

Prevención del desarrollo de lesión orgánica en los diferentes estadios del continuum cardio-renal

Prevención de la progresión y regresión de la lesión orgánica

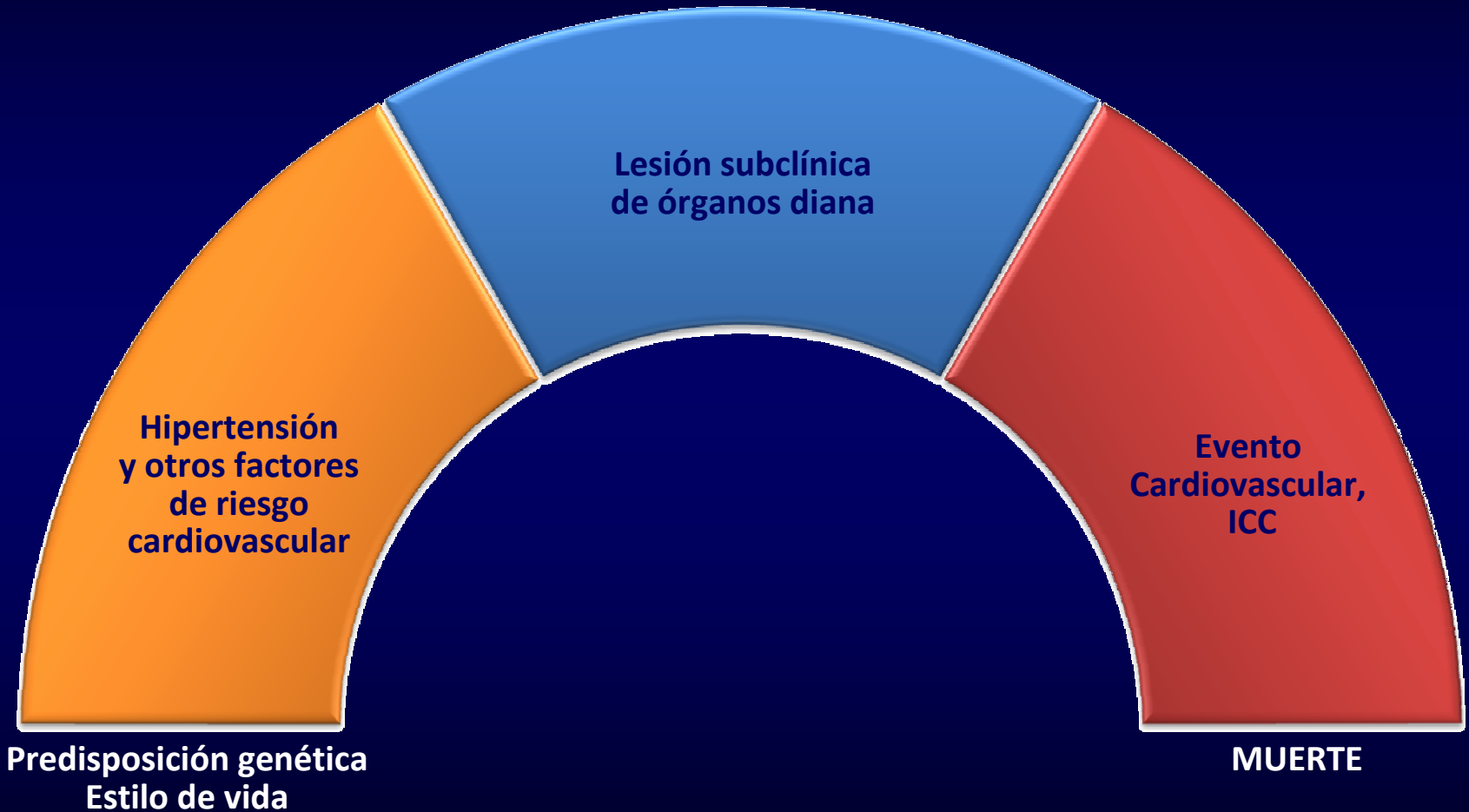
Alejandro de la Sierra

Servicio de Medicina Interna

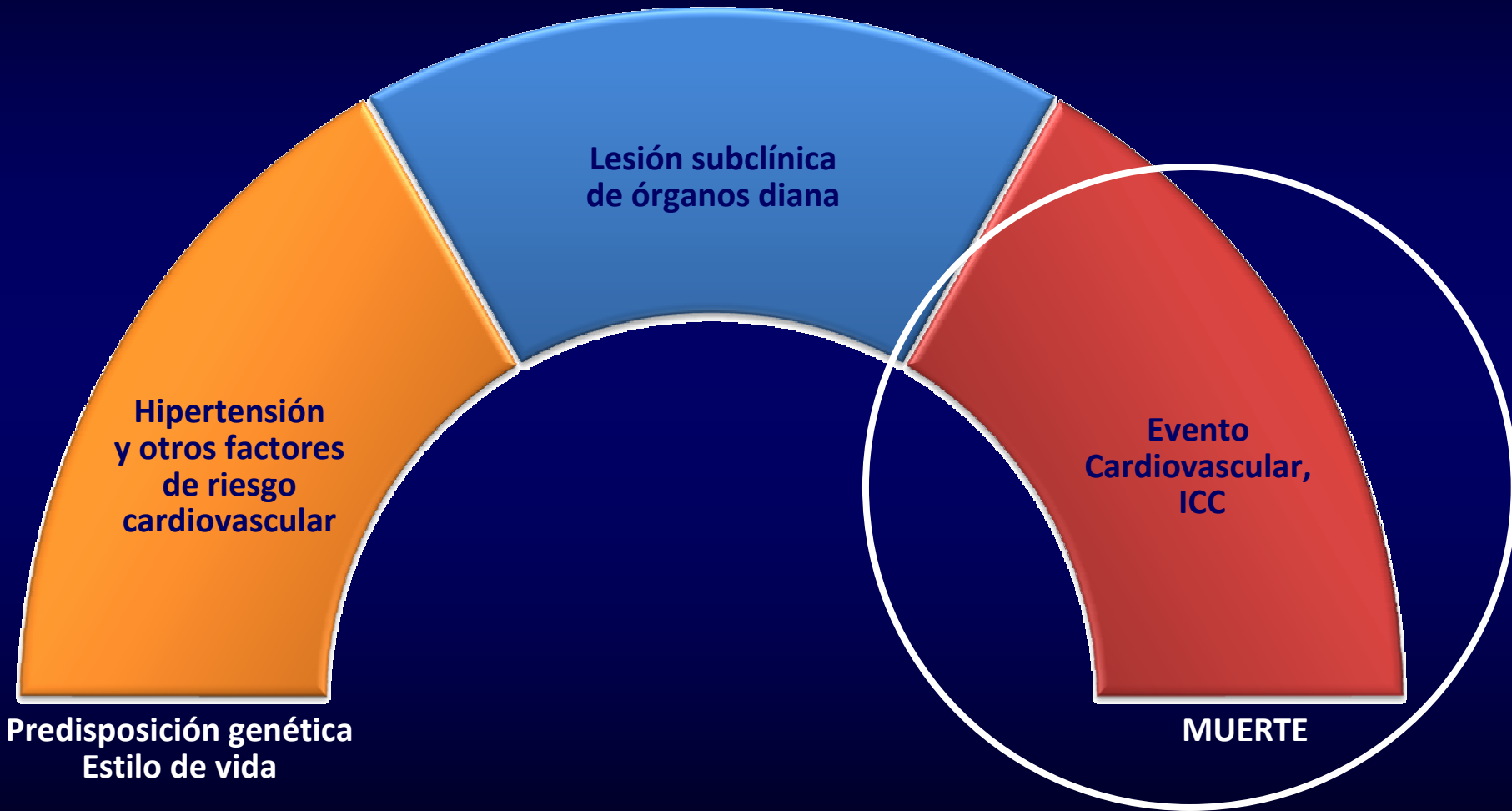
Hospital Mutua Terrassa

Universidad de Barcelona. España

Evidencias científicas en cada una de las fases del *continuum* cardiorenal



Evidencias científicas en cada una de las fases del *continuum* cardiorenal



What has been achieved with RAS blockade? (Stage 3: patients with overt CV or renal disease)

- **Reduction of mortality/morbidity/loss of function in**
