

L'approccio polifarmacologico al trattamento delle malattie renali progressive: il nuovo scenario

L. Del Vecchio

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale A. Manzoni, Lecco

Polypharmacological approach to progressive chronic kidney disease: The new scenery

End-stage renal disease (ESRD) is a social and economical threat worldwide. Much has been done in previous decades to develop new treatments, but we remain a long way from being satisfied. Recently, growing attention has been paid to polytherapeutic approaches to chronic kidney disease (CKD) to control different causal factors involved in progression and in the meantime, and reduce them as much as possible. Starting from a paper published in the British Medical Journal, which suggested the use of a polypill to prevent cardiovascular events in the general population, I tried to apply a similar approach in the nephrology setting, focusing my attention on therapeutic strategies to slow down CKD progression, which could possibly be included in a "anti-dialysis polypill". Among these strategies, I selected the effect of the inhibition of the renin-angiotensin system, the use of statins and anemia correction. Unfortunately, this approach is not applicable theoretically, due to the lack of a sufficient number of randomized clinical trials calculating the relative risk, in particular concerning the use of statins and the treatment of anemia. However, while awaiting new therapeutical approaches to be more selective and efficacious, a treatment combination seems to be, together with better implementation of single therapies, the only possible strategy to apply. (G Ital Nefrol 2005; 22: 127-33)

KEY WORDS: Chronic kidney disease, Progression, Polypill, Proteinuria, Statins, Anemia

PAROLE CHIAVE: Nefropatie croniche, Progressione, Polipillola, Proteinuria, Statine, Anemia

Introduzione

La prevenzione della progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC) verso l'uremia terminale rappresenta non solo una sfida della medicina, ma anche un problema sociale ed economico ingravescente in molti paesi. L'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti uremici in terapia sostitutiva sono nettamente ridotte rispetto alla popolazione generale di pari sesso ed età (1) e la patologia cardiovascolare ne rappresenta la principale causa di morte (2), nonostante i continui miglioramenti nella comprensione e nella gestione dei fattori di rischio cardiovascolare. Qualsiasi intervento in grado di prevenire, o almeno ritardare, lo sviluppo dell'uremia terminale è quindi di estrema importanza, non solo per il paziente e le loro famiglie, ma per l'intera società. Diverse alterazioni fisiologiche e metaboliche possono contribuire alla progressiva distruzione del parenchima renale e numerosi eventi intercorrenti possono

ulteriormente accelerare la progressione dell'IRC. L'identificazione e la correzione di tali fattori è quindi cruciale.

Possiamo considerarci soddisfatti?

Purtroppo la risposta a questa domanda è no. La conoscenza scientifica è paragonabile a un lungo viaggio, il cui inizio si perde nella notte dei tempi, in cui ogni piccolo progresso rappresenta lo stimolo per andare oltre e capire sempre cose nuove. Oggi non possiamo sicuramente considerarci arrivati alla meta ultima, là dove la conoscenza è costretta ad ammettere i suoi limiti, ci troviamo invece "insabbiati" nel mezzo del cammino. Molto è stato fatto negli ultimi decenni, sia dal punto di vista della ricerca di base, che della ricerca clinica, per arrivare a meglio comprendere la fisiopatologia delle malattie renali e nel mettere a punto nuovi trattamenti. Nonostante ciò, il quadro

attuale non è confortante. Il numero di pazienti incidenti che necessitano il trattamento dialitico sostitutivo aumenta del 7% ogni anno (2, 3) e si prevede una crescita ulteriore, anche se con ritmo inferiore, nei prossimi anni. Sebbene tale fenomeno abbia origini complesse, non ultimo un verosimile aumento dell'incidenza di nefropatie croniche nella popolazione generale secondario all'invecchiamento, all'aumentata prevalenza di diabete, ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari ed alla migliorata sopravvivenza cardiovascolare che espone i pazienti al rischio di sviluppare altre patologie, esso ci indica con chiarezza che i presidi terapeutici oggi a nostra disposizione, spesso peraltro sottoutilizzati, sono ben lontani dall'arginare il fenomeno e dal rallentare in modo sostanziale la progressione di molte nefropatie croniche verso l'uremia terminale.

