

Il ruolo del doppio blocco del sistema nel trattamento della nefropatia diabetica: cosa cambia dopo lo studio ONTARGET?

Simona Frontoni¹, Roberto Trevisan²

¹Dipartimento Medicina Interna, Università di Roma Tor Vergata, ²USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) è implicato nel mantenimento dell'omeostasi del sodio e dell'acqua corporea e nel mantenimento di normali valori pressori in condizioni di ipovolemia o di disidratazione. Tale azione è esplicata attraverso una serie di meccanismi operanti a livello renale e dei vasi e coinvolge numerosi mediatori ormonali. Come è noto, l'enzima di conversione ACE, che trasforma l'angiotensina I in angiotensina II, costituisce un elemento chiave nella regolazione del RAS e ha evidentemente rappresentato il primo target della terapia farmacologica di blocco del sistema. Successivamente sono state sviluppate numerose altre strategie terapeutiche, tanto che oggi il blocco del RAS comprende, oltre agli ACE-inibitori (ACE-I), farmaci che inibiscono la renina, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) e della vasopressina e antagonisti recettoriali/funzionali dell'aldosterone. Negli ultimi anni si sono accumulate importanti evidenze che mostrano che l'inibizione del RAS influenza la progressione della malattia renale sia diabetica sia non diabetica. Gli ACE-I e gli ARB hanno dimostrato la capacità di prevenire lo sviluppo della malattia renale e di rallentare l'evoluzione (1-4). Nello studio BENEDICT (5) pazienti diabetici ipertesi e senza storia di microalbuminuria sono stati randomizzati a trandolapril vs. placebo per un periodo mediano di follow-up di 3,6 anni. L'impiego del trandolapril determinava una diminuzione significativa della percentuale di sviluppo di microalbuminuria. La riduzione era ancora significativa anche dopo aggiustamento per il decremento pressorio ottenuto con trandolapril. I benefici della terapia con ARB in pazienti con diabete tipo 2 (DMT2) e nefropatia sono stati valutati in due grandi

studi, il RENAAL (6) (che includeva 1513 pazienti) e l'IDNT (4). In entrambi i trial l'aggiunta di un ARB alla terapia standard determinava un miglioramento della mortalità per tutte le cause e della progressione a insufficienza renale cronica e al raddoppio della creatinina sierica.

Nel primo studio di comparazione diretta tra ARB e ACE-I, il DETAIL (7), sono stati studiati 250 pazienti con DMT2, randomizzati a enalapril (20 mg die) o telmisartan (80 mg die). Quest'ultimo ha dimostrato la non inferiorità verso l'enalapril nell'end-point primario, rappresentato dalla modificazione del filtrato glomerulare (GFR) stimato basale.

D'altra parte però, con l'accumularsi delle evidenze sul trattamento con bloccanti del RAS, è apparsa chiara l'impossibilità di ottenere un'inibizione completa del sistema. In particolare, il razionale dietro il doppio blocco del RAS scaturisce dall'osservazione del fenomeno dell'*escape* durante terapia con ACE-I, da cui derivano accumulo di angiotensina I e generazione di angiotensina II (8, 9). L'ipotesi che l'aggiunta di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II possa determinare un blocco più completo del RAS - e pertanto ottenere una migliore azione ipotensivante e una maggior protezione cardiovascolare e renale (9, 10) - si è largamente diffusa nella comunità scientifica e nella pratica clinica ed è stata persino accolta in recenti linee guida (11).

Alcuni studi hanno suggerito che il doppio blocco del RAS possa risultare benefico in pazienti proteinurici (12). Una recente metanalisi (13), comprendente 49 studi per un totale di oltre 6000 pazienti, riporta una riduzione della proteinuria maggiore del 20-25% con il doppio blocco, rispetto a ciascuno dei due farmaci in

