

ACE-INIBIZIONE, ANTAGONISMO RECETTORIALE E TERAPIA COMBINATA IN SOGGETTI MICROALBUMINURICI CON FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE. PROTOCOLLO DELLO STUDIO RANDOMIZZATO MULTICENTRICO "LONG-TERM IMPACT OF RAS INHIBITION ON CARDIORENAL OUTCOMES-LIRICO"

A. Maione¹, A. Nicolucci^{1§}, J.C. Craig^{2, 3§}, G. Tognoni^{1§*}, A. Moschetta^{4,8}, G. Palasciano^{4§}, G. Pugliese^{5§}, D.A. Procaccini^{6§}, L. Gesualdo^{7§}, F. Pellegrini^{1§}, G.F.M. Strippoli^{1, 2, 3 § #}

¹ Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH)

² Centre for Kidney Research, NHMRC Centre for Clinical Research Excellence in Renal Medicine, Cochrane Renal Group, Children's Hospital at Westmead, School of Public Health, University of Sydney, Australia

³ Cochrane Renal Group, Sydney, Australia

⁴ Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi, Bari

⁵ Dipartimento di Scienze Cliniche, Gruppo di Studio Nefropatia Diabetica, Società Italiana di Diabetologia, Policlinico Umberto I, Roma

⁶ Divisione di Nefrologia, Ospedali Riuniti, Foggia

⁷ Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Foggia

⁸ Dipartimento di Farmacologia Traslazionale, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH)

§ Comitato Scientifico dello Studio LIRICO

* Presidente del Comitato Scientifico

Responsabile Scientifico e medico dello studio (Principal Investigator)

Centro di Coordinamento: Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud - Via Nazionale 8/A, 66030 S. Maria Imbaro (CH); e-mail: lirico@negrisud.it

Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in microalbuminuric patients with one or more cardiovascular risk factors. Protocol of the Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardioresenal Outcomes randomized trial (LIRICO)

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) and angiotensin II receptor blockers (ARB) are considered to be equally effective for patients with diabetic kidney disease, while only ACE-i have been shown to determine a significant reduction in the risk of all-cause mortality, predominantly cardiovascular, in these patients. Studies on the cardio-renal efficacy of combined therapy with ACE-i and ARB are not available or not conclusive, in a population with cardiovascular risk with micro- or macroalbuminuria. In this paper, we present the protocol of a randomized controlled clinical trial that will address the question.

The LIRICO (Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardioresenal Outcomes) study will evaluate the comparative efficacy for cardiovascular and renal outcomes of combined therapy with ACE-i and ARB versus monotherapy with ACE-i or ARB in micro/macroalbuminuric individuals at cardio-renal risk. The study will enrol 2100 patients allocated to monotherapy with ACE-i, ARB or combined treatment with ACE-i + ARB.

The LIRICO study is a randomized comparative trial, with PROBE (Prospective Randomized Open Blinded End-Point) design. The study has been approved and funded by the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) within the 2005 funding plan for independent research on drugs. Availability of funding for this study provides, for the first time in our Country, an opportu-

KEY WORDS:

Angiotensin converting enzyme inhibitors, Angiotensin II receptor blockers, Diabetes, Microalbuminuria

PAROLE CHIAVE:

ACE-inibitori, Antagonisti del recettore dell'Angiotensina II, Diabete, Microalbuminuria

ity to organize a collaborative national network of nephrology, internal medicine and diabetology outpatient clinics to develop a large multicentre trial collaboration.

The results of this trial will establish the optimal therapy for micro/macroalbuminuric individuals with cardiovascular and renal risk. (*G Ital Nefrol* 2007; 24: 446-56)

✉ **Indirizzo degli Autori:**

Dr.ssa Ausilia Maione
Dipartimento di Farmacologia
Clinica ed Epidemiologia
Consorzio Mario Negri Sud
Via Nazionale, 8/A
66030 S. Maria Imbaro (CH)
e-mail: maione@negrisud.it
e strippoli@negrisud.it

CASO CLINICO

Un paziente di 48 anni con diabete di tipo 2 da 5 anni e microalbuminuria (*albumin: creatinine ratio* ACR=55 mg/g) giunge alla vostra attenzione per una visita in regime ambulatoriale. Nel corso della visita evidenziate valori di pressione arteriosa pari a 138/88 mmHg alla prima e 135/85 mmHg alla seconda rilevazione. La documentazione portata dal vostro paziente certifica che nelle giornate della precedente settimana i valori pressori oscillavano tra 125/80 e 135/85 mmHg senza variazioni di rilievo nell'arco della giornata. Il paziente chiede informazioni circa l'opportunità di istituire una eventuale terapia anti-ipertensiva. In particolare ha sentito che queste terapie sarebbero in grado di prevenire la progressione della microalbuminuria, segno di danno renale. Le raccomandazioni della "Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (1), consigliano di iniziare la terapia anti-ipertensiva con ACE-inibitori (ACE-i) o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) in soggetti con diabete, ipertensione e microalbuminuria. Su questa base, prescrivereste subito al vostro paziente un ACE-i. Tuttavia prima di prendere una decisione, preferite aggiornarvi relativamente ai dati disponibili in letteratura sul ruolo degli ACE-i, ARB, o di altri farmaci anti-ipertensivi nei soggetti con diabete, ipertensione e microalbuminuria. Eseguite una ricerca bibliografica consultando direttamente la "Renal Health Library" <http://www.update-software.com/publications/Renal/default.html>, che contiene il più aggiornato elenco degli studi clinici randomizzati pubblicati in ambito di malattie renali ed individuate non solo varie decine di essi, ma anche una meta-analisi (2). Questa meta-analisi conclude che, nei pazienti con diabete, ipertensione e microalbuminuria, tutti gli inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-i e ARB), sono validi nel rallentare la progressione dello stato di microalbuminuria a macroalbuminuria e nel ridurre il rischio di insufficienza renale terminale (*End Stage Kidney Disease*, ESKD) e raddoppio della creatinemia. Siete

