

ACE-Inibitori e sartani nella malattia renale cronica

Nei pazienti con malattia renale cronica (MRC) e proteinuria il rischio di una progressione del quadro clinico fino agli stadi più avanzati dell'insufficienza renale è molto elevato; tale rischio è ulteriormente aumentato in presenza di diabete. La stima della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) e la determinazione della proteinuria/albuminuria sono i parametri che consentono la diagnosi e il monitoraggio dell'evoluzione di tale patologia.

La MRC viene classificata in base alla gravità in 5 stadi: iniziale, lieve, moderata, grave, terminale.¹

La proteinuria rappresenta un parametro di fondamentale importanza nei pazienti nefropatici in quanto correla col rischio di progressione della MRC^{2,3} e con la mortalità per cause cardiovascolari (CV)⁴.

Secondo alcune LG (NICE e SIGN) il monitoraggio della proteinuria è consigliabile anche negli ipertesi, in caso di malattia CV, malattie immunologiche sistemiche e di familiarità per nefropatie.

L'indicatore più utilizzato, per sensibilità e praticità, per valutare la proteinuria è il dosaggio dell'albuminuria su un campione di urine fresche del mattino, espresso come rapporto fra albuminuria e creatininuria (ACR) (NICE73). In alternativa si può utilizzare il rapporto fra proteinuria e creatininuria (PCR) - vedi tabella 1. Nei diabetici è considerato patologico il valore di ACR che definisce la *microalbuminuria* ($\geq 2,5$ mg/mmol nell'uomo e $\geq 3,5$ mg/mmol nella donna), mentre nei non diabetici è considerato patologico un ACR ≥ 30 mg/mmol.

Tabella 1. Proteinuria e albuminuria: valori normali o indicativi di nefropatia (adattata da LG NICE73)

| | ACR* mg/mmol | PCR* mg/mmol |
|--|---------------------------------|-----------------|
| Normo-albuminuria ** | <2,5 (uomo) <3,5 (donna) | < 15 |
| Micro-albuminuria (proteinuria in tracce)** | 2,5-30 (uomo) 3,5-30 (donna) | <15 15-44 |
| Macro-albuminuria (proteinuria clinica)** | >30 | 45-149 |

* Dosaggi eseguiti nelle urine del mattino

** Per ottenere le quantità eliminate nelle 24 ore è sufficiente moltiplicare il rapporto per un fattore 10

Avvertenza: nel giorno che precede l'esame il paziente non deve sottoporsi a esercizio fisico intenso e non deve assumere una dieta iperproteica.



Una stima del valore sulle 24 ore (albuminuria o proteinuria giornaliera) si può ottenere moltiplicando per un fattore 10: quindi $ACR \geq 30$ mg/mmol diventa 300 mg/die di albuminuria o 500 mg/die di proteinuria (LG SIGN103).

Questo Pacchetto Informativo intende sintetizzare le raccomandazioni delle principali linee guida sull'uso di ACE-Inibitori (ACE-I) e sartani nei pazienti con MRC e le prove di efficacia alla base delle raccomandazioni, con un approfondimento sulle prove per le singole molecole.

In particolare si propone una risposta ai seguenti quesiti:

1. ACE-I e sartani possono essere usati indifferentemente nei pazienti diabetici e non diabetici con MRC?
2. Sono sostenuti da prove di efficacia di eguale qualità e quantità?
3. Nell'ambito di ciascuna classe, ci sono differenze tra le molecole disponibili?



Questo pacchetto fa parte di una serie di 4 dedicati all'uso di ACE-inibitori e Sartani nell'ipertensione non complicata, nella prevenzione secondaria cardio cerebrovascolare, nello scompenso cardiaco e nella malattia renale cronica.

Nell'interno...

| | |
|------------------------------------|--------|
| Che cosa dicono le linee guida | pag. 2 |
| Revisioni sistematiche e... studi | pag. 3 |
| Scegliere un farmaco in una classe | pag. 4 |

Ace-Inibitori e sartani nei pazienti nefropatici

Che cosa dicono le Linee Guida?