La polipillola

Nel 2003 è apparso sul *British Medical Journal* un articolo di Wald e Law (4), che ha destato notevole interesse nel panorama scientifico mondiale, ma anche innescato un intenso dibattito. Gli Autori sono partiti dalla considerazione che il trattamento farmacologico per prevenire l'insorgenza di eventi ischemici cardiaci o ictus nella popolazione generale è stato quasi sempre rivolto a singoli fattori di rischio, considerando come obiettivo solo una minoranza di pazienti, i cui valori erano nella coda della curva di distribuzione, e riducendo questi fattori di rischio sino ai valori "medi" osservati nella popolazione. Questa strategia è riuscita ad ottenere solo modeste riduzioni nel numero di eventi cardiovascolari (5). Secondo gli Autori (4, 5), per raggiungere un effetto di prevenzione, rilevante dal punto di vista quantitativo, bisognerebbe trattare chiunque nella popolazione generale abbia un rischio aumentato, indipendentemente dai livelli dei singoli fattori di rischio, mediante un approccio politerapeutico, volto ad intervenire contemporaneamente su vari fattori causali per ridurli il più possibile. Gli Autori (4) hanno quindi selezionato sei categorie di farmaci, o vitamine, in grado di modificare i livelli di colesterolo LDL (statine), ridurre i valori di pressione arteriosa (tre farmaci a metà della dose standard tra diuretici tiazidici, beta-bloccanti, ACE inibitori, xartanici, calcio-antagonisti), di omocisteina (acido folico) e ad attività antiaggregante (acido acetilsalicilico); la combinazione di questi è stata chiamata "Polipillola" (n.b. oggi marchio registrato). Partendo dai risultati di diverse metanalisi e dai risultati combinati di vari trial randomizzati, con un approccio molto semplice, cioè la banale moltiplicazione dei rischi relativi associati alla modifica dei singoli fattori di rischio, gli Autori (4) hanno stimato l'effetto teorico della "Polipillola", se assunta quotidianamente. I risultati estrapolati mediante questo approccio sono sorprendenti! La Polipillola sarebbe in grado di ridurre gli eventi ischemici cardiaci dell'88% e gli ictus dell'80%; all'incirca una persona su tre che iniziasse a prenderla a partire dai 55 anni di età ne trarrebbe un

beneficio, quantificabile in un guadagno di 11 anni di vita libera da eventi ischemici cardiaci o ictus.

Gli stessi dati diventano però meno eclatanti se facciamo un paio di considerazioni. Le percentuali di riduzione del rischio, in realtà, non si riferiscono al rischio assoluto, ma bensì al rischio relativo. Se consideriamo la riduzione del rischio assoluto, che è quella che in teoria dovrebbe avere più importanza quando ci si appresta a considerare il rapporto costo/efficacia di una politica di prevenzione nella popolazione generale, questa ci appare ben più modesta (all'incirca del 7%). Se poi andiamo a vedere il numero di persone da trattare in assenza di malattia cardiovascolare a partire dai 55 anni, osserviamo che i benefici della polipillola sono relativamente scarsi fino ai 65 anni (è necessario trattare ben 14 uomini e ben 33 donne per prevenire un evento in ogni categoria!).

Incuriosita e sorpresa da questo articolo, e dal numero impressionante di lettere di commento pubblicate sul *British Medical Journal* nei mesi successivi (6-8), ho cercato di verificare se un simile approccio fosse applicabile all'ambito nefrologico, focalizzando la mia attenzione sulle strategie di rallentamento della progressione dell'IRC che oggi abbiamo a nostra disposizione e che si potrebbero teoricamente inserire in una "Polipillola anti-dialisi". Per meglio chiarire la portata dell'efficacia delle terapie oggi a nostra disposizione, ho poi stimato dai dati disponibili in letteratura la riduzione del rischio assoluto (RRA) che queste terapie di fatto riescono ad ottenere ed il numero di pazienti da trattare per evitare un *end-point* (NNT) (9).

Test di verifica

1) La Polipillola suggerita da Wald e Law è stata proposta per prevenire:

- La patologia cardiovascolare negli anziani con diabete
- La patologia cardiovascolare nella popolazione generale
- La patologia cardiovascolare nei soggetti nefropatici
- La patologia cardiovascolare fin dall'infanzia.