 - CHF
 - CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, VAL-HEFT, CHARM
 - Post-MI with LVD
 - SAVE, SOLVD, AIRE, TRACE, OPTIMAAL, VALIANT
 - Stroke ?????:
 - PROGRESS, MOSES
 - Mixed CV diseases
 - HOPE, ONTARGET, TRANSCEND
 - Nephropaties (diabetic and non-diabetic)
 - IDNT, RENAAL, AASK

Conclusión

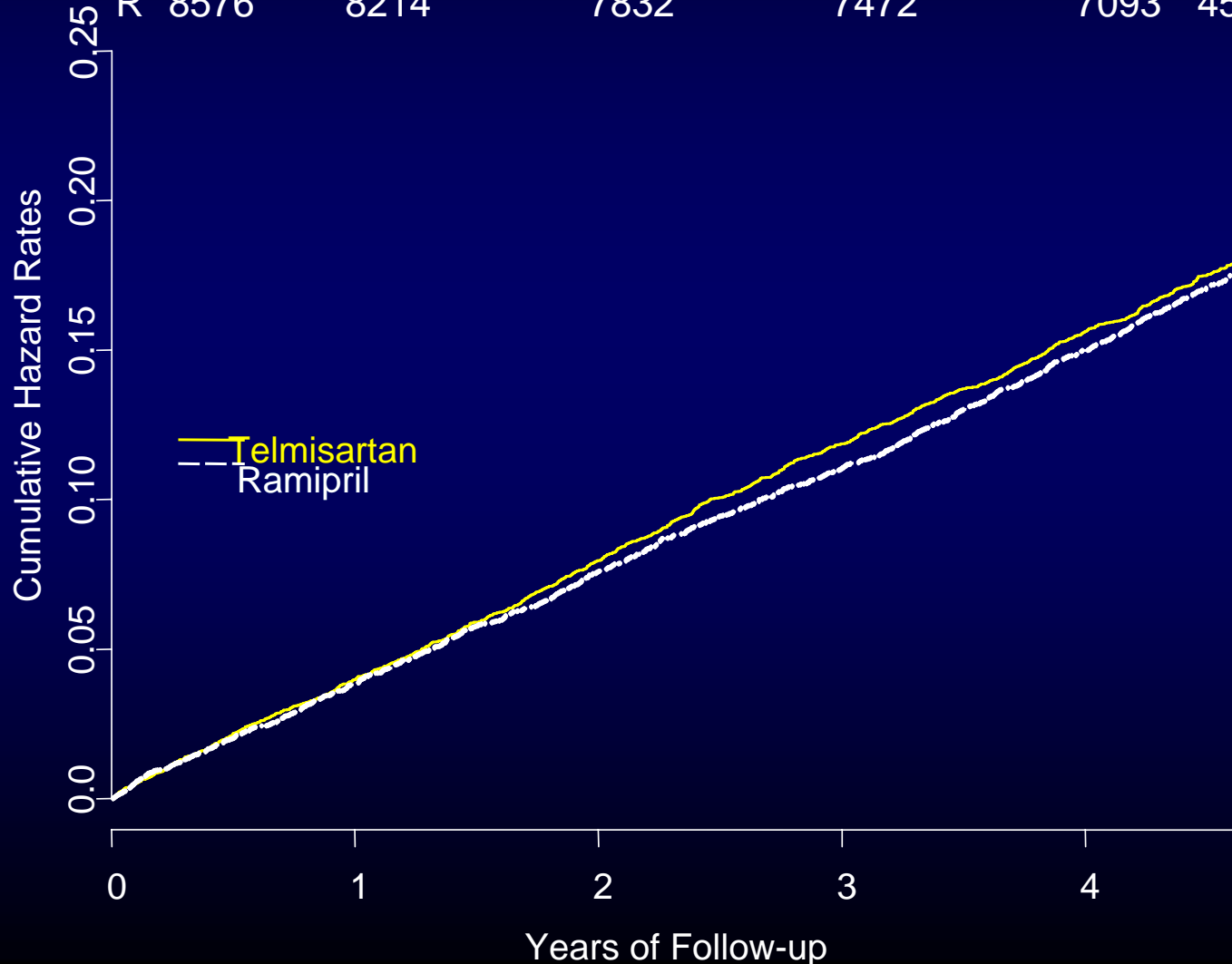
- IECA o ARA-2 reducen la mortalidad/morbilidad/deterioro funcional en una amplia variedad de pacientes con enfermedad cardiovascular o renal establecida
- En pacientes que intoleran los IECA, el tratamiento con ARA-2 es beneficioso (CHARM-Alternativo; TRANSCEND)