Una ricerca nelle banche dati di linee guida (LG) e nei siti delle principali società scientifiche nefrologiche e diabetologiche ha permesso di selezionare 8 LG di cui 4 si occupano esclusivamente della Malattia Renale Cronica (MRC) (vedi risguardo).



Tabella 1. Ruolo in terapia di ACE-I e sartani secondo le LG selezionate. Ogni rettangolo corrisponde a una LG: 8 per la MRC con diabete e 4 per la MRC senza diabete.

| MRC CON PROTEINURIA | ACE-I | Sartani | ACE-I + sartani | Legenda: |
|------------------------|--|--|---------------------------------------|--|
| Con diabete | 8 rettangoli (7 verdi scuri, 1 verde chiaro) | 8 rettangoli (7 verdi scuri, 1 verde chiaro) | 8 rettangoli (7 grigi, 1 verde scuro) | 1 ^a scelta |
| Senza diabete | 4 rettangoli (3 verdi scuri, 1 verde chiaro) | 4 rettangoli (3 verdi scuri, 1 verde chiaro) | 4 rettangoli (3 grigi, 1 verde scuro) | 2 ^a scelta in caso di intolleranza agli ACE-I |
| | | | | Le LG non esprimono raccomandazioni |

Che cosa guida la scelta terapeutica?



Nel paziente iperteso con diabete senza nefropatia, la scelta terapeutica è guidata dal diabete.

Consulta il pacchetto n.1/2011



Per le considerazioni sui pazienti di colore vedi il pacchetto n.1/2011

E nel diabete?

Le raccomandazioni su MRC e diabete si riferiscono prevalentemente al diabete di tipo 2, alcune linee guida (SIGN116, CDA, ADA, AMD) riportano raccomandazioni specifiche in presenza di diabete tipo 1.

Queste LG raccomandano gli ACE-I, essendo gli unici ad avere studi sulla progressione della nefropatia, mentre nel diabete di tipo 2 viene raccomandato un ACE-I o un sartano.

La LG SIGN116 puntualizza che un sartano dovrebbe essere considerato, in caso di intolleranza all'ACE-I. La LG SIGN fa una raccomandazione analoga anche per pazienti diabetici ipertesi senza nefropatia.

MRC senza proteinuria con o senza diabete

Le LG consultate non esprimono raccomandazioni terapeutiche in pazienti diabetici e non con MRC senza proteinuria in assenza di ipertensione; alcune di queste (NICE87, CDA, ADA) consigliano solo per i diabetici un periodico monitoraggio della funzionalità renale. È importante considerare che fra i diabetici di tipo 2, la quota di pazienti con VGF < 60 (mL/min/1.73 m²) e normoalbuminurici può arrivare fino a un 30% (LG DAGDC).

Quando i valori pressori non sono a target, le LG di riferimento sono quelle dell'ipertensione.

ACE+ARB: le LG non si esprimono

Le LG SIGN 103 e 116 sono le uniche che raccomandano, anche se in modo generico, come trattamenti di prima scelta indifferentemente un ACE-I o un sartano o l'associazione dei due nei pazienti con MRC e proteinuria indipendentemente dalla presenza di diabete. Le altre LG non considerano il ricorso all'associazione, in particolare commentando i risultati delle principali metanalisi sulle associazioni ne sottolineano alcuni limiti:

- le dosi a cui ACE-I e sartani sono stati utilizzati in associazione non sempre sono ottimali
- il profilo di sicurezza di tale combinazione non è attualmente ben definito
- lo studio di maggiori dimensioni (Cooperate)⁵⁻⁷ e con le conclusioni più nette a favore dell'effetto positivo delle associazioni sulla progressione della proteinuria è stato escluso dalle più recenti metanalisi dopo che l'editore lo ha ritirato. Ciò è avvenuto in seguito ad una segnalazione che metteva in dubbio l'autenticità dei dati e dopo che gli autori non sono stati in grado di chiarire tali dubbi.

