

Lo studio INCLUSIVE

About INCLUSIVE study

G. Pinna *

Responsabile Nazionale FADOI Area Ipertensione

KEY WORDS

ARBs
Irbesartan
HCTZ
Systolic hypertension
Inclusive study

Summary BACKGROUND The fixed-dose combination pills are recommended from the international guide lines, both because they are very standardized and for the best compliance of the patients, that do not like to assume pills: a greater therapeutic success means less complications and therefore, in last analysis, less expenses for Sanitary Services. **AIM OF THE STUDY** The ARB association with HCTZ is considered one of more rational and effective one, but some doubt still remains on the dosages of the single component. The aim of INCLUSIVE, a prospective, multicentric, open-label, single-arm study, was to determine the efficacy and safety of irbesartan/HCTZ 150/12.5 mg and 300/25 mg fixed combinations in a diverse population of adults with systolic blood pressure (SBP) uncontrolled on antihypertensive monotherapy. **PATIENTS AND METHOD** The study started with 1,005 patients (mean age 57.2 ± 11.2 years, 52% women). In line with the aim of the study to recruit patients from subgroups with hard-to-control blood pressure, they included patients with metabolic syndrome, diabetes, African, Hispanic Latino-americans. After a wash-out period of 4-5 weeks, patients started daily monotherapy with HCTZ 12.5 mg. After 2 weeks, approximately 27% of patients had responded to HCTZ alone and were eliminated from further participation in the study. The remaining 736 patients (intent-to-treat population) were given the combination pill of irbesartan/HCTZ starting with a dose of 150/12.5 mg for 8 weeks. If during this period they did not achieve goal blood pressure ($< 140/90$ mmHg, or $< 130/80$ mmHg for patients with diabetes mellitus), the dose of irbesartan/HCTZ was increased to 300/25 mg over the following 8 weeks. **CONCLUSIONS** At the end of 18 weeks of treatment, the mean change in SBP from baseline, the primary endpoint of the study (< 140 mmHg and 130 mmHg for diabetic type 2), was -21.5 mmHg (n: 77%) ($p < .001$). The mean SBP change from baseline was also significant at week 10 (-15.1 mmHg, $p < .001$). Mean change in diastolic blood pressure (DBP) from baseline was -7.2 mmHg at week 10 and -10.4 mmHg at week 18 (both $p < .001$). Similar changes of about -20 mmHg in SBP and -10 mmHg in DBP were seen in all of the predefined subgroups, with exception of the patients with diabetes mellitus. These latter patients had lower SBP and DBP goals. It is observed however that the study is open-label, single arm and that the administration of 25 mg of HCTZ has been of too much short duration to be accepted without delays, considered that the therapy in hypertensive subject goes on all his life.

Sullo studio INCLUSIVE [1]

È noto che l'ipertensione arteriosa è responsabile del 6% delle morti nella popolazione generale ed è una delle maggiori cause di patologia vascolare, portando allo stroke, allo scompenso, all'insufficienza renale, alla vasculopatia periferica [2,3]. Purtroppo le percentuali di mortalità e morbilità nei pazienti ipertesi, nonostante i progressi terapeutici, non si sono modificate di molto in questi anni, e

ciò è probabilmente da imputare a un'insufficiente individuazione e/o a una sottovalutazione di fattori di rischio addizionali, alla mancata osservazione di idonee modificazioni dello stile di vita, ma soprattutto all'errato controllo della pressione, particolarmente di quella sistolica.

A tale riguardo, un'analisi dello *US National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) condotta nel 1999-2000 ha rivelato che solo il 31,0% dei soggetti (pari al 53,1% dei pazienti in trattamento antipertensivo) raggiungeva l'obiettivo di un adeguato abbassamento della pressione arteriosa [4]. Considerato che in meno del 40% dei casi è sufficiente una monoterapia, un ostacolo al raggiungimento degli obiettivi terapeutici consiste nella scarsa compliance dei pazienti, restii ad assumere troppe pil-

* Corrispondenza:

Giuliano Pinna, via Bertola 86, 10122 Torino,
e-mail: giulipin@inwind.it

le: una recente metanalisi ha evidenziato che con le associazioni precostituite la *non* compliance alla terapia è ridotta del 24-26% [5]. Del resto le linee guida le raccomandano proprio perché più efficaci, più gradite ai pazienti e in ultima analisi più economiche.