2) La polipillola di Ward e Law contiene:

- Fibrati, antipertensivi, acido folico e ticlopidina
- Statine, antipertensivi, acido folico e digitale
- Statine, antipertensivi, acido folico e acido acetilsalicilico
- Statine, antipertensivi, vitamina B12 e acido acetilsalicilico.

3) La Polipillola di Ward e Law sarebbe in grado di ridurre gli eventi ischemici cardiaci del:

- 33%
- 44%
- 66%
- 88%.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riduzione dei valori pressori e della proteinuria

L'ipertensione arteriosa e la proteinuria sono i principali fattori di progressione delle malattie renali croniche; una terapia antipertensiva efficace è attualmente il trattamento cardine dell'IRC, considerando che determina anche la riduzione della proteinuria. Data la chiara relazione tra escrezione urinaria di proteine e livelli di pressione arteriosa, verosimilmente mediata dalla trasmissione di un'elevata pressione sistemica al glomerulo, ogni agente antipertensivo può potenzialmente ridurre l'entità della proteinuria. Tuttavia, è ormai assodato che alcune classi di farmaci antipertensivi, ed in particolare quelli in grado di bloccare il sistema renina-angiotensina, come dimostrato da diversi trial clinici (10-14), sono in grado di rallentare la progressione delle nefropatie croniche, specialmente se proteinuriche, grazie alla loro capacità di bloccare una serie di meccanismi patogenetici implicati nel danno glomerulare e tubulo-interstiziale. Nello studio AIPRI (*Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*) (11), l'effetto del benazepril nel rallentare la progressione dell'IRC era eclatante: solo il 10% (31 su 300) dei pazienti trattati con benazepril raggiungeva l'end-point combinato del raddoppio della creatinina dai valori basali o l'inizio della dialisi rispetto al 20% (57 su 283) nel gruppo trattato con placebo, con un rischio relativo non aggiustato di 0.47 (dopo aggiustamento per i valori di pressione arteriosa diastolica il rischio relativo aumentava a 0.62). Una stima effettuata qualche anno fa, partendo dai livelli di funzionalità renale basale dei pazienti partecipanti allo studio e dalla loro velocità di perdita annua di funzionalità renale, ha evidenziato che la somministrazione di questo farmaco per circa 11 anni sarebbe in grado, rispetto all'utilizzo di una terapia antipertensiva convenzionale senza ACE-inibitori, di rinviare la necessità d'inizio di un trattamento renale sostitutivo di circa 4 anni (15).

Partendo dal numero di *end-point* nei due gruppi, ho calcolato la riduzione del rischio assoluto di sviluppare un *end-point* grazie alla terapia con benazepril, che è risultata di circa il 10%. Considerando la differenza di *end-points* tra i due gruppi, ho poi stimato il NNT in questa popolazione, risultato all'incirca 12.

L'effetto della terapia con ACE-inibitori sulla progressione delle nefropatie non diabetiche è stato riassunto un paio di anni fa dalla metanalisi di Jafar et al (16), che ha incluso 11 *trial* randomizzati per un totale di 1860 pazienti: dopo aggiustamento dell'analisi per le variazioni della pressione arteriosa nel corso del *follow-up*, la terapia comprendente l'ACE inibitore riduceva il rischio relativo di sviluppare uremia terminale e quello di sviluppare l'*end-point* combinato del raddoppio della creatinina serica o del raggiungimento dell'uremia terminale di circa il 35%. Dai dati disponibili in merito al numero di *end-point* nei due gruppi, ho calcolato la riduzione del rischio assoluto e il NNT.

La riduzione del rischio assoluto è risultata sovrapponibile per i due *end-points* (RRA del 5% nel caso dell'*end-point* combinato, del 4% nel caso del raggiungimento dell'uremia terminale), ma di entità inferiore rispetto a quanto evidenziato dai dati dello studio AIPRI (11). Maggiore anche il NNT per entrambi gli endpoint (21 nel caso dell'*end-point* combinato, 26 per il raggiungimento dell'uremia terminale) rispetto allo studio AIPRI (11).