quindi convinti dell'opportunità di avviare questo tipo di terapia. Tuttavia, la meta-analisi documenta che questi dati sono stati estrapolati da studi randomizzati che confrontavano ACE-i o ARB rispetto al placebo e non derivanti da un confronto diretto fra ciascuna monoterapia. Il vostro quesito principale è se dobbiate optare per un ACE-i o per un ARB come terapia iniziale o per una terapia combinata con ACE-i+ARB. La meta-analisi documenta che solo negli studi di ACE-i vs placebo è stata dimostrata anche una riduzione significativa del rischio di mortalità cardiovascolare, mentre per gli ARB non sono stati ottenuti simili risultati. Mancano dati circa gli effetti di una terapia combinata ACE-i+ARB in queste popolazioni, benché sia chiaro il valido razionale fisiopatologico per sostenere un vantaggio nel bloccare completamente il sistema renina-angiotensina attraverso questo approccio (3-5).

Un'adeguata risposta al nostro quesito clinico potrebbe derivare solo da uno studio randomizzato di confronto diretto delle due terapie da sole o in associazione, mirato alla valutazione dell'efficacia in termini di protezione cardio-renale.

La meta-analisi purtroppo vi indica che questo tipo di studio non è stato ancora effettuato nella specifica popolazione di interesse (soggetti con microalbuminuria e rischio cardiovascolare, in questo caso diabete) e lo conferma la ricerca all'interno della "Renal Health Library". Tuttavia, notate durante la vostra ricerca sul sito web del *Cochrane Renal Group* (www.cochrane-renal.org) che esiste un registro prospettico degli studi randomizzati in corso e proprio tra questi riuscite ad individuare lo studio dal numero CRG020700104 il cui nome è *Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardioresenal Outcomes* (LIRICO) che si colloca nel contesto scientifico e clinico di vostro interesse. Si tratta di un *trial* comparativo sugli effetti cardio-renali degli inibitori del sistema renina-angiotensina, che esplora il ruolo della monoterapia con ACE-i o ARB in confronto con l'associazione di queste classi di farmaci. Desiderate saperne di più, giacché vi sembra possibile contribuire con l'arruolamento del vostro paziente a questo protocollo di ricerca.

PREMESSA

La microalbuminuria è una condizione presente in circa il 6% della popolazione adulta secondo i risultati di studi osservazionali (6). Essa rientra tra i fattori predittivi di malattia cardiovascolare e rischio di progressione del danno renale non solo in soggetti con diabete ed ipertensione, ma anche nella popolazione generale (7). Esistono evidenze che dimostrano come la condizione di microalbuminuria rispetto allo stato di normoalbuminuria si associ, in maniera consistente ed indipendente da ogni altro fattore, ad un incremento di circa il 40% del rischio di cardiopatia coronarica (8) e di conseguente mortalità, al pari di altri fattori di rischio cardiovascolare e già noti (fumo, dislipidemia, ipertensione, obesità e diabete). Nonostante la microalbuminuria sia considerata un utile parametro per la diagnosi precoce di anomalie della funzionalità renale, insieme alla valutazione della creatinemia sierica e del filtrato glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR), le implicazioni della presenza di uno stato di microalbuminuria per la funzione renale e la progressione del danno renale sono meno chiare. In soggetti con nefropatie croniche diabetiche e non, la condizione di microalbuminuria è in grado di progredire a macroalbuminuria in un tempo relativamente breve (circa il 20-40% dei soggetti microalbuminurici non trattati sviluppano macroalbuminuria) (9) e nei soggetti macroalbuminurici il rischio di sviluppare ESKD è molto alto. Un presidio terapeutico di classico utilizzo nei soggetti cardiopatici e nefropatici cronici è rappresentato dalle terapie anti-ipertensive, il cui scopo è la riduzione dei valori di pressione arteriosa e del rischio di mortalità cardiovascolare. Numerosi studi randomizzati e di meta-analisi dimostrano che l'utilizzo di diverse classi di farmaci anti-ipertensivi si associa ad un significativo abbattimento del rischio di mortalità, eventi cardiaci e progressione del danno renale in queste popolazioni. In particolare, nei soggetti con diabete e micro/macroalbuminuria le principali Linee Guida Internazionali (1,10-13) raccomandano come farmaci di elezione gli inibitori del sistema renina-angiotensina, ACE-i o ARB.

Evidenze per l'utilizzo della terapia con ACE-i

Recenti studi randomizzati e di meta-analisi dimostrano che gli ACE-i svolgono un ruolo importante nella riduzione della mortalità totale e cardiovascolare in soggetti affetti da varie condizioni (ipertensione essenziale, infarto miocardico, scompenso cardiaco). Tuttavia negli studi condotti nella popolazione generale o ipertesa, contenenti un 20-40% di soggetti diabetici, non sono quasi mai chiaramente identificati i livelli basali di microalbuminuria e questo è particolarmente vero nei

trial clinici condotti in soggetti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, fumo, dislipidemia, obesità) in cui la presentazione delle caratteristiche basali della popolazione (solitamente le Tabelle I della presentazione dei risultati di questi studi nelle relative pubblicazioni) si limita a focalizzare su altri aspetti di rischio. I risultati ottenuti nell'ambito di una recente revisione sistematica (14), riguardano una popolazione di soggetti con nefropatia diabetica e dimostrano l'efficacia degli ACE-i rispetto a placebo nel ridurre la mortalità totale e quindi anche per causa cardiovascolare, del 20% (RR=0.79, IC 95%=0.63-0.99).