È evidente che il discorso riguarda proprio le popolazioni più a rischio (anziani, vasculopatici, diabetici, nefropatici), ed è in questo ambito che si è inserito lo studio INCLUSIVE (*Irbesartan/HCTZ blood pressure reductionS in diverse patient populations*). Si tratta di uno studio prospettico, in aperto, a braccio singolo, multicentrico, che è stato condotto in quattro fasi in 119 centri degli Stati Uniti d'America tra luglio 2003 e agosto 2004 ed è partito con 1.005 pazienti con un'età media di $57,2 \pm 11,2$ anni, il 52% dei quali donne.

Obiettivi e metodo

Dopo un periodo di wash-out di 4-5 settimane, i pazienti che avevano risposto ai criteri di inclusione iniziavano una monoterapia con idroclorotiazide (HCTZ) 12,5 mg. Se dopo 2 settimane non raggiungevano il goal pressorio, assumevano per altre 8 settimane irbesartan/HCTZ 150/12,5 mg, e se l'obiettivo terapeutico non veniva ancora conseguito la dose di irbesartan/HCTZ veniva aumentata a 300/25 mg per le successive 8 settimane.

Per la PA *sistolica* (PAS) il goal pressorio era considerato < 140 mmHg (< 130 mmHg nei diabetici di tipo 2); per la PA *diastolica* (PAD) < 90 mmHg (< 80 mmHg nei diabetici di tipo 2).

End-point primario dello studio:

- determinazione della variazione media della PAS tra il momento di interruzione dell'assunzione del placebo (basale) e la fine del trattamento con irbesartan/HCTZ 300/25 mg (dopo 18 settimane).

End-point secondari:

- determinazione della variazione media della PAD tra l'interruzione del placebo (basale) e la fine del trattamento con irbesartan/HCTZ 300/25 mg (dopo 18 settimane);
- determinazione della variazione media di PAS e PAD tra l'interruzione del placebo (basale) e la fine del trattamento con irbesartan/HCTZ 150/12,5 mg (dopo 10 settimane).

In riferimento a quanto precedentemente accennato, una delle caratteristiche dello studio è stata quella di includere, pur non limitandosi a essi, gruppi di pazienti per i quali il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico era particolarmente problematico (anziani, diabetici, affetti da sindrome metabolica secondo i criteri NCEP ATP III, donne, latinoamericani, afroamericani).

È stata considerata la popolazione *intent-to-treat* (N = 736), che ha escluso i soggetti trattati con la sola HCTZ e che ha quindi compreso i pazienti per i quali si disponeva di almeno una misurazione valida della PAS dopo l'assunzione di una o più dosi da 150/12,5 mg di irbesartan/HCTZ.

Nella **Tab. 1** sono riassunti i risultati ottenuti seguendo questa metodica *intent-to-treat*.

Molto basso è stato il raggiungimento degli obiettivi con la sola HCTZ (3% per la PAS e 36% per la PAD; per PAS e PAD 2%).

Da notare che nei sottogruppi si sono ottenuti gli end-point per la PAS e la PAD in modo simile: nei pazienti con sindrome metabolica, 73% e 77% rispettivamente; nei diabetici 56% e 63%; negli anziani 73% e 96%; negli afroamericani 72% e 78%; negli ispanici 75% e 83%.

Le terapie sono state ben tollerate: in generale, non è stata riscontrata alcuna evidenza di un aumento di effetti collaterali nel passaggio da un dosaggio terapeutico all'altro, a eccezione dei casi di vertigini e ipotensione, sebbene la loro incidenza complessiva fosse bassa.

Discussione e conclusioni

Nel complesso, dunque, lo studio INCLUSIVE ha dimostrato che anche in una popolazione disomogenea (comprendente anziani, afroamericani, ispanici/latini, diabetici di tipo 2 o pazienti con sindrome metabolica), in cui la PAS non poteva essere controllata mediante monoterapia, la somministrazione di un'associazione fissa irbesartan/HCTZ 300/25 mg riesce a controllare più di 3/4 delle ipertensioni sistoliche (che notoriamente sono le più difficili da contenere e anche le più pericolose nell'anziano) con buona tollerabilità e scarsi effetti collaterali. Sappiamo quanto sia problematico abbassare la pressione sistolica e quanto sia ancora più difficoltoso nei diabetici (per esempio, nello studio HOPE [6] la PAS era scesa a 143,3 mmHg dopo

Tabella 1 Risultati *intent-to-treat*

| | Basale | Dopo 10 settimane (irbesartan/HCTZ 150/12,5 mg) | Dopo 18 settimane (irbesartan/HCTZ 300/25 mg) |
|---|--------------|--|--|
| Pressione arteriosa sistolica media (mmHg) | 154,4 ± 10,2 | 151,5 ± 10,4 (-15,1*) | 132,9 ± 13,8 (-21,5*) |
| Obiettivo raggiunto (%) | | 56 | 77 (IC 95%: 74%; 80%) |
| Pressione arteriosa diastolica media (mmHg) | 91,5 ± 8,8 | 84,6 ± 8,8 (-7,2*) | 81,1 ± 9,7 (-10,4*) |
| Obiettivo raggiunto (%) | | 70 | 83 (IC 95%: 80%; 86%) |

* p: < 0,001.

