

LINEE GUIDA

# Ipertensione Arteriosa in CKD: suggerimenti di pratica clinica e di applicazione delle Linee Guida



**Lucia Del Vecchio**<sup>1</sup>, R. Boero<sup>2</sup>, A. Losito<sup>2</sup>, R. Minutolo<sup>2</sup>, R. Pontremoli<sup>2</sup>, Alessandro Zuccalà<sup>3</sup>, P. Ravani<sup>4</sup>, B. Cagnoli<sup>4</sup>, G. Quintaliani<sup>4</sup>, G. Strippoli<sup>4</sup>, C. Zoccali<sup>4</sup>

(1) *Coordinatore*

(2) *Redattore*

(3) *Revisore esterno*

(4) *Coordinamento Generale e Revisitazione Critica*

## Abstract

Scopo del presente documento elaborato da alcuni esperti della SIN, è quello di offrire suggerimenti e raccomandazioni di buona pratica clinica basati sulle evidenze fornite dalla letteratura sulle seguenti tematiche:

1. Quale target pressorio in CKD in fase conservativa con comorbidità CV, diabete, proteinuria?
2. Reno-protezione e CKD avanzata: utile usare gli inibitori del RAS?
3. Inibitori del SRAA in associazione riducono la morbilità cardiovascolare e/o il rischio di progressione verso l'uremia terminale e/o la proteinuria?
4. Stenosi aterosclerotica dell'arteria renale: angioplastica o terapia medica?

Parole chiave: ckd, ipertensione arteriosa

## Quale target pressorio in CKD conservativa con diabete, proteinuria, comorbidità CV?

### Introduzione e identificazione del quesito clinico

Il diabete, le malattie cardiovascolari e la proteinuria sono complicanze frequenti dell'ipertensione, specialmente in corso di malattia renale cronica (MRC).

La loro presenza condiziona l'evoluzione della malattia essendo fattori di rischio aggiuntivi; l'approccio terapeutico deve essere mirato alla presenza di queste co-morbidity. Anche se spesso tutte e tre queste condizioni coesistono, e le problematiche ad esse connesse si sovrappongono, è bene affrontare singolarmente i presupposti scientifici del loro trattamento, come avviene nelle maggiori linee guida dell'ipertensione e della MRC. Queste ultime peraltro non discriminano tra la presenza o assenza di patologia cardiovascolare (CV), essendo la MRC stessa un fattore di rischio CV.

Nella MRC due sono gli obiettivi della terapia antiipertensiva:

- il rallentamento della progressione della malattia
- la prevenzione delle complicanze cardiovascolari.

## MRC e Diabete Definizione dell'evidenza disponibile

### Target PA per i soggetti diabetici in generale per ridurre il rischio CV

Le linee guida sull'ipertensione per i pazienti con diabete tipo 2 elaborate nello scorso quinquennio hanno indicato un target di pressione arteriosa sistolica (PAS) < 130 mm Hg, indipendentemente dallo stadio di malattia renale cronica (JNC7, ESH) [1][2].

La debolezza dell'evidenza e il fatto che nella maggioranza degli studi i valori pressori ottenuti non erano quelli target, ha portato allo spostamento del target ad un valore di PAS <140 mmHg nella successiva rivalutazione delle linee guida europee [2].

Prendendo in considerazione i valori ottenuti si rileva che, mentre in tutti gli studi si aveva un effetto favorevole sugli esiti primari e secondari con pressioni ottenute <140/90 mmHg, nei due studi in cui la PAS ottenuta era inferiore a 130 mmHg non si avevano reali benefici [3] (full text) [4] (full text). In particolare nello studio "The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes" [4] (full text) non si sono osservate differenze nell'esito primario (infarto non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare), ma solo una riduzione nel tasso annuale di ictus, nel gruppo a PAS più bassa (gravato da eventi avversi legati alla bassa pressione).

Una metanalisi ha esaminato gli effetti di un controllo pressorio intensivo (PAS <135 mm Hg) rispetto al target standard <140 mmHg, su 37.736 diabetici. Le conclusioni sono state che i valori ottenuti compresi tra 130 e 135 mmHg portavano a buoni risultati sugli esiti. I valori <130mmHg riducevano il tasso di ictus e la comparsa di nefropatia conclamata ma non avevano effetti sulla progressione verso l'insufficienza renale; inoltre aumentavano in misura notevole gli eventi avversi [5] (full text). Un'altra metanalisi su 73,913 pazienti diabetici ha dimostrato complessivamente che la randomizzazione ad un trattamento anti-iperentensivo più intensivo rispetto a uno meno aggressivo comportava una riduzione del RR di ictus del 31%, mentre l'effetto sulla riduzione del rischio d'infarto non era significativa. All'analisi di meta-regressione il rischio di ictus si riduceva del 13% per ogni riduzione della PAS di 5 mmHg e del 11.5% per ogni riduzione di 2 mmHg della PAD. L'entità del calo pressorio non aveva invece effetto sul rischio d'infarto [6]. A differenza di altri studi/metanalisi non si evidenziava una J-curve in merito all'aumentato rischio di infarto per valori pressori più bassi.

Nei pazienti con nefropatia diabetica conclamata le evidenze di riduzione del rischio cardiovascolare in merito alla PA ottenuta arrivano principalmente da analisi secondarie degli studi "Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan" (RENAAL) e "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT). Anche in questa popolazione potrebbe esserci una J-curve. Le analisi "post-hoc" hanno dimostrato un effetto cardiovascolare sfavorevole legato all'ottenimenti di valori di PAS <120 mmHg [7] (full text). In 1.590 adulti con nefropatia diabetica conclamata arruolati nello studio IDNT, per valori di PAD ottenuta di 85 mm Hg si ha un aumento della mortalità generale ed degli infarti miocardici, a fronte di una riduzione degli ictus. Al contrario, una recente rianalisi dei dati combinati degli studi IDNT e RENAAAL, ha mostrato una riduzione del rischio CV in associazione con la riduzione dell'albuminuria e della PAS, in particolare quando i pazienti aggiungevano il target pressorio <130 mmHg [8] (full text).

### Target di PA per prevenire o rallentare la progressione della nefropatia diabetica

Esistono pochi studi d'intervento volti a testare direttamente il ruolo di una riduzione della PA sulla progressione della nefropatia diabetica. Alcuni anni fa Schrier et al. [3] (full text)

hanno effettuato uno studio randomizzato in 480 pazienti ipertesi normoalbuminurici con diabete tipo 2. I pazienti venivano assegnati ad un trattamento intensivo (10 mmHg meno di PAD rispetto al basale con somministrazione di calcio antagonista o ACE inibitore) o a placebo e PAD tra 80 e 89 mmHg. Dopo un follow-up medio di 5,3 anni una minore percentuale di pazienti del gruppo a trattamento intensivo progrediva dalla normalalbuminuria alla microalbuminuria e dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria.