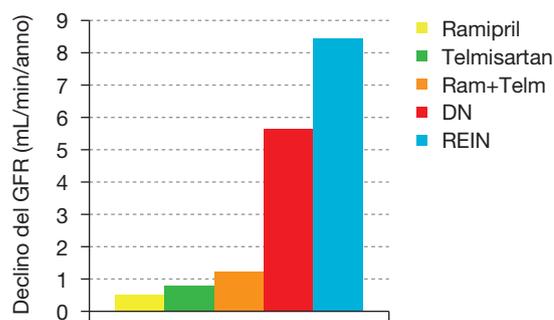
monoterapia. Anche i risultati dello studio più significativo su questo argomento, l'ONTARGET (14), hanno dimostrato una maggiore diminuzione della proteinuria con il trattamento combinato con ramipril e telmisartan, rispetto alla monoterapia. Tuttavia, l'osservazione di un raddoppio dei valori di creatinemia e del numero di dialisi nel gruppo trattato con entrambi i farmaci, malgrado la riduzione dell'albuminuria, ha suscitato scalpore e un notevole dibattito sul ruolo del doppio blocco del RAS nel trattamento delle malattie renali croniche. Tuttavia, poiché le ricadute scientifiche e cliniche dei risultati dell'ONTARGET sono estremamente importanti, è utile ricordare le caratteristiche principali dello studio. L'ONTARGET è stato disegnato per valutare i benefici di un doppio blocco del RAS, ottenuto con l'antagonista del recettore dell'angiotensina telmisartan e con l'ACE-I ramipril, in 25.620 soggetti con elevato rischio cardiovascolare, seguiti per una mediana di 56 mesi. La popolazione studiata, reclutata in 730 centri di ricerca in tutto il mondo, era comparabile a quella dello studio Hope e presentava al basale un'elevata frequenza di trattamenti cardioprotettivi (statine 62%, beta-bloccanti 57%, anti-aggreganti 80,9%). L'osservazione di una incidenza di eventi cardiovascolari simile nei tre gruppi di trattamento (ACE-I, antagonista recettoriale dell'angiotensina II e la combinazione dei due farmaci) sembra confermare in modo davvero definitivo che una inibizione spinta del RAS non conferisce alcun vantaggio aggiuntivo in termini di protezione cardiovascolare rispetto all'uso del singolo farmaco. Al contrario, come già sopra riportato, il trattamento combinato con i due farmaci si associava a un aumento significativo di eventi avversi riguardanti la funzione renale. In particolare, la necessità di dialisi, il raddoppio della creatinina, l'insufficienza renale terminale (ESRD) e la morte (definite nel loro insieme come un end-point pre-specificato dello studio ONTARGET) sono risultati più frequenti, nel corso dello studio, nei soggetti in terapia combinata rispetto a coloro che erano trattati con il singolo farmaco. Inoltre, come già ricordato, l'eccesso di eventi avversi con la terapia di combinazione era associato a una riduzione dell'albuminuria e a una minore progressione verso la micro o macroalbuminuria. Tale dissociazione tra effetto positivo sull'albuminuria ed effetto negativo sulla funzione renale ha indotto alcuni autori a mettere in discussione l'utilità dell'albuminuria come end-point surrogato negli studi sulle malattie renali (15).

Noi crediamo che i dati dello studio ONTARGET possano anche offrire una diversa interpretazione da un punto di vista strettamente nefrologico.

Analisi critica dello studio ONTARGET

La popolazione studiata nello studio ONTARGET era a basso rischio di progressione verso l'insufficienza renale cronica e presentava un rapporto medio albumina/creatinina urinaria di 7,2 mg/g e un GFR medio di 73,6 mL/min/1,73 m², con una riduzione media di 0,9 mL/min per anno (Figura 1) (16). Questa velocità di perdita di funzione renale è compatibile con il calo fisiologico di funzione renale cui tutti i soggetti normali vanno incontro nell'età adulta con l'invecchiamento (circa 0,6–1 mL/min per anno) (17). In poche parole, soltanto 263 dei 25.620 pazienti dello studio ONTARGET, arruolati erroneamente, presentavano un GFR <30 mL/min/1,73 m², mentre tutti gli altri non erano affetti da malattie renali progressive (il 13% era microalbuminurico). Soltanto 98 pazienti - e cioè solo lo 0,4% della popolazione in studio - sono progrediti verso l'ESRD. Tale percentuale di eventi è simile a quella che può comunemente essere osservata nella popolazione generale (18) di pari età e simile anche a quella di soggetti ipertesi o diabetici, ma senza proteinuria (19).

