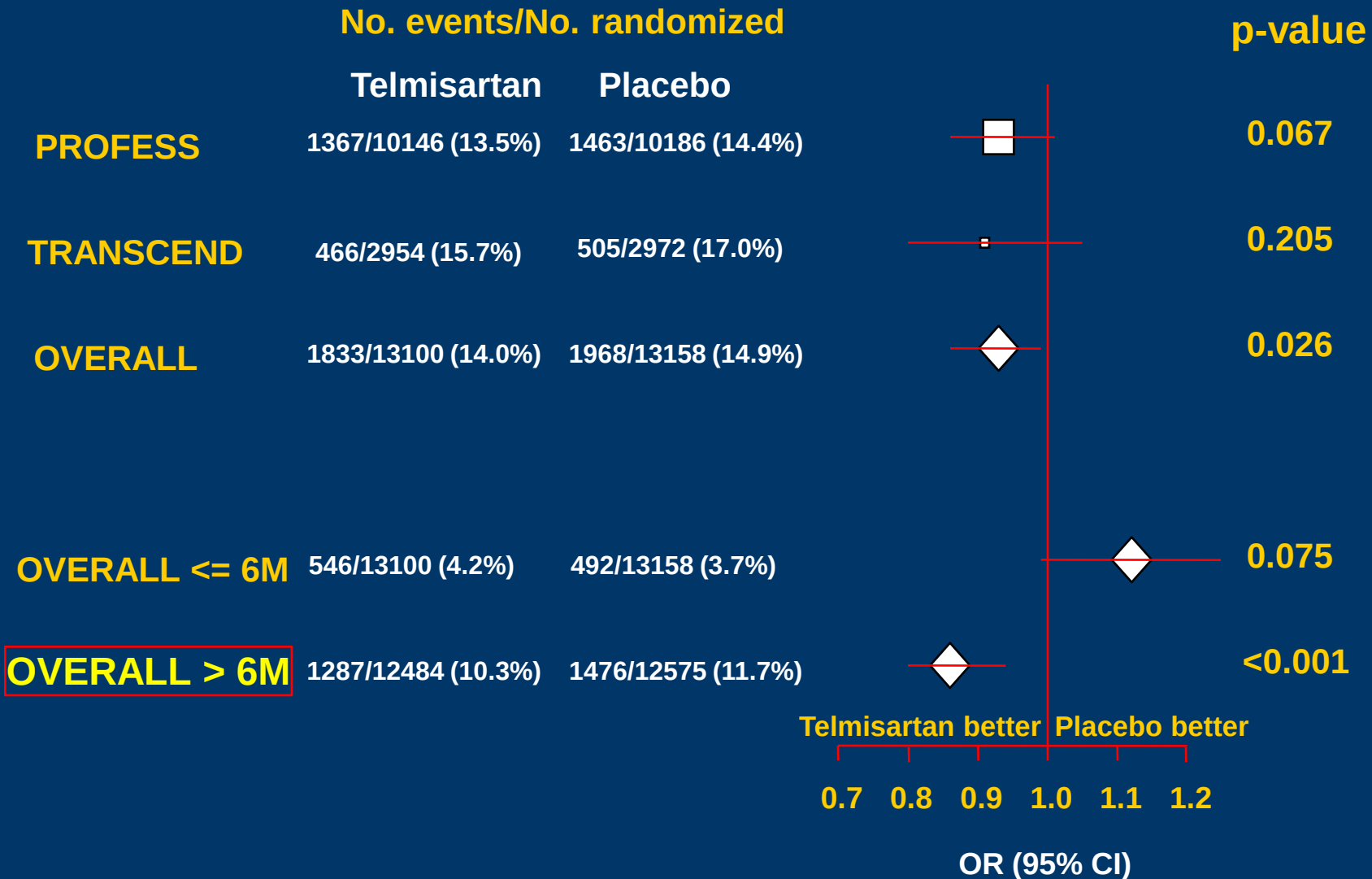
Χρόνος μέχρι την μόνιμη διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου





Telmisartan Meta-analysis (CV Death, MI, Stroke, CHF Hosp)