Nei pazienti con diabete e microalbuminuria gli studi controllati miranti a definire un target ottimale di pressione arteriosa sono scarsissimi. Lo studio STENO-2 [9] (full text), in pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria, nell'ambito di un approccio intensivo multifattoriale comprendente anche la riduzione pressoria, ha mostrato una ridotta progressione verso la nefropatia franca nel gruppo randomizzato a terapia intensiva. Un'analisi secondaria dello studio "Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation" ha mostrato un'associazione tra minori livelli di PAS (fino a < di 110 mmHg) e minor numero di eventi renali (comparsa di micro o macroalbuminuria) [10].

Nei pazienti con diabete e nefropatia diabetica conclamata con IRC (MRC stadio III-IV) un'analisi secondaria dello studio IDNT ha mostrato una relazione tra minori livelli di PAS (fino a 120 mmHg) durante il follow-up e migliore sopravvivenza renale; al di sotto di questo valore si osservava un aumento della mortalità da tutte le cause. Non c'era invece relazione tra livelli di PAD durante il follow-up e outcome renale [11].

Nella tabella 1 la sintesi delle evidenze disponibili.

#### Riassunto della risposta al quesito

- Nei pazienti con MRC (GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) e diabete, in assenza di microalbuminuria, la pressione arteriosa deve essere mantenuta in modo costante <140/90 mmHg. Considerando la variabilità della pressione arteriosa, per ottenere questo valore medio verranno sicuramente registrati anche valori attorno a 130/80.
- Su base individuale, in pazienti a particolare rischio di ictus, potranno essere indirizzati a target pressori più bassi, ponendo particolare attenzione all'evitare episodi di ipotensione ortostatica.

Tabella 1. Studi sul target pressorio ottimale nei pazienti diabetici.

| Studio            | N°    | PA ottenuta (mmHg) |           | Esito primario                             | Esito secondario                   |
|-------------------|-------|--------------------|-----------|--|------------------------------------|
|                   |       | Intensivo          | Controllo |  |                                    |
| <b>HOT-DM</b>     | 1505  | 144                | 148       | Eventi CV<br>P = 0.0005                    | Mortalità CV<br>P < 0.026          |
| <b>Micro-HOPE</b> | 3577  | 139                | 143       | Eventi CV<br>P = 0.0004                    | Ictus<br>P = 0.013                 |
| <b>IDNT</b>       | 1148  | 140                | 144       | Renale<br>P = 0.02                         | Eventi CV e mortalità<br>NS        |
| <b>ABCD-NT</b>    | 480   | 128                | 137       | Renale<br>NS                               | Ictus<br>P < 0.03                  |
| <b>Advance</b>    | 11140 | 134                | 140       | Infarto Miocardico<br>P = 0.04             | Mortalità totale<br>P = 0.025      |
| <b>Accord*</b>    | 4733  | 119.3              | 133.5     | Infarto e ictus non fatali, morte CV<br>NS | Tasso annuale di ictus<br>P = 0.01 |

Selezione arbitraria degli studi più numerosi.

\* Eventi avversi nel gruppo a trattamento intensivo P < 0.001.

- Per quanto riguarda i pazienti diabetici con patologia CV si *veda sotto* lo studio “INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy” (INVEST) [12].
- Nei pazienti con albuminuria >30 mg/24 h la pressione arteriosa dovrebbe essere mantenuta <130/80 mmHg.

### Commento dei limiti dell'evidenza e della sua applicabilità e generalizzabilità

Gli studi a nostra disposizione non hanno applicato alcuna stratificazione per stadio di MRC.

Per quanto riguarda i diabetici con microalbuminuria, lo studio STENO presenta i limiti di un basso numero di partecipanti (160) e del contemporaneo trattamento intensivo di diversi altri fattori di rischio come glucosio, colesterolo, trigliceridi. Inoltre la creatinemia di base risultava essere generalmente nei limiti della norma con scarsa attinenza alla MRC.

Lo studio IDNT e RENAAL non sono dimensionati per valutare gli *end-point* CV.

### MRC e Albuminuria Definizione dell'evidenza disponibile

Lo studio “*Modification of Diet in Renal Disease*” (MDRD) è il più ampio studio randomizzato sull'effetto della dieta ipoproteica sulla progressione della MRC [13] ([full text](#)). L'analisi primaria non ha evidenziato un effetto significativo della randomizzazione a uno stretto controllo pressorio nel rallentare la MRC, mentre un'analisi secondaria su questo studio ha fatto emergere come l'albuminuria interagisca con la pressione arteriosa nella progressione della MRC [14]. Nella sua fase di estensione, questo studio ha mostrato come i pazienti allocati ad un target pressorio più basso (pressione arteriosa media 92 mmHg) che durante l'osservazione ottenevano una PAS di 126,2 ed una PAD di 76,9 mmHg, mostravano una progressione più lenta della malattia.

Dopo lo studio MDRD sono stati pochi gli studi controllati su albuminuria e target pressorio nella MRC [15] [16].

Recentemente una revisione sistematica ha esaminato la reale importanza dell'albuminuria come “modificatore” degli effetti della riduzione della pressione arteriosa in pazienti non diabetici con MRC [17]. Questa analisi non ha mostrato benefici per target <130/80 rispetto a <140/90 mmHg. Non è stato confermato un effetto favorevole del target più basso neanche nei pazienti con proteinuria compresa tra 300 e 1000 mg/24h.

Nella tabella 2 la sintesi delle evidenze disponibili.

### Risposta al quesito

Anche se limitata, l'evidenza fornita da questi studi è tale da suggerire nei pazienti con MRC ed albuminuria (>30 mg/24h) un target pressorio <130/80 mmHg.

### Commento dei limiti dell'evidenza e della sua applicabilità e generalizzabilità

Si segnala la carenza di studi randomizzati controllati sul target pressorio ottimale nei pazienti con MRC non diabetica. Se si esclude lo studio MDRD, abbiamo a disposizione analisi

Tabella 2. Studi controllati su target pressorio e albuminuria.

| Studio                | N°   | PA ottenuta (mmHg) |           | Esito primario  | Commento  |
|-----------------------|------|--------------------|-----------|---|---|
|                       |      | Intensivo          | Controllo |   |   |
| AASK                  | 1094 | 131/78             | 134/78    | Progressione MRC, Mortalità<br>P = 0.02 in pazienti con proteinuria | Studio successivo al trial originario.<br>Soggetti afroamericani.<br>Proteinuria analisi post-hoc |
| Revisione sistematica | 2272 | <125/75<br><130/80 | <140/90   | Progressione, Mortalità CV<br>NS                                    | Comprende studi MDRD e REIN-2   |

secondarie o limitate a gruppi particolari per età ed etnia. In attesa di studi randomizzati è sostenibile una sua applicabilità in assenza di controindicazioni specifiche (vedi paragrafo seguente).

