



## Metanalisi sull'effetto dei sartani sulla proteinuria nella malattia renale

**Data** 19 agosto 2008  
**Categoria** nefrologia

In pazienti affetti da microlabuminuria e proteinuria, i sartani riducono la proteinuria. L'efficacia clinica della terapia combinata sartani + ACE-inibitori è maggiore rispetto a quella ottenuta con la somministrazione in monoterapia dei singoli agenti terapeutici.

La proteinuria rappresenta un importante fattore di rischio per la progressione della malattia renale cronica e può determinare la comparsa di insufficienza renale terminale. L'inibizione del sistema renina-angiotensina, attraverso una riduzione dell'escrezione renale di proteine, riduce la proteinuria e ritarda la progressione di tale patologia.

Il potenziale ruolo degli antagonisti dell'angiotensina II (sartani) nella riduzione della proteinuria è stato recentemente discusso, mentre la loro efficacia relativa in confronto agli ACE-inibitori e quella della terapia combinata rimangono ancor incerte.

Sulla base di tali premesse, questa recente revisione sistematica e metanalisi ha valutato l'effetto dei sartani sull'escrezione urinaria di proteine in pazienti affetti da nefropatia in confronto a placebo, ad altri farmaci antipertensivi e alle loro combinazioni. Poiché con molta probabilità, il miglioramento della funzionalità renale presuppone una notevole riduzione della proteinuria, è stato valutato l'effetto della terapia con sartani nell'arco di diversi mesi e fino ad 1 anno.

La revisione è stata condotta su 49 trial clinici randomizzati (RCT), pubblicati tra Gennaio 1990 e Settembre 2006 (per un totale di 6181 partecipanti) nei quali veniva valutato l'effetto dei sartani in monoterapia ed in terapia combinata in pazienti con o senza diabete, affetti da microalbuminuria o proteinuria e per i quali erano disponibili dati basali sull'escrezione urinaria di proteine, a breve termine (1-4 mesi di follow up) e a lungo termine (5-12 mesi di follow up).

Dei 49 RCT inclusi, 12 erano di confronto con placebo, 9 confrontavano sartani e calcio antagonisti, 23 sartani e ACE-inibitori e 16 sartani e associazioni di ACE-inibitori + sartani mentre ulteriori 23 studi confrontavano l'uso di ACE inibitori in monoterapia verso la terapia combinata ACE-inibitori + sartani.

**Rispetto al placebo**, i sartani hanno ridotto la proteinuria sia nel confronto ad 1-4 mesi di trattamento (frequenza media di riduzione della proteinuria pari a 0.57) che nel confronto a 5-12 mesi di trattamento (frequenza media pari a 0.66).

Risultati analoghi sono stati ottenuti nel confronto tra sartani e calcio antagonisti, con una frequenza media di riduzione della proteinuria di 0.69 (0.62-0.77) ad 1-4 mesi di trattamento e 0.62 (0.55-0.70) a 5-12 mesi di trattamento.

Ciononostante, sia rispetto al placebo che ai calcio antagonisti, l'effetto antiproteinurico dei sartani non è risultato significativo ( $p=0.07$  per 1-4 mesi e  $p=0.30$  per 5-12 mesi).

**Il confronto diretto tra ACE-inibitori e sartani** ha evidenziato un'efficacia clinica simile delle due classi farmacologiche nei confronti della proteinuria sia ad 1-4 mesi di trattamento (frequenza media 0.99) che a 5-12 mesi (frequenza media 1.08).

**L'associazione sartani + ACE-inibitori** ha ridotto la proteinuria in misura maggiore rispetto ai singoli agenti utilizzati in monoterapia.

La frequenza media di riduzione della proteinuria per la terapia combinata verso sartani è risultata pari a 0.76 (0.68-0.85) a 1-4 mesi di follow up e 0.75 (0.61-0.92) a 5-12 mesi mentre per la terapia combinata verso ACE-inibitori la frequenza media di riduzione della proteinuria è risultata pari a 0.78 (0.72-0.84) nel confronto a 1-4 mesi e 0.82 (0.67-1.01) a 5-12 mesi. L'effetto antiproteinurico è risultato coerente tra i vari sottogruppi.