IN SINTESI

- ACE-I e sartani sono generalmente raccomandati dalle LG come farmaci di prima scelta **sia in presenza sia in assenza di diabete**. Le LG NICE sono le uniche a indicare i sartani come 2^a scelta in caso di intolleranza agli ACE-I.
- Tutte le LG (a eccezione delle LG SIGN) non esprimono raccomandazioni sull'uso delle associazioni.

Ace-Inibitori e sartani nei pazienti nefropatici

Revisioni sistematiche e... studi

Gli studi che valutano l'efficacia di ACE-I e sartani su esiti clinicamente rilevanti di durata superiore a 5 mesi e con più di 100 pazienti sono pochi.

Le revisioni sistematiche (RS) su pazienti nefropatici pubblicate dal 2006 a oggi in cui ACE-I e sartani vengono confrontati col placebo (P), fra loro da soli o associati sono sette⁸⁻¹⁴: quattro^{10,12-14} di queste includono studi con pazienti diabetici e non diabetici, le altre tre^{8,9,11} riguardano solo pazienti diabetici (vedi tabella 5).

ACE-I vs P-nessun trattamento:

nei diabetici riducono la mortalità alle dosi massime tollerate

- **MORTALITÀ TOTALE:** le RS⁸⁻¹⁰ che hanno valutato tale esito sono 3 e mostrano risultati differenti a seconda delle analisi effettuate. Le due^{9,10} che non analizzano gli esiti sulla base delle dosi di ACE-I utilizzate non mostrano una riduzione della mortalità. Una RS⁸ su diabetici invece, mostra una significativa riduzione della mortalità quando gli ACE-I sono utilizzati alla massima dose tollerabile.
- **PROGRESSIONE VERSO L'INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE (IRT):** 2 RS^{8,10} hanno mostrato di ridurre la progressione verso IRT, una RS⁹ non mostra la riduzione dell'esito, ma presenta un difetto metodologico nella selezione degli eventi.
- **REGRESSIONE DA MICRO A NORMOALBUMINURIA:** 2 RS^{8,10} mostrano una maggiore frequenza di regressione con l'ACE-I.

ACE-I vs sartani:

nessuna differenza nei pazienti albuminurici

MORTALITÀ TOTALE: una RS⁸ con l'analisi dei pochi studi esistenti non evidenzia differenze fra i trattamenti su tale esito. Una RS più recente¹⁰, che include lo studio Ontarget¹⁵, conferma tale risultato.

PROGRESSIONE VS IRT: una recente RS¹⁰ non ha evidenziato differenze tra ACE-I e sartani.

REGRESSIONE DA MICRO A NORMOALBUMINURIA: due RS^{8,10} su un numero limitato di studi non hanno mostrato differenze fra i due trattamenti.

RIDUZIONE DELLA PROTEINURIA: la RS¹² che ha valutato esclusivamente tale esito, non evidenzia differenze su tale esito nel breve e nel lungo termine.

EVENTI AVVERSI: la RS¹⁰ che analizza il maggior numero di studi conferma una maggior frequenza di tosse per gli ACE-I (RR 5,93; IC 3.06-11,49).

Sartani vs P-nessun trattamento: quale efficacia?

- **MORTALITÀ TOTALE:** le 3 RS⁸⁻¹⁰ che hanno valutato tale esito NON mostrano alcuna riduzione;
- **PROGRESSIONE VERSO IRT:** le stesse 3 RS⁸⁻¹⁰ hanno mostrato un rallentamento della progressione verso IRT.
- **REGRESSIONE DA MICRO A NORMOALBUMINURIA:** 2 RS^{8,10} hanno mostrato una maggiore frequenza di regressione con il sartano dopo almeno 6 mesi di trattamento.
- **RIDUZIONE DELLA PROTEINURIA:** la RS¹² che ha valutato esclusivamente tale esito, mostra una riduzione della proteinuria già dal 1° mese di trattamento.