## MRC e Comorbidità CV Definizione dell'evidenza disponibile

Esiste una carenza quasi assoluta di studi controllati sul target pressorio ottimale in pazienti con MRC e patologie cardiovascolari. Abbiamo a nostra disposizione solo studi osservazionali o opinioni di esperti. Molte delle opinioni e dei suggerimenti sono basati sui risultati degli studi nella popolazione generale trasferiti ai pazienti con MRC [18] (full text), [19] (full text), [20], [21], [22], [23] (full text), [24]. La maggioranza di questi studi ha esaminato gli effetti della riduzione della PAS.

L'analisi complessiva dei risultati mostra che in solo due di questi ("Heart Outcomes Prevention Evaluation Study" [18] (full text) ed "European trial On Reduction of cardiac events with Perindopril" [20], un target più basso di PAS (<130 mmHg) ha portato ad una riduzione degli esiti CV.

Recentemente è stata posta attenzione al rischio legato ad una PA troppo bassa. Nello studio INVEST (6.400 pazienti diabetici con coronaropatia di cui 187 con MRC), lo stretto controllo della PAS (<130 mmHg) si associava nel follow-up esteso ad un maggior numero di eventi rispetto al controllo (<140 mmHg) [15] (full text). In una analisi post hoc dello studio (in cui erano presenti 424 pazienti con

MRC) è stato evidenziato un rischio elevato di eventi CV quando la PAD si riduceva al di sotto di 70 mmHg [25].

Infine va considerato che i pazienti ipertesi con MRC e co-morbidity CV hanno in genere un'età media elevata. Il recente "ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly" [26] afferma che, sino a quando non avremo a disposizione risultati di studi randomizzati di confronto di diversi target pressori nell'anziano, dovremo attenerci ai dati attuali che indicano in questi soggetti un target di 140/90 mmHg. Inoltre non ci sono prove che supportino nell'anziano ad alto rischio, con diabete, MRC o malattia coronarica, target inferiori di pressione arteriosa.

Nella tabella 3 la sintesi delle evidenze disponibili.

### Risposta al quesito

Pur in assenza di studi controllati dedicati allo specifico tema, i risultati degli studi eseguiti nella popolazione generale e diabetica suggeriscono nei pazienti con MRC e co-morbidity CV un target pressorio non inferiore a 130 mmHg di PAS e non inferiore a 70 mm Hg di PAD.

Si sottolinea la necessità di misurare la PA anche in ortostatismo per prevenire fenomeni di ipotensione ortostatica.

### Commento dei limiti dell'evidenza e della sua applicabilità e generalizzabilità

Tabella 3. Target pressorio nei pazienti con CKD e comorbidità cardiovascolare.

| Studio                    | N°    | PA ottenuta (mmHg)   | Esito primario   | Commento                                       |
|---------------------------|-------|--|--|--|
| <b>INVEST post-hoc</b>    | 22576 | 7 classi di PAS da <100 <>160 mmHg<br>7 classi diastolica da <60 a >110 mmHg | Mortalità, infarto non fatale, ictus<br>↑ esiti per PAD <70 mmHg                   | Studio successivo al trial<br>Analisi post-hoc |
| <b>INVEST sottogruppo</b> | 6400  | Stretto controllo <130 mmHg<br>Controllo usuale <140 mmHg                    | Mortalità, infarto non fatale, ictus<br>↑ mortalità nel gruppo a stretto controllo |  |

Data l'alta prevalenza di pazienti con MRC e comorbidità CV, esiste una seria esigenza di studi controllati mirati al target pressorio in questa popolazione. Considerata l'età media avanzata di questi.

## Reno-protezione e CKD avanzata: utile usare gli inibitori del RAS?

### Introduzione e identificazione del quesito clinico

Numerosi studi clinici, sia *trials* randomizzati e controllati (RCT) sia metanalisi, hanno evidenziato un effetto favorevole dei farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina (RAS) nel rallentamento della progressione del danno renale in pazienti con malattia renale cronica (MRC) [27] (full text), [28], [29] (full text) [30], [31] (full text), [32] (full text), [33] (full text), [34], [35].

I benefici del trattamento con inibitori del RAS è particolarmente evidente nei pazienti proteinurici e tende a scomparire per livelli di proteinuria <0.5 g/die [36]

Tali farmaci, tuttavia, possono indurre come effetto collaterale un'iperpotassiemia e/o un peggioramento acuto della funzione renale particolarmente in quei pazienti con una notevole componente aterosclerotica e con un filtrato glomerulare marcatamente ridotto [37] (full text).

Il timore di tali complicanze, benché totalmente reversibili [38] (full text), spiega come spesso l'utilizzo di tali farmaci si riduce con il progredire della malattia renale [39].

### Definizione dell'evidenza disponibile

Le evidenze disponibili sull'efficacia e la sicurezza degli inibitori dell'enzima di conversione (ACE-I)

o degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARA) in pazienti con MRC avanzata sono molto limitate. Sono disponibili due RCT e un'analisi secondaria di uno studio randomizzato [40] [41] (full text) [42] (full text).

In un RCT a doppio cieco, Ihle et al hanno arruolato 70 pazienti non diabetici, ipertesi con clearance della creatinina (ClCr) media di 15 mL/min e proteinuria media >2 gr/die, che ricevevano enalapril 5 mg/die (n=36) o placebo (n=34) per due anni [40] [40]. Nell'analisi "intention to treat" l'enalapril riduceva significativamente l'endpoint primario (la velocità di progressione della malattia renale), indipendentemente dal parametro considerato (tabella 4).

Inoltre, a 24 mesi, si osservava una significativa riduzione della proteinuria con enalapril (da 1.7 a 1.3 g/die, P<0.001) e un aumento dopo placebo (da 1.3 a 1.4 g/die, P=0.051). Durante lo studio non vi erano significative differenze tra i due gruppi né per quanto riguarda gli

Tabella 4. Riduzione della velocità di progressione della malattia renale con Enalapril vs Placebo.

|  | Enalapril      | Placebo        | P     |
|--|----------------|----------------|-------|
| <sup>51</sup> Cr-EDTA (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> /mese) | -0.066 ± 0.051 | -0.205 ± 0.044 | 0.038 |
| 1/PCr (dL/mg/mese)                                       | -0.003 ± 0.001 | -0.005 ± 0.001 | 0.017 |
| ClCr (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> /mese)                  | -0.165 ± 0.063 | -0.350 ± 0.058 | 0.031 |



eventi avversi (clinici o di laboratorio) né sul numero di pazienti che sospendevano il trattamento (5 nel gruppo enalapril e 3 nel gruppo placebo).