¿Qué queda por responder?

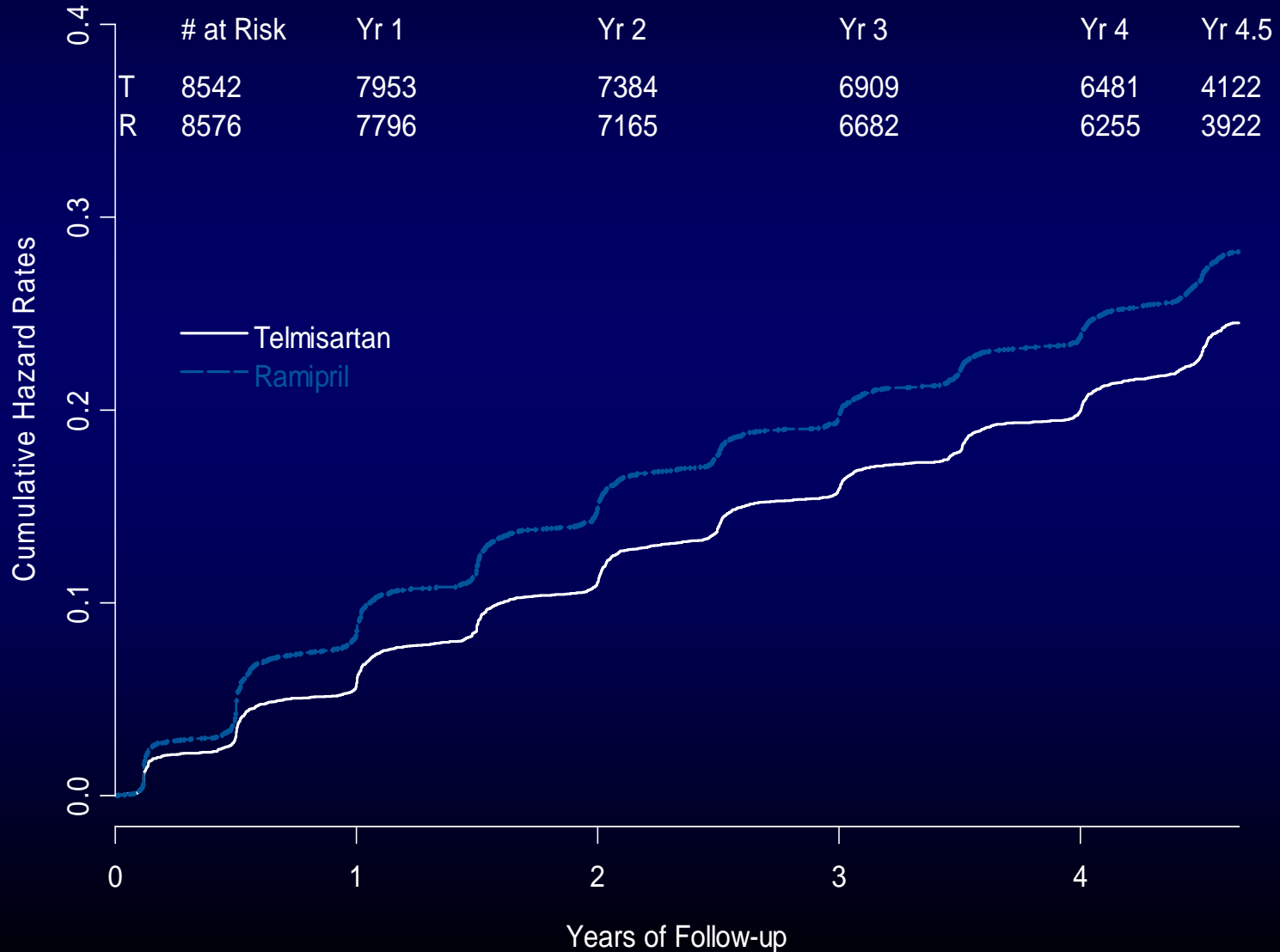
- IECA vs ARA-2
- IECA + ARA-2

ONTARGET: Time to Primary Outcome

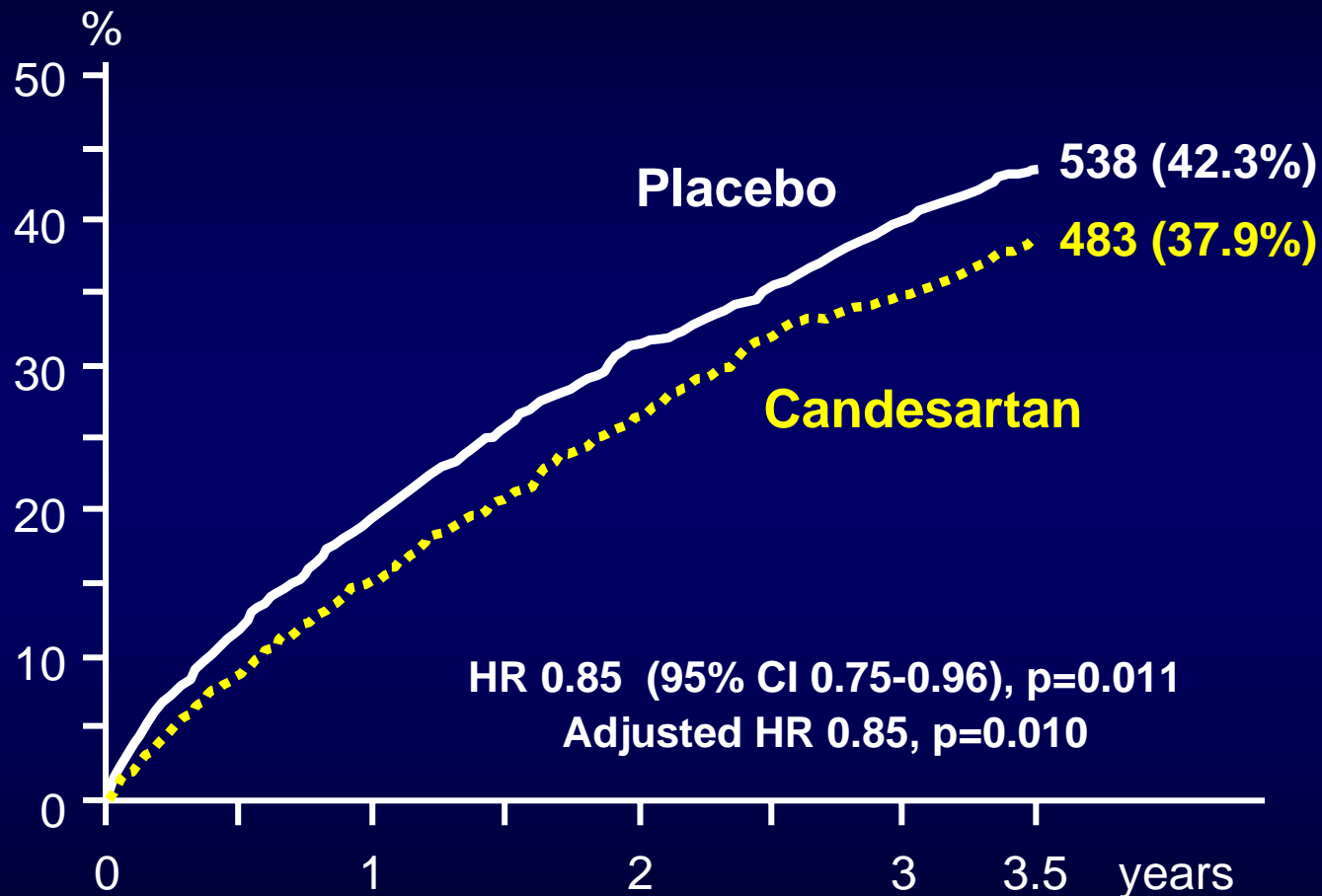
	# at Risk	Yr 1	Yr 2	Yr 3	Yr 4	Yr 4.5