Terapie di associazione (ACE-I + sartani): dati non conclusivi

MORTALITÀ TOTALE: la RS¹⁰ più recente che valuta tale esito non mostra differenze fra l'associazione e i due farmaci usati singolarmente.

PROGRESSIONE DA MICRO A MACROALBUMINURIA E VERSO IRT:

- nel primo esito l'associazione non è più efficace dei sartani da soli ma è più efficace degli ACE-I da soli;
- nel secondo esito, le associazioni non sono risultate superiori alle monoterapie.¹⁰

RIDUZIONE DELLA PROTEINURIA E REGRESSIONE DA MICRO A NORMOALBUMINURIA:

- sul primo esito, 2 RS¹¹⁻¹² mostrano una maggiore efficacia dell'associazione rispetto alle monoterapie in particolare in presenza di elevata proteinuria.²¹ Tuttavia nell'unica RS¹² che ha valutato l'esito sul lungo termine (5-12 mesi), l'associazione non è più efficace degli ACE-I da soli;
- sul secondo esito, l'associazione non è risultata superiore alle monoterapie.¹⁰

EVENTI AVVERSI: 3 RS^{10,13,14} mostrano una maggior frequenza di EA con l'associazione. In particolare aumentano i casi di iperkaliemia, ipotensione o tosse.



IN SINTESI

- Solo gli ACE-I hanno dimostrato di ridurre la mortalità se somministrati alle dosi massime tollerate.
- Sia gli ACE-I, sia i sartani hanno dimostrato di rallentare la progressione verso l'insufficienza renale terminale in pazienti nefropatici, diabetici e non diabetici.
- Le associazioni di ACE-I e sartani sembrano agire sulla proteinuria più delle monoterapie, soprattutto nei pazienti con i valori più elevati. I dati disponibili non sono però conclusivi.

Tali evidenze supportano la scelta terapeutica di limitare l'uso delle associazioni ai casi di MRC rapidamente progressiva con insoddisfante risposta della proteinuria alla monoterapia, effettuando un continuo monitoraggio della creatinina e della kaliemia.

Ace-Inibitori e sartani nei pazienti nefropatici

Scegliere un farmaco all'interno di una classe

Solo alcuni fra gli ACE-I e i sartani sono sostenuti da adeguate prove di efficacia nel trattamento/prevenzione della nefropatia diabetica (ND) e non diabetica (NND). Non esistono studi di confronto fra ACE-I su esiti clinicamente rilevanti, esistono invece alcuni studi di confronto fra sartani, anche se non sempre su esiti clinicamente rilevanti (vedi tabella 4). La scelta del principio attivo deve quindi basarsi prevalentemente su confronti indiretti; dovrebbero essere privilegiati i farmaci che presentano il maggior numero di studi di adeguate dimensioni e con dati su esiti clinicamente rilevanti (riduzione della mortalità, progressione verso IRT, miglioramento della proteinuria). Fra i farmaci dotati delle migliori evidenze, la scadenza del brevetto costituisce motivo economico di preferenza.

QUALI SONO I PIÙ STUDIATI?

ACE-Inibitori. Alcuni ACE-I hanno RCT di adeguata numerosità (>1000 pz.) e durata (>6 mesi) in cui sono risultati superiori al P nel ridurre la proteinuria e rallentare la progressione vs IRT. I principi attivi col maggior numero di studi sono captopril e ramipril. Solo il ramipril ha mostrato di ridurre la mortalità totale in pazienti diabetici con pregressi eventi CV;²⁰ esistono altri piccoli studi su diabetici che avevano come esito primario la proteinuria.

In prevenzione primaria nessun ACE-I ha l'indicazione registrata in assenza di ipertensione. Il trandolapril ha dimostrato di prevenire la proteinuria su ipertesi diabetici.³⁴

Sartani. In ipertesi diabetici con proteinuria losartan e irbesartan sono risultati superiori al P nel ridurre la proteinuria.^{24,26} Telmisartan confrontato con ramipril (Ontarget: 38% di diabetici, 13% di microalbuminurici)¹⁵ si è dimostrato sostanzialmente simile sulla progressione della nefropatia, mentre l'associazione di telmisartan+ramipril ha indotto un peggioramento della nefropatia rispetto a ramipril da solo. Su una popolazione con le medesime caratteristiche un confronto col P (Transcend)²⁸ ha invece avuto esito negativo sugli eventi CV, pur migliorando un esito renale (raddoppio creatinina)²⁸.