Per quanto riguarda le patologie renali, in presenza di micro/macroalbuminuria, il ricorso agli ACE-i si è dimostrato un intervento particolarmente promettente sia in soggetti con diabete che senza. La meta-analisi di 11 studi randomizzati di ACE-i condotta in 1946 soggetti seguiti presso ambulatori nefrologici ed affetti da vario grado di compromissione renale, ipertensione e proteinuria, ha dimostrato che in un periodo di 2-3 anni il rischio di sviluppare ESKD si riduce di circa il 34% in soggetti trattati con ACE-i (15).

Evidenze per l'utilizzo della terapia con ARB

Dati sull'utilizzo degli ARB per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari in soggetti microalbuminurici sono invece ancora scarsi. Lo studio LIFE dimostra che l'antagonismo recettoriale si associa ad una riduzione del rischio del composito di eventi cardiovascolari in soggetti con ipertensione essenziale (16). Ad oggi non vi sono tuttavia studi condotti in una popolazione a rischio cardiovascolare in cui siano noti i livelli basali di albuminuria dei soggetti arruolati.

Per quanto riguarda le patologie renali, gli ARB presentano efficacia nel ridurre il rischio di ESKD in soggetti diabetici con significativa alterazione della funzione renale, ipertensione e proteinuria. Nonostante esistano diversi studi randomizzati (IRMA-2, IDNT, RENAAL, MARVAL) (17-20) che dimostrino come nei soggetti con diabete di tipo 2, indipendentemente dal controllo pressorio raggiunto, gli antagonisti recettoriali siano efficaci in termini di protezione renale, sono ancora scarsi gli studi nel diabete di tipo 1. Gli ARB si associano ad un significativo rallentamento della progressione della condizione di microalbuminuria verso lo stato di macroalbuminuria in questi soggetti, ma non esiste evidenza che rispetto a placebo essi determinino una riduzione del rischio di mortalità totale (14).

Notevole enfasi per la prescrizione di questi agenti è stata riposta sull'evidenza di una riduzione del rischio di alcuni effetti collaterali (tosse, angioedema, iperpotassiemia), che invece caratterizza la terapia con ACE-i.

Evidenze per l'utilizzo della terapia combinata con ACE-i + ARB

È chiaro che il blocco completo del sistema renina-angiotensina appare più idoneo rispetto ad un blocco parziale con ricorso a monoterapia per il raggiungimento degli obiettivi di protezione cardiaca e renale. In realtà l'associazione di ACE-i + ARB ha dimostrato la propria superiorità rispetto alla monoterapia solo in termini di riduzione dei livelli di albuminuria nei soggetti ipertesi e con diabete di tipo 2 nello studio CALM (21) e nell'ambito dello studio COOPERATE in termini di riduzione del 30% del rischio di ESKD in una popolazione di soggetti ipertesi e con significative alterazioni della funzionalità renale (*clearance* della creatinina 20-70 mL/min, proteinuria persistente >0.3 g/24 h) (5).

Razionale dello studio randomizzato "Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardioresnal Outcomes (LIRICO)"

L'assenza di studi comparativi di efficacia in termini di riduzione del rischio delle malattie cardiovascolari e renali con terapia combinata di ACE-i e ARB rispetto alle singole monoterapie, così come di studi di confronto diretto fra la terapia con ACE-i e terapia con ARB in soggetti microalbuminurici con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, rappresenta il presupposto dello studio clinico randomizzato LIRICO.

Lo studio intende rispondere ai seguenti quesiti:

- 1) La terapia combinata con ACE-i + ARB è superiore alla monoterapia dal punto di vista cardiaco o renale?
- 2) Esiste una superiorità degli ACE-i rispetto agli ARB o viceversa dal punto di vista cardiaco o renale?

Lo studio LIRICO è una sperimentazione clinica multicentrica randomizzata di fase III, condotta in parallelo e con disegno PROBE (*Prospective Randomized Open Blinded End-Point*), sugli effetti cardio-renali dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina. Scopo dello studio è confrontare l'efficacia della terapia combinata con ACE-i e ARB rispetto alla monoterapia con ACE-i o ARB nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e renali in soggetti con micro/macroalbuminuria ed almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, diabete mellito, ipertensione arteriosa, obesità viscerale, dislipidemia, familiarità per patologie cardiovascolari). Lo studio si propone inoltre di indagare l'efficacia comparativa della monoterapia con ACE-i rispetto alla monoterapia con ARB rispetto agli stessi eventi.

È previsto il coinvolgimento complessivo di 2100 soggetti a rischio cardio-renale individuati presso i servizi di diabetologia, nefrologia, medicina interna in

genere e medicina generale di tutto il territorio nazionale italiano.

METODI

Si tratta di uno studio pragmatico, e cioè che si svolgerà in condizioni di normale pratica clinica, i cui risultati saranno quindi agevolmente applicabili alla popolazione di interesse, selezionata sulla base di criteri di inclusione ampi; inoltre, in virtù della natura pragmatica, lo studio sarà di semplice conduzione e gestione, tanto dal punto di vista dello sperimentatore quanto dal punto di vista del partecipante. È prevista una fase di arruolamento di 12 mesi ed un *follow-up* la cui durata totale sarà di circa 4 anni. La *flow chart* delle procedure dello studio è presentato in Figura 1.