Nel 2001 sono stati pubblicati due grossi *trial* randomizzati in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia, lo studio "*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*" (RENAAL) (17) e lo studio "*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*" (IDNT) (18). Entrambi gli studi hanno evidenziato le capacità renoprotettive dei bloccanti del recettore I dell'angiotensina II nei pazienti diabetici; anche questa classe di farmaci sembra essere in grado di rallentare la progressione della nefropatia indipendentemente, almeno parzialmente, dalla capacità di ridurre la pressione arteriosa. Nello studio RENAAL (17) la terapia con losartan ha ottenuto, rispetto al placebo, una riduzione del rischio assoluto del 4.4% di raggiungere il raddoppio della creatinina rispetto al basale e del 6% di sviluppare uremia terminale, con un NNT rispettivamente di 21 e 26. Simili i risultati dello studio IDNT (18): l'ibersartan consentiva, rispetto al placebo, una riduzione del rischio assoluto del 6.8% di raggiungere il raddoppio della creatinina rispetto al basale e del 3.5% di sviluppare uremia terminale, con un NNT rispettivamente di 16 e 30.

Più recentemente è emerso che la combinazione delle due classi di farmaci potrebbe avere un effetto renoprotettivo maggiore rispetto ai farmaci in monoterapia, come è stato evidenziato in un *trial* giapponese randomizzato, condotto su 263 soggetti affetti da nefropatie prevalentemente di origine glomerulare (19). I pazienti sono stati assegnati al trattamento con ACE inibitore (trandolapril 3 mg/die) o xartanico (losartan 100 mg/die), o alla combinazione dei due farmaci, mantenendo invariato il dosaggio. Dopo tre anni di *follow-up*, l'11% dei pazienti assegnati alla terapia di combinazione raggiungeva l'*end-point* combinato del raddoppio della creatinina dal basale o uremia terminale, rispetto al 23% dei pazienti assegnati a trandolapril (hazard ratio 0.38, $p = 0.018$) e al 23% di quelli assegnati a losartan (hazard ratio 0.40, $p = 0.016$). È interessante notare che questi risultati sono stati ottenuti nonostante i valori di pressione arteriosa fossero equivalenti nei due gruppi. Ho applicato il calcolo del RRA e del NNT a questo studio. Paragonando l'effetto della terapia di combinazione con quella con ACE inibitore, si evince una riduzione del rischio assoluto a favore della prima del 12%; il NNT risulta essere all'incirca 9. Dato che il numero di pazienti trattati con trandolapril o losartan è identico, come il numero di pazienti che in questi due gruppi ha raggiunto un *end-point*, identico è anche il RRA e il NNT della terapia di combinazione confrontata al losartan. Questa stima, pur con le dovute cautele, potrebbe rappresentare un'ulteriore confer-

ma, in aggiunta ai dati dell'analisi primaria, a favore dell'efficacia della terapia di combinazione rispetto alla terapia con solo losartan o trandolapril. Andando, infatti, a confrontare il RRA e NNT ottenuti in questo studio, si può osservare che il RRA è maggiore ed il NNT inferiore rispetto a quanto evidenziato dallo studio AIPRI (11) e dalla metaanalisi di Jafar et al (16).

Potrebbe essere ipotizzabile applicare l'approccio della Polipillola alla combinazione di questi due farmaci, andando a moltiplicare i rischi relativi di *end-point* confrontabili da studi sul trattamento con ACE inibitori o con xartanici. Tuttavia questo approccio risulta a mio parere non proponibile, poiché i *trial* si riferiscono a popolazioni di pazienti con caratteristiche diverse (nefropatie non diabetiche nel caso degli ACE-inibitori, nefropatia nel diabete di tipo 2 per i xartanici). D'altro canto, anche la moltiplicazione del rischio relativo ottenuto dagli studi con gli ACE-inibitori con quelli ottenuti dallo studio COOPERATE (19) sulla terapia di combinazione non è attuabile, poiché quest'ultima comprende già l'ACE-inibitore.

Test di verifica

1) Ogni agente antipertensivo può potenzialmente ridurre l'entità della proteinuria?

- a. Vero
- b. No, è una caratteristica solo degli ACE-inibitori
- c. No, è una caratteristica solo degli xartanici
- d. No, è una caratteristica solo di ACE-inibitori e xartanici.

2) La terapia con ACE-inibitore è in grado di ridurre il rischio di sviluppare uremia terminale del:

- a. 20%
- b. 25%
- c. 30%
- d. 35%.