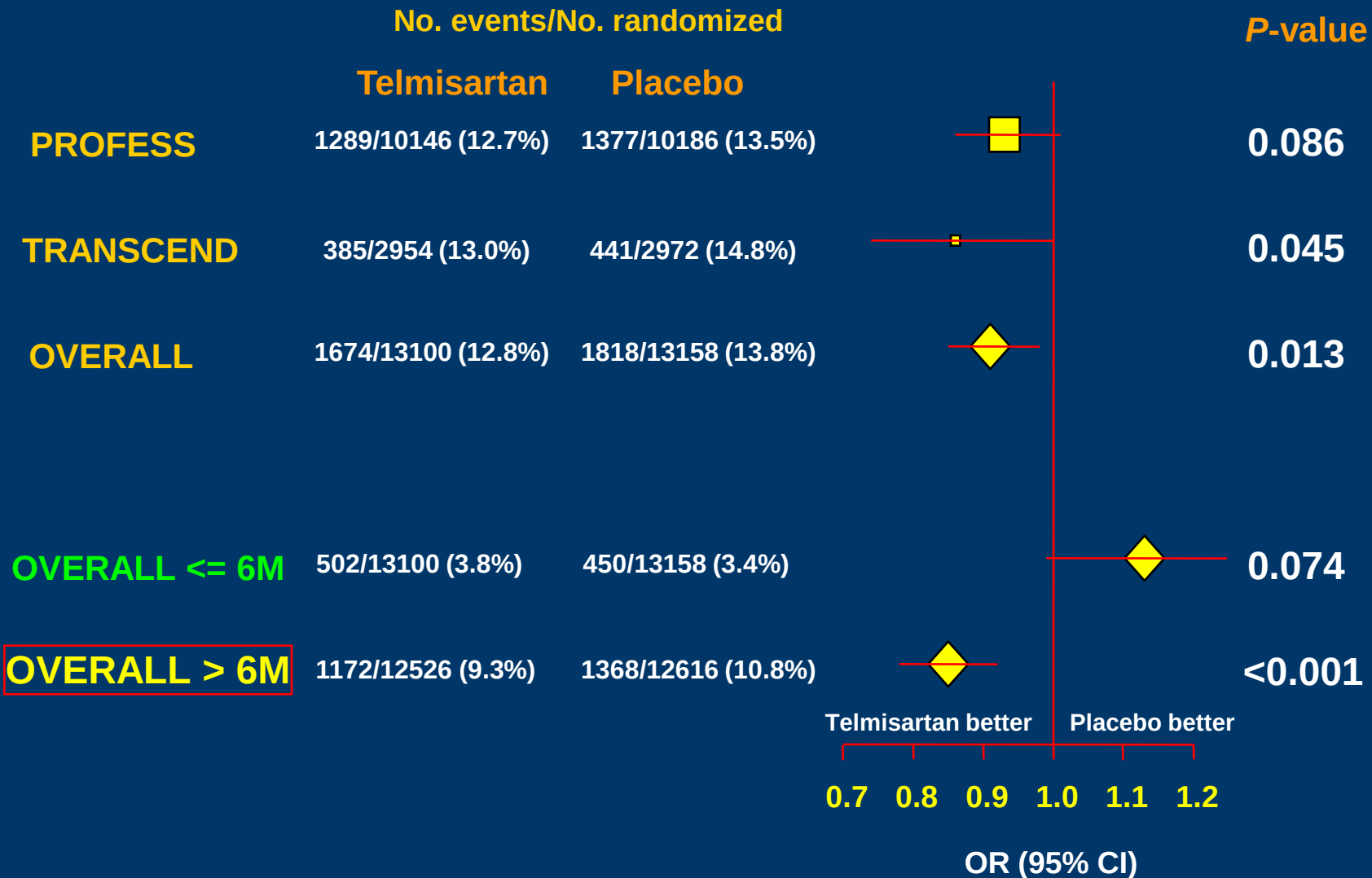
PRESPECIFIED





Telmisartan Meta-analysis (CV Death, MI, Stroke)

PRESPECIFIED



MI event rates, defined as single MI event per patient, including those that might have occurred after stroke, for TRANSCEND, ONTARGET, and PROFESS

PRESPECIFIED

Event	Average duration of trial (y)	First events, n,			Total events, n		
		R	T	P/C ^b	R	T	P/C ^b
MIs							
•TRANSCEND	4.7	—	116	147	—	120	161
•PROFESS ^a	2.5	—	226	254	—	245	266
•ONTARGET	4.7	413	440	430	464	483	501
Strokes							
•TRANSCEND	4.7	—	112	136	—	125	156
•PROFESS ^a	2.5	—	946	1017	—	1092	1169
•ONTARGET	4.7	405	369	373	441	395	392

a. Investigator-reported events are provided for internal consistency, as only the first event was adjudicated for each patient, but recurrent events were not

