Effetto dei sartani sugli esiti renali

Data 10 aprile 2010
Categoria nefrologia

Due studi hanno valutato l'efficacia dei sartani nella prevenzione primaria degli outcomes renali in pazienti a rischio.

Il primo studio, denominato TRANSCEND , ha valutato gli effetti dei sartani (detti anche ARB = antagonisti del recettore dell'angiotensina II) sugli esiti renali in pazienti a rischio cardiovascolare senza proteinuria. Sono stati reclutati 5927 adulti con malattia cardiovascolare oppure diabetici con danno d'organo. I partecipanti non avevano microalbuminuria o scompenso cardiaco e non potevano tollerare un aceinibitore. Dopo randomizzazione i pazienti sono stati trattati con telmisartan (80 mg/die; n = 2954) oppure con placebo (n = 2972), in aggiunta alla terapia standard. La durata del trattamento è stata in media di 56 mesi. E' stato valutato un outcome renale composto da necessità di dialisi, raddoppiamento della creatinina sierica, cambiamento della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) e cambiamenti dell'albuminuria. Non si è evidenziata alcuna differenza per questo outcome tra telmisartan e placebo (HR 1,29; 95%CI 0,87-1,89). Nessuna differenza si è dimostrata per la necessità di dialisi e per il raddoppiamento della creatinina. Un minor aumento dell'albuminuria si è registrato nel gruppo telmisartan (32% vs 63%; p < 0,001). Il decadimento della VFG fu più pronunciato nel gruppo telmisartan (-3,2 mL/min per 1,73 m2 vs -0,26 mL/min per 1,73 m2; p < 0,001).
Limiti dello studio: la dialisi si rese necessaria solo in 17 partecipanti.
Gli autori concludono che nei soggetti con malattia cardiovascolare ma senza macroalbuminuria il telmisartan produce risultati simili al placebo sugli esiti renali principali.
Il secondo lavoro è il programma denominato DIRECT , composto in realtà da 3 RCT in cui veniva usato il candesartan (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials). In totale sono stati reclutati 3.326 diabetici tipo 1 e 1.905 diabetici tipo 2, molti dei quali normotesi. Tutti avevano una escrezione urinaria di albumina normale (in media: 5.0 µg/min). I partecipanti sono stati trattati con candesartan (16 mg/die, aumentati successivamente a 32 mg/die) oppure placebo. La durata media del follow-up è stata di 4,7 anni. L'end-point primario era la comparsa di microalbuminuria (escrezione urinaria >= 20 µg/min) mentre end-point secondario era la variazione dell'albuminuria rispetto al basale.
Il risultato dei tre RCT, sia individuale che assemblato, ha mostrato che il candesartan ha un effetto piccolo sul rischio di microalbuminuria (pooled HR: 0,95; 95%CI 0,78-1,16).
Limiti dello studio: molti partecipanti erano normotesi e tutti erano a basso rischio cardiovascolare; gli studi erano primariamente disegnati per valutare gli esiti retinici e non renali.
Gli autori comunque concludono che il candesartan non previene la microalbuminuria in diabetici di tipo 1 o 2 normotesi.

Fonte:

1. Mann JFE et al Effect of for the TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Telmisartan on Renal Outcomes. A Randomized Trial. Ann Intern Med 2009 Jul 7; 151:1-10
2. Bilous R et al. Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes
Three Randomized Trials. Ann Intern Med 2009 Jul 7; 151:11-20.

Commento di Renato Rossi

Gli aceinibitori e i sartani vengono consigliati dalle linee guida nei pazienti con nefropatia e microalbuminuria o albuminuria, sia diabetici che non diabetici, ed indipendentemente dai valori di pressione, al fine di prevenire la progressione della malattia renale . Eventualmente può essere prevista anche l'associazione delle due classi di farmaci in caso di proteinuria importante (proteinuria > 0,5 grammi/die, approssimativamente corrispondente ad una ratio proteine/creatinina di 50 mg/mmol). Questa associazione deve però essere attuata con cautela in quanto, come si è visto dallo studio ONTARGET, l'uso contemporaneo di aceinibitori e ARB può peggiorare gli esiti renali e l'iperpotassiemia.
E' noto che la microalbuminuria è un predittore importante di danno renale e di progressione verso gli stadi avanzati di insufficienza renale. Sarebbe quindi utile, in soggetti a rischio di nefropatia ma senza microalbuminuria, poter disporre di un trattamento in grado di attuare una vera e propria prevenzione primaria. Purtroppo i due lavori pubblicati contemporaneamente dagli Annals suggeriscono che per ora la strada è ancora in salita. Un editorialista, commentando questi risultati, conclude che l'uso dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina in pazienti a rischio cardiovascolare, richiede una buona dose di giudizio clinico e la conoscenza dell'effetto dei trattamenti sui vari organi e apparati .
In effetti, quando si tratta di valutare quali farmaci usare nei pazienti ipertesi, nei cardiopatici, nei diabetici ed in generale nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, va considerato che porre l'attenzione solo sui reni è riduttivo. Obiettivo ultimo del medico è certamente ridurre la necessità di dialisi e di uremia terminale, ma anche tutte le altre complicanze di tipo cardiovascolare e cerebrovascolare a cui il paziente può andare incontro e che sono molto più frequenti delle complicanze renali. Per esempio lo studio TRANSCEND aveva arruolato quasi 6.000 pazienti a rischio (per la presenza

di malattia cardiovascolare o diabete) e durante il follow-up solo 17 soggetti necessitarono di dialisi, mentre l'end-point primario (composto da morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ricovero per scompenso cardiaco) si verificò nel 15,7% del gruppo telmisartan e nel 17% del gruppo placebo.
Il trattamento, quindi, deve essere globale con trattamenti plurifarmacologici (antipertensivi, statine, antiaggreganti, ipoglicemizzanti, etc.), atti a portare a target i molteplici fattori di rischio presenti nel singolo paziente.

Referenze

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2008. 50 p. (SIGN publication;no.103)
2. Parfrey PS. Angiotensin-Receptor Blockers in the Prevention or Treatment of Microalbuminuria
Ann Intern Med 2009 Jul 7; 151: 63-65
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4221