In prevenzione primaria nessun sartano ha l'indicazione registrata in assenza di ipertensione. Candesartan³⁵ e losartan²⁵ non hanno dimostrato di prevenire la microalbuminuria vs P in diabetici normoalbuminurici, mentre olmesartan, pur prevenendo la microalbuminuria, ha indotto un aumento della mortalità CV (Roadmap).³⁶

Tabella 4. ACE-I e sartani con indicazione per la nefropatia diabetica (ND) e non diabetica (NND): sono elencati i principali RCT, di durata > 6 mesi, che hanno valutato l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti nella MRC. Su fondo giallo le molecole con brevetto scaduto. In grassetto gli studi con >1.000 pazienti. In grigio gli studi che NON hanno dimostrato l'ipotesi.

* RCT che hanno valutato come esito principale la proteinuria (prevenzione e trattamento con >200 pz); # Studi di non inferiorità

ACE-I

| Indicazione per ND e NND ³⁷ | STUDI VS. PLACEBO | STUDI VS. SARTANI |
|--|---|-------------------------------|
| CAPTAPRIL (ND) | Lewis ¹⁶ Laffel ¹⁷ Preston ^{*18} | |
| RAMIPRIL (ND, NND) | Diabhycar ¹⁹ Micro-hope ²⁰ Ruggenenti ²¹ Rein 2 ²² | Ontarget ¹⁵ |
| LISINOPRIL (ND) | | Sengul ^{* 23} |

Micro-hope: condotto sui 3577 pz diabetici, microalbuminurici dello studio Hope. Il ramipril (10 mg/die) ha ridotto del 4,5% l'esito combinato (ictus+IMA+ mortalità CV) e la progressione della albuminuria rispetto al placebo.

Diabhycar: ramipril a bassa dose (1,25 mg/die) su 4912 pz. diabetici, ipertesi e microalbuminurici non ha ridotto l'esito (mortalità CV+IMA+ ictus+SC con ospedalizzazione + ESRD). Il mancato risultato è stato attribuito alla bassa dose utilizzata e alla casistica studiata (pazienti a basso RCV).

SARTANI

| Indicazione per ND e NND ³⁷ | STUDI VS PLACEBO | STUDI VS ACE-I O SARTANI |
|--|--|--|
| LOSARTAN (ND) | Renaal ²⁴ Mauer ^{* 25} | Road ³⁰ Amadeo ³¹ Mauer ^{* 25} |
| IRBESARTAN (ND) | Idnt ²⁶ Irma 2 ^{*27} | |
| TELMISARTAN (ND) | Transcend ²⁸ Innovation ^{* 29} | Detail ^{# 32} Ontarget ^{# 15} Amadeo ³¹ Vivaldi ^{* # 33} |

Amadeo: in 860 pz diabetici con proteinuria (media 2 g/die) telmisartan (80 mg/die) ha ridotto dopo 1 anno la proteinuria più di losartan (100 mg/die).

Vivaldi: in 855 pazienti diabetici con proteinuria (media 2,7g/die) telmisartan (80mg/die) si è dimostrato non-inferiore a valsartan (160mg/die) nel ridurre la proteinuria dopo 1 anno di terapia.