b. Placebo for TRANSCEND and PROFESS; combination for ONTARGET

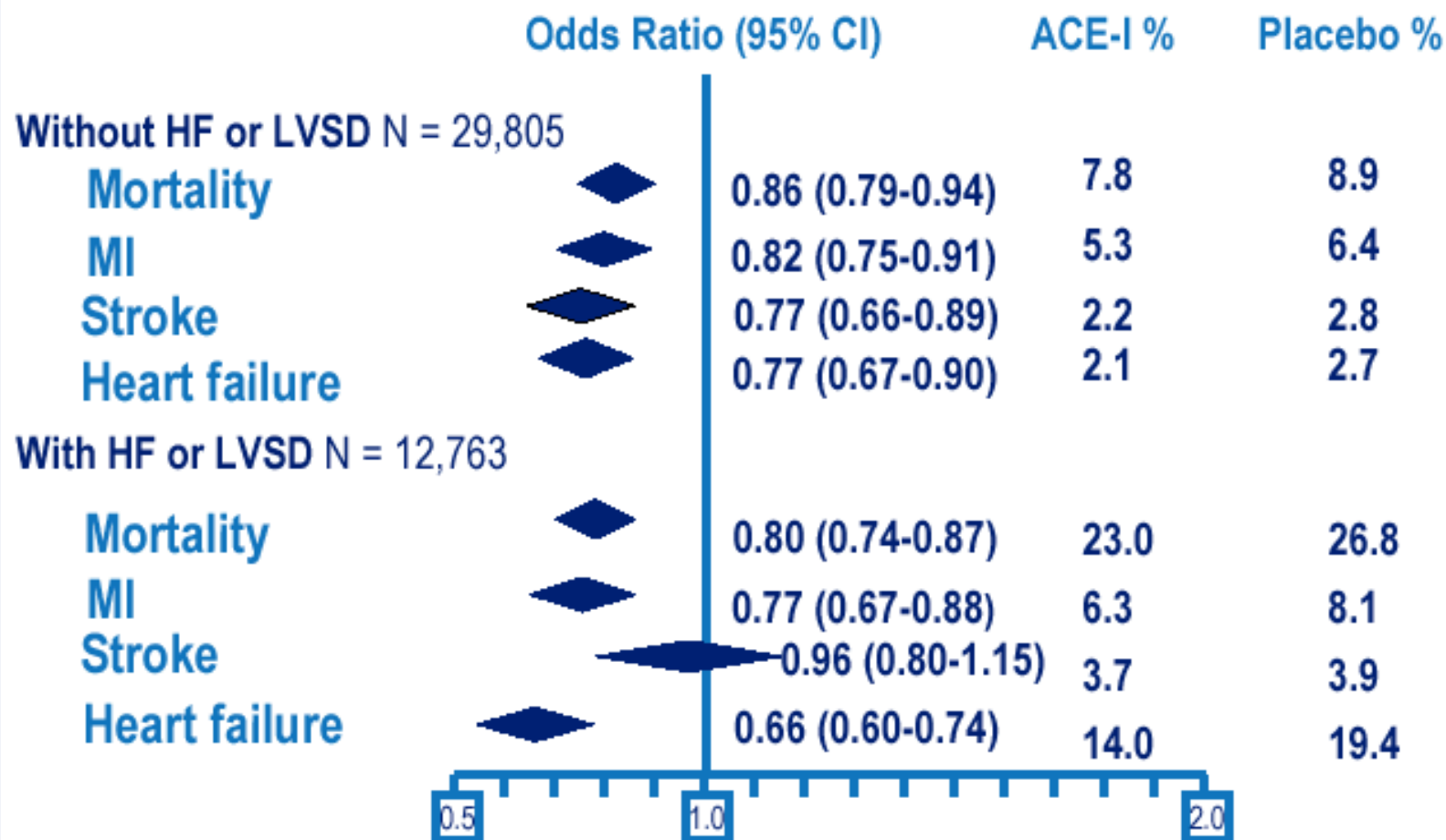
R=ramipril

T=telmisartan

P/C=placebo/combo

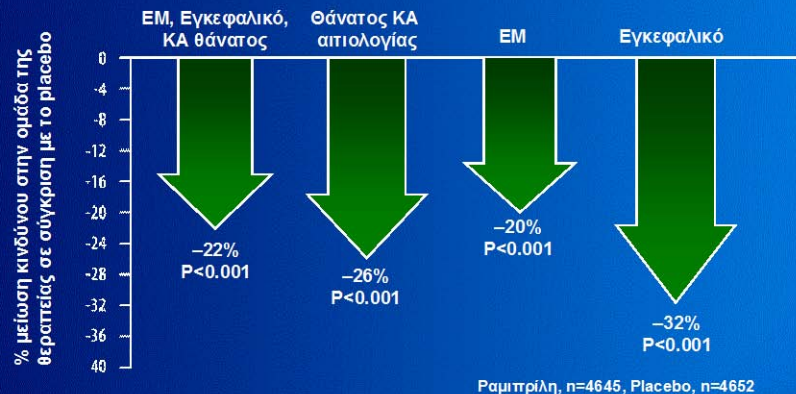
Yusuf S, et al. *Lancet* 2009; 373:459.

Impact of ACEIs in patients with and without heart failure (HF) or left ventricular systolic dysfunction (LVSD)