3) La terapia di combinazione con ACE-inibitore e xartanici:

- a. Non ha un razionale valido perché i farmaci vanno a bloccare lo stesso sistema
- b. È più efficace dei singoli farmaci
- c. Non è più efficace dei singoli farmaci
- d. È utile solo nei pazienti diabetici.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Statine

Sulla base dei risultati ottenuti da diversi studi sperimentali, e di osservazioni derivati dall'esame istologico di biopsie renali, è stato suggerito che la dislipidemia possa avere

un ruolo patogenetico nella progressione dell'IRC. Questa ipotesi sembra essere confermata dai risultati di alcuni studi clinici (20-23). In questa prospettiva, la somministrazione di statine potrebbe essere particolarmente utile nei pazienti con IRC, considerando che, in aggiunta al miglioramento del profilo lipidico, questi farmaci potrebbero anche influenzare positivamente la risposta fibrogenica ed infiammatoria che si riscontra in molte forme di nefropatie. A conferma di ciò, dati sperimentali suggeriscono un'azione diretta di questi farmaci nel bloccare alcuni meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo e nella progressione delle nefropatie, tra cui l'accumulo di matrice extracellulare e la sovraespressione del fattore di crescita del tessuto connettivo (24) e la progressione dell'infiammazione e della fibrosi tubulo-interstiziale (25). Su questa linea sono i dati provenienti da alcuni studi clinici, pur di piccole dimensioni, che suggeriscono un possibile effetto antiproteinurico e di rallentamento della progressione dell'IRC mediante la terapia con statine (26, 27). In uno studio prospettico randomizzato su 40 pazienti normotesi con glomerulonefrite cronica, Nakamura et al (26) hanno evidenziato, nel gruppo assegnato alla terapia con cerivastatina (0.15 mg/die) per sei mesi, una riduzione significativa dei valori di proteinuria rispetto al basale (da 1.8 ± 0.6 g/die a 0.8 ± 0.4 g/die). Tale terapia consentiva anche la riduzione dell'escrezione di podociti con le urine, un *marker* di severità del danno glomerulare acuto ed un possibile predittore di progressione di nefropatia. Questi due parametri rimanevano inalterati nel gruppo di controllo. Fried et al (27) hanno condotto una metaanalisi di 13 studi controllati di piccole dimensioni sull'utilizzo delle statine, per un totale di 404 pazienti nefropatici: nei soggetti trattati con statine si osservava un calo del GFR meno rapido rispetto ai controlli (con una differenza di 0.16 mL/min/anno, $p = 0.008$). L'effetto antiproteinurico risultava invece ai limiti della significatività statistica, forse a causa di una certa eterogeneità tra gli studi. Più recentemente, Bianchi et al (28) hanno effettuato uno studio prospettico controllato in aperto sull'effetto di un anno di terapia con atorvastatina in 56 pazienti con IRC che, prima della randomizzazione, erano stati trattati per un anno con ACE-inibitore o xartanico. L'aggiunta della statina al blocco del sistema renina-angiotensina determinava una riduzione significativa della proteinuria (da 2.2 ± 0.1 a 1.2 ± 1.0 g/die), che rimaneva sostanzialmente invariata nel gruppo di controllo (da 2.0 ± 0.1 a 1.8 ± 0.1 g/die). Si osservava inoltre una sostanziale stazionarietà della creatinina *clearance* nei pazienti trattati con atorvastatina (da 51 ± 1.8 a 49.8 ± 1.7 mL/min), che si riduceva nel tempo nei soggetti non trattati (da 50 ± 1.9 a 44.2 ± 1.6 mL/min, $P < 0.01$). Applicando lo stesso approccio utilizzato per lo studio AIPRI (15), dai risultati di questo studio si può stimare che i pazienti nel gruppo di controllo, se mantenessero stabile la perdita di funzionalità renale annua di 5.8 mL/min/anno, raggiungerebbero l'uremia terminale in circa 8 anni. Viceversa, i pazienti trattati

con atorvastatina presentano una sostanziale stazionarietà della funzione renale, perdendo solo 1 mL/min/anno. Questo comporterebbe il raggiungimento dell'uremia terminale dopo ben 45 anni!

Analizzando questi risultati più nel dettaglio, ci rendiamo conto però di non avere a disposizione, da questi studi, l'analisi della sopravvivenza ed il calcolo del rischio relativo. Ne consegue l'impossibilità di aggiungere le statine, pur molto promettenti, alla teorica "polipillola antidialisi", poiché non siamo in grado di quantificarne l'effetto andando a moltiplicare il rischio relativo con quello ottenuto dagli studi con gli ACE inibitori o gli xartanici.