Figura 1 Declino del GFR nello studio ONTARGET rispetto a quello osservato in altri studi in pazienti con malattia renale cronica



Declino del filtrato glomerulare (GFR) espresso in mL/min/anno nei pazienti dello studio ONTARGET trattati con ramipril (10 mg/die) (colonna gialla), con telmisartan (80 mg/die) (colonna verde) o con la combinazione ramipril + telmisartan (colonna arancio) paragonati alla perdita di filtrato in pazienti affetti da nefropatia diabetica conclamata (DN, colonna rossa) e con malattia renale proteinurica non diabetici (colonna azzurra). I dati dei diabetici sono tratti da (16). I dati dei pazienti con nefropatia non diabetica sono tratti dallo studio REIN

Detto ciò, è importante rilevare che nello studio ONTARGET l'incidenza di ESRD nel gruppo trattato col doppio blocco era sovrapponibile a quella riscontrata nei soggetti trattati con solo ACE-I o ARB (Tabella 1). Il fatto che solo il 4% dei soggetti fosse proteinurico al reclutamento può spiegare questo dato.

La proteinuria è il principale fattore di progressione delle malattie renali croniche e la riduzione di essa conferisce nefroprotezione (20); questo dato è stato chiaramente mostrato anche nella nefropatia diabetica (Figura 2). La funzione renale si stabilizza e, in alcuni casi, può addirittura migliorare quando la proteinuria viene persistentemente ridotta al di sotto del grammo nelle 24 ore (21). Tale concetto è stato definito come "remissione" della malattia renale. L'angiotensina II

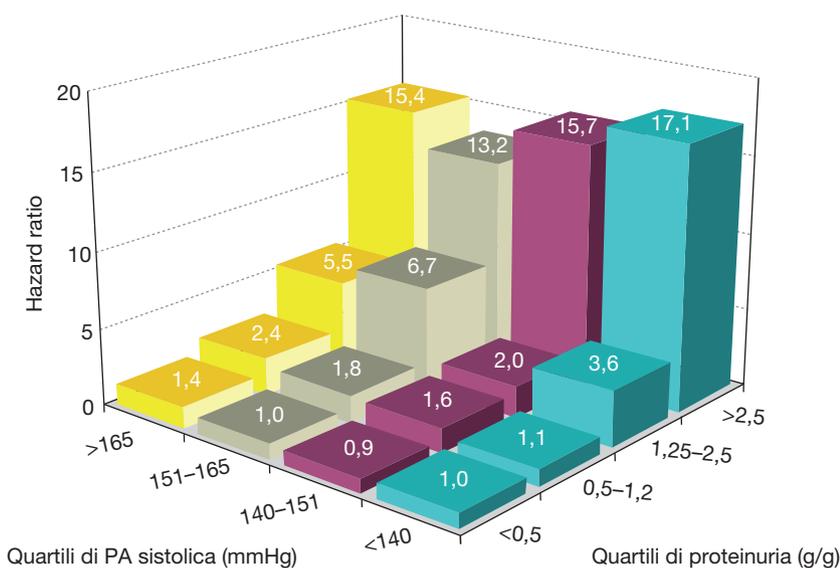
gioca un ruolo chiave nelle modifiche funzionali e strutturali che legano proteinuria e progressione della malattia renale. È ben dimostrato che l'angiotensina II peggiora la permeabilità glomerulare attraverso l'aumento della pressione intraglomerulare e causa un riarrangiamento del citoscheletro dei podociti e dei pori della membrana glomerulare (il cosiddetto *slit-diaphragm*) (20). Questi processi indotti dall'incremento dell'angiotensina II facilitano l'ultrafiltrazione delle proteine plasmatiche che da una parte sono perse nelle urine, dall'altra si accumulano nei podociti o sono riassorbite dai tubuli prossimali. Queste cellule, a loro volta, rilasciano fattori di crescita e citochine infiammatorie che portano sia a una progressiva sclerosi glomerulare sia a sclerosi interstiziale, due meccanismi

Tabella 1 **Studio ONTARGET. Outcome renale combinato nei tre gruppi di trattamento**

	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Combinato (n = 8502)	p (combinato vs ramipril)
Mortalità totale	1014	993	1065	0,14
Raddoppio creatinina sierica	140	155	166	0,11
ESRD	33	31	34	0,85
Dialisi acuta*	13	20	28	0,02