HOPE

Κύριες εκβάσεις



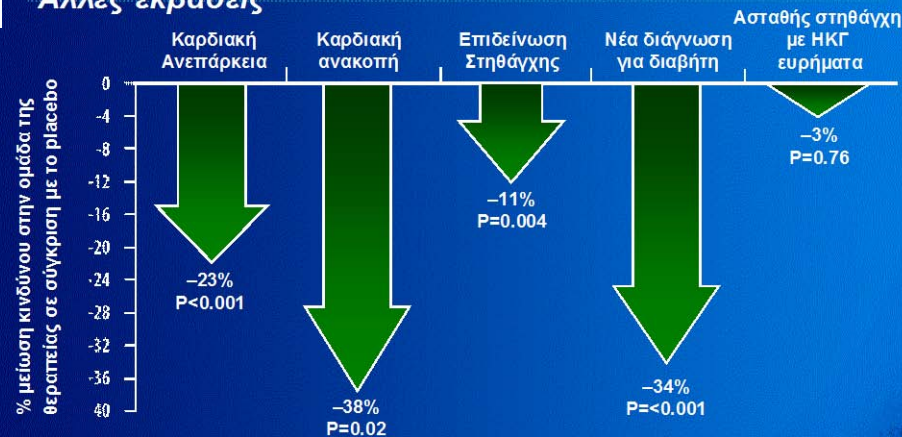
Ραμιπρίλη, n=4645, Placebo, n=4652



The HOPE Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-153

HOPE

Άλλες εκβάσεις



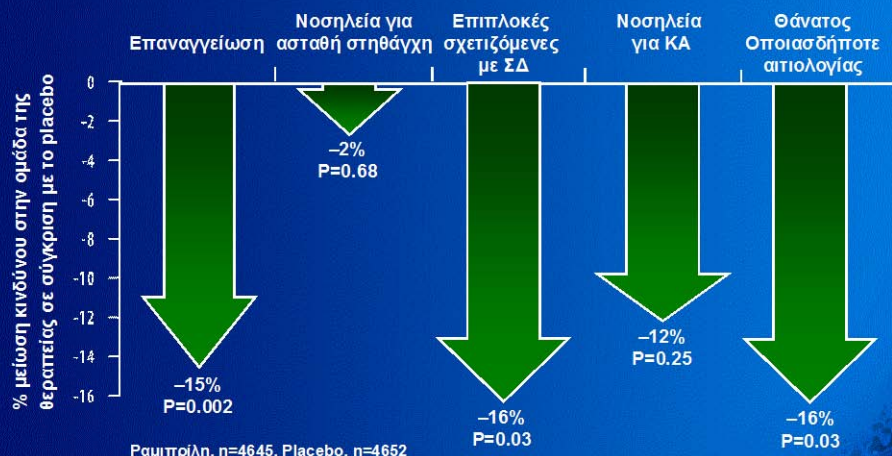
Ραμιπρίλη, n=4645, Placebo, n=4652

Yusuf, S et al. N Engl J Med 2000;342:145-153



HOPE

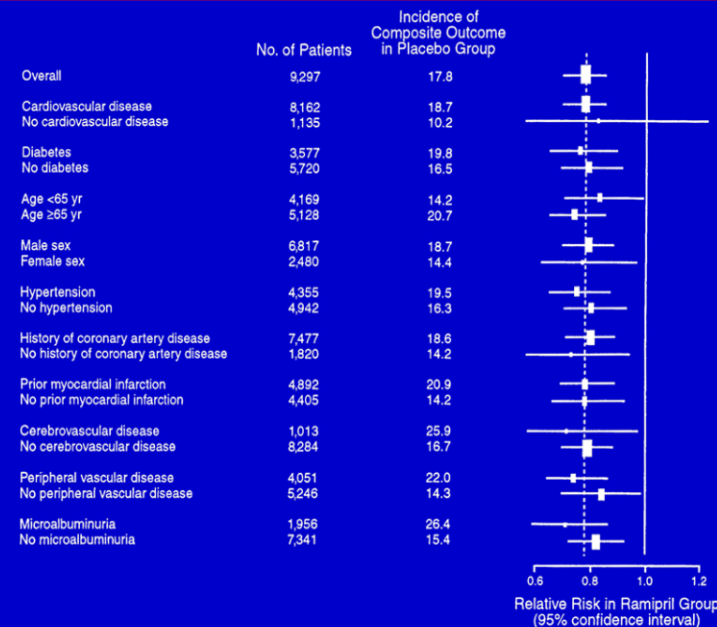
Δευτερεύουσες εκβάσεις



Ραμιπρίλη, n=4645, Placebo, n=4652



Yusuf, S et al. N Engl J Med 2000;342:145-153



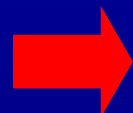
Beneficial effects of treatment with ramipril on the composite outcome [myocardial infarction, stroke, cardiovascular death] in various predefined subgroups with different sources of cardiovascular risk. (Reprinted with permission from N Engl J Med. Copyright © 2000 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

Ερωτήματα που εγέρθησαν μετά την HOPE :

- A) έχουν οι AT1 αποκλειστές παρόμοιες δράσεις με την ραμιπρίλη
- B) υπάρχει πλεονέκτημα από τον διπλό αποκλεισμό του ΣΡΑΑ με AMEA και AT1 αποκλειστή



ARB σε σύγκριση με άλλες αγωγές σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και με κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και θάνατο



ΑΕΕ

Με διαβήτη
Χωρίς διαβήτη

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Με διαβήτη
Χωρίς διαβήτη

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Με διαβήτη
Χωρίς διαβήτη

ΜΕΙΖΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Με διαβήτη
Χωρίς διαβήτη

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Με διαβήτη
Χωρίς διαβήτη

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Με διαβήτη
Χωρίς διαβήτη

Αρτηριακή
Πίεση (mmHg)

Υπέρ ARB

Υπέρ άλλων
φαρμάκων

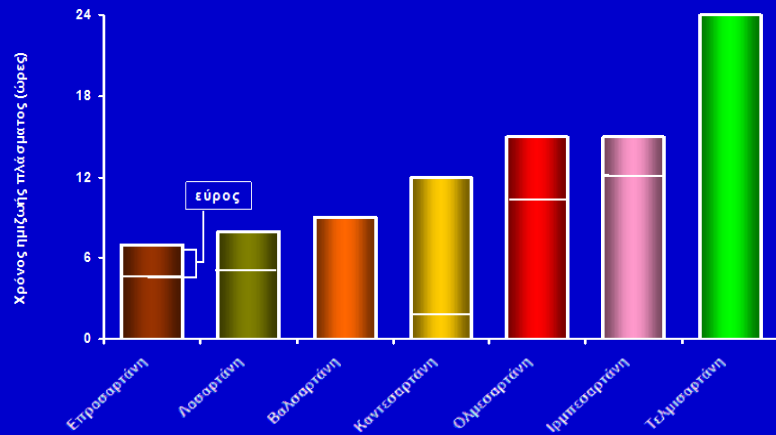
Σχετικός κίνδυνος
(95%CI)

Λόγος κινδύνου

New Evidence of Blood Pressure-Independent Effects for Agents Acting via the Renin-Angiotensin System: Analyses From The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Fifteenth European Meeting on Hypertension. Milan 2005

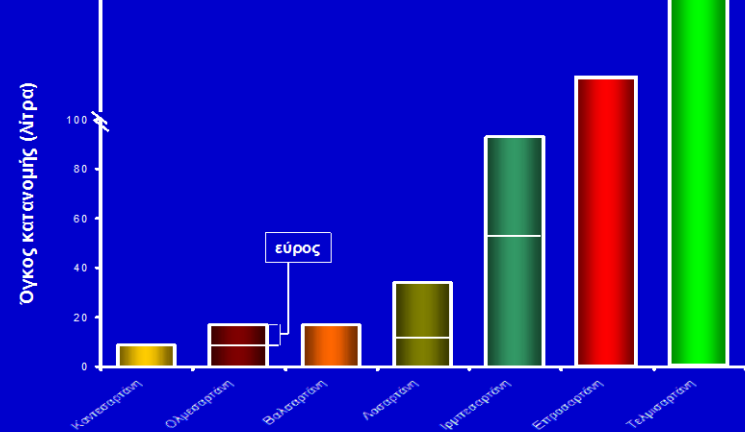


Ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής απ' όλους τους κλινικά διαθέσιμους ARB



Burnier, Brunner. Lancet 2000;355:637-645; Brunner. J Hum Hypertens 2002;16 (Suppl 2):S13-S16

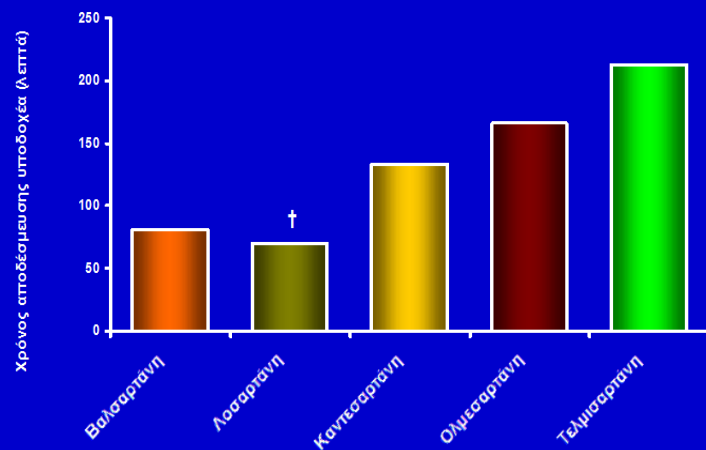
Ο μεγαλύτερος όγκος κατανομής απ' όλους τους κλινικά διαθέσιμους ARB Υψηλή διείσδυση στους ιστούς



