

Stenting dell'arteria renale nell'insufficienza renale cronica: un'opportunità poco sfruttata?

Doverosa la cautela nel raccomandare lo *stenting* nella stenosi dell'arteria renale

Maria Zanazzi

U.O. di Nefrologia dei Trapianti e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

(G Ital Cardiol 2010; 11 (9): 688-692)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maria Zanazzi

U.O. di Nefrologia dei

Trapianti e Dialisi

Azienda Ospedaliero-

Universitaria Careggi

Viale Pieraccini, 18

50134 Firenze

E-mail:

mariazanazzi@libero.it

Introduzione

Con il termine di malattia renovascolare si indicano i processi morbosi e le alterazioni anatomiche che, riducendo il lume delle arterie renali, determinano ischemia renale.

Replica di Castriota et al. a pag. 692

Le lesioni aterosclerotiche rappresentano la principale causa di stenosi dell'arteria renale (SAR), il cui trattamento prevede due differenti opzioni terapeutiche: l'approccio medico e la rivascolarizzazione con *stenting* dell'arteria renale. Nel 2007 la Società Americana di Nefrologia ha pubblicato un editoriale per illustrare i più recenti e significativi progressi in campo clinico riguardanti la SAR ed offrire alcuni spunti di riflessione nella scelta terapeutica¹:

- la SAR può essere associata a due situazioni clinicamente rilevanti: l'ipertensione e la nefropatia ischemica;
- la SAR è condizione necessaria ma non sufficiente per causare una progressiva perdita della funzione renale; non esiste una relazione tra l'estensione della stenosi e la perdita funzionale renale;
- i migliori indici predittivi della progressiva perdita di funzione sono il valore del filtrato glomerulare (GFR) e l'estensione dell'atrofia renale parenchimale;
- lo *stenting* dell'arteria renale può non risultare efficace nel prevenire l'ulteriore perdita di GFR per un progressivo, irreversibile danno parenchimale;
- sono necessari ulteriori studi prospettici per chiarire quale sia la migliore scelta terapeutica per il trattamento della SAR, se sia cioè auspicabile un trattamento conservativo con la sola terapia medica o sia invece più

indicato un trattamento di rivascolarizzazione con *stenting* dell'arteria renale.

Va precisato inoltre che molti aspetti del problema devono ancora essere chiariti ed alcuni interrogativi attendono una risposta:

- qual è la prevalenza della SAR nella popolazione generale e in quella anziana, che presenta contemporaneamente aterosclerosi coronarica, arteriopatia periferica, scompenso cardiaco ed insufficienza renale?
- quale può essere la miglior definizione della nefropatia ischemica, per raggiungere un accordo sull'applicazione di trattamenti terapeutici conservativi o sull'utilizzazione dell'angioplastica?
- quale parametro può essere utilizzato per caratterizzare nel modo più accurato la progressione del danno renale?
- quali pazienti con SAR possono realmente beneficiare del trattamento di rivascolarizzazione e soprattutto ha lo stent la capacità di ridurre la pressione arteriosa, rallentare la progressione del danno renale e prevenire l'evoluzione del danno cardiovascolare?

Affrontiamo ora i diversi aspetti del problema: l'attuale quadro epidemiologico dell'insufficienza renale cronica, la necessità di un inquadramento patogenetico del danno renale, il riconoscimento della nefropatia ischemica come distinta causa di insufficienza renale, la definizione di trattamenti terapeutici mirati, gli studi clinici già effettuati e quelli in corso di definizione, volti ad identificare la miglior opzione terapeutica per i pazienti.

Insufficienza renale cronica

Dalle rilevazioni del NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), emerge

che il 5% degli americani (circa 8 milioni di persone) presenta un grado di insufficienza renale lieve associato ad evidenza di danno renale e che un numero sovrapponibile presenta insufficienza renale moderata, cioè una netta riduzione del GFR (<60 ml/min)². In Italia, pur non avendo a disposizione specifici studi di popolazione, le analisi preliminari sembrano accreditare l'ipotesi che l'insufficienza renale lieve-moderata sia altrettanto frequente che negli Stati Uniti.