T	8542	8177	7778	7420	7051	4575
R	8576	8214	7832	7472	7093	4562



ONTARGET: Time to Permanent Discontinuation of Study Medication



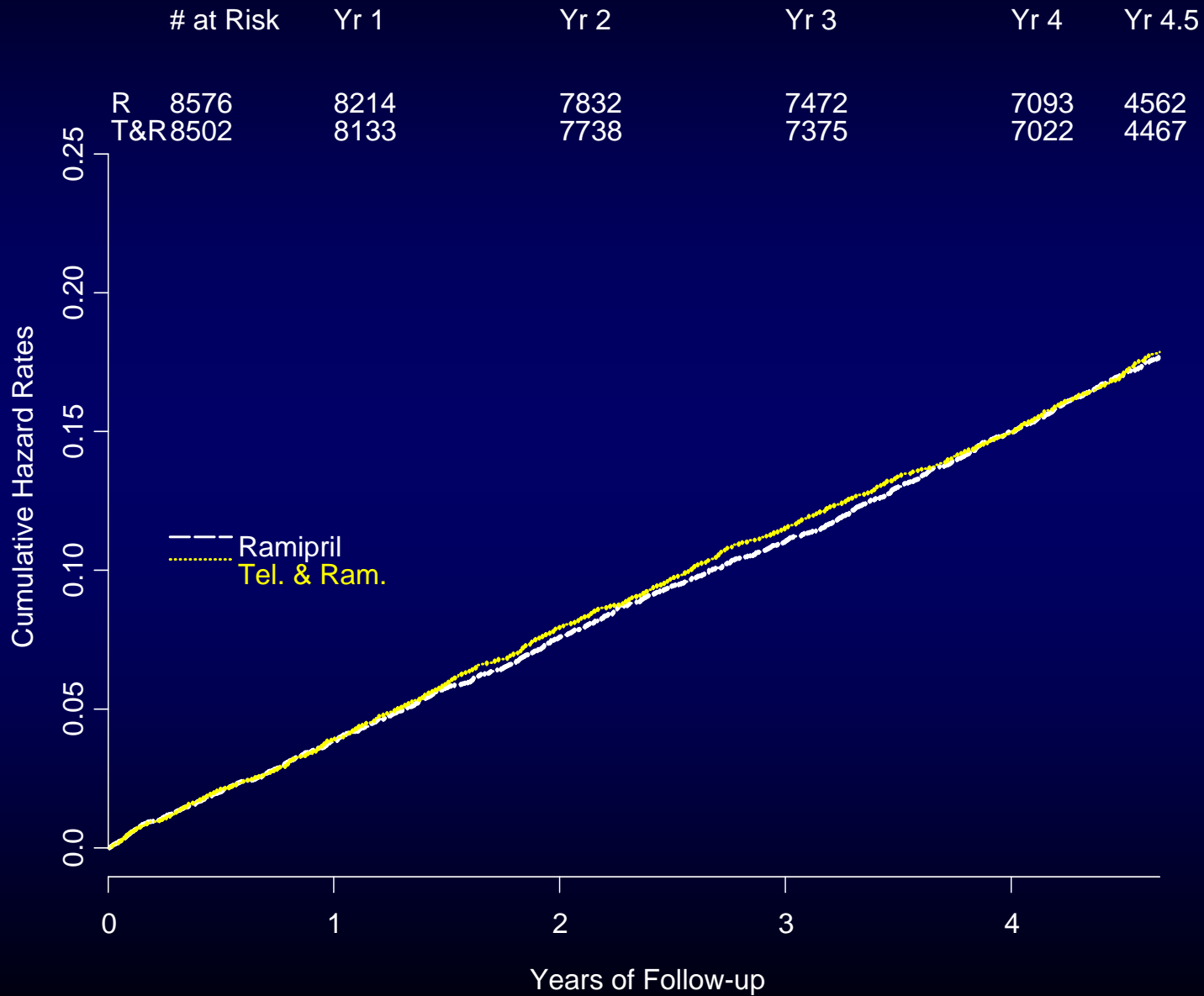
CHARM-Added: Primary outcome CV death or CHF hospitalisation



