

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Sospendere gli ACE-I o gli ARB quando si instaura insufficienza renale?

Uno **studio di coorte retrospettivo** ha studiato l'associazione tra sospensione della terapia con ACE-inibitori (ACE-I) o sartani (ARB) dopo peggioramento grave della funzione renale e rischio di mortalità, malattia cardio-vascolare (CV) e insufficienza renale terminale (ESRD).

Fra i 162 564 pazienti di un sistema sanitario integrato nelle aree rurali della Pennsylvania centrale e nord-orientale che avevano iniziato la terapia con ACE-I o ARB tra il 1° gennaio 2004 e il 31 dicembre 2018, ne sono stati arruolati **3909** (età media 73.7 ± 12.6 anni, 61.6% donne), in cui durante la terapia si era osservata una riduzione di eGFR < 30 mL/min/1.73 m². Il *follow-up* è durato fino al 25 gennaio 2019.

L'*outcome* principale era l'associazione tra interruzione della terapia con ACE-I o ARB e la mortalità durante i successivi 5 anni e i secondari un composito CV (morte, infarto, angio-plastica o *by-pass* coronarico) e l'ESRD.

I risultati sono stati valutati usando modelli di regressione multivariata di rischio secondo Cox, con adattamento per le caratteristiche del paziente al momento della riduzione dell'eGFR (*propensity score matched*).

Delle 3909 persone arruolate, 1235 hanno interrotto la terapia con ACE-I o ARB entro 6 mesi dalla riduzione dell'eGFR e 2674 l'hanno continuata.

Dopo un **follow-up medio di 2.9 anni** (intervallo interquartile 1.3-5.0 anni) sono deceduti il 35.1% dei pazienti che avevano interrotto il farmaco vs il 29.4% di quelli che non lo avevano interrotto.

Nel campione *propensity score matched* di 2410 pazienti, l'interruzione della terapia è stata associata a:

- maggiore rischio di mortalità (HR 1.39, IC95% 1.2-1.6);
- maggiore rischio di eventi CV maggiori (HR 1.37, IC95% 1.20-1.56);
- nessuna differenza statisticamente significativa di ESRD (HR 1.19, IC95% 0.86-1.65).

I risultati suggeriscono che **continuare la terapia con ACE-I o ARB in pazienti con funzionalità renale in declino è comunque associato a un beneficio CV senza eccesso di ESRD.**

Commento editoriale

Questo è uno studio osservazionale, ma tra poco verrà pubblicato lo STOP-ACE-I (*Multicentre Randomized Controlled Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Withdrawal in Advanced Renal Disease*), un RCT di 3 anni, multicentrico, in aperto, che ha concluso l'arruolamento di 410 partecipanti nel giugno 2018.

Sebbene gli RCT siano il *gold standard* nella ricerca clinica, studi di coorte di grandi dimensioni come questo possono integrare gli RCT esaminando il quesito clinico in ambiti diversi. Infatti, rispetto al trial STOP-ACEi, gli autori di questo studio hanno osservato quasi 10 volte più pazienti per un periodo più lungo, consentendo una maggiore validità esterna (anche se in un campione prevalentemente di bianchi) con un *end-point* primario clinico invece che surrogato (eGFR).

Come avviene per tutti gli studi osservazionali, i risultati possono essere soggetti a *bias*. Siccome non sono state inserite nei dati originali le motivazioni cliniche per la sospensione di ACE-I/ARB (iperkaliemia o decorso clinico generale), potrebbero esserci state differenze non misurate nello stato di salute tra i gruppi, che potrebbero parzialmente spiegare l'aumento di mortalità nei pazienti cui la terapia è stata sospesa.

I risultati dello studio STOP-ACEi consentiranno di stabilire meglio causa ed effetto. Ma mentre attendiamo i risultati di questo RCT, dobbiamo pur prendere delle decisioni cliniche. E anche quando questo RCT sarà disponibile, i risultati dovranno essere interpretati nel contesto del singolo paziente.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Bibliografia

1. Qiao Y, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Intern Med* [2020, 180: 718-26](#).
2. DeJong C, Grant RW. Continuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the face of kidney disease progression—safe and possibly life-saving. *JAMA Intern Med* [2020, 180: 727](#).