I pazienti con insufficienza renale terminale che richiedono un trattamento sostitutivo sono aumentati in modo drammatico negli ultimi decenni raggiungendo proporzioni epidemiche³. Dall'inizio degli anni '90 l'incidenza di insufficienza renale terminale è aumentata di circa il 40% per decennio, senza che sia previsto un rallentamento della velocità di crescita nel corso del prossimo quindicennio⁴.

Le dimensioni del fenomeno hanno indotto la National Kidney Foundation a proporre:

- una classificazione dei differenti gradi di insufficienza renale per facilitare la comunicazione con i pazienti e con i medici di medicina generale. In base a tale classificazione, l'insufficienza renale è definita in quattro classi di gravità crescente, da lieve ad avanzata⁵;
- vaste politiche di screening e di trattamento precoce dei fattori di rischio⁶;
- intervento sui fattori ritenuti modificabili, che possono rallentare la progressione dell'insufficienza renale, e sull'eventuale comparsa ed evoluzione delle comorbilità, in particolare quelle di tipo cardiovascolare⁷.

È necessario quindi un corretto inquadramento patogenetico del danno renale, anche se conclamato. È importante rallentare la progressione dell'insufficienza renale mediante interventi di prevenzione, ma è altrettanto importante risalire alle cause scatenanti la nefropatia cronica in modo da instaurare provvedimenti terapeutici mirati.

Malattia renovascolare

Per nefropatia ischemica si intende l'insieme delle alterazioni funzionali, ormonali ed anatomiche secondarie all'ipopoperfusion renale da stenosi di una o di entrambe le arterie renali⁸. Si tratta di una delle cause più frequenti di ipertensione accelerata ed una potenziale causa di insufficienza renale.

La maggior parte dei casi di SAR (oltre l'80%) è provocata dall'aterosclerosi. In casistiche recenti, l'età dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione è progressivamente aumentata, con un'età media compresa tra 69 e 72 anni⁹. Quindi la SAR compare spesso in pazienti a rischio elevato per altre malattie cardiovascolari, quali aterosclerosi coronarica, aortica e carotidea ed è di solito identificata in pazienti con ipertensione e malattia renale preesistente. Studi di screening su pazienti sottoposti ad arteriografia per altri motivi indicano che una SAR da moderata a grave può essere identificata nel 20-45% dei soggetti con malattia occlusiva coronarica e/o vascolare periferica. La sfida per il medico consiste nell'identificare i soggetti che possono trarre beneficio dal trattamento medico, con o senza vascolarizzazione. La maggioranza dei pazienti con SAR casualmente accertata non ha conseguenze emodinamiche e non necessita di intervento vascolare.

Questo argomento rappresenta un punto cruciale di discussione tra cardiologi e nefrologi che valutano il problema in modo così differente che l'utilizzo della metodica di rivascolarizzazione è risultata, come già detto, estremamente controversa e soggetta a continuo dibattito^{10,11}.

I cardiologi tendono a suggerire l'effettuazione delle manovre interventistiche, anche se l'evidenza di sicuri benefici è ancora discutibile¹². Resta controverso se la rivascolarizzazione precoce possa materialmente migliorare la prognosi della malattia cardiovascolare renale nella SAR aterosclerotica.

Trial clinici

I trial clinici finora condotti nei pazienti con malattia renovascolare aterosclerotica, randomizzati alla terapia medica o alla rivascolarizzazione renale con angioplastica renale percutanea transluminale, non sono stati ancora in grado di dimostrare la superiorità di uno dei due trattamenti sull'altro nel controllo della pressione arteriosa o nel miglioramento della funzione renale¹³⁻¹⁶.