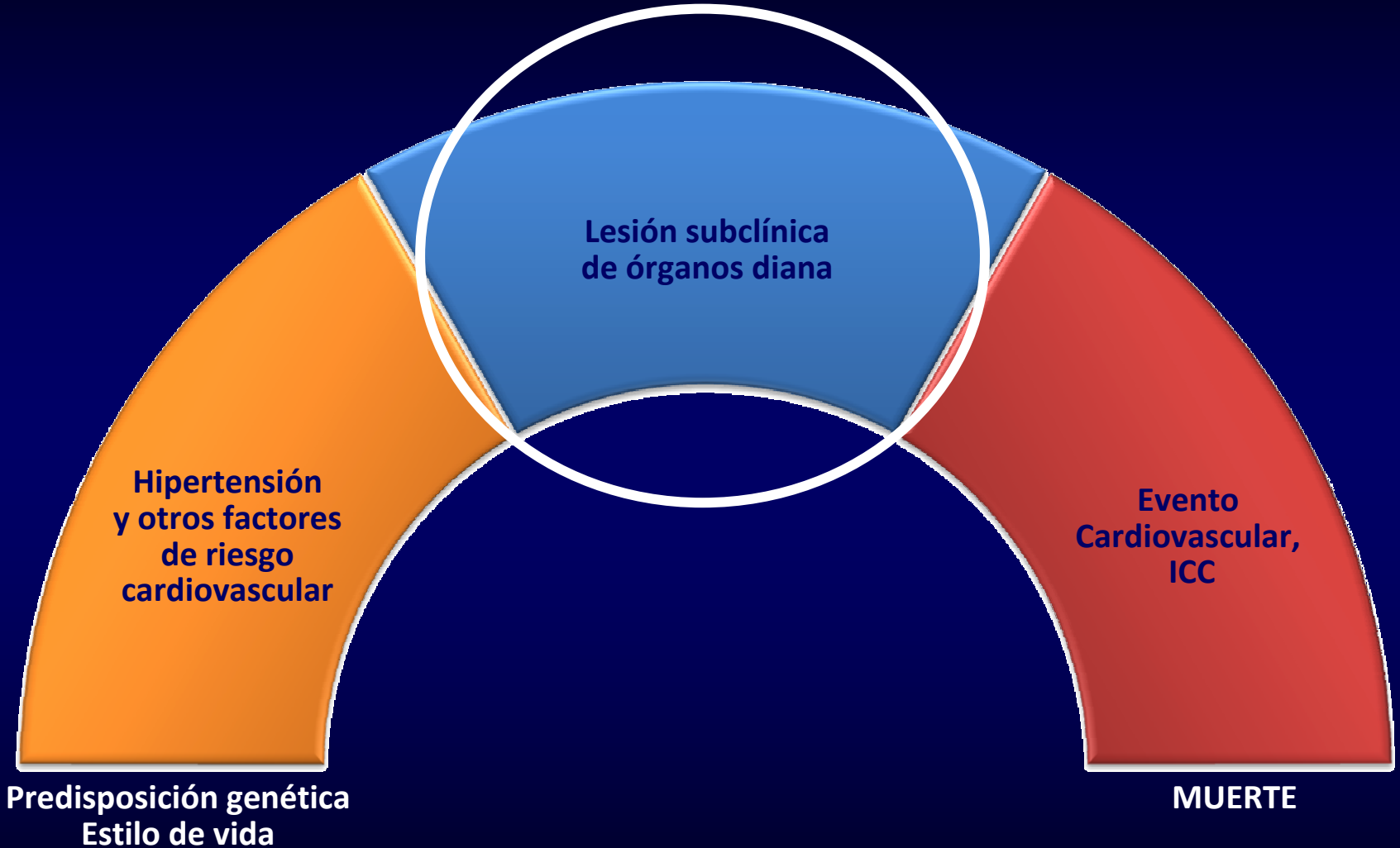
Number at risk

Candesartan	1276	1176	1063	948	457
Placebo	1272	1136	1013	906	422

ONTARGET: Time to Primary Outcome



Evidencias científicas en cada una de las fases del *continuum* cardiovascular



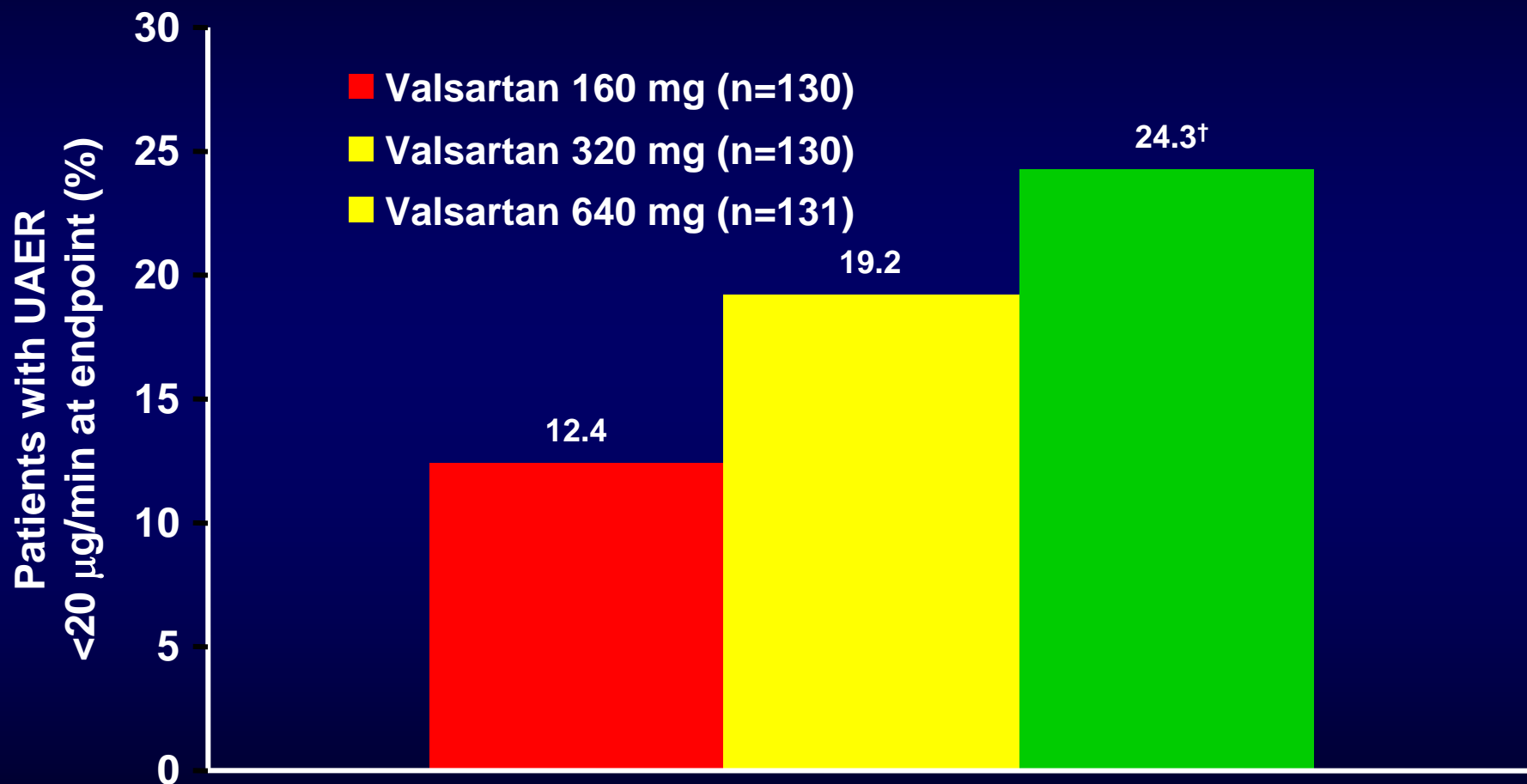
What has been achieved with RAS blockade? (Stage 2: patients with silent target organ damage)

- **Reduction of mortality/morbidity/TOD progression**
 - Diabetic nephropathy
 - IRMA-2, MARVAL
 - Hypertension with LVH
 - LIFE
 - Diabetes with other RF or TOD
 - HOPE, ONTARGET, TRANSCEND

¿Qué queda por responder?

- ¿Cuál es la mejor estrategia para optimizar la regresión/disminución de la progresión de la albuminuria?
- ¿La prevención en la progresión o la regresión de la albuminuria se acompaña de una prevención de la progresión de la enfermedad renal o de una reducción de episodios cardiovasculares?

DROP Study: Proportion of Patients Who Returned to Normalisation of UAER (<20 µg/min) at Week 30*