Song, White. Formulary 2001;36:487-499

Ο μεγαλύτερος χρόνος αποδέσμευσης απ' όλους τους κλινικά διαθέσιμους ARB

Υψηλή συγγένεια με τους ΑΤ1-υποδοχείς Ισχυρός αποκλεισμός των υποδοχέων



† ενεργός μεταβολίτης EXP 3174

Kakuta et al. Int J Clin Pharmacol Res 2005;25:41-46; Wienen W et al.

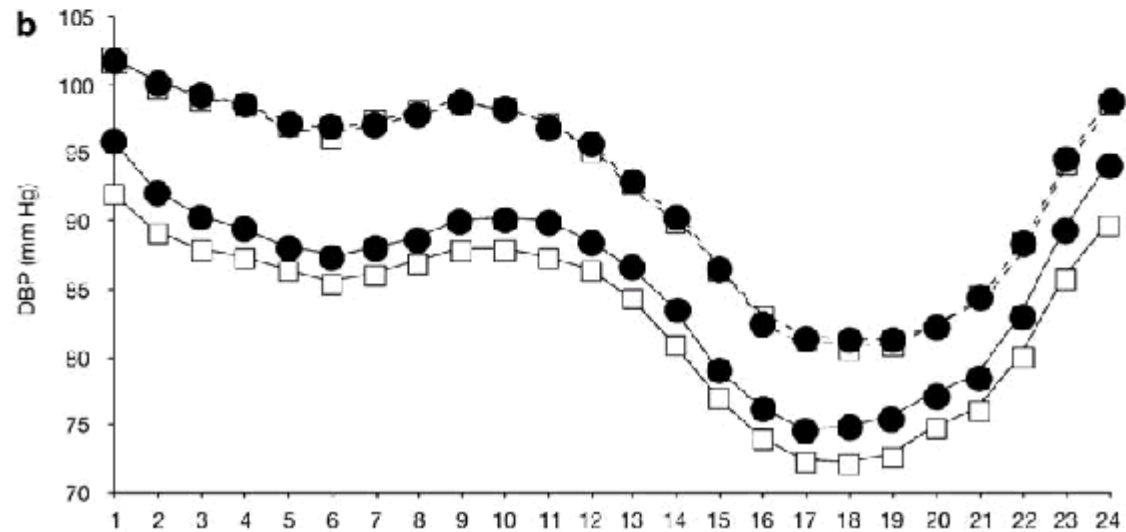
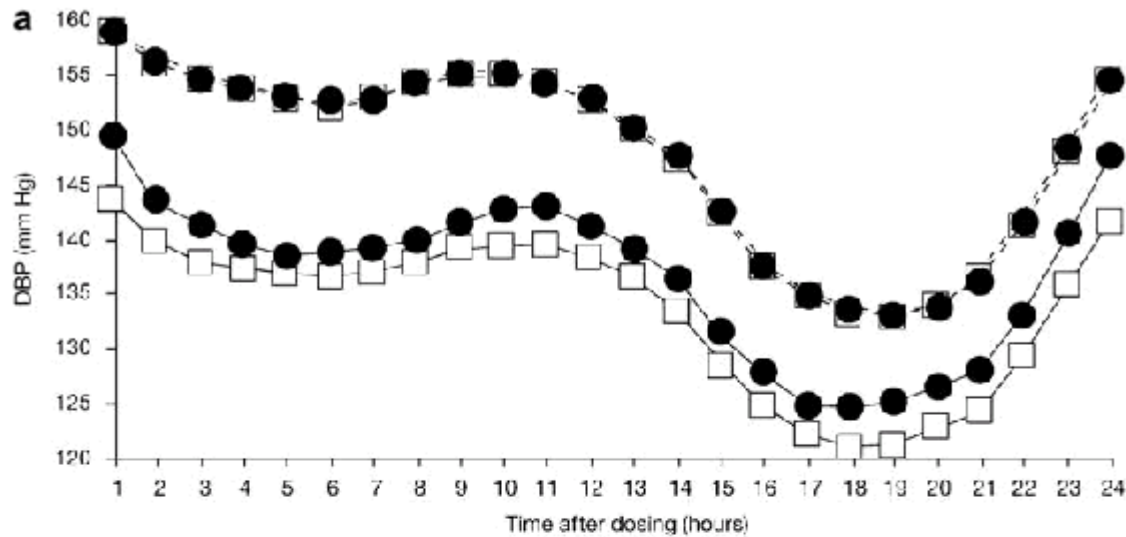
Br J Pharmacol 1993;110:245-252