Lo Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group ha condotto uno studio clinico randomizzato che ha confrontato la terapia medica con l'angioplastica su un ridotto numero di pazienti; non sono emerse differenze nella conservazione della funzione renale tra i due gruppi di trattamento¹³.

In un trial più ampio, il DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study), sono stati randomizzati 106 pazienti affetti da SAR e con creatininemia media di 2.3 mg/dl alla terapia medica o ad angioplastica, senza applicazione di stent nella maggior parte delle procedure. Lo studio ha mostrato un controllo dei valori pressori sostanzialmente sovrapponibile nei due gruppi di trattamento, con una tendenza ad un miglioramento della funzione renale nel gruppo sottoposto ad angioplastica nei primi 3 mesi di follow-up, non confermata però a 12 mesi¹⁵.

In una rassegna sulle strategie di trattamento della SAR, comprendente oltre 50 pubblicazioni, Balk et al.¹⁷, dopo aver constatato che non esiste uno studio che confronti direttamente la terapia medica conservativa con la rivascolarizzazione e lo stent, concludono che le evidenze risultano inadeguate per trarre conclusioni definite, in quanto i dati raccolti non supportano chiaramente un tipo di trattamento rispetto all'altro nell'affrontare la SAR aterosclerotica.

Gli studi disponibili sulle procedure di rivascolarizzazione hanno rivolto la loro attenzione al miglioramento del controllo dell'ipertensione arteriosa ed alla riduzione della progressione dell'insufficienza renale terminale¹⁸⁻²². Nel posizionamento degli stent endovascolari possono insorgere però complicanze maggiori, come sanguinamento, dissezione del vaso, occlusione arteriosa, migrazione dello stent, episodi ateroembolici, con frequenza di risteno- si dell'arteria che può raggiungere il 14-18%²³.

In uno studio per valutare l'efficacia e la sicurezza del posizionamento dello stent per la stenosi dell'arteria renale (ASPIRE-2), è stata riportata l'insorgenza di complicanze maggiori in circa il 20% dei pazienti durante un follow-up di 24 mesi²⁴. Molti studi indicano nelle dimensioni del vaso

sottoposto a *stenting* l'elemento determinante per il rischio di ristenesi ed in modo particolare se il calibro risulta <5 mm²⁵. La complicanza più grave è rappresentata dalla comparsa di episodi ateroembolici che possono insorgere in qualsiasi momento della procedura: il successo dell'intervento è comunque sempre è connessa all'abilità dell'operatore^{26,27}. I risultati di varie casistiche hanno dimostrato che l'insorgenza di gravi complicanze è connessa all'età avanzata e la limitata sopravvivenza è dovuta alla comparsa di eventi cardiovascolari, come ictus, scompenso cardiaco ed aneurisma dell'aorta. La morbilità e la mortalità cardiovascolare sembrano dipendere strettamente dal livello di funzione renale pre- e post-*stenting*²⁸.

Dall'analisi dei trial clinici resta controverso se la rivascolarizzazione possa materialmente migliorare l'outcome dei pazienti con SAR. Un nuovo trial potrà forse fornire indicazioni dirimenti. Il National Heart, Lung and Blood Institute ha approvato uno studio prospettico, multicentrico randomizzato, CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions Trial)²⁹, che prevede l'arruolamento di 1080 pazienti con GFR <60 ml/min, ipertensione (definita dalla presenza di valori sistolici >155 mmHg in corso di trattamento antipertensivo con due o più farmaci) e stenosi non occlusiva di almeno il 60%; ha lo scopo di valutare se la rivascolarizzazione dell'arteria renale con stent possa aggiungere un ulteriore beneficio alla terapia medica nel trattamento della malattia renovascolare. Gli endpoint includono la comparsa di eventi cardiovascolari (ictus, malattia coronarica, insufficienza renale, morte) nei 3-5 anni di follow-up. L'obiettivo è quello di identificare i soggetti che sembrano meglio beneficiare del trattamento di rivascolarizzazione. I risultati del trial CORAL saranno essenziali per effettuare interventi adeguati per la circolazione renale, per stabilire con accuratezza la prevalenza delle ristenesi, i benefici ed i rischi delle procedure endovascolari eseguite in centri dove sono disponibili operatori esperti e soprattutto per verificare se l'angioplastica con posizionamento di stent possa migliorare la prognosi della malattia cardiovascolare e ridurre la progressione del danno renale³⁰.