Studi clinici metodologicamente corretti e di adeguata potenza statistica sono quanto mai necessari in questo campo.

Correzione dell'anemia

L'anemia è una condizione frequente nell'IRC; quando non trattata può non solo ridurre la qualità di vita dei pazienti (29), ma comportare lo sviluppo di complicanze cardiovascolari e ridurre la sopravvivenza a lungo termine (30). I livelli di emoglobina iniziano a ridursi molto tempo prima di arrivare alla necessità del trattamento dialitico sostitutivo (31-33), spesso già nelle prime fasi dell'IRC.

Negli ultimi anni sta prendendo sempre più consistenza l'ipotesi che il trattamento dell'anemia in fase conservativa possa essere in grado di rallentare la progressione dell'IRC. Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato una possibile relazione tra trattamento dell'anemia e, da un lato, miglioramento dell'ossigenazione tissutale, dall'altro riduzione dello stress ossidativo e del fenomeno dell'apoptosi (34, 35). Mancano però ancora evidenze cliniche certe a supporto di questi dati sperimentali. Alcuni studi, effettuati ormai qualche anno fa, hanno evidenziato un effetto neutro (36, 37) o di miglioramento (38, 39) della funzionalità renale dopo correzione dell'anemia. Tuttavia l'applicabilità di questi risultati, ottenuti in campioni di piccole dimensioni ed in alcuni casi retrospettivamente, è limitata dal fatto che i pazienti al momento d'iniziare la terapia di correzione dell'anemia erano affetti da gradi di anemia più severa rispetto ad oggi, e l'aumento dei valori di emoglobina veniva ottenuto in tempi relativamente brevi, esponendo il paziente ad un aumentato rischio di peggioramento dell'ipertensione arteriosa, e ciò potrebbe ridurre i possibili benefici legati alla correzione dell'anemia sulla velocità di progressione dell'IRC.

In anni recenti, grande interesse è stato posto alla possibilità che la normalizzazione della concentrazione di emoglobina potesse portare vantaggi addizionali in termini di miglioramento della cardiopatia e della prognosi dei pazienti nefropatici. Analisi secondarie di due *trial* clinici randomizzati (40, 41), recentemente pubblicati sull'argomento, non sono stati in grado di evidenziare un effetto benefico della correzione completa dell'anemia nel ral-

lentare la velocità di progressione della nefropatia. Va però sottolineato che in uno di questi studi (40), solo un numero limitato di pazienti arruolati nello studio era in fase conservativa (72 su 416) ed era quindi disponibili per quest'analisi. Inoltre i valori di pressione arteriosa diastolica, al termine delle 48 settimane di *follow-up*, erano più alti nel gruppo assegnato a valori normali di emoglobina rispetto al gruppo di controllo. Nell'altro studio (41), condotto su 155 pazienti con IRC (creatinina *clearance* tra 15 e 50 mL/min), i risultati ottenuti sono limitati dal fatto che, come segnalato dagli stessi autori, relativamente pochi pazienti hanno raggiunto l'obiettivo di emoglobina sia nel gruppo sperimentale (i valori sono stati mantenuti sul limite inferiore del *target*), che nel gruppo di controllo (valori di emoglobina superiori all'atteso). Ciò ha comportato una scarsa separazione dei valori di emoglobina tra i due gruppi, che ha notevolmente ridotto la potenza statistica dello studio.

Più recentemente uno studio randomizzato, condotto in Grecia su 88 pazienti con IRC in fase conservativa, ha evidenziato una riduzione del 60% del rischio di uremia terminale o morte nei soggetti trattati precocemente con epoetina e portati a valori di emoglobina ≥ 13 g/dL rispetto al gruppo di controllo (eventuale inizio della terapia con epoetina solo per valori di emoglobina < 9 g/dL) (42). Sorprendente in questo studio anche la riduzione del rischio assoluto, pari a circa il 25%, ed il NNT particolarmente basso (NNT = 4.5), probabilmente da mettere in relazione all'elevato numero di pazienti che hanno raggiunto l'*end-point* in entrambi i gruppi (53% nel gruppo di controllo e 29% nel gruppo di correzione precoce dell'anemia) in un periodo di *follow-up* mediano di 22.5 mesi.