*LOCF cases methodology (ITT-1 population) was used

[†]p=0.021 vs DIOVAN 160 mg

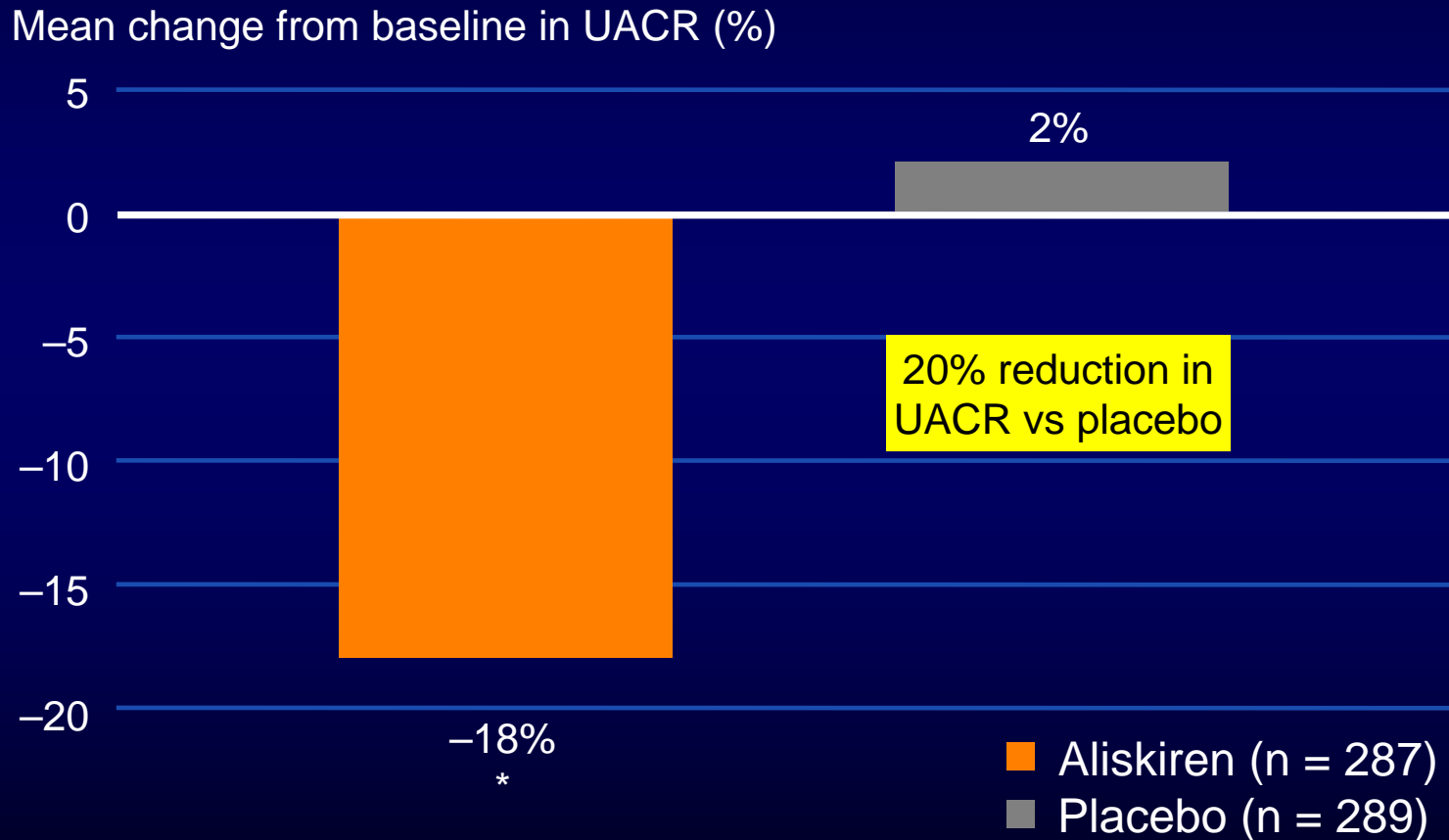
Hollenberg NK, et al. *J Hypertens* 2007; 25: 1921-6

Combinación ARB/IECA en la reducción de la proteinuria

Combinación IECA/ARB	vs IECA	Vs ARB
Estudios de 1 a 4 meses	0.78 (0.72-0.84)	0.76 (0.68-0.85)
Estudios de 5 a 12 meses	0.82 (0.67-1.01)	0.75 (0.61-0.92)

Riesgo de abandono entre 4 y 6 veces (datos limitados por el escaso número de abandonos)