Terapia medica nel trattamento conservativo della malattia renovascolare

Lo sviluppo di più efficaci agenti antipertensivi, antiproteinurici ed ipolipemizzanti ha reso difficile poter dimostrare benefici aggiuntivi dell'angioplastica nel trattamento della malattia renovascolare.

La terapia medica conservativa prevede nei pazienti affetti da SAR uno stretto controllo della pressione arteriosa, il trattamento della dislipidemia e del diabete spesso presenti, l'abolizione del fumo, la somministrazione di antiaggreganti piastrinici, ponendo particolare attenzione all'insorgenza delle complicanze legate alla ridotta funzione renale.

L'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio modificabile: la pressione arteriosa non controllata rappresenta uno dei principali fattori che favoriscono la progressione della malattia renale con proteinuria verso l'insufficienza renale cronica terminale ed è evidente che i pazienti ipertesi con malattia renale hanno un'incidenza

più elevata di malattie cardiovascolari^{30,31}. I valori pressori devono risultare <140/90 mmHg e, nei pazienti ipertesi diabetici ed ipertesi con malattia renale accompagnata da proteinuria, <130/80 mmHg³².

Quando la malattia renovascolare raggiunge livelli critici, la riduzione della perfusione renale attiva il sistema renina-angiotensina, almeno transitoriamente. La produzione e l'ampia diffusione di farmaci che bloccano questo sistema, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina, hanno rallentato o inibito la comparsa dell'ipertensione e delle sue complicanze. La disponibilità di questi farmaci e di altri efficaci agenti antipertensivi ha reso l'ipertensione renovascolare meglio controllata di quanto non fosse una decina di anni or sono^{33,34}.

I recenti risultati dello studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) confermano l'importanza primaria della riduzione della pressione (in particolare quella sistolica) sugli endpoint cardiovascolari e indicano che le nuove classi di farmaci antipertensivi sono più efficaci dei vecchi trattamenti antipertensivi per ottenere questa riduzione³⁵.

Anche se non esistono indicazioni specifiche per i pazienti con malattia renovascolare, secondo le linee guida dell'Adult Treatment Panel III, viene consigliato, in termini di prevenzione del rischio cardiovascolare, di ridurre i valori del colesterolo LDL al di sotto di 100 mg/dl o anche, come suggeriscono alcuni autori, sotto i 70 mg/dl³⁶; tutto ciò attuato con apporto dietetico mirato e somministrazione di statine.

È necessario anche uno stretto controllo dei valori glicemici tramite contenimento dei valori dell'emoglobina glicosilata con ipoglicemizzanti orali ed insulina, per limitare le concomitanti complicazioni micro/macrovaskolari³⁷.

L'insufficienza renale cronica frequentemente associata alla SAR deve essere trattata secondo le linee guida indicate dalla National Kidney Foundation⁵. Un'altra raccomandazione terapeutica nei pazienti portatori di SAR, anche se non supportata da dati diretti, è quella della somministrazione di antiaggreganti piastrinici^{38,39}. Yusuf⁴⁰ ha riportato una potenziale marcata riduzione del rischio cardiovascolare con prevenzione dell'infarto miocardico con l'uso combinato di aspirina, betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e statine.