I risultati di uno studio randomizzato sull'effetto della correzione completa dell'anemia in circa 600 pazienti con creatinina *clearance* tra 15 e 35 mL/min, disponibili all'inizio del 2005, saranno probabilmente in grado di chiarire meglio questo aspetto.

La correzione dell'anemia rimane comunque di fondamentale importanza per prevenire le complicanze cardiovascolari e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Il trattamento dell'anemia sembra essere, infatti, più efficace sulla regressione della cardiopatia, o nel prevenirne lo sviluppo, se iniziato nelle fasi più precoci, ed in particolare modo, instaurando la terapia di correzione prima dell'insorgere di un'anemia severa.

Purtroppo gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) che abbiamo a disposizione possono essere somministrati solo per via sottocutanea o endovenosa; non potrebbero quindi essere inclusi nella "Polipillola antidialisi" per ovvi problemi tecnici. La ricerca sta procedendo anche su questo fronte, tentando di sviluppare nuove molecole di sintesi che possano essere somministrate per via orale (43).

Test di verifica

1) Le statine nei pazienti nefropatici sembrano in grado di:

- a. Ridurre la proteinuria
- b. Rallentare la velocità di progressione dell'IRC
- c. Ridurre il rischio cardiovascolare
- d. Tutte le precedenti.

2) La correzione dell'anemia in fase conservativa può comportare:

- a. Un rischio di peggioramento dell'IRC
- b. Un rallentamento sicuro della velocità di progressione dell'IRC
- c. Un possibile rallentamento della velocità di progressione dell'IRC
- d. Non ha effetto sulla progressione dell'IRC.

3) Nei pazienti in fase conservativa la normalizzazione dell'emoglobina comporta:

- a. Un aumentato rischio di trombosi arteriose
- b. Un peggioramento della velocità di progressione dell'IRC
- c. Non sembra determinare un peggioramento della velocità di progressione dell'IRC
- d. Una riduzione significativa dei valori pressori.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

L'IRC rappresenta oggi una patologia sempre più rilevante, sia dal punto di vista sociale che economico. Questa sindrome complessa coinvolge diversi organi, ed il suo trattamento richiede, da un lato un intervento multidisciplinare, dall'altro un approccio politerapeutico, volto a correggere, per quanto possibile, i fattori implicati sia nelle progressione del danno renale, che nello sviluppo di patologia cardiovascolare.

Attualmente le armi in nostro possesso per rallentare la progressione delle nefropatie croniche sono purtroppo limitate. Nei prossimi anni verrà forse fatta ulteriore luce sui meccanismi coinvolti nella progressione dell'IRC, permettendo l'identificazione di nuove strategie terapeutiche che consentiranno di eliminare la necessità di dialisi. Ma, al momento, questo rimane sfortunatamente un traguardo lontano.

Anche se dal punto di vista metodologico oggi non siamo in grado di creare una "Polipillola antidialisi", in attesa di nuovi approcci terapeutici, più mirati ed efficaci, la terapia di associazione sembra essere, oltre ad una maggiore implementazione delle singole terapie, l'unica strategia possibile. A conferma di questo, dati sperimentali ottenuti

in un modello di nefrite passiva di Heymann (PHN) accelerata dalla mononefrectomia, ci mostrano come la terapia di associazione con ACE-inibitore, xartanico e statina sia in grado di portare i livelli di proteinuria nei limiti di norma e di prevenire la comparsa d'insufficienza renale (44).

Proprio nell'ottica di meglio chiarire i benefici di un approccio polifarmacologico nei soggetti con IRC in fase conservativa, è stato recentemente approvato dal Consiglio Direttivo dell'ERA-EDTA un progetto di studio internazionale, per valutare se la messa in opera di tutte le opzioni terapeutiche oggi disponibili sia in grado di cambiare in modo significativo la storia naturale della malattia, da un lato impedendo o rallentandone la progressione, dall'altro cercando di prevenire le complicanze cardiovascolari, che pesantemente ne aggravano la prognosi.