*Durata dialisi < 2 mesi

Figura 2 **RENAAL: contributo al rischio di ESRD della PA sistolica o della proteinuria basali**



Il grafico mostra il rischio relativo di sviluppo di ESRD nei pazienti diabetici arruolati nello studio RENAAL in base ai valori di pressione sistolica e di proteinuria osservati al momento del reclutamento

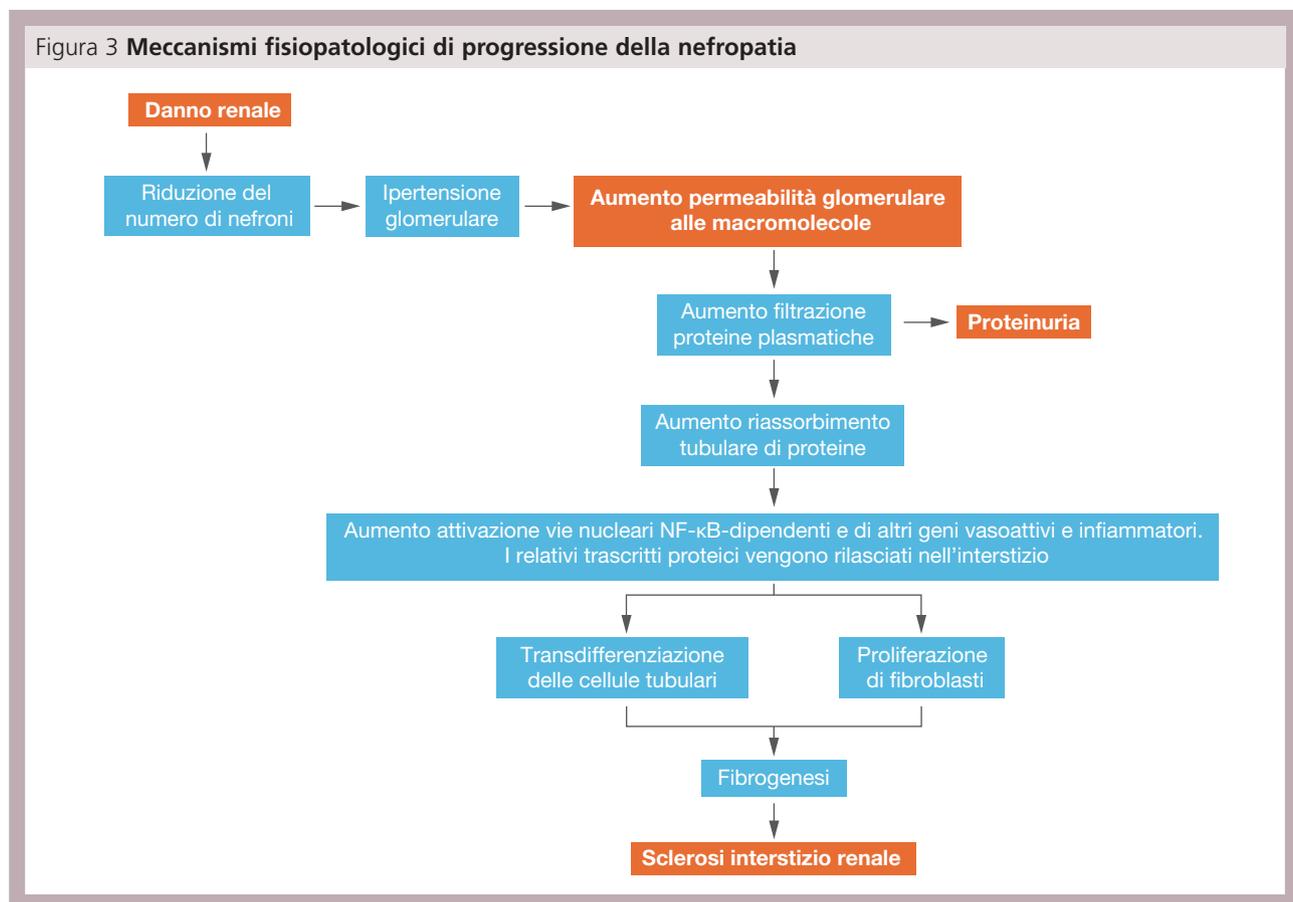
che conducono a danno renale progressivo, indipendentemente dalla causa iniziale della malattia renale (Figura 3) (20).