Il secondo RCT sull'argomento ha coinvolto 422 pazienti cinesi non diabetici con CKD non in trattamento con farmaci inibitori del RAS. I pazienti erano randomizzati a benazepril o placebo in aggiunta ad altra terapia antiipertensiva per raggiungere il target pressorio di <130/80 mmHg (14). I pazienti erano divisi in due gruppi sulla base dei livelli di creatinina:

- Gruppo 1: 141 pazienti con creatinina 1,5-3,0 mg/dL (GFR medio  $37 \pm 6$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e proteinuria  $1,6 \pm 0,8$  g/die).
- Gruppo 2: 281 pazienti con creatinina 3,1-5,0 mg/dL (GFR medio  $26 \pm 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e proteinuria  $1,6 \pm 0,7$  g/die).

Tutti i pazienti erano sottoposti ad un periodo di run-in (8 settimane) in cui era somministrato benazepril 10 mg/die; i pazienti erano monitorati settimanalmente per pressione arteriosa, creatinina e potassio; la dose era aumentata a 10 mg due volte al giorno se l'aumento della creatinina era <30%, il potassio <5.6 mEq/L, e non erano registrati eventi avversi. Durante il run-in, 94 pazienti erano esclusi dallo studio per tosse (n=72), riduzione marcata della funzione renale (n=9), scarsa aderenza (n=8) o iperpotassiemia (n=5).

Tutti i 104 pazienti del gruppo 1 ricevevano benazepril (10 mg due volte al giorno poiché era considerato non etico somministrare placebo), mentre i 224 pazienti del gruppo 2 erano randomizzati a placebo o benazepril (10 mg due volte al giorno). L'endpoint primario era il composito di raddoppio della creatinina, ESRD, o morte, mentre gli endpoints secondari erano la riduzione della proteinuria e la velocità di progressione della malattia renale.

Durante il follow-up (media 3.4 anni) una minore incidenza dell'endpoint primario era osservato nel gruppo benazepril rispetto al placebo (41% versus 60%) con una riduzione del rischio del 43%. L'incidenza di endpoint primario nei pazienti del gruppo 1 (con minore danno renale) trattati con benazepril era del 22%. Rispetto al placebo, il trattamento attivo induceva anche una maggiore riduzione della proteinuria (52% versus 20%,  $P < 0.001$ ) e una più lenta progressione della malattia renale (6.8 versus 8.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per anno,  $P = 0.006$ ). Tali effetti favorevoli del benazepril erano indipendenti dalla pressione arteriosa. Infine, l'incidenza di eventi avversi era simile tra benazepril e placebo. In particolare, nei pazienti con malattia renale più avanzata (gruppo 2), l'iperkaliemia era registrata nel 5.4% dei pazienti trattati con benazepril e nel 4.5% di chi riceveva placebo; inoltre, un peggioramento acuto della funzione renale era notato nel 0.9% dei pazienti in entrambi i gruppi.

Un'ulteriore evidenza in favore dell'effetto protettivo degli ACE-I anche in pazienti con CKD avanzata è stata riportata in un'analisi secondaria dello studio REIN [42] (full text). Lo studio REIN è stato condotto in pazienti non diabetici di età compresa tra 18 e 70 anni, con nefropatie proteinuriche croniche (proteinuria >1 g/24 h negli ultimi tre mesi) e con ClCr tra 20 e 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, che non avevano ricevuto inibitori del RAS negli ultimi tre mesi. I 322 pazienti arruolati nello studio erano suddivisi in base al livello basale del GFR in tre gruppi (terzile basso, GFR 11-33 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; terzile intermedio, GFR 33-51 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; terzile alto, GFR 51-101 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La terapia con ramipril riduceva la velocità di riduzione del GFR nei tre terzili del 20, 22 e 35%, rispettivamente, e l'incidenza di ESRD del 33, 37 e 100%, rispettivamente. L'incidenza di eventi avversi era simile nei tre terzili e nell'ambito di ogni terzile non vi erano differenze tra ramipril e terapia convenzionale.

Più recentemente, uno studio osservazionale ha mostrato che in pazienti con CKD stadio 4-5 la sospensione di ACE-i o ARA si associava ad un miglioramento significativo del GFR

tale da indurre gli Autori a suggerire sistematicamente la sospensione di tali farmaci nella CKD avanzata [43]). Tuttavia, questo studio non è stato incluso nelle evidenze disponibili non solo in quanto tale osservazione è stata ampiamente descritta e dipende essenzialmente da alterazioni emodinamiche del tutto reversibili [38] (full text), ma soprattutto perché, lo studio presentava bias (paziente quasi tutti anziani) e informazioni mancanti (prospettico o retrospettivo, modalità di selezione dei pazienti, analisi statistica) tali da precludere l'attendibilità dei risultati [43]. Per quanto riguarda l'implementazione di tali risultati nell'attività clinica quotidiana, è pratica comune sospendere farmaci che inibiscono il RAS nelle fasi avanzate della MRC al fine di disporre di un ulteriore margine di filtrato in soggetti vicini ad iniziare la dialisi e prolungare, in tal modo, di qualche mese il trattamento conservativo. Un recente studio epidemiologico Italiano supporta indirettamente questo approccio limitatamente ai pazienti con MRC molto avanzata ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), in cui la proteinuria non ha più un ruolo prognostico sulla progressione verso il trattamento dialitico. In tali pazienti, pertanto, la sospensione dei farmaci inibenti il RAS sembrerebbe giustificata dal fatto che anche riducendo la proteinuria non si ottiene un miglioramento della prognosi renale [44] (full text). D'altra parte, in molti pazienti la terapia con il RAS può essere continuata anche nelle fasi più avanzate senza complicanze e spesso aiuta ad ottenere un buon controllo dei valori pressori.

L'ultima citazione è rappresentata da uno studio retrospettivo condotto in un piccolo numero di pazienti con MRC stadio IV in cui si confrontava l'incidenza di ESRD tra coloro che assumevano telmisartan ( $n=36$ ) e pazienti ( $n=36$ ) che ricevevano terapia convenzionale (no inibitori del SRAA). Il gruppo trattato con telmisartan aveva un rischio di progressione verso l'ESRD del 45% inferiore rispetto ai controlli associato ad una significativa riduzione della proteinuria e all'assenza di eventi avversi. La bassa numerosità dei pazienti studiati, l'assenza di criteri di selezione e il disegno retrospettivo dello studio richiedono cautela nell'interpretazione di questi risultati.

### Riassunto della risposta al quesito

Le evidenze disponibili mostrano un effetto nefroprotettivo degli ACE-I, in assenza di significativi effetti collaterali, anche in pazienti con CKD avanzata, ma limitatamente alla malattia renale cronica di origine non-diabetica.

