Outcome renali con telmisartan, ramipril o la loro associazione in soggetti a rischio cv

Data 27 maggio 2009
Categoria nefrologia

L'outcome renale primario nello studio ONTARGET(dialisi, raddoppio della cretininemia e decesso) è risultato simile per telmisartan e ramipril, ma significativamente più frequente con la loro associazione rispetto al ramipril da solo.

La riduzione della pressione arteriosa con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (SRA) preserva la funzionalità renale meglio di altri antipertensivi.
Queste osservazioni sono supportate da numerosi trial condotti in soggetti affetti da nefropatia diabetica e non diabetica. Questi trial, tuttavia, hanno esaminato la progressione della nefropatia avanzata in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) =60 mL/min ed elevata proteinuria; quindi la generalizzazione di questi risultati a tutti i pazienti nefropatici è ancora oggetto di discussione.
Il blocco del SRA rallenta la progressione della nefropatia proteinurica avanzata, ma l'effetto è simile a quello di terapie convenzionali in pazienti con escrezione urinaria di proteine nella norma o leggermente aumentata o con un eGFR >60 mL/min.
Gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina (Angiotensin receptor blockers, ARB) e gli ACE-inibitori sono in grado di ridurre la proteinuria. La loro associazione potrebbe risultare più efficace delle singole molecole, ma non esistono dati di confronto a lungo termine relativi alle variazioni della funzione renale.

Lo studio ONTARGET (cfr. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3922, http://www.sifweb.org/farmaci/sif_farmaci_evidenza_12.php), un trial randomizzato in doppio cieco, condotto tra il 2001 e il 2007 anche da parte di ricercatori italiani, ha valutato gli effetti renali di ramipril (un ACE-inibitore), telmisartan (un ARB) e della loro associazione su un'ampia popolazione ad alto rischio cardiovascolare.

Nel trial, 25.620 soggetti (età =55 anni) con patologia aterosclerotica conclamata o diabete con danno agli organi bersaglio sono stati randomizzati a ricevere ramipril 10 mg/die (n=8576), telmisartan 80 mg/die (n=8542) o la loro associazione (n=8502), valutandone funzionalità renale e proteinuria. Prima di entrare nello studio, il 64,1% dei partecipanti stava già assumendo ACE-inibitori o ARB. I pazienti sono stati monitorati dopo 6 settimane ed in seguito ogni 6 mesi, per una media di circa 56 mesi.

Sono stati esclusi i pazienti con stenosi maggiore dell'arteria renale, alterazione della volemia o deplezione sodica, creatininemia >265 µmol/l, ipertensione non controllata (sistolica >160 mmHg o diastolica >100 mmHg).

L'outcome renale primario, di tipo composito, era costituito da prima insorgenza di dialisi, trapianto renale (nessun caso riportato), raddoppio della creatininemia e decesso.
Gli outcome renali secondari, sempre di tipo composito, erano dialisi, raddoppio della creatininemia, variazioni di marker surrogati come l'eGFR e la proteinuria.

Nel corso del trial, 784 pazienti hanno dovuto sospendere definitivamente il trattamento a causa dei sintomi ipotensivi (406 con la terapia combinata, 149 con ramipril, 229 con telmisartan).
Il tasso di eventi per l'outcome primario è risultato simile per telmisartan (13,4%) e ramipril (13,5%; HR 1,00; 95% CI 0,92-1,09), ma è aumentato con l'associazione (14,5%; HR 1,09; 1,01-1,18; p=0,037).

L'outcome renale secondario (dialisi o raddoppio della creatininemia) è risultato simile con telmisartan (2,21%) e ramipril (2,03%; HR 1,09; 0,89-1,34) e più frequente con l'associazione (2,49%: HR 1,24; 1,01-1,51; p=0,038).
L'eGFR si è ridotto di meno con ramipril rispetto a telmisartan (-2,82 mL/min/1,73 m² vs -4,12, p <0,0001) o con la loro associazione (-6,11, p <0,0001). L'aumento dell'escrezione urinaria di albumina è stato più contenuto con telmisartan (p=0,004) o con l'associazione (p=0,001) rispetto a ramipril.