AVOID: Aliskiren vs. placebo in patients on Losartan 100 mg/d



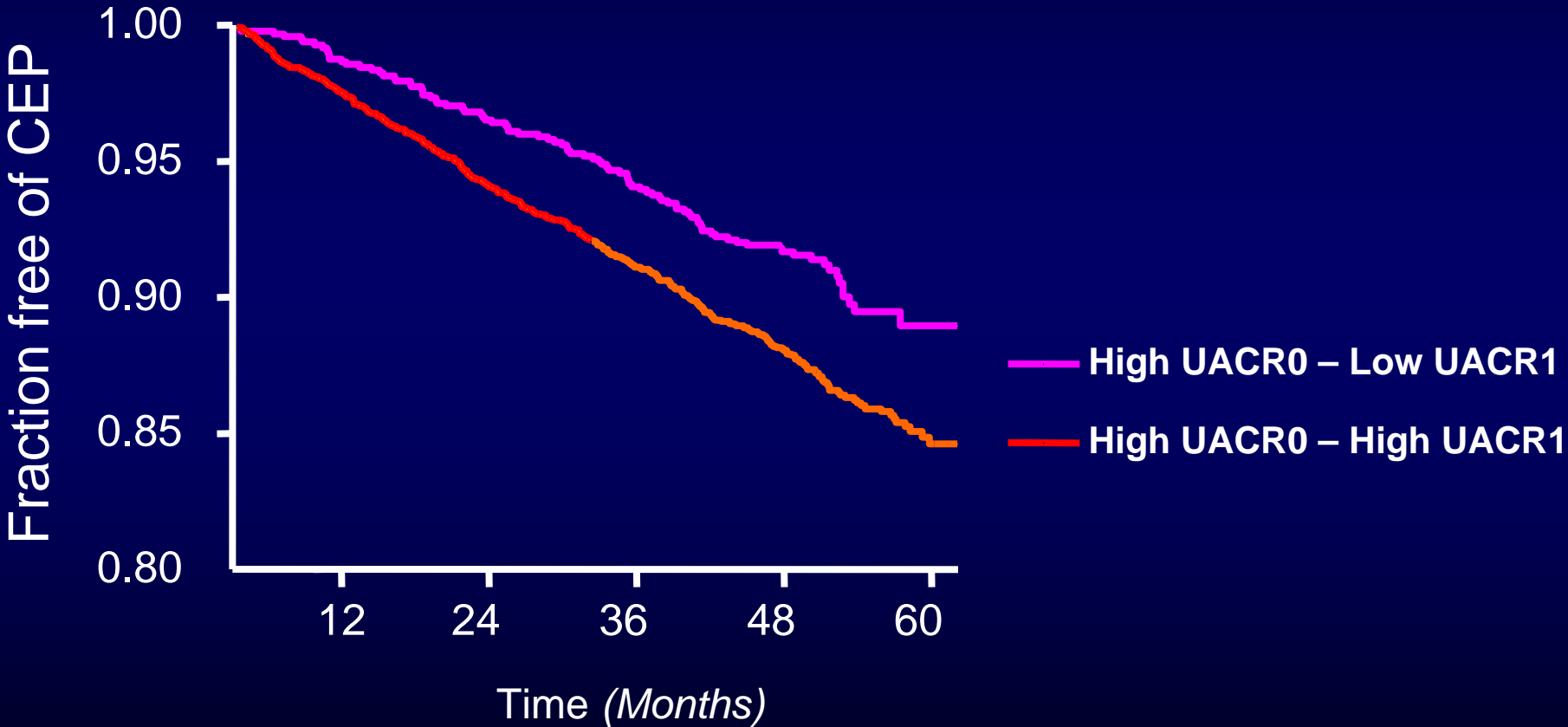
* $p = 0.0009$

Data are shown as percentage change in geometric mean

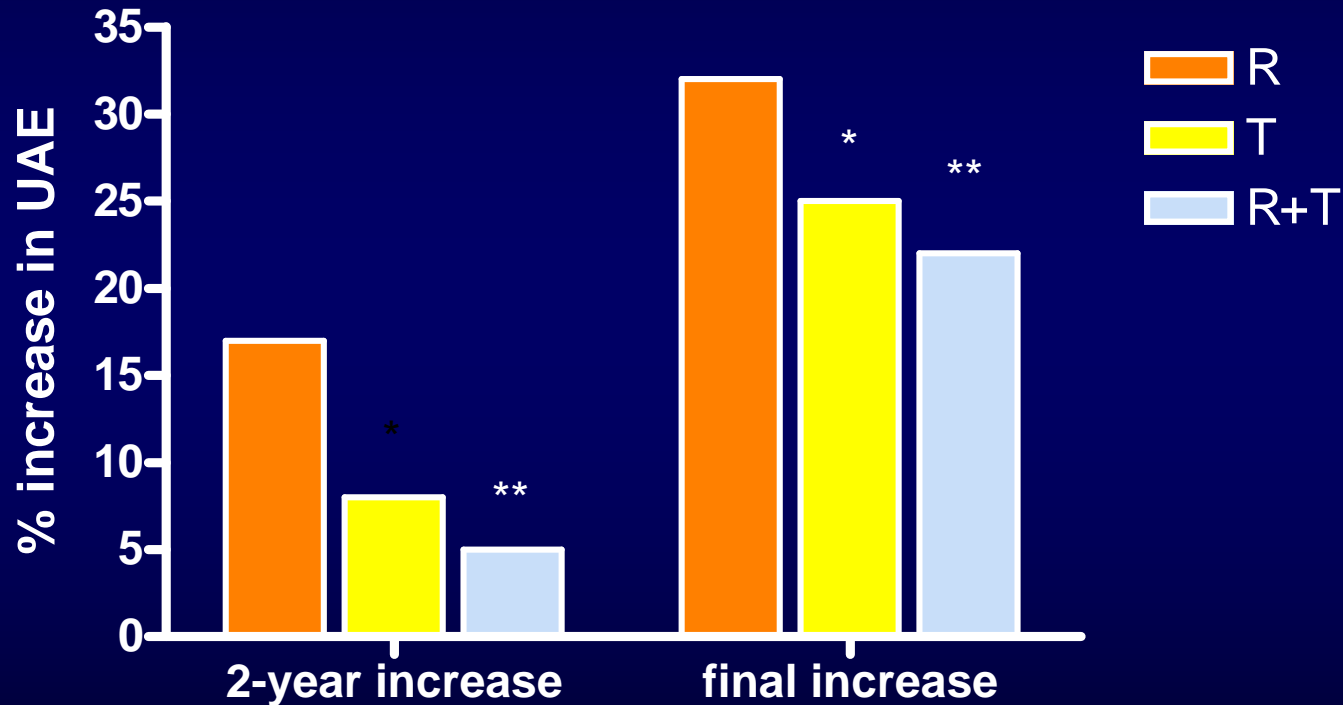
Baseline was week -2 value