### Commento dei limiti dell'evidenza e della sua applicabilità e generalizzabilità

Il maggiore limite di tali studi risiede nell'esclusione dei pazienti diabetici che rappresentano il sottogruppo maggiormente a rischio per lo sviluppo di iperkaliemia (per la frequente contemporanea presenza di acidosi tubulare di tipo 4). La sicurezza della terapia riflette almeno in parte l'esclusione dei pazienti a maggior rischio. Infatti nello studio cinese, era previsto un periodo di run-in di due mesi in cui i pazienti erano strettamente monitorati al fine di escludere chi risultava intollerante all'ACE-I (es. tosse, iperkaliemia, riduzione acuta del GFR) [41] [41] (full text). Inoltre, l'assenza di episodi frequenti di iperkaliemia poteva anche essere dipendente dall'uso frequente di diuretici (80% dei pazienti del gruppo 2) e dal minore introito di potassio tipico delle diete asiatiche [45]). Nello studio REIN, i pazienti con sospetto di stenosi dell'arteria renale o di ipovolemia erano esclusi e la terapia diuretica era generalmente interrotta prima di iniziare il trattamento con ramipril, che tra l'altro era iniziato a dosi basse e successivamente titolato verso l'alto. Infine, gli studi pubblicati finora hanno utilizzato come inibitori del RAS esclusivamente ACE-I e non ARA, benché sia opinione comune che in termini di efficacia le due classi di farmaci siano del tutto sovrapponibili.



## Minimizzare gli effetti collaterali nei pazienti con CKD avanzata

I seguenti accorgimenti sono stati suggeriti per limitare gli effetti collaterali di ACE-I e ARA nei pazienti con CKD.

Poiché la riduzione del GFR indotta da tali farmaci si osserva tipicamente nei primi giorni di terapia, creatininemia e potassiemia dovrebbero essere misurate entro una settimana dall'inizio della terapia o dall'aumento di dosaggio del farmaco.

ACE-I o ARA devono essere sospesi se l'aumento della creatinina è  $\geq 30\%$  [38] (full text).

Alcuni Autori suggeriscono di iniziare con dosi di farmaco basse (es. 15-25% della dose massima raccomandata) [45] [45].

L'utilizzo concomitante di diuretici oltre che indicato per ottimizzare il controllo pressorio, potrebbe essere utile per ridurre il rischio di iperpotassiemia.

A tal fine, è senz'altro efficace anche limitare l'introito dietetico di potassio ed evitare farmaci antiinfiammatori non-steroidi.

## L'associazione di inibitori del SRAA riduce la morbilità CV, la progressione verso l'uremia e la proteinuria?

### Introduzione e identificazione del quesito clinico

I farmaci inibitori del SRAA sono attualmente considerati di scelta nei pazienti con ipertensione arteriosa ad alto rischio e nei nefropatici [2] [1].

È stato proposto, sulla base di evidenze fisiopatologiche e cliniche, che un più completo e profondo effetto di inibizione del SRAA ottenuto con l'impiego di combinazioni farmacologiche, possa fornire benefici addizionali, anche indipendenti dall'effetto antipertensivo [46] [47].

Sono stati proposti vari schemi di associazione tra i farmaci attivi sul SRAA di attuale impiego clinico (ACE-I, ARB, DRI, antialdosteronici) al fine di ridurre la morbilità cardiovascolare e/o la proteinuria e/o il rischio di progressione verso l'uremia.

### Definizione dell'evidenza disponibile

#### Endpoint cardiovascolare

È disponibile un RCT relativo a pazienti ad alto rischio [48] (full text), e numerosi RCTs condotti su cardiopatici con scompenso cardiaco [49] (full text), [50] (full text), [51], [52], [53] (full text). Questi studi hanno perlopiù valutato l'effetto dell'associazione di ACE-I e ARB rispetto alla monoterapia con i singoli farmaci.

Due studi hanno valutato l'effetto dell'aggiunta di Eplerenone ad un ACE-I o un ARB [54] (full text), o l'aggiunta di Spironolattone ad una terapia considerata ottimale [55] (full text) in pazienti con scompenso cardiaco.

Uno studio ha inoltre valutato l'effetto dell'aggiunta dell'inibitore diretto della renina Aliskiren ad una terapia ottimale con ACE-I o ARB in pazienti con scompenso cardiaco post IMA [56].

Infine uno studio condotto su pazienti con ipertensione arteriosa ha confrontato l'associazione di Eplerenone con un ACE-I vs i singoli farmaci in monoterapia ma non ha valutato end point solidi [57] (full text).

#### Endpoint renale

Sono disponibili numerosi RCTs su piccole casistiche in pazienti con [58] (full text), [59], [60] (full text), [61], [62], e senza diabete [63], [64]. Su alcuni di questi studi sono state condotte alcune metanalisi [65], [66] (full text), [67], [68]. Questi trial hanno per lo più valutato a breve-medio termine l'associazione ACE-I ed ARB vs la monoterapia con i singoli farmaci.

Altri piccoli RCTs [69] (full text), [70] (full text) hanno valutato l'effetto dell'associazione di un antialdosteronico con un ACE-I o un ARB in pazienti con micro/macroalbuminuria in corso di diabete. Sono inoltre disponibili due metanalisi [71] (full text), [72] sull'utilizzo di un antialdosteronico in associazione ad ACE-I o ARB in pazienti con MRC.

Uno studio [73] (full text) ha valutato a medio termine l'aggiunta di Aliskiren ad un ARB in pazienti con nefropatia diabetica in fase conclamata.

Lo studio ONTARGET [74]), per quanto non specificatamente condotto su pazienti nefropatici, includeva un sottogruppo di pazienti con albuminuria e prendeva in considerazione anche endpoint renali (variazioni di albuminuria e progressione verso ESRD).

## Riassunto della risposta al quesito

### Endpoint cardiovascolare

Nei pazienti ad elevato rischio vascolare la terapia di combinazione con un ACE-I ed un ARB non ha mostrato vantaggi nel ridurre l'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare, infarto, ictus ed ospedalizzazione per scompenso [48] (full text) rispetto alla monoterapia con i singoli farmaci.

In pazienti con scompenso cardiaco l'associazione di un ACE-I ed un ARB ha mostrato una tendenza ad una maggiore riduzione dell'endpoint combinato di mortalità e morbilità cardiovascolare [49] (full text) (full text), [50] (full text), [51], [53] (full text) soprattutto in presenza di riduzione della frazione di eiezione.

Nei pazienti con scompenso cardiaco l'associazione di un ACE-I o un ARB con un antialdosteronico ha ridotto la mortalità totale e la morbilità cardiovascolare [54] (full text), Pitt B ha ridotto la mortalità totale e la morbilità cardiovascolare [54] (full text), [55] (full text). Il ruolo di Aliskiren in combinazione con altri farmaci modulatori del SRAA nei pazienti con scompenso cardiaco è attualmente incerto [56] (full text) esso è comunque attualmente controindicato in associazione nei pazienti diabetici (vedi oltre).