Popolazione

I pazienti eleggibili per lo studio LIRICO saranno identificati fra soggetti di entrambi i sessi e di età ≥ 18 anni in base ai seguenti criteri di inclusione:

- 1) firma del consenso informato scritto per la partecipazione allo studio;
- 2) presenza di micro/macroalbuminuria già nota o rilevata con misurazione dell'ACR su *spot* urinario del mattino (in 2 occasioni separate), previa esclusione di infezioni mediante l'utilizzo di uno *stick* urinario (media ACR delle 2 rilevazioni ≥ 30 mg/g);
- 3) presenza di uno o più dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare:
 - a. fumo di sigaretta: fumatore attuale o soggetto che ha smesso di fumare da meno di 12 mesi;
 - b. diabete di tipo 1 o 2 (secondo i criteri ADA 2006) (22): glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL o glicemia 2 ore dopo *Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) ≥ 200 mg/dL o soggetti in trattamento con farmaci antidiabetici orali o insulina;
 - c. ipertensione (secondo i criteri diagnostici della *Joint National Committee VII*) (1): pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg o soggetti in trattamento con anti-ipertensivi;
 - d. obesità viscerale: circonferenza vita ≥ 94 cm in soggetti di sesso maschile e ≥ 80 cm in soggetti di sesso femminile (23);
 - e. dislipidemia (secondo i criteri diagnostici correnti del *National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel III*) (24): livelli di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL o livelli di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL o soggetti in trattamento ipolipemizzante;

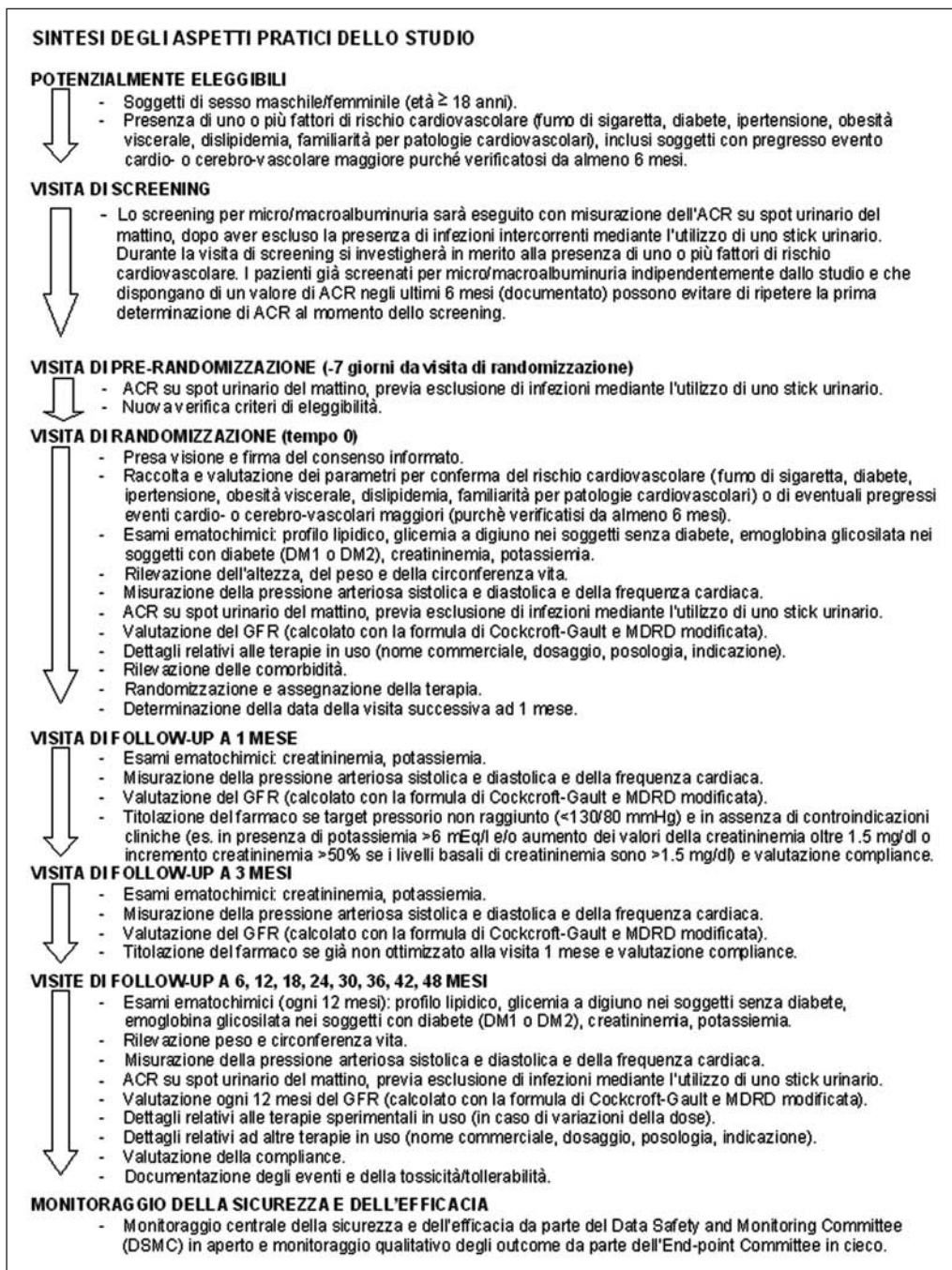


Fig. 1 - Sintesi degli aspetti pratici dello studio (flow-chart aspetti operativi).

- f. anamnesi familiare positiva per eventi cardiovascolari: infarto miocardico o morte improvvisa prima dei 55 anni di età nel padre o in altro soggetto parente di primo grado di sesso maschile, o prima dei 65 anni di età nella madre o in altro soggetto parente di primo grado di sesso femminile.

Potranno essere inclusi anche soggetti che abbiano presentato un pregresso evento cardio- o cerebro-vascolare maggiore (sindromi coronariche acute, ictus

non fatale, ospedalizzazioni per qualunque causa cardiovascolare) purché verificatosi almeno 6 mesi prima dell'arruolamento.

Rappresentano criteri di esclusione assoluta dallo studio i seguenti:

- 1) pazienti con ostruzione aortica clinicamente significativa, presenza di neoplasia, precedente documentazione di intolleranza ai farmaci in studio, controindicazioni chiare all'inibizione del sistema renina-angiotensina, pregresso evento cardio- o

cerebro-vascolare maggiore verificatosi nei 6 mesi precedenti, così come donne in gravidanza o in età fertile che non facciano ricorso ad appropriate misure contraccettive;

- 2) qualsiasi condizione che riduca sostanzialmente l'aspettativa di vita o non diano garanzia di farsi seguire per l'intera durata dello studio e di attenersi a tutte le procedure previste.