L'outcome renale primario (dialisi, raddoppio della cretininemia e decesso) è quindi risultato simile per telmisartan e ramipril, ma significativamente più frequente con la loro associazione rispetto al ramipril da solo.
Per quanto riguarda gli end point surrogati, si è assistito ad un declino dell'eGFR e ad un miglioramento della proteinuria. Sebbene l'ONTARGET non sia in grado di rilevare le differenze tra gli outcome renali maggiori, sono stati registrati quasi 3500 eventi renali primari.

Una riduzione iniziale e di breve durata del GFR dopo l'avvio di una terapia con ACE-inibitori o ARB è una conseguenza attesa della riduzione della pressione intraglomerulare. Questa riduzione potrebbe anche essere predittiva del beneficio a lungo termine sul GFR. Quindi, la terapia combinata nell'ONTARGET ha prodotto un iniziale declino del GFR che però non si è assestato come atteso, continuando a ridursi più rapidamente rispetto al gruppo trattato con ramipril.

Gli Autori dell'ONTARGET concludono asserendo che nei soggetti ad elevato rischio vascolare, gli effetti del telmisartan sui principali outcome renali sono simili a quelli del ramipril. Sebbene la terapia combinata riduca maggiormente la proteinuria rispetto alla monoterapia, essa tende a peggiorare i principali outcome renali.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 20/11/2026 alle ore 23:42 | Pagina 1 di 2

Commento

L'editoriale di accompagnamento sottolinea alcuni punti cruciali. ONTARGET non fornisce una risposta al problema della progressione della patologia renale cronica in pazienti con nefropatia avanzata perché sono stati inclusi pochi pazienti di questo tipo. Inoltre l'interpretazione che il gruppo trattato con l'associazione ramipril + telmisartan abbia più eventi renali è preoccupante. La perdita di eGFR nel gruppo trattato con l'associazione è stata di 6 mL/min per 56 mesi, una riduzione di 1,29 mL/ min/anno (range normale 0,6-1,1 mL/min/anno). Essendo il valore di poco superiore al range di normalità, non dovrebbe essere considerato come una perdita importante della funzionalità renale. Solo un altro trial ha valutato una terapia combinata per il blocco del SRA nella nefropatia non diabetica avanzata. Questo trial, il cui end point primario era l'outcome renale, ha riportato nel gruppo sottoposto a terapia combinata una riduzione più lenta della funzionalità renale rispetto alla monoterapia, ma sfortunatamente questi risultati sono considerati inattendibili (Nakao N et al. Lancet 2003; 361: 117–24; Bidani A. Am J Nephrol 2006; 26: 629–32).

Nel complesso, i risultati di ONTARGET, pur non ampliando le nostre conoscenze sulla sicurezza del blocco del SRA (sia con farmaci utilizzati in monoterapia che in associazione), rinforzano le linee guida esistenti e mettono in guardia contro l'uso della terapia combinata che blocchi il SRA in soggetti a basso rischio di nefropatia cronica.

È necessario interpretare i risultati dell'ONTARGET nel contesto della coorte studiata e considerando come sono stati raccolti gli end point renali. La raccolta dei dati sulla funzionalità renale è stata infatti insufficiente: l'escrezione urinaria di albumina non è stata valutata annualmente e la necessità di dialisi è stata stabilita arbitrariamente senza una protocollo predefinito con una valutazione post hoc dei dati.

L'ONTARGET, con i suoi limiti metodologici, evidenzia la mancanza di un trial prospettico effettuato in maniera adeguata su pazienti con nefropatia cronica avanzata, in grado di fornire una risposta definitiva in merito all'efficacia della terapia combinata che blocca il SRA sulla progressione della nefropatia cronica.

Conflittod'interesse

Alcuni autori dichiarano di avere ricevuto dei finanziamenti dalla Boehringer-Ingelheim per la quale uno degli autori lavora come dipendente.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentibibliografici

Mann JF et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372: 547-53.
Sarafidis PA, Bakris G. Renin-angiotensin blockade and kidney disease. Lancet 2008; 372: 511-2.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]