### Endpoint renale

L'associazione di un ACE-I ed un ARB sembra produrre un vantaggio (circa 20-30%) nella riduzione dell'albuminuria/proteinuria, in parte attraverso una maggiore riduzione dei valori di pressione arteriosa in pazienti con e senza diabete mellito [65] [65], [66] (full text), [67].

L'associazione di un antialdosteronico con un ACE-I o un ARB sembra avere un effetto favorevole sulla riduzione della proteinuria, anch'esso in parte mediato da una maggiore riduzione della pressione arteriosa [71] [71] (full text), [72]. Dati preliminari suggeriscono che l'associazione di Aliskiren ed un ARB possa ridurre l'albuminuria in pazienti con nefropatia diabetica conclamata [73] (full text). L'utilizzo di Aliskiren in associazione ad ARB o ACE-I, tuttavia, non è attualmente raccomandato nei pazienti diabetici in base alle direttive EMA (Agenzia Europea dei Medicinali), in attesa di ulteriori analisi dei risultati dello studio ALTITUDE, recentemente interrotto per evidenza di eccesso di effetti avversi nel braccio trattato con Aliskiren.

Rimane da stabilire il beneficio dell'associazione di un ACE-I ed un ARB sulla progressione della malattia renale, anche alla luce dei risultati dello studio ONTARGET [74].

## Commento dei limiti dell'evidenza e della sua applicabilità e generalizzabilità

Sull'endpoint cardiovascolare non sono disponibili studi condotti su pazienti con MRC.

- Relativamente all'endpoint renale, è difficile interpretare la letteratura e valutare i risultati in modo indipendente dalle variazioni di pressione arteriosa osservate (spesso diseguali nei diversi bracci di trattamento).
- Nei pazienti con MRC l'associazione di due farmaci inibitori del SRAA, anche per l'elevata frequenza di ipertensione resistente, potrebbe offrire vantaggi in termini ipotensivi, se non altrimenti controindicata. Poiché gli effetti collaterali (soprattutto iperpotassiemia) sono più frequenti, almeno quando il GFR è <60 ml/min, il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere valutato in modo individuale nel singolo paziente.
- Gli studi presenti in letteratura utilizzano spesso dosi non ottimali. Rimane da stabilire il vantaggio dell'associazione di due farmaci inibitori del SRAA rispetto alla monoterapia ad alto dosaggio.
- Non è chiaro se sia meglio l'associazione ACE-I + ARB ovvero quello di un ACE-I o un ARB con un Antialdosteronico.
- Non è ancora chiaro il ruolo di Aliskiren in una terapia di associazione. Al momento comunque, si raccomanda di non utilizzare Aliskiren in associazione a ARB o ACE-I nei pazienti diabetici.
- Non sono disponibili studi che valutino end-point renali "duri". La possibilità di estendere le implicazioni cliniche dei risultati dello studio Ontarget alla popolazione dei pazienti con MRC è assai controversa. Questo studio infatti comprendeva solo una modesta quota di pazienti con MRC (13% microalbuminuria, 24% eGFR <60 ml/min), mentre verosimilmente era elevata la prevalenza di nefropatia ischemica misconosciuta. Inoltre il raggiungimento dell'endpoint renale combinato era maggiormente influenzato dalla mortalità e dagli eventi renali acuti, piuttosto che dalla progressione della malattia renale cronica. Infine il raggiungimento dell'endpoint renale potrebbe essere stato condizionato dalla mancata graduale titolazione dei farmaci.

Sono in corso di svolgimento alcuni studi clinici randomizzati [75] ([full text](#)) [76].

## Stenosi aterosclerotica dell'arteria renale: angioplastica o terapia medica?

### Introduzione e identificazione del quesito clinico

La stenosi aterosclerotica è una patologia importante per la sua frequenza e le possibili conseguenze cliniche che comprendono l'ipertensione renovascolare (20% dei pazienti con ipertensione resistente) e la nefropatia ischemica che può essere causa di insufficienza renale cronica terminale [77] ([full text](#)), [78] ([full text](#)); inoltre è associata ad un elevato rischio cardiovascolare [79] ([full text](#)).

Il quadro clinico può essere caratterizzato da ipertensione arteriosa severa e/o insufficienza renale progressiva, ma il riscontro di una patologia renovascolare aterosclerotica può essere accidentale in pazienti con malattia vascolare periferica, cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco congestizio [80], [81] ([full text](#)), [82]

La rivascolarizzazione con angioplastica e posizionamento di uno stent nell'arteria renale è associata ad un'elevata percentuale di successo tecnico (fino al 98%) con bassa frequenza di restenosi a distanza (17%) [83] [83] ([full text](#)); tuttavia essa espone il paziente ad un rischio non trascurabile (>20%) di complicazioni che comprendono ematomi inguinali, nefrotossicità da m.d.c., ateroembolismo colesterinico, ed anche il decesso [84] ([full text](#)).

## Definizione dell'evidenza disponibile

Sono disponibili in letteratura 5 studi randomizzati [84] (full text), [85], [86] (full text), [87] (full text), [88] (full text) che hanno confrontato la rivascolarizzazione renale percutanea con la terapia medica in pazienti con malattia renovascolare aterosclerotica. Quattro di questi studi hanno una numerosità limitata (complessivamente 350 casi), mentre il più recente, lo studio ASTRAL, ha arruolato 806 pazienti. Gli studi sono piuttosto eterogenei per quanto riguarda i criteri di inclusione e gli esiti principali; la tabella 5 ne riassume le caratteristiche principali e la tabella 6 ne riporta i risultati.

Kumbhani et al. [89] hanno successivamente pubblicato una **metanalisi** che raggruppa oltre ai 5 studi randomizzati già citati, un piccolo studio non pubblicato; essa ha evidenziato che la rivascolarizzazione, rispetto alla terapia medica, consente la riduzione statisticamente significativa

del numero di farmaci antipertensivi, ma modesta e di scarso rilievo clinico.

Altri studi non randomizzati suggeriscono che la rivascolarizzazione renale può essere utile nei pazienti con episodi ricorrenti di edema polmonare [90], [91], [92], [93] (Full Text) o con insufficienza renale evolutiva, con incremento della creatinina >0,1 mg/dl/mese [94].

La **metanalisi** di Ronden et al. [95] di 11 studi non controllati su 1552 pazienti con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale trattati con stenting ha evidenziato soltanto una riduzione significativa dei valori pressori rispetto al periodo pre-trattamento.