Gli ACE-I e gli ARB, grazie alla loro capacità di migliorare le capacità selettive della barriera glomerulare, riducono la proteinuria e conferiscono nefroprotezione. Nello studio REIN, per esempio, l'effetto nefroprotettivo del ramipril aumentava in parallelo con la severità della proteinuria al reclutamento nello studio (23).

Inoltre, l'effetto nefroprotettivo era anche in relazione con l'entità della riduzione della proteinuria ottenuta durante il periodo di trattamento. Il ramipril dimezzava la velocità di perdita del GFR in quei pazienti che al reclutamento avevano una proteinuria superiore a 4,5 g/24 ore. L'effetto del trattamento, tuttavia, si riduceva progressivamente, fino a scomparire per valori di proteinuria inferiori al grammo nelle 24 ore. Altri trial, in cui sono stati valutati sia ACE-I sia ARB, hanno

osservato lo stesso effetto: il beneficio del trattamento è in stretta relazione con l'entità della proteinuria basale (20). La riduzione della proteinuria è maggiore quando viene usato il doppio blocco e questo suggerisce un miglioramento ulteriore del coefficiente di permeabilità glomerulare che dovrebbe tradursi in una maggiore nefroprotezione (13).

Al contrario, appare evidente che l'inibizione del RAS non conferisce un vantaggio ulteriore rispetto alla terapia antipertensiva tradizionale nei pazienti con ipertensione, diabete o a elevato rischio cardiovascolare, ma senza proteinuria (19). È verosimile che questi soggetti non siano sottoposti agli effetti nefrotossici diretti della proteinuria e questo conferma come in questo caso la perdita di funzione renale non sia in fondo diversa da quella osservata nella popolazione generale (19, 24). È quindi comprensibile come nell'ONTARGET la progressione verso l'ESRD non fosse limitata dal doppio blocco. Deve, inoltre, essere consi-



L'aumentata ultrafiltrazione delle proteine plasmatiche provoca, da una parte, la loro perdita nelle urine, dall'altra il loro accumulo nei podociti o riassorbimento dai tubuli prossimali. Queste cellule a loro volta rilasciano fattori di crescita e citochine infiammatorie che portano sia a una progressiva sclerosi glomerulare sia a sclerosi interstiziale, due meccanismi che portano a danno renale progressivo indipendentemente dalla causa iniziale della malattia renale. Mod. da (22)

derato che, sorprendentemente, tutti i gruppi mostravano un incremento del rapporto albumina/creatinina (31% ramipril, 24% telmisartan e 21% combinata), ponendo serie perplessità sull'affidabilità di una misura singola del rapporto albumina/creatinina effettuata soltanto al basale, a due anni e alla fine dello studio. In aggiunta alla progressione verso l'ESRD, l'end-point renale composito includeva la mortalità, il raddoppio della creatinina e la necessità di ricorrere alla dialisi acuta (definita come dialisi per meno di due mesi). La mortalità e il raddoppio della creatinina non erano differenti nel gruppo trattato col doppio blocco rispetto a quelli trattati col singolo farmaco inibente il RAS (Tabella 1). L'eccesso di eventi renali nei pazienti trattati col doppio blocco era quindi sostanzialmente dovuto alla maggiore frequenza di dialisi acute necessarie a trattare insufficienze renali acute manifestatesi nel corso del trattamento. È verosimile che tali procedure fossero dovute a momentanee e improvvise cadute del flusso renale in pazienti con disidratazione, ipovolemia o eccessiva ipotensione, tutte condizioni che ovviamente migliorano con la sospensione del trattamento combinato.

Di conseguenza, l'aumento della dialisi acuta osservato con il doppio blocco va considerato un effetto avverso correlato al trattamento e non può essere ritenuto un outcome renale correlato alla proteinuria o alla progressione della malattia renale.

D'altra parte, deve essere ricordato come i trial di trattamento in pazienti con malattia renale cronica non includono mai la dialisi acuta nell'end-point primario (25–28). Indipendentemente dal meccanismo coinvolto in questo evento avverso, la dialisi acuta è stata effettuata in solo lo 0,33% dei pazienti con doppio blocco rispetto allo 0,23% dei pazienti trattati con telmisartan e allo 0,15% dei pazienti trattati con ramipril. Anche se tale differenza era statisticamente significativa, il numero reale di pazienti che avevano necessità di dialisi acuta era molto piccolo (solo una decina di pazienti in più ogni 10.000 trattati con doppio blocco rispetto alla monoterapia).