Υψηλότερη εκλεκτική ενεργοποίηση του PPARγ συγκριτικά με οποιονδήποτε άλλον ARB



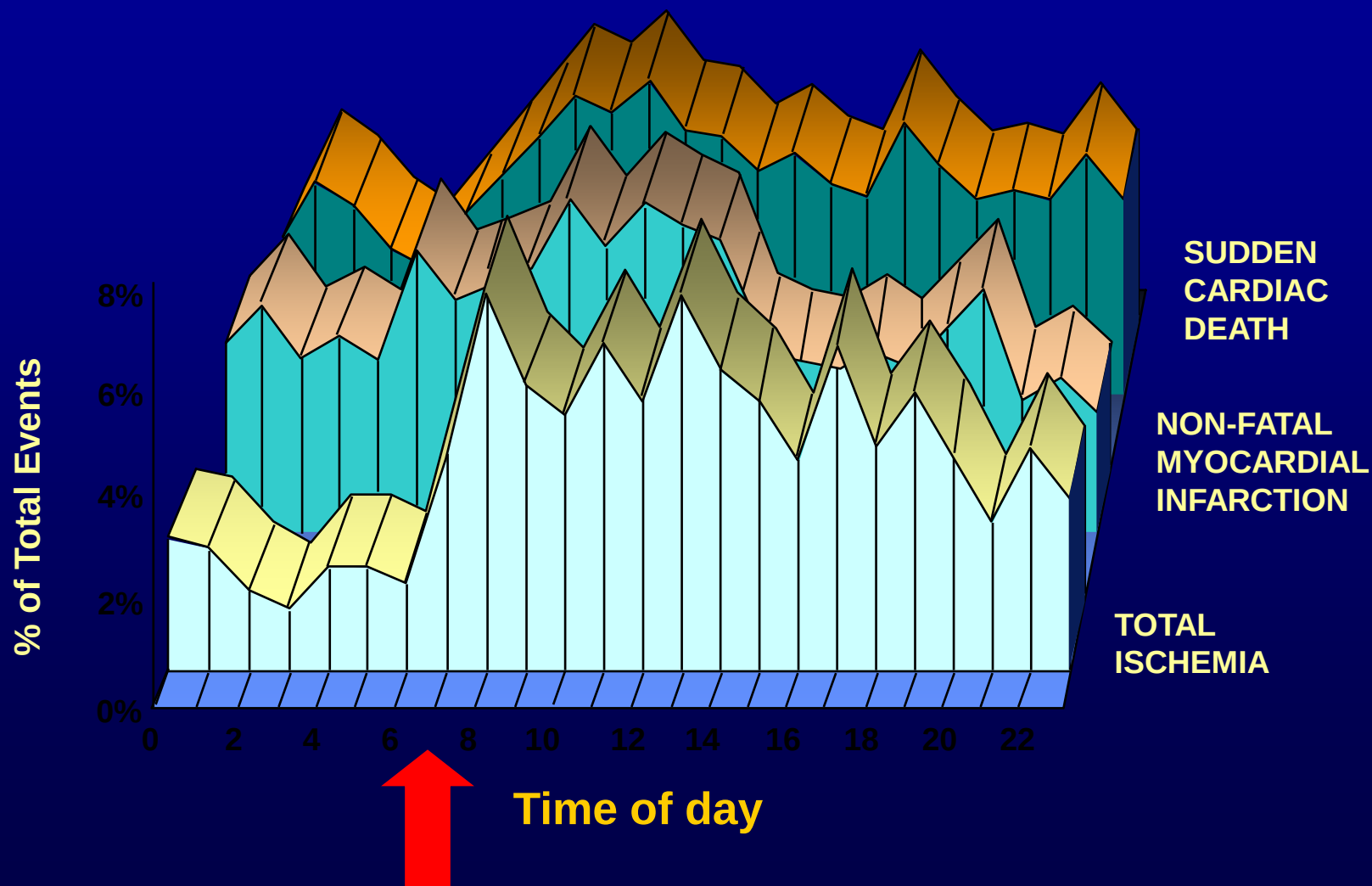
Benson et al. Hypertension 2004;43:993-1002