I principali limiti della revisione sistematica/metanalisi sono stati la scarsa segnalazione di effetti avversi, le ridotte dimensioni del campione della maggior parte degli studi inclusi e la debolezza metodologica di alcuni di essi. Inoltre, la proteinuria rappresenta solo un outcome surrogato per la progressione dell'insufficienza renale.

In conclusione, in pazienti affetti da microlabuminuria e proteinuria, i sartani riducono la proteinuria. L'entità dell'effetto è simile a quella ottenuta con placebo, calcio antagonisti o ACE-inibitori mentre l'efficacia clinica della terapia combinata sartani + ACE-inibitori è maggiore rispetto a quella ottenuta con la somministrazione in monoterapia dei singoli agenti terapeutici.

L'incertezza relativa ai benefici e ai rischi di effetti collaterali limitano l'applicabilità di tali evidenze alla pratica clinica, soprattutto in popolazioni ad elevato rischio di eventi avversi.

Un editoriale di accompagnamento allo studio riporta l'esistenza di un recente studio denominato IMPROVE (Irbesartan in the Management of PROteinuric patients at high risk for Vascular Events), un RCT condotto su 405 pazienti ipertesi, ad elevato rischio cardiovascolare ed affetti da insufficienza renale in fase iniziale e tasso di escrezione urinaria di albumina relativamente basso, il cui end point primario era la valutazione dell'escrezione urinaria di proteine.



Considerati contestualmente, i risultati della revisione sistematica e del trial IMPROVE indicano che la monoterapia con inibitori del sistema renina angiotensina può essere sufficiente a curare i pazienti con malattia renale in fase precoce ed escrezione di albumina relativamente bassa. La terapia combinata può essere invece efficace nei pazienti con albuminuria più severa e può essere prescritta ai pazienti nei quali la monoterapia non consente di ridurre l'escrezione urinaria di proteine ad un livello  $< 0.5$  g nelle 24 ore (che rappresenta l'obiettivo terapeutico da raggiungere).

L'editoriale sottolinea inoltre che l'uso combinato di sartani e ACE-inibitori in pazienti con insufficienza renale cronica in fase 3 o 4 può incrementare la mortalità ed il rischio di ricoveri ospedalieri da iperkaliemia. Infatti, i pazienti affetti da malattia renale cronica, per la presenza di comorbidità e a causa della ridotta filtrazione glomerulare che determina una maggiore suscettibilità all'iperkaliemia, rappresentano in tal senso una popolazione ad elevato rischio.

Nel complesso, 45 dei 49 RCT (92%) inclusi nella metanalisi, compresi gli studi di ampie dimensioni, non hanno riportato dati quantitativi sulle reazioni avverse.

Le percentuali di abbandono della terapia col farmaco in studio (definite in termini di sospensione della terapia per ragioni direttamente, indirettamente o non correlate al farmaco) rappresentano una misura indiretta della sicurezza di un medicinale. Gli RCT con gruppi in parallelo hanno fornito le percentuali di abbandono della terapia per 818 pazienti negli studi di confronto tra sartani verso ACE-inibitori, per 95 pazienti negli studi di confronto tra terapia combinata verso sartani e per 34 pazienti negli studi di confronto tra terapia combinata verso ACE-inibitori. Dunque, tali studi forniscono informazioni molto esigue sull'incidenza di effetti avversi gravi derivanti dalla terapia combinata nel trattamento di pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

Va infine sottolineato che oltre ai dati sulla proteinuria (che rappresenta un outcome surrogato) la revisione non fornisce altre informazioni sulla progressione della malattia renale cronica.

Nel frattempo, i pazienti con insufficienza renale cronica in fase 3 o 4 e sottoposti ad una terapia combinata con ACE inibitori + sartani, dovrebbero essere attentamente monitorati in particolare per quanto concerne i livelli sierici di potassio.

L'obiettivo finale della terapia dovrebbe essere la riduzione della proteinuria a valori  $< 0.5$  g/dl.

#### Fonte:

- 1)Kunz R, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Int Med 2008; 148: 30-48.
- 2)Parfrey PS. Inhibitors of the renin angiotensin system: proven benefits, unproven safety. Ann Int Med 2008; 148: 76-7.

#### Dottor Alessandro Oteri

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