Tabella 5. Criteri di inclusione degli studi di confronto tra rivascolarizzazione renale percutanea e terapia medica in pazienti con malattia renovascolare aterosclerotica.

| Studio (rif.)              | Anno pubbl. | Casi num. | Stenosi Arteria renale                | Funzionalità renale | Pressione arteriosa        |
|----------------------------|-------------|-----------|---------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| Webster et al. [9]         | 1998        | 55        | Unilaterale o bilaterale >50%         | Creat. <5.7 mg/dl   | PAD ≥95 mmHg con 2 farmaci |
| Plouin et al. [10]*        | 1998        | 49        | Unilaterale ≥60%                      | eGFR ≥50 ml/min     | PAD >95 mmHg               |
| van Jaarseveld et al. [11] | 2000        | 106       | Unilaterale ≥50%                      | Creat. ≤2.3 mg/dl   | PAD >95 mmHg con 2 farmaci |
| Bax et al. [12]            | 2009        | 140       | Unilaterale o bilaterale ostiale ≥50% | eGFR <80 ml/min     |                            |
| ASTRAL Investigators [8]** | 2009        | 806       | Unilaterale o bilaterale >50%         |                     |                            |

\* Età <75 a.; rene controlaterale normale.

\*\* Incertezza sulle indicazioni alla rivascolarizzazione.

Tabella 6.

| Studio (rif.)              | Esiti principali                | Follow-up | Risultati   |
|----------------------------|---------------------------------|-----------|---|
| Webster et al. [9]         | Pressione arteriosa; creatinina | 6 mesi    | Riduzione significativa della PA nei pazienti con stenosi bilaterale randomizzati alla rivascolarizzazione. Nessuna differenza nella funzionalità renale. |
| Plouin et al. [10]         | Pressione arteriosa             | 6 mesi    | Nessuna differenza tra i 2 gruppi   |
| van Jaarseveld et al. [11] | Pressione arteriosa; creatinina | 12 mesi   | Nessuna differenza tra i 2 gruppi   |
| Bax et al. [12]            | Riduzione di eGFR >20%          | 24 mesi   | Nessuna differenza tra i 2 gruppi   |

## Riassunto della risposta al quesito

Nei pazienti con malattia renovascolare aterosclerotica con funzione renale stabile o lentamente evolutiva e/o ipertensione moderata o severa non vi è indicazione alla rivascolarizzazione percutanea.

La rivascolarizzazione renale può essere presa in considerazione nei seguenti casi:

1. pazienti con episodi di edema polmonare ricorrente senza una causa cardiaca evidente;
2. pazienti con insufficienza renale evolutiva non spiegata da altre cause, valutata dopo aver sospeso i farmaci modulatori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA);
3. pazienti con ipertensione arteriosa resistente a trattamento plurifarmacologico (ad es. con > 5 farmaci). La presenza di un rene grinzoso (< 8 cm di diametro bipolare) controindica la rivascolarizzazione.

In ogni caso la terapia medica deve essere ottimizzata ed includere una statina, un antiaggregante piastrinico, oltre a misure non farmacologiche come la cessazione del fumo. La terapia antipertensiva può comprendere farmaci modulatori del SRAA (ad eccezione dei casi con stenosi bilaterale o su monorene funzionale); è sempre opportuno monitorare a breve termine la funzione renale e la potassiemia dopo l'inizio della terapia con questa classe di farmaci.

## Commento dei limiti dell'evidenza e della sua applicabilità e generalizzabilità

Il principale limite dei primi 4 studi randomizzati analizzati è la numerosità insufficiente a garantire una potenza statistica adeguata a valutare gli esiti renali e cardiovascolari.

I risultati dello studio [84] ([full text](#)), hanno invece un importante limite alla loro applicabilità alla generalità dei pazienti con malattia renovascolare aterosclerotica in quanto da questo studio sono stati esclusi a priori i pazienti nei quali i medici curanti non avevano dubbi se effettuare o no la rivascolarizzazione. In particolare sono stati esclusi dallo studio pazienti con funzione renale in rapido deterioramento, con ipertensione non controllata e, probabilmente, con episodi di edema polmonare. In queste categorie di pazienti c'è un consenso in letteratura alla rivascolarizzazione, basato però su evidenze deboli, derivanti da studi retrospettivi od osservazionali. Inoltre, negli studi randomizzati pubblicati, mediamente circa l'11% (range 1,3%-44%) dei pazienti destinati alla terapia medica sono stati sottoposti a rivascolarizzazione nel corso dello studio.

Sono attualmente in corso due studi randomizzati di confronto tra la terapia medica e la rivascolarizzazione percutanea nella malattia renovascolare aterosclerotica:

- lo studio CORAL [96], che ha arruolato 1080 pazienti è l'unico che prevede un esito primario composito che comprende la morbilità e la mortalità cardiovascolare, verrà completato nel 2011;
- lo studio RADAR [97] ([full text](#)), su 300 pazienti, verrà completato nel 2012; essi forniranno ulteriori risposte a questo quesito;
- Lo studio METRAS [98] che valuterà gli effetti dei due interventi sul declino del GFR, valutato mediante scintigrafia sequenziale con <sup>99m</sup>TcDTPA.

## Bibliografia

- [1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003 May 21;289(19):2560-72
- [2] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of hypertension* 2009 Nov;27(11):2121-58
- [3] Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney international* 2002 Mar;61(3):1086-97
- [4] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010 Apr 29;362(17):1575-85
- [5] Bangalore S, Kumar S, Lobach I et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011 Jun 21;123(24):2799-810, 9 p following 810
- [6] Reboli G, Gentile G, Angeli F et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *Journal of hypertension* 2011 Jul;29(7):1253-69
- [7] Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Jul;16(7):2170-9
- [8] Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *European heart journal* 2011 Jun;32(12):1493-9
- [9] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008 Feb 7;358(6):580-91
- [10] de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Apr;20(4):883-92
- [11] Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Oct;16(10):3027-37
- [12] Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010 Jul 7;304(1):61-8
- [13] Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *The New England journal of medicine* 1994 Mar 31;330(13):877-84
- [14] Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Annals of internal medicine* 1995 Nov 15;123(10):754-62
- [15] Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2010 Sep 2;363(10):918-29
- [16] Ruggenti P, Perna A, Loriga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Mar 12-18;365(9463):939-46
- [17] Upadhyay A, Earley A, Haynes SM et al. Systematic review: chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Annals of internal medicine* 2011 Apr 19;154(8):541-8
- [18] Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 2000 Jan 20;342(3):145-53
- [19] Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000 Sep 26;102(13):1503-10
- [20] Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 Sep 6;362(9386):782-8
- [21] Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Sep 4-10;364(9437):849-57
- [22] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006 Apr 5;295(13):1556-65
- [23] Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2004 Nov 11;351(20):2058-68
- [24] Yusuf S, Teo K et al Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Sep 27;372(9644):1174-83
- [25] Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Annals of internal medicine* 2006 Jun 20;144(12):884-93
- [26] Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *Journal*



of the American Society of Hypertension : JASH 2011 Jul-Aug;5(4):259-352

[27] Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. The New England journal of medicine 1996 Apr 11;334(15):939-45 (full text)

[28] Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Lancet 1997 Jun 28;349(9069):1857-63

[29] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. The New England journal of medicine 1993 Nov 11;329(20):1456-62 (full text)

[30] Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association –European Renal Association 1995 Nov;10(11):1963-74

[31] Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 2001 Jun 6;285(21):2719-28

[32] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-9.