Nell'ambito di questo studio i pazienti eleggibili verranno identificati attraverso programmi di *screening* di popolazione oppure all'interno delle strutture specialistiche. Queste ultime li potranno individuare tra i soggetti già seguiti in ambito ambulatoriale di cui sia noto lo stato di micro/macroalbuminuria e la presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, diabete mellito, ipertensione arteriosa, obesità viscerale, dislipidemia, familiarità per patologie cardiovascolari), inclusi soggetti con pregresso evento cardio- o cerebro-vascolare (purché verificatosi da almeno 6 mesi). Lo *screening* o la conferma alla data del richiamo di un paziente già noto per queste condizioni e seguito in via ambulatoriale, consisteranno nella valutazione dell'ACR nelle urine del mattino in due occasioni separate, previa esclusione della presenza di infezioni delle vie urinarie mediante l'esame dello *stick* urinario.

Interventi

Terapie sperimentali e randomizzazione

I soggetti eleggibili per lo studio LIRICO saranno assegnati mediante randomizzazione telefonica centralizzata ad uno dei seguenti interventi: monoterapia con ACE-i, monoterapia con ARB, terapia combinata con le due classi di farmaci (ACE-i + ARB).

Il medico potrà decidere di utilizzare uno qualsiasi



Fig. 2 - Logo e recapiti utili per contattare il Centro di Coordinamento dello studio LIRICO.

degli ACE-i o ARB disponibili in commercio, purché la terapia miri al raggiungimento del *target* pressorio rispondente agli *standard* JNC-7 (pressione arteriosa sistolica < 130 mmHg e pressione arteriosa diastolica < 80 mmHg); l'aggiunta di altri farmaci anti-ipertensivi sarà possibile soltanto allorquando il *target* pressorio non sia stato raggiunto con le dosi piene dei soli farmaci in studio, cui il paziente è stato randomizzato.

Telefonando al Centro di Coordinamento (Fig. 2), lo sperimentatore arruolerà il paziente nello studio e, in seguito a verifica della correttezza dei criteri di inclusione e di esclusione, gli verrà comunicato a quale trattamento il paziente è stato randomizzato (Tab. I). Le liste di randomizzazione saranno stratificate per singolo medico/centro di nefrologia, medicina interna o diabetologia arruolante. Al fine di garantire che per

TABELLA I - PROCEDURE OPERATIVE PER L'IDENTIFICAZIONE E L'ARRUOLAMENTO DEI PAZIENTI NELLO STUDIO

Cosa fare per arruolare un paziente nello studio LIRICO	
Fase 1. Contatto iniziale	Contattare il Centro di Coordinamento per avere maggiori dettagli riguardo il protocollo dello studio, l'organizzazione pratica ed il materiale necessario per la conduzione della sperimentazione (Tel. 0872 570.257 .260 .261 - Fax 0872 570263).
Fase 2. Approvazione del CE	Il Centro di Coordinamento prepara la documentazione necessaria per l'approvazione dello studio da parte del Comitato Etico (CE) di riferimento.
Fase 3. Fase di screening	Individuare la popolazione eleggibile per lo studio mediante visite di <i>screening</i> per micro/macroalbuminuria nei soggetti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare.
Fase 4. Consenso informato	Far leggere l'informativa al paziente e fargli firmare il consenso informato alla partecipazione allo studio.
Fase 5. Arruolamento	Contattare il Centro di Coordinamento per l'assegnazione del paziente ad uno dei tre trattamenti sperimentali (ACE-i, ARB, ACE-i + ARB) mediante randomizzazione telefonica centralizzata (Tel. 0872 570244).

TABELLA II - TIMETABLE DELLO STUDIO

Rilevazione parametri	Cadenza visite												
	screening	-7 giorni	Random. tempo 0	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi	30 mesi	36 mesi	42 mesi	48 mesi
Valutazione profilo lipidico, profilo glicemico*, creatininemia, potassiemia			X				X		X		X		X
ACR su <i>spot</i> urine del mattino preceduto da <i>stick</i> urinario per escludere infezione	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
GFR			X	X	X		X		X		X		X
Controllo creatininemia e potassiemia				X	X								
Pressione arteriosa e frequenza cardiaca			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Circonferenza vita e peso			X			X	X	X	X	X	X	X	X
Consenso			X										
Registro Pazienti	X	X	X										
Scheda inizio studio			X										
Scheda <i>follow-up</i>				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* Per profilo glicemico si intende la valutazione della glicemia a digiuno nei pazienti senza diabete e dei livelli di emoglobina glicosilata nei pazienti con diabete (DM1 o DM2). I prelievi di sangue a 6, 18, 30 e 42 mesi possono essere effettuati a discrezione del medico sperimentatore.

ogni medico/servizio arruolante il numero di pazienti assegnato a ciascun braccio sia bilanciato, saranno utilizzate liste di randomizzazione a blocchi permutati. Ad ogni paziente verrà prescritto uno dei farmaci oggetto della sperimentazione (ACE-i, ARB o ACE-i + ARB). Per quanto attiene alle modalità di prescrizione del farmaco, sarà possibile la prescrizione diretta da parte dello specialista della struttura arruolante o la prescrizione indiretta da parte del medico di medicina generale previa indicazione dello specialista.