IN SINTESI

Le molecole più studiate su esiti clinicamente rilevanti nella MRC sono:

- **tra gli ACE-I:** captopril e ramipril, valutati sia in diabetici che non diabetici con proteinuria. Il ramipril ha mostrato di ridurre mortalità totale e CV, alle massime dosi tollerate, e la progressione dell'albuminuria rispetto al placebo. Non esistono studi di confronto diretto fra ACE-I su esiti clinicamente rilevanti.
- **tra i sartani:** irbesartan e losartan, studiati prevalentemente su diabetici con proteinuria, sono risultati superiori al placebo nel ridurre la proteinuria. Il telmisartan si è dimostrato simile al ramipril sulla progressione della nefropatia, mentre è risultato non-inferiore al valsartan e superiore al losartan nel ridurre la macroproteinuria.

A parità di efficacia e tollerabilità individuale, il bilancio costi/benefici dovrebbe far parte della scelta terapeutica.

Linee Guida

Le LG, pubblicate dal 2005 ad oggi, sono state selezionate sulla base della pertinenza dell'argomento e dei requisiti metodologici minimi (composizione multidisciplinare del panel, revisione sistematica della letteratura, esplicitazione della "forza" delle raccomandazioni in base alle prove scientifiche disponibili).

| Linee guida | |
|-----------------------------------|--|
| NICE 2008/2010 UK | <i>National Institute of Clinical Excellence</i> Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE guidelines 73 . 2008 Disponibile on line http://www.nice.org.uk/CG73 (ultimo accesso 2/5/2011) Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE guidelines 87 . 2010 Disponibile on line http://www.nice.org.uk/CG87 (ultimo accesso 2/5/2011) |
| SIGN 2008/2010 UK | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> Diagnosis and management of chronic kidney disease. n.103 . 2008 Disponibile on line http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/103/index.html . (ultimo accesso 2/5/2011) Management of diabetes. n.116 . 2010 Disponibile on line http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html (ultimo accesso 2/5/2011) |
| CSN 2008 Canada | <i>Canadian Society of Nephrology</i> Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ 2008;179(11):1154-62 |
| CDA 2008 Canada | <i>Canadian Diabetes Association</i> Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008. Disponibile on line http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf (ultimo accesso 2/5/2011) |
| K/DOQI 2004/2007 USA | <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. Disponibile on line http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/guide_7.htm (ultimo accesso 2/5/2011) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Disponibile on line http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/guide_8.htm (ultimo accesso 2/5/2011) |
| DAGDC 2009 Australia | <i>Diabetes Australia Guideline Development Consortium</i> Diagnosis, Prevention and Management of Chronic Kidney disease in Type 2 Diabetes. 2009. Disponibile on line http://www.diabetesaustralia.com.au/For-Health-Professionals/Diabetes-National-Guidelines/ (ultimo accesso 2/5/2011) |
| ADA 2011 USA | <i>American Diabetes Association</i> Standards of Medical Care in Diabetes - 2011 Diabetes Care 2010; vol. 34 n. Supplement 1 S11-S61 |
| AMD/SID 2010 Italia | <i>Associazione Medici Diabetologi / Società Italiana di Diabetologia</i> Standard italiani per la cura del diabete mellito. Disponibile on line http://www.infodiabetes.it/pages/standard_di_cura/ (ultimo accesso 2/5/2011) |
| ESC/EASD 2007 Europa | <i>European Society of Cardiology / European Association for the Study of Diabetes</i> Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. 2007 Disponibile on line http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/diabetes.aspx (ultimo accesso 2/5/2011) |
| CHEP 2010 Canada | <i>Canadian Hypertension Education Program</i> Recommendations for the Management of Hypertension. 2010. Disponibile on line http://hypertension.ca/chepr/ (ultimo accesso 2/5/2011) |