Conclusioni

Lo studio ONTARGET non ha dimostrato benefici clinici rilevanti sulla funzione renale da parte del doppio blocco che, anzi, potrebbe essere dannoso nei pazienti senza proteinuria. Noi riteniamo che questi risultati

non debbano essere estrapolati ai pazienti con malattie renali proteinuriche. La diminuzione della proteinuria è un importante obiettivo nel trattamento volto a ridurre la velocità di progressione delle malattie renali, inclusa la nefropatia diabetica e questo dato non può essere messo in discussione dai risultati dello studio ONTARGET (6, 23, 29). Al contrario, la terapia col doppio blocco è un modo adeguato per ridurre la proteinuria nella nefropatia diabetica e i dati del recente trial con il nuovo inibitore della renina, aliskiren, confermano il beneficio di tale strategia terapeutica (21, 30). È inoltre abbastanza evidente che nella pratica clinica il doppio blocco deve essere ottenuto con gradualità, attuando uno stretto controllo della potassiemia, il cui incremento rappresenta ancora uno dei principali problemi pratici di questa scelta terapeutica.

È probabile che la risposta definitiva sul beneficio del doppio blocco verrà dagli studi randomizzati prospettici attualmente in corso (VALID e VA NEPHRON-D, Clinical-Trial.gov registry numbers NCT00494715 e NCT0555217 rispettivamente).

Bibliografia

1. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 353: 611–616, 1999.
2. Stearne MR, Palmer SL, Hammersley MS, et al. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317: 713–720, 1998.
3. Schmieder RE. Endothelial dysfunction: How can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? *J Hypertens* 24: S31–S35, 2006.
4. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870–878, 2001.
5. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941–1951, 2004.
6. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: Post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 18: 1540–1546, 2007.
7. Barnett AH, Bain SC, Pouter P, et al. Angiotensin-receptor-blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351: 1952–1961, 2004.

8. Menard J, Guyene TT, Chatellier G, et al. Renin release regulation during acute renin inhibition in normal volunteers. *Hypertension* 18: 257–265, 1991.
9. van den Meiracker AH, Man in 't Veld AJ, Admiraal PJ, et al. Partial escape of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition during prolonged ACE inhibitor treatment: Does it exist and does it affect the antihypertensive response? *J Hypertens* 10: 803–812, 1992.
10. Werner C, Baumhake M, Teo KK, et al. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors: Current perspective on rationale and patient selection. *Clin Res Cardiol* 97: 418–431, 2008.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25: 1105–1187, 2007.
12. 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. *Am J Kidney Dis* 48: 8–20, 2006.
13. 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* 148: 30–48, 2008.
14. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S; 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* 372: 547–553, 2008.
15. Epstein M. Re-examining RAS-blocking treatment regimens for abrogating progression of chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 5: 12–13, 2009.
16. Christensen PK, Gall MA, Parving HH. Course of glomerular filtration rate in albuminuric type 2 diabetic patients with or without diabetic glomerulopathy. *Diabetes Care* 23 (Suppl 2): B14–20, 2000.
17. Lindeman RD, Tobin J, Shock N. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33: 278–285, 1985.
18. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468–1474, 2003.
19. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366: 2026–2033, 2005.
20. Perico N, Benigni A, Remuzzi G. Present and future drug treatments for chronic kidney diseases: Evolving targets in renoprotection. *Nat Rev Drug Discov* 7: 936–953, 2008.
21. Ruggenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 19: 1213–1224, 2008.
22. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448–1456, 1998.
23. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G; GISEN Group Investigators. Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 63: 2254–2261, 2003.
24. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs. a diuretic: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 165: 936–946, 2005.
25. 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. *N Engl J Med* 345: 851–860, 2001.
26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861–869, 2001.
27. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rhode R. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456–1462, 1993.
28. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 354: 359–364, 1999.
29. deZeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 51: 713–716, 2008.
30. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 358: 2433–2446, 2008.