Terapie concomitanti

Nei tre gruppi sperimentali sarà necessario raggiungere un controllo pressorio eguale e rispondente al *target* prestabilito (< 130/80 mmHg). Qualora la sola inibizione del sistema renina-angiotensina alla dose piena non fosse sufficiente a raggiungere i suddetti valori pressori, sarà possibile utilizzare in maniera non randomizzata altre classi di farmaci ad esclusione di quelli in sperimentazione (ACE-i, ARB, ACE-i + ARB). In soggetti che, alla data di valutazione della presenza di micro/macroalbuminuria (attraverso un programma di *screening* o un richiamo in ambulatorio per coloro la cui condizione di micro/macroalbuminuria sia già nota), siano già in trattamento con ACE-i, ARB o ACE-i + ARB sarà necessario interrompere questi farmaci all'epoca

della randomizzazione, avviando la terapia sperimentale e mirando al raggiungimento del *target* pressorio ed all'utilizzo della dose piena. Se il soggetto è invece in trattamento con farmaci anti-ipertensivi di altre classi (es. diuretico, beta-bloccante, calcio-antagonista, ecc.) il medico potrà, a sua discrezione, decidere di interrompere il trattamento subito assegnando l'intervento sperimentale, o di mantenerlo in parte, assicurandosi tuttavia che questo non impedisca l'utilizzo del farmaco sperimentale alla sua dose piena. Eventualmente procederà alla riduzione dei dosaggi di queste terapie concomitanti, una volta raggiunto il dosaggio pieno dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, che è condizione fondamentale di questo studio. Altri farmaci saranno utilizzabili soltanto laddove necessari per l'ottimizzazione del controllo pressorio.

Valutazione di efficacia

L'efficacia dei trattamenti in studio sarà valutata annualmente in relazione all'esito principale dello studio, rappresentato dal verificarsi di uno dei seguenti eventi: mortalità cardiovascolare, sindromi coronariche acute, ictus non fatale, ospedalizzazioni per qualunque causa cardiovascolare.

Gli esiti secondari includono le singole componenti dell'esito primario, la mortalità totale, l'insufficienza

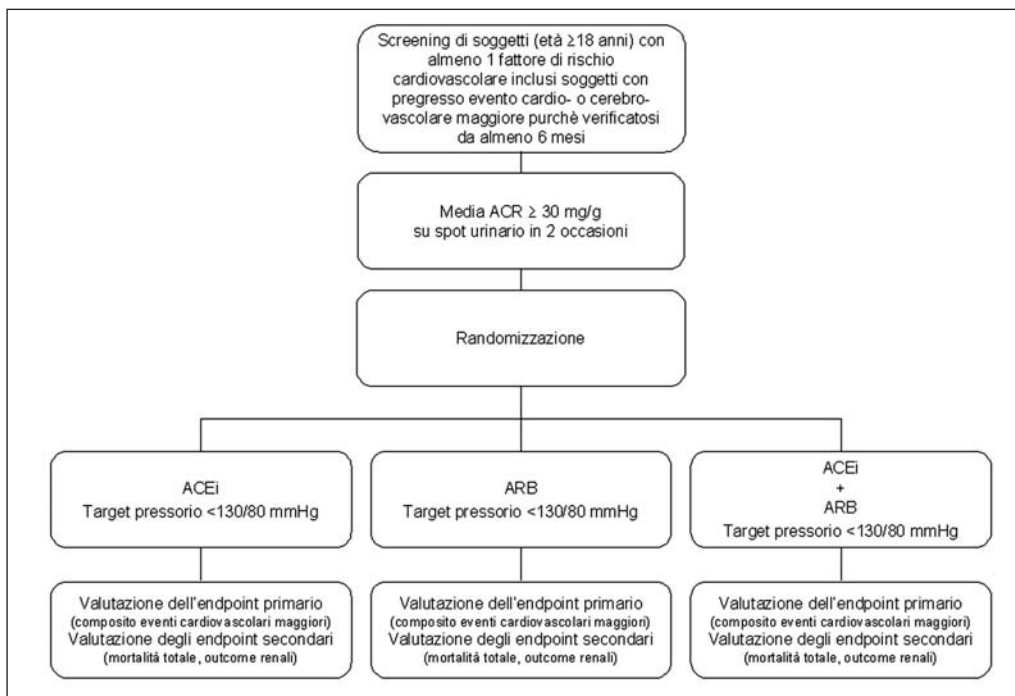


Fig. 3 - Flow-chart indicante il processo di selezione, randomizzazione e follow-up dei pazienti nello studio.

renale terminale e la funzione renale: creatininemia, filtrato glomerulare (calcolato con la formula di *Cockcroft-Gault* e la formula MDRD modificata), albuminuria espressa come ACR.

Disegno dello studio

I pazienti che risultino positivi allo *screening* per microalbuminuria (media ACR delle 2 rilevazioni ≥ 30 mg/g) saranno randomizzati (1:1:1) a ricevere uno dei tre interventi sperimentali oggetto dello studio e verranno seguiti per 4 anni di *follow-up*, durante i quali il medico provvederà, nell'ambito di visite semestrali, a rilevare parametri clinici essenziali e a valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti assegnati in termini di effetti cardiovascolari e renali.

Il disegno dello studio è presentato in Figura 3, mentre la Tabella II riporta la cadenza delle visite e degli esami laboratoristici da effettuare nel corso della fase di *screening*/individuazione della popolazione eleggibile e dei 4 anni di *follow-up* successivi alla randomizzazione (*timetable* dello studio).

Criteri di qualità metodologica dello studio

I quattro criteri di qualità metodologica di uno studio randomizzato sono un'adeguata "*allocation concealment*", l'utilizzo del cieco, l'analisi per "*intention-to-treat*" e la minimizzazione delle perdite al *follow-up*.