Conclusioni

Gli studi clinici finora condotti non hanno portato evidenze certe che il trattamento con angioplastica e stent presenti sicuri vantaggi rispetto al trattamento medico conservativo nell'affrontare la SAR aterosclerotica. In attesa dei risultati degli studi prospettici, in considerazione dei più recenti dati della letteratura ed anche in base alla nostra esperienza, si può auspicare che a fronte di pazienti sempre più anziani, con ipertensione difficilmente controllata, sia necessario identificare la presenza di malattia renovascolare e monitorare la progressione del danno renale anche quando si presenta in maniera asintomatica. Ancora, allo stato attuale, non c'è nessuna evidenza che la funzione renale sia meglio preservata nei pazienti sottoposti a procedura di angioplastica rispetto a quelli trattati

con la sola terapia farmacologica. Anzi molti nefrologi preferiscono optare per il trattamento conservativo⁴¹, percependo l'esistenza di un rischio tromboembolico sistemico con effetti potenzialmente catastrofici sul paziente.

Gli aspetti più rilevanti sono rappresentati dall'invecchiamento della popolazione e dalla presenza di un elevato numero di comorbidità che sempre più spesso rende difficile o sconsigliabile un approccio aggressivo come il trattamento di rivascularizzazione.

La costituzione di un'equipe multidisciplinare (nefrologo, cardiologo e radiologo) potrà essere importante per la scelta della migliore opzione terapeutica adeguata alle caratteristiche cliniche del paziente, valutandone l'età e la presenza di fattori di comorbidità cardiovascolare.

Bibliografia

1. Levin A, Linas S, Luft FC, Chapman AB, Textor S, for the ASN HTN Advisory Group. Controversies in renal artery stenosis: a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. *Am J Nephrol* 2007; 27: 212-20.
2. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-74.
3. Kiberd B. The chronic kidney disease epidemic: stepping back and looking forward. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2967-73.
4. US Renal Data System. *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2007.
5. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Part 4. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S46-S64.
6. Keith DS, Nichols GA, Guillon CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-63.
7. Tentori F. Screening for chronic kidney disease: who, how and when. *J Nephrol* 2008; 21: 17-9.
8. Boero R, Degli Esposti E, Galli A, Losito A, Mambelli E, Stella I. Linee guida per la nefropatia ischemica arteriosclerotica. *G Ital Nefrol* 1999; 16: 14-21.
9. Textor SC, McKusick M. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy: angioplasty and stenting. In: Brady HR, Wilcox CS, eds. *Therapy in nephrology and hypertension*. 2nd edition. London: WB Saunders, 2003: 599-609.
10. Cooper CJ, Murphy TP. Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? The case for renal artery stenting for treatment of renal artery stenosis. *Circulation* 2007; 115: 263-9.
11. Dworkin LD, Jamerson KA. Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? Case against angioplasty and stenting of atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2007; 115: 271-6.
12. White CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2006; 113: 1464-73.
13. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 329-35.
14. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group*. *Hypertension* 1998; 31: 823-9.
15. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1007-14.
16. Srivastava S, Beevers DG. Angioplasty for atheromatous renal artery stenosis: current knowledge and trial results awaited. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 507-8.
17. Balk E, Raman G, Chung M, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006; 145: 901-12.
18. Bates MC, Rashid M, Campbell JE, Stone PA, Broce M, Lavigne PS. Factors influencing the need for target vessel revascularization after renal artery stenting. *J Endovasc Ther* 2007; 13: 569-77.
19. Tobe SW, Atri M, Perkins N, Pugash R, Bell CM. Renal atherosclerotic revascularization (RAVE study): study protocol of a randomized trial. *BMC Nephrol* 2007; 8: 4.
20. Bax L, Mali WP, Buskens E, Koomans HA, et al, for the STAR Study Group. The benefit of stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by atherosclerotic ostial stenosis of the renal artery. The STAR study: rationale and study design. *J Nephrol* 2003; 16: 807-12.
21. Scarpioni R, Michieletti E, Cristinelli L, et al. Atherosclerotic renovascular disease: medical therapy versus medical therapy plus renal artery stenting in preventing renal failure progression. The rationale and study design of a prospective, multicenter and randomized trial (NITER). *J Nephrol* 2005; 18: 423-8.
22. Shammas NW, Kapalis MJ, Dippel EJ, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis following renal artery stenting. *J Invasive Cardiol* 2004; 16: 10-3.
23. Mistry S, Ives N, Harding J, et al. Angioplasty and stent for renal artery lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 511-5.
24. Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K, for the ASPIRE-2 Trial Investigators. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 776-83.
25. Zeller T, Rastan A, Rothenpieler U, Muller C. Restenosis after stenting of atherosclerotic renal artery stenosis: is there a rationale for the use of drug-eluting stents? *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 125-30.
26. Hiramoto J, Hansen KJ, Pan XM, Edwards MS, Sawhney R, Rapp JH. Atheroemboli during renal artery angioplasty: an ex vivo study. *J Vasc Surg* 2005; 41: 1026-30.
27. Nolan BW, Schermerhorn ML, Rowell E, et al. Outcomes of renal artery angioplasty and stenting using low-profile systems. *J Vasc Surg* 2005; 41: 46-52.
28. Kennedy DJ, Colyer WR, Brewster PS, et al. Renal insufficiency as a predictor of adverse events and mortality after renal artery stent placement. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 926-35.
29. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006; 152: 59-66.
30. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al, for the AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-52.
31. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and

- Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
33. Textor SC. ACE inhibitors in renovascular hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 229-35.
 34. Losito A, Gaburri M, Errico R, Parente B, Cao PG. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. *Clin Nephrol* 1999; 52: 339-43.
 35. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
 36. 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.
 37. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
 38. Lip GY, Edmunds E, Beevers DG. Should patients with hypertension receive antithrombotic therapy? *J Intern Med* 2001; 249: 205-14.
 39. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2751-3.
 40. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2-3.
 41. Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1089-109.

Replica a Zanazzi

Fausto Castriota, Stefano Censi, Armando Liso, Alessandra Barbieri, Marco Baldelli, Alberto Cremonesi

Nonostante l'ampia disponibilità di farmaci antipertensivi, molti pazienti con stenosi dell'arteria renale rimangono ipertesi o sviluppano insufficienza renale. Inoltre l'attivazione del sistema renina-angiotensina promuove la progressione della cardiopatia ipertensiva e dello scompenso cardiaco.

La dimostrazione dell'efficacia della terapia interventistica è ostacolata 1) dal carattere silente della malattia renovascolare, che diventa clinicamente manifesta quando ipertensione e insufficienza renale sono giunte in fase avanzata; 2) dall'assenza di studi appositamente disegnati per valutare la risposta alla rivascolarizzazione di pazienti che più di altri possono beneficiarne, cioè coloro che mostrano evoluzione rapidamente progressiva della patologia stenotante o declino improvviso della funzione renale.

Per tale motivo è fondamentale eseguire regolari controlli nel paziente con stenosi significativa dell'arteria renale, al fine di cogliere una riduzione del filtrato glomerulare (la creatinina sierica non è marker affidabile di disfunzione renale in fase iniziale) o una progressione della stenosi al Doppler. La decisione di rivascolarizzare una stenosi "critica" comunque dovrebbe essere presa sulla base di criteri clinici (risposta alla politerapia antipertensiva, andamento del filtrato glomerulare, qualità di vita del paziente), non solo su parametri emodinamici e morfologici.

Lo studio ASPIRE-2 ha in realtà dimostrato che nel contesto dell'insufficienza renale cronica lo *stenting* renale è una procedura relativamente sicura, e l'incidenza del 19.7% di eventi avversi maggiori a 2 anni è in gran parte dovuta alla nuova rivascolarizzazione della lesione target¹. Inoltre gli studi "storici" non rispecchiano il progresso tecnologico relativo a disponibilità di stent medicati e tecniche di protezione in grado di ridurre sensibilmente il rischio embolico anche in casi complessi (severa ateromasi aortica calcifica, aneurisma dell'aorta addominale).

Bibliografia

1. Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K, for the ASPIRE-2 Trial Investigators. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 776-83.