[33] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. The New England journal of medicine 2001 Sep 20;345(12):851-60

[34] Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Annals of internal medicine 2003 Aug 19;139(4):244-52

[35] Giatras I, Lau J, Levey AS et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Annals of internal medicine 1997 Sep 1;127(5):337-45

[36] Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. Annals of internal medicine 2001 Jul 17;135(2):73-87

[37] Palmer BF Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2003 Oct;18(10):1973-5

[38] Bakris GL, Weir MR Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Archives of internal medicine 2000 Mar 13;160(5):685-93

[39] De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and

opportunities for intervention. Kidney international 2006 Feb;69(3):538-45

[40] Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1996 Apr;27(4):489-95

[41] Hou FF, Zhang X, Zhang GH et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. The New England journal of medicine 2006 Jan 12;354(2):131-40

[42] Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G et al. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2001 Dec;12(12):2832-7

[43] Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M et al. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : 2010 Dec;25(12):3977-82

[44] De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C et al. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2011 Oct;6(10):2421-8 (full text)

[45] Hebert LA Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic kidney disease. The New England journal of medicine 2006 Jan 12;354(2):189-91

[46] Wolf G, Ritz E Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. Kidney international 2005 Mar;67(3):799-812

[47] Komine N, Khang S, Wead LM et al. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2002 Jan;39(1):159-64

[48] Yusuf S, Teo KK et al. ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The New England journal of medicine 2008 Apr 10;358(15):1547-59

[49] Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators et al. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. The New England journal of medicine 2001 Dec 6;345(23):1667-75 (full text)

[50] McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation 1999 Sep 7;100(10):1056-64 (full text)

[51] McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003 Sep 6;362(9386):767-71

[52] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003 Sep 6;362(9386):777-81

[53] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart

failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine* 2003 Nov 13;349(20):1893-906 (full text)

[54] Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2003 Apr 3;348(14):1309-21

[55] Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1999 Sep 2;341(10):709-17

[56] Solomon SD, Shin SH, Shah A et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *European heart journal* 2011 May;32(10):1227-34

[57] Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003 Oct 14;108(15):1831-8

[58] Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. 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 (Clinical research ed.)* 2000 Dec 9;321(7274):1440-4

[59] Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L et al. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes care* 2003 Aug;26(8):2268-74

[60] Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR et al. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Apr;14(4):992-9

[61] Jacobsen P, Andersen S, Rossing K et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney international* 2003 May;63(5):1874-80

[62] Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes care* 2005 Feb;28(2):273-7

[63] Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney international* 2007 Oct;72(7):879-85

[64] Menne J, Farsang C, Deák L et al. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *Journal of hypertension* 2008 Sep;26(9):1860-7

[65] Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2007 May;24(5):486-93

[66] Kunz R, Friedrich C, Wolbers M et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of internal medicine* 2008 Jan 1;148(1):30-48

[67] Catapano F, Chiodini P, De Nicola L et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in

primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Sep;52(3):475-85

[68] MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Jul;48(1):8-20

[69] Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Dec;20(12):2641-50

[70] Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2006 Sep;1(5):940-51

[71] Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Mar;4(3):542-51

[72] Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Feb;51(2):199-211

[73] Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2008 Jun 5;358(23):2433-46

[74] Mann JF, Schmieder RE, McQueen M 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 Aug 16;372(9638):547-53

[75] Fried LF, Duckworth W, Zhang JH et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Feb;4(2):361-8

[76] Maione A, Nicolucci A, Craig JC et al. [Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in microalbuminuric patients with one or more cardiovascular risk factors. Protocol of the Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardiorenal Outcomes randomized trial (LIRICO)]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2007 Sep-Oct;24(5):446-56

[77] van Jaarsveld BC, Krijnen P, Derckx FH et al. Resistance to antihypertensive medication as predictor of renal artery stenosis: comparison of two drug regimens. *Journal of human hypertension* 2001 Oct;15(10):669-76

[78] van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003 Jun;18(6):1147-51

[79] Conlon PJ, Little MA, Pieper K et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney international* 2001 Oct;60(4):1490-7

[80] Olin JW, Melia M, Young JR et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *The American journal of medicine* 1990 Jan;88(1N):46N-51N

- [81] Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1992 May;2(11):1608-16
- [82] Marcantoni C, Rastelli S, Zanolì L et al. Erratum to: Prevalence of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Internal and emergency medicine* 2011 Jun 26;
- [83] Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000 Jul;216(1):78-85
- [84] ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *The New England journal of medicine* 2009 Nov 12;361(20):1953-62
- [85] Webster J, Marshall F, Abdalla M et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. Journal of human hypertension* 1998 May;12(5):329-35
- [86] Plouin PF, Chatellier G, Darné B et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension* 1998 Mar;31(3):823-9
- [87] van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The New England journal of medicine* 2000 Apr 6;342(14):1007-14
- [88] Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindeweij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.*2009;150:840-8
- [89] Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American heart journal* 2011 Mar;161(3):622-630.e1
- [90] Pickering TG, Herman L, Devereux RB et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet* 1988 Sep 3;2(8610):551-2
- [91] Messina LM, Zelenock GB, Yao KA et al. Renal revascularization for recurrent pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: a distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. *Journal of vascular surgery* 1992 Jan;15(1):73-80; discussion 80-2
- [92] Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG et al. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *American journal of hypertension* 1999 Jan;12(1 Pt 1):1-7
- [93] Gray BH, Olin JW, Childs MB et al. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vascular medicine (London, England)* 2002;7(4):275-9
- [94] Muray S, Martín M, Amoedo ML et al. Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Jan;39(1):60-6
- [95] Ronden RA, Houben AJ, Kessels AG et al. Predictors of clinical outcome after stent placement in atherosclerotic renal artery stenosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of hypertension* 2010 Dec;28(12):2370-7
- [96] Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *American heart journal* 2006 Jul;152(1):59-66
- [97] Schwarzwälder U, Hauk M, Zeller T et al. RADAR - A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009 Jul 27;10:60
- [98] Rossi GP, Seccia TM, Miotto D et al. The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (METRAS) study: rationale and study design. *Journal of human hypertension* 2012 Aug;26(8):507-516