UACR, urinary albumin:creatinine ratio

LIFE; Treatment (losartan) associated with lowering albuminuria is cardioprotective in hypertension with LVH



ONTARGET: telmisartan versus ramipril on proteinuria

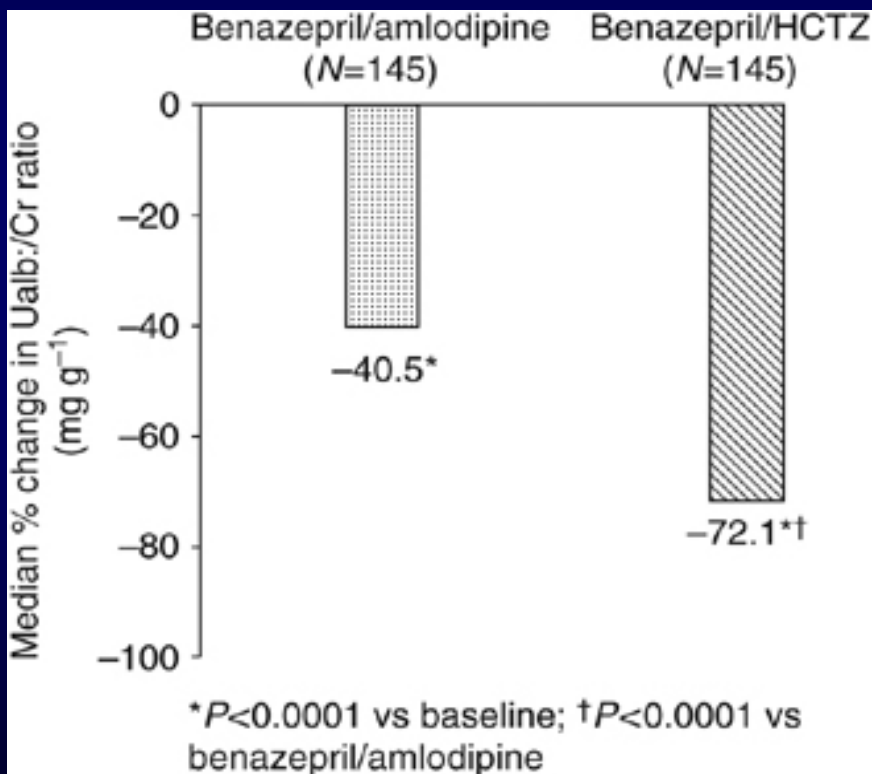


P<0.05 vs R; p<0.01 vs R