Telmisartan vs Ramipril pooled PRISMA I and II

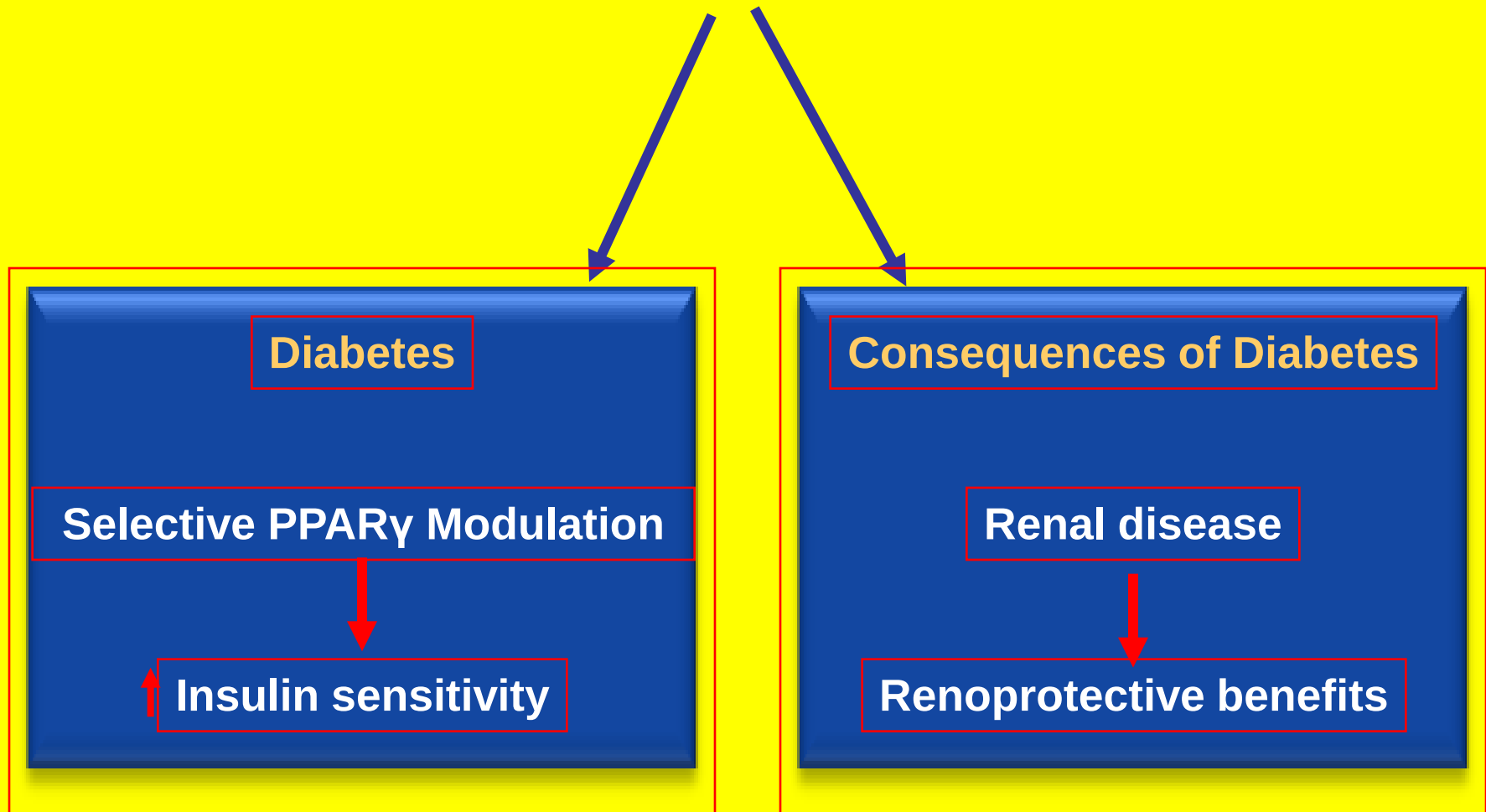




Circadian Distribution of Coronary Events



Benefits of Telmisartan on Diabetes and the Consequences of Diabetes



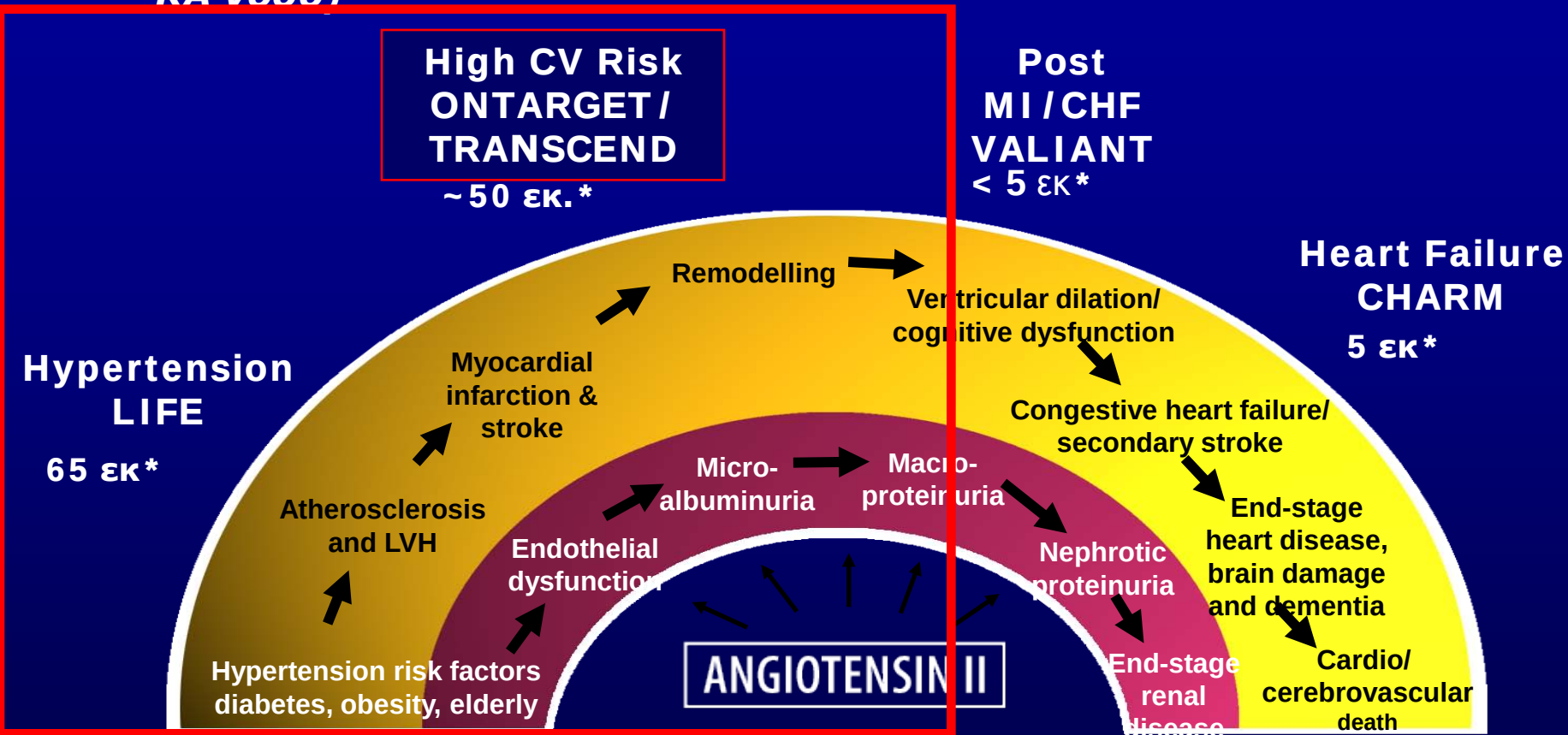
DETAIL[®] AMADEO[™]



CV Disease Market Segments & Size

Μελέτες έκβασης για καρδιαγγειακά νοσήματα:

Αντίκτυπος για τους ασθενείς (Παράδειγμα ΗΠΑ: 71 εκ. ασθενείς με ΚΑ νόσο)