Legenda: IC = intervallo di confidenza.

10 mg di ramipril). Risultati ancora migliori si sono ottenuti per le ipertensioni diastoliche e buoni per le ipertensioni sisto-diastoliche. Che quest'associazione sia efficace è testimoniato dal fatto che l'irbesartan non è il solo sartano a essere affiancato all'HCTZ, anche a dosaggi elevati, sempre con risultati simili: ragione di più a favore del suo utilizzo.

Paiono comunque necessarie alcune riserve (del resto in parte segnalate dagli stessi autori).

- La durata della terapia al dosaggio 300/25 mg è stata troppo breve (8 settimane), per cui può essere azzardato estrapolare giudizi su una terapia destinata a essere impiegata, teoricamente, per il resto della vita. Sappiamo che questa obiezione viene sollevata per trial d'intervento di 4-5 anni, figuriamoci per una terapia condotta per soli 2 mesi. Gli stessi autori lo riconoscono, ma aggiungono che precedenti studi avevano esaminato l'associazione irbesartan/HCTZ o HCTZ + altri farmaci per tempi più lunghi. Citano in proposito uno studio di Raskin *et al.* che è durato un anno [7]. Nello studio di Raskin, tuttavia, l'associazione irbesartan/HCTZ 300/25 mg si era resa necessaria solo nell'11% dei casi. Bisogna considerare, infine, che le riserve non riguardano l'utilizzo dell'irbesartan a lungo termine, ma l'HCTZ 25 mg/die a lungo termine e, ripetiamo, per lungo termine non intendiamo un anno (si pensi solo alle obiezioni sollevate sull'uso del diuretico a lungo termine nello studio ALLHAT) [8,9].
- Il cambiamento del dosaggio da 150/12,5 mg a 300/25 mg è stato effettuato anche quando i valori di PAS erano pari a 120 e 140 mmHg. È vero che il *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) suggerisce che i valori di PAS considerati a rischio partono da 115 mmHg, ma noi crediamo che questo atteggiamento sia lontano dalla quotidiana pratica clinica: come nella grande maggioranza dei trial, in realtà non viene "fotografato" un campione della popolazione generale, ma un gruppo di pazienti altamente motivati e particolarmente seguiti.
- Il periodo di utilizzo dell'HCTZ da sola è stato troppo breve (15 giorni), per cui il dato non è valutabile.
- Ci si chiede come mai non sia stata tentata l'associazione irbesartan/HCTZ 300/12,5 mg. Gli effetti indesiderati del diuretico sarebbero limitati e la nostra esperienza sul campo è molto positiva, senza contare che per anni si è giustificato questo rapporto con una migliore integrazione tra le farmacocinetiche dei due componenti e quindi con minori effetti negativi da HCTZ.

Come sempre, pur riconoscendo un notevole valore allo studio, soprattutto per i risultati sulla PAS e su quel campione di popolazione spesso problematico da controllare (è

questa forse la maggiore novità), si teme che possano esservi esigenze di marketing, tanto più che il trial è stato commissionato da Bristol-Myers Squibb Sanofi-Synthelabo Partnership, e che il dottor Neutel e il dottor Weber sono azionisti e consulenti di Integrium, l'ente che ha coordinato lo svolgimento dello studio stesso.

Il fatto è che i trial con terapia combinata preconstituita (come INCLUSIVE), pur difficili da progettare, sono molto richiesti dalla pratica moderna: la terapia preconstituita è gradita al paziente (meno pillole) e al medico (ben collaudata e più facile da prescrivere). Il rischio è di affidarli solo alle aziende farmaceutiche che possiedono il brevetto dell'associazione e quindi devono sottostare a precise regole di mercato.

Bibliografia

- [1] Neutel JM, Saunders E, Bakris GL, et al; INCLUSIVE Investigators. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2005;7(10):578-86.
- [2] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
- [3] Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43(1):10-7.
- [4] Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290(2):199-206.
- [5] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
- [6] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
- [7] Raskin P, Guthrie R, Flack J, Reeves R, Saini R. The long-term antihypertensive activity and tolerability of irbesartan with hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens* 1999;13(10):683-7.
- [8] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
- [9] Ambrosioni E. The ALLHAT study: non evidence-based conclusions from secondary endpoints. *High Blood Pressure Cardiovascular Prevention* 2003;10:3-6.