

## DOPPIO BLOCCO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (RAS): COSA CI HA INSEGNATO LO STUDIO ONTARGET?



### Dr.ssa Lucia Del Vecchio

Divisione di Nefrologia e Dialisi

Ospedale "A. Manzoni"

Lecco

✉ e-mail: luciadelvechio@yahoo.com

Poiché l'angiotensina II è stata identificata come uno dei principali artefici della progressione delle nefropatie, è stato ipotizzato che l'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista recettoriale di angiotensina II potrebbe portare ad un'inibizione più completa e duratura del RAS rispetto ai farmaci in monoterapia con un miglior controllo pressorio ed una maggior protezione renale.

In accordo con questi presupposti teorici, due recenti metanalisi hanno evidenziato un chiaro effetto antiproteinurico del doppio blocco nei pazienti nefropatici (1, 2). L'evidenza disponibile è però ancora limitata, data la mancanza di trials a lungo termine, se si esclude il COOPERATE, la cui validità è stata però recentemente messa in discussione (3).

Recentemente un "mega" trial, "ONgoing Telmisartan Alone in combination with Ramipril Global Endpoint Trial" (ONTARGET), ha fatto sorgere diversi interrogativi sull'efficacia e la sicurezza clinica del doppio blocco (4, 5). Questo studio di non inferiorità ha paragonato l'effetto di ramipril, di telmisartan e della loro combinazione sulla mortalità cardiovascolare in più di 20000 pazienti con diabete e/o patologia cardiovascolare. Da un'analisi secondaria, prevista a priori dal protocollo, è emerso un dato sorprendente: i pazienti trattati con doppio blocco mostravano un maggior rischio di peggioramento della funzionalità renale o di uremia terminale. Questi risultati sono di difficile interpretazione, dato che la maggior parte dei pazienti non aveva segni di nefropatia all'inizio dello studio e la percentuale di pazienti che raddoppiava i valori di creatinemia rispetto al valore basale era simile nei tre gruppi.

Sebbene l'esperienza scientifica con il doppio blocco a lungo termine sia limitata in ambito nefrologico, l'esperienza clinica, ormai diffusa, non suggerisce rischi importanti. È comunque possibile che la terapia di combinazione possa comportare un aumento del rischio di nefropatia in pazienti con particolari caratteristiche, come quelli arruolati nello studio ONTARGET. Poiché con il doppio blocco si sono avuti più episodi ipotensivi, l'eccessiva riduzione della pressione arteriosa potrebbe essere stata una causa del peggioramento della funzionalità renale. Peraltro questi pazienti sono stati trattati, in accordo con il disegno dello studio, in modo relativamente aggressivo, partendo direttamente con doppio blocco, senza titolare un farmaco per volta per valutarne gli eventuali effetti negativi. Questo potrebbe avere amplificato gli effetti sulla funzione renale.

La nefropatia ischemica è una causa di uremia terminale dell'anziano. È quindi possibile che parte dei pazienti arruolati, ad elevato rischio cardiovascolare, potesse essere affetta da una stenosi bilaterale dell'arteria renale non diagnosticata o da un aumento delle resistenze vascolari intraparenchimali, con conseguente comparsa d'insufficienza renale acuta in seguito al trattamento con terapia di combinazione.

Infine, va segnalato che lo studio non prevedeva una chiara definizione dell'evento "disfunzione renale". È ben noto che la terapia con ACE-inibitori e/o sartanici comporta un aumento iniziale e reversibile dei valori di creatinina (fino al 20-30%), considerato peraltro indice prognostico positivo di un successivo rallentamento della velocità di progressione della nefropatia. Come messo in luce da un'analisi secondaria dello studio AIPRI, questo iniziale peggioramento funzionale ha durata variabile e, in particolare nei pazienti con nefropatie a lenta progressione scarsamente proteinuriche, come la nefroangiosclerosi, potrebbero essere necessari diversi mesi prima di potere osservare un'inversione di tendenza nella riduzione del filtrato glomerulare. È quindi possibile che in alcuni pazienti l'aumento iniziale della creatinemia possa essere stato erroneamente considerato come evento avverso, con la conseguente sospensione precoce dei farmaci.

Sicuramente i risultati di questo studio suggeriscono di usare cautela nell'utilizzo del doppio blocco nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. D'altra parte, come nefrologi, non possiamo permettere che l'esperienza maturata in una popolazione di pazienti senza nefropatia manifesta impedisca di indagare ulteriormente, con trials a lungo termine, l'utilità del doppio blocco nelle nefropatie proteinuriche.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148 (1): 30-48. Epub 2007 Nov 5.
2. Catapano F, Chiodini P, Nicola LD, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 475-85. Epub 2008 May 12.
3. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371 (9624): 1575-6.
4. Dominiak M. Commentary to the article: ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59. *Kardiol Pol* 2008; 66(6): 705-6; discussion 707.
5. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. ONTARGET investigators. 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 (9638): 547-53.