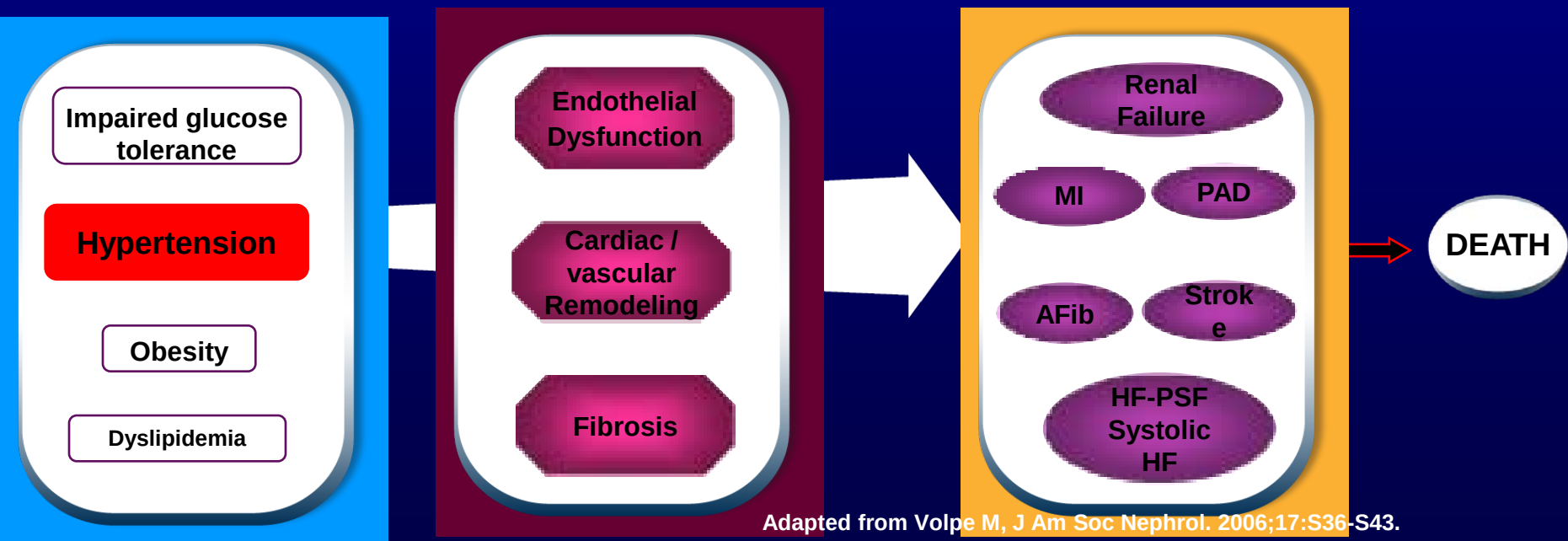
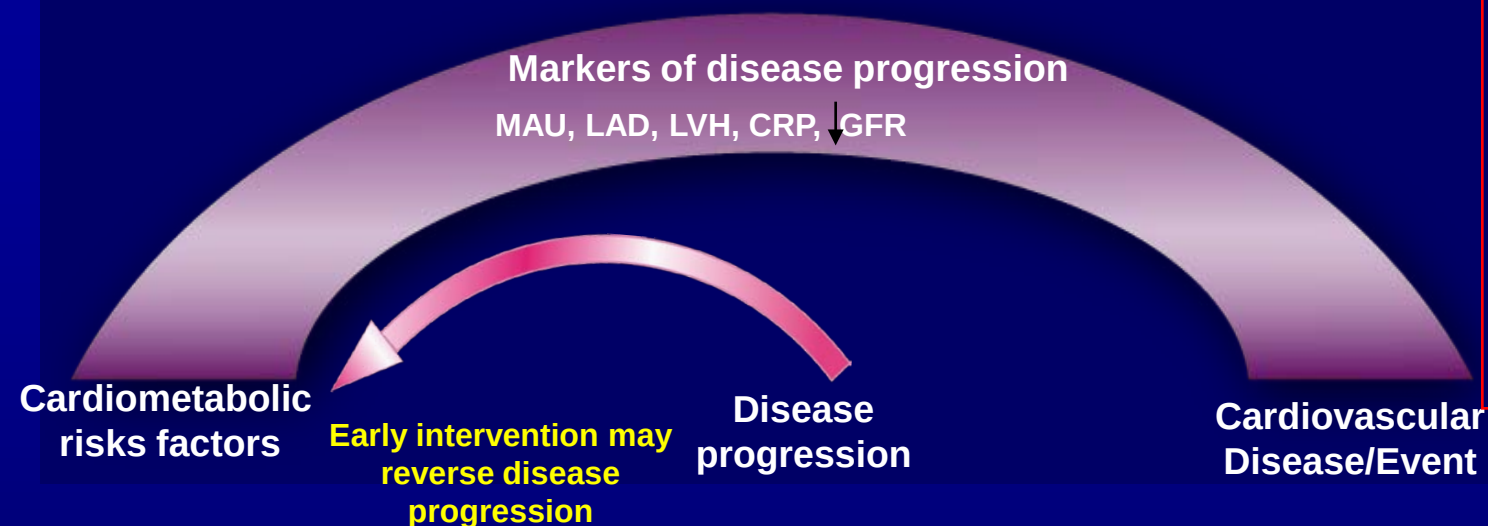
* U.S. Statistics. Thom T *et al.* Heart disease and stroke statistics — 2006 update. *Circulation* 2006;113:e85-e151.

Adapted from Dzau V and Braunwald E. *Am Heart J* 1991;121:1244-1263



Cardiovascular Continuum

MAU: Microalbuminuria
CRP: C-Reactive Protein
GFR: Glomerular Filtration Rate
LVH: Left Ventricular Hypertrophy
LAD: Left Atrium Dilatation
MI: Myocardial Infarction
AFib: Atrial Fibrillation
HF-PSF: Heart Failure with Preserved Systolic Function
PAD: Peripheral Arterial Disease



Adapted from Volpe M, J Am Soc Nephrol. 2006;17:S36-S43.

Adapted from Unger T, Am J Cardiol. 2002;89:3A-9A

Adapted from Dzau V and Braunwald E. Am Heart J. 1991;121:1244-1263.0