Nello studio randomizzato LIRICO la "*allocation con-*

cealment" sarà adeguata sulla base del ricorso ad un modello di randomizzazione centralizzata, che eviterà la possibilità di modificare artificialmente l'assegnazione randomizzata ai trattamenti sperimentali da parte dello sperimentatore o di terzi. Per quanto riguarda l'utilizzo del cieco, giacché lo studio deve condursi in condizioni di normale pratica clinica e con l'utilizzo di prodotti disponibili in commercio, il disegno prevede l'utilizzo della tecnica PROBE. Tale modello è paragonabile al classico disegno in doppio cieco, ma permette di evitare l'uso di placebo, con costi inferiori e migliore applicabilità alla pratica clinica. Secondo questo modello, una commissione di specialisti dei settori di interesse (*End-point Committee*), che ignora il trattamento assegnato, avendo a disposizione tutta la documentazione disponibile (referti, cartelle ospedaliere, certificati di morte), dovrà provvedere alla valutazione in cieco degli esiti. Inoltre tutte le valutazioni di efficacia saranno eseguite in base al principio dell'"*intention-to-treat*", con inclusione di tutti i pazienti inizialmente randomizzati, a prescindere dal completamento o meno della terapia assegnata.

Dimensione campionaria

Lo studio LIRICO prevede la randomizzazione di 2100 soggetti (700 soggetti per braccio, per 3 bracci) rispondenti ai criteri di inclusione. Per il calcolo della dimensione campionaria sono stati considerati i seguenti parametri:

TABELLA III - RISULTATI RAGGIUNTI E ASPETTATIVE DELLO STUDIO

Cosa è noto sul tema

- L'efficacia degli ACE-inibitori (ACE-i) e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) è considerata equivalente per il trattamento della nefropatia diabetica, mentre solo per gli ACE-i è stata dimostrata una riduzione significativa del rischio di mortalità totale.
- Gli studi effettuati sulla terapia combinata con ACE-i e ARB non sono ancora sufficienti per stabilire una superiorità rispetto alle singole monoterapie con ACE-i o ARB, in termini di riduzione del danno renale e di morbilità e mortalità cardiovascolare in una popolazione a rischio cardio-renale, in cui siano noti i livelli di microalbuminuria.
- La condizione di microalbuminuria si associa, al pari degli altri fattori di rischio cardiovascolare già noti (fumo, dislipidemia, ipertensione, obesità, diabete) ad un incremento del rischio di malattia cardiovascolare e di progressione del danno renale.

Cosa aggiungerà questo studio

- Lo studio LIRICO permetterà di valutare l'esistenza di benefici aggiuntivi nella prevenzione di malattie cardiovascolari e renali derivanti dall'associazione di ACE-i e ARB rispetto alle singole terapie con ACE-i o con ARB, in una popolazione di soggetti che alla condizione di micro/macroalbuminuria associano la presenza di almeno un fattore di rischio cardiovascolare.
- Lo studio fornirà una risposta circa la eventuale superiorità, in termini di efficacia cardiovascolare e renale, degli ACE-i o degli ARB, grazie ad un confronto diretto delle due monoterapie nella medesima popolazione a rischio cardio-renale.

- 1) incidenza annuale dell'esito composito primario pari al 5%;
- 2) riduzione attesa del rischio dell'esito composito primario pari al 25% (*hazard ratio*=0.75) per il confronto ACE-i + ARB vs monoterapia con ACE-i o ARB;
- 3) potenza statistica 80% ($\alpha=0.05$);
- 4) *follow-up*: 4 anni.

Sulla base di queste assunzioni, l'arruolamento di 2100 soggetti permetterà di rilevare una riduzione di rischio attesa pari al 25% con la terapia combinata ACE-i + ARB laddove essa esista. La durata totale del *follow-up* sarà di 4 anni, se il tasso di eventi rifletterà quello anticipato, pari ad un'incidenza annua del 5%. Qualora il numero di pazienti arruolati fosse inferiore, o il tasso di eventi più basso, la durata del *follow-up* sarà prolungata, e viceversa, ridotta in presenza dello scenario opposto.

Analisi statistica

Per valutare l'efficacia comparativa dei trattamenti in studio, l'incidenza degli eventi sarà stimata utilizzando le curve di *Kaplan Meier* che saranno confrontate utilizzando il *log-rank test*. Si farà inoltre ricorso all'analisi multivariata, utilizzando il modello di *Cox*.

Analisi secondarie riguarderanno la valutazione di efficacia degli interventi in studio (ACE-i, ARB, ACE-i + ARB) su ognuno degli esiti secondari dello studio. L'efficacia del trattamento sarà inoltre valutata in relazione ad alcune caratteristiche basali dei pazienti: sesso, età, fumo; presenza e tipo di diabete, di complicanze microvascolari del diabete, di ipertensione, di obesità viscerale, di pregresso evento cardiovascolare;

livelli basali di glicemia, HbA1c, colesterolo, albuminuria, creatininemia, filtrato glomerulare; tipo di ACE-i o ARB o combinazione assegnata; dose di ACE-i e/o ARB raggiunta durante lo studio; trattamento con altri farmaci attivi sul sistema cardiovascolare.

L'esistenza di un possibile *trend* nell'entità dei benefici in base ai sottogruppi identificati sarà testata utilizzando il *test* di *Mantel-Haenszel*, mentre il *test* del chi quadrato verrà utilizzato per testare l'eventuale eterogeneità nell'entità dei benefici osservati nei diversi sottogruppi.

Analisi "ad interim"

Durante lo studio sarà effettuata un'analisi ad *interim* a due anni dal completamento del reclutamento. I dati saranno analizzati con il duplice scopo di verificare la correttezza delle assunzioni fatte per la stima delle dimensioni del campione (per fornire relative informazioni sulla durata attesa del *follow-up*) e di effettuare una formale analisi di efficacia.

Un *Data Safety and Monitoring Committee*, organo indipendente responsabile della valutazione dell'andamento dello studio dal punto di vista della sicurezza, efficacia e conformità con il protocollo, avviserà lo *Steering Committee* se, a suo parere, il confronto nello studio LIRICO, ha fornito delle "prove al di là di ogni ragionevole dubbio" di una netta differenza tra i gruppi in studio per quanto riguarda l'esito principale e se dovessero emergere delle nuove evidenze da altri studi che possano influenzare materialmente la gestione del paziente da parte dei clinici partecipanti.