Tabella 5. Revisioni sistematiche su pazienti nefropatici

| Revisione | Esiti valutati | Pazienti | Confronti |
|--|---|---------------------------------------|---|
| Strippoli ⁸ 2006 | Mortalità totale Progressione vs IRT Regressione proteinuria | diabetici nefropatici | ACE-I o sartani vs placebo ACE-I vs sartani |
| Sarafidis ⁹ 2008 | Mortalità totale Progressione vs IRT | diabetici nefropatici | ACE-I o sartani vs placebo |
| Maione ¹⁰ 2011 | Mortalità totale Esiti CV fatali e non Progressione vs IRT Regressione proteinuria | diabetici e non diabetici nefropatici | ACE-I o sartani vs placebo ACE-I vs sartani, associazione vs ACE-I associazione vs sartani |
| Jennings ¹¹ 2007 | Regressione proteinuria | diabetici nefropatici | associazione vs ACE-I |
| Kunz ¹² 2008 | Regressione proteinuria | diabetici e non diabetici nefropatici | sartani vs placebo associazione vs ACE-I associazione vs sartani |
| MacKinnon ¹³ 2006 | Sostanzialmente stessi studi della RS di Kunz | | associazione vs ACE-I |
| Catapano ¹⁴ 2008 | Sottoinsieme della RS di Kunz | | associazione vs ACE-I |

Bibliografia

1. Capelli O et al. Stima della funzione renale. Metodi a confronto. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2010;3:1-8
2. Wilmer WA et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3217-32
3. Remuzzi G et al. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288-96
4. Nelson RG et al. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988;37:1499-1504
5. Nakao N et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124
6. Kunz R et al. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008;371:1575-1576
7. The Editors of The Lancet. Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1226
8. Strippoli GFM et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006
9. Sarafidis PA et al. Effects of Renin-Angiotensin System Blockers on Renal Outcomes and All-cause Mortality in Patients With Diabetic Nephropathy: An Updated Meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21:922-29
10. Maione A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;Mar 3
11. Jennings DL et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2007;24:486-93
12. 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 Intern Med* 2008;148:30-48.
13. MacKinnon M et al. Combination Therapy with angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kid Dis* 2006;48:8-20
14. Catapano F et al. Antiproteinuric Response to Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Primary Glomerulonephritis: Meta-analysis and Metaregression. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;52:475-85
15. Mann JFE et al for ONTARGET Group Study. 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;372:547-53
16. Lewis EJ et al. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62
17. Laffel LMB et al. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy in normotensive, IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497-504.
18. Preston RA et al. Proteinuria in mild to moderate hypertension: results of the VA cooperative study of six antihypertensive agents and placebo. *Clin Nephrol* 1997;47:310-15
19. Marre M et al for the DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328(7438):495
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59
21. Ruggenenti P et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64
22. The GISEN Group REIN 2. 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. *Lancet* 1997;349:1857-63
23. Sengul AM et al. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diab Res Clin Pract* 2006;71:210-19
24. Brenner BM et al for 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
25. Mauer M et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51
26. Lewis EJ et al for the collaborative study Group IDNT. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60
27. Parving HH et al for IRMA 2 study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8
28. Mann JF et al for TRANSCEND group. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Int Med* 2009;151:1-10
29. Makino H et al for INNOVATION group. Prevention of Transition From Incipient to Overt Nephropathy With Telmisartan in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1577-8
30. Hou FF et al for ROAD Study Group. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: A Randomized Controlled Study of Benazepril and Losartan in Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98
31. Bakris G et al for AMADEO study group. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidn Int* 2008;74:364-9
32. Barnett A. Preventing Renal Complications in Type 2 Diabetes: Results of the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S132-S135
33. Galle et al for VIVALDI study Group. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3174-83
34. Ruggenenti P et al for BENEDICT study group. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51
35. Bilous R et al for DIRECT study group. Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes Three Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2009;151:11-20.
36. Haller H et al for ROADMAP study group. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-917
37. ACE-I e Sartani. Riassunto delle caratteristiche delle specialità medicinali (REFI), consultabile attraverso www.codifa.it (ultimo accesso 14/04/2011)

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 4 / 2011

Periodico di informazione medica dell'Azienda USL di Modena
CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria -
viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 10/05/2011. Tiratura 8200 copie.
Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it
Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006. ISSN 1972-3245

Questa pubblicazione
va citata come:

Magnano L, Capelli O, Riccomi S, Formoso G, Maestri E, Magrini N, Marata AM. Ace-Inibitori e sartani nella malattia renale cronica. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011; 4: 1-4