Riassunto

L'uremia terminale rappresenta un problema sociale ed economico ingravescente in molti paesi. Molto è stato fatto negli ultimi decenni per mettere a punto nuovi trattamenti, ma siamo ancora lontani dall'essere soddisfatti. Recentemente notevole interesse è stato posto ad un approccio politerapeutico, volto ad intervenire contemporaneamente su vari fattori causali influenzanti la progressione delle nefropatie croniche, per ridurli il più possibile. Prendendo spunto da un articolo pubblicato sul *British Medical Journal*, in cui si proponeva l'utilizzo di una Polipillola per prevenire la comparsa di eventi cardiovascolari nella popolazione generale, ho cercato applicare un simile approccio all'ambito nefrologico, focalizzando la mia attenzione sulle strategie di rallentamento della progressione dell'IRC che oggi abbiamo a nostra disposizione e che si potrebbero teoricamente inserire in una "Polipillola anti-dialisi". Tra queste ho analizzato l'effetto dell'inibizione del sistema renina angiotensina, dell'utilizzo delle statine e della correzione dell'anemia.

Purtroppo dal punto di vista metodologico oggi non siamo in grado di creare una "Polipillola antidialisi". In attesa di nuovi approcci terapeutici, più mirati ed efficaci, la terapia di associazione sembra essere comunque, oltre ad una maggiore implementazione delle singole terapie, l'unica strategia possibile.

Indirizzo degli Autori:
Dr.ssa Lucia Del Vecchio
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale A. Manzoni
Via dell'Eremo, 9
23900 Lecco
e-mail: l.delvecchio@ospedale.lecco.it

Bibliografia

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 suppl 3): S112-9.
2. USRDS: the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6 suppl 5): S1-230.
3. <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt/sin-ridt.org.htm>
4. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-25.
5. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002; 324: 1570-6.
6. Colvin HP. Polypill debate continues: people will always be sceptical. *BMJ* 2004; 31; 328 (7434): 289. Letter
7. Assmann G, Cullen P, Schulte H. "Polypill" to fight cardiovascular disease: interpretation of trial data is optimistic. *BMJ*. 2003; 327 (7418): 808. Letter
8. Trewby P, Trewby C. "Polypill" to fight cardiovascular disease: patients before populations. *BMJ* 2003; 327 (7418): 807. Letter
9. Walter SD. Number needed to treat (NNT): estimation of a measure of clinical benefit. *Stat Med* 2001; 20 (24): 3947-62.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Raymond PB, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
11. Maschio G, Alverti 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. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
12. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; 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.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Reno-protective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
15. Locatelli F, Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(6): 1360-4.
16. 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. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
17. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al., for the 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.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al., for the Collaborative Study Group. 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.
19. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, 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 (9352): 117-24.
20. Muntner P, Coresh J, Smith JC, et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int* 2002; 58: 293-301.
21. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1908-15.
22. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: Effect of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47: 907-10.
23. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (1): 34-42.
24. Ye Song, Cai Li, Lu Cai. Fluvastatin prevents nephropathy likely through suppression of connective tissue growth factor-mediated extracellular matrix accumulation. *Exp Mol Pathol* 2004; 76: 66-75.
25. Li C, Yang CW, Park JH, et al. Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286 (1): F46-57.
26. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, et al. Effect of cerivastatin on proteinuria and urinary podocytes in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (5): 798-802.
27. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59 (1): 260-9.
28. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (3): 565-70.
29. Valderrabano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (suppl 3): S3-8.
30. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (1): 121-32.
31. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Int Med* 2002; 162: 1401-8.
32. Portolés J, Torralbo A, Martin P, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-8.
33. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl 2): S7-11.
34. Rossert J, McClellan WM, Roger SD, et al. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 359-62.
35. Nangaku M. Hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98 (1): e8-12.
36. Roth D, Smith RD, Schulman G, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(5): 777-84.
37. Albertazzi A, Di Liberato L, Daniele F, et al. Efficacy and tolerability of recombinant human erythropoietin treatment in predialysis patients: results of a multicenter study. *Int J Artif Organs* 1998; 21 (1): 12-8.
38. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77 (2): 176-85.
39. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (2): 307-12.
40. Furland H, Linde T, Ahlmen J, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (2): 353-61.
41. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (1): 148-56.
42. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomised controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-60.
43. Kaushansky K. Hematopoietic growth factor mimetics. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 938: 131-8.
44. Zoja C, Corna D, Camozzi D, et al. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (12): 2898-908.