Criteri appropriati di prove al di là di ogni ragionevole dubbio non possono essere specificati precisamente, ma in generale è necessaria una differenza di

almeno 3 deviazioni *standard* nelle analisi ad *interim* dell'esito principale per giustificare l'interruzione o la modifica dello studio prematuramente.

Lo *Steering Committee* potrà quindi decidere, laddove si renda necessario, se e come modificare lo studio (o richiedere ulteriori dati). Se tutto ciò non dovesse accadere, lo *Steering Committee*, il personale del Centro di Coordinamento (ad eccezione di coloro che provvederanno a fornire le analisi confidenziali) non saranno a conoscenza dei risultati delle analisi ad *interim* sull'esito principale.

CONCLUSIONI

L'assenza di studi di confronto diretto fra le diverse strategie terapeutiche con inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-i, ARB, ACE-i + ARB) nel trattamento di soggetti microalbuminurici con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, ha portato alla luce la necessità di realizzare un *trial* clinico randomizzato nel settore, in grado di stabilire l'effettivo beneficio che potrebbe derivare dall'associazione di ACE-i e ARB in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e renali (Tab. III).

Questa tematica è stata ritenuta di grande rilievo per la pratica clinica dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ne ha deciso il finanziamento nell'ambito del programma per la ricerca indipendente sui farmaci, anno 2005, studi comparativi fra farmaci e strategie farmacologiche. Lo studio randomizzato multicentrico LIRICO rappresenta pertanto un'opportunità importante per verificare la reale applicabilità delle strategie farmacologiche, in associazione ad interventi sugli stili di vita (volti ad ottimizzare il controllo metabolico e pressorio) nell'ambito della normale pratica clinica, per la gestione del rischio cardiovascolare e renale. Si tratta di uno studio pragmatico, da condursi in condizioni di normale pratica clinica, che non prevede oneri particolari per il medico sperimentatore e per il soggetto partecipante. Nel corso dello studio sono previste, infatti, poche visite a cadenze predefinite ed il paziente non dovrà effettuare analisi o accertamenti "ad hoc", se non quelli previsti nell'ottica della normale pratica clinica, a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Questo studio offre per la prima volta l'opportunità di creare sul territorio un'ampia rete collaborativa che coinvolge le diverse aree specialistiche (nefrologia, medicina interna e diabetologia) interessate alla gestione complessiva del rischio cardio-renale. La coordinazione di diversi centri specialistici nella gestione della medesima problematica terapeutica, crea inoltre la prospettiva adatta per costituire una rete operativa in grado di rispondere alle esigenze

future di attuazione di programmi di ricerca e prevenzione delle patologie cardiovascolari e renali.

RINGRAZIAMENTI

Lo studio LIRICO N. FARM537JNE è stato approvato e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'ambito del programma per la ricerca indipendente sui farmaci, anno 2005 ed è stato inserito nel registro prospettico degli studi randomizzati del Cochrane Renal Group con il numero CRG020700104 e nell'Australian Clinical Trials Registry (ACTR) con il numero ACTRN012607000333415. Lo studio LIRICO è coordinato dal Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, presso il Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH). Studi preliminari finalizzati alla progettazione di questo trial sono stati finanziati dal Cochrane Renal Group e dal Department of Education Science and Training (DEST), Australia-Europe Endeavour Scholarship 2004, Australia.

RIASSUNTO

La microalbuminuria rappresenta un importante fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare e di progressione del danno renale non solo in soggetti con diabete ed ipertensione, ma anche nella popolazione generale. Gli ACE-inibitori (ACE-i) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) sono i farmaci di prima scelta in presenza di microalbuminuria, sebbene solo per gli ACE-i sia stata dimostrata una riduzione significativa del rischio di mortalità totale e solo in soggetti diabetici nefropatici. Studi finora effettuati sulla terapia combinata con ACE-i e ARB non sono sufficienti per stabilirne una superiorità rispetto alle singole monoterapie con ACE-i o ARB in termini di riduzione del danno renale e di morbidità e mortalità cardiovascolare.

In questa rassegna viene presentato il protocollo dello studio randomizzato LIRICO (Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardioresnal Outcomes), disegnato per valutare gli eventuali benefici aggiuntivi, a livello cardiaco e renale, della terapia combinata con ACE-i+ARB rispetto alle singole monoterapie, in soggetti microalbuminurici con almeno un fattore di rischio cardiovascolare.

Alla luce della sua rilevanza in termini di salute pubblica, lo studio LIRICO è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco nell'ambito del programma per la ricerca indipendente sui farmaci nell'anno 2005. Lo studio rappresenta l'occasione per la creazione sul territorio italiano di un'ampia rete collaborativa che coinvolge le diverse aree specialistiche (nefrologia, medicina interna e diabetologia) interessate alla gestione complessiva del rischio cardio-renale.

I risultati dello studio LIRICO saranno decisivi per stabilire la strategia terapeutica ottimale nella gestione del rischio cardio-renale nei soggetti microalbuminurici.

BIBLIOGRAFIA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
2. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC. Anti-hypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3081-91.
3. Doultou TW. ACE-inhibitor-angiotensin receptor blocker combinations: a clinician's perspective. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6: 491-7.
4. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. 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* 2006; 48: 8-20.
5. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. 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: 117-24.
6. Franciosi M, Pellegrini F, Sacco M, et al. Identifying Patients at Risk of Microalbuminuria via Interaction of the Components of the Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Analytic Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 (in press).
7. Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 927-46.
8. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 284-93.
9. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-96.
10. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P, American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S65-7.
11. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Suppl. 1): S1-290.
12. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
13. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634-40.
14. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.
15. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non diabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
16. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. LIFE (Losartan Intervention for End-point Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for End-point Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-8.
17. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria 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.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. 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. 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.
20. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
21. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 3214: 1440-4.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-42.
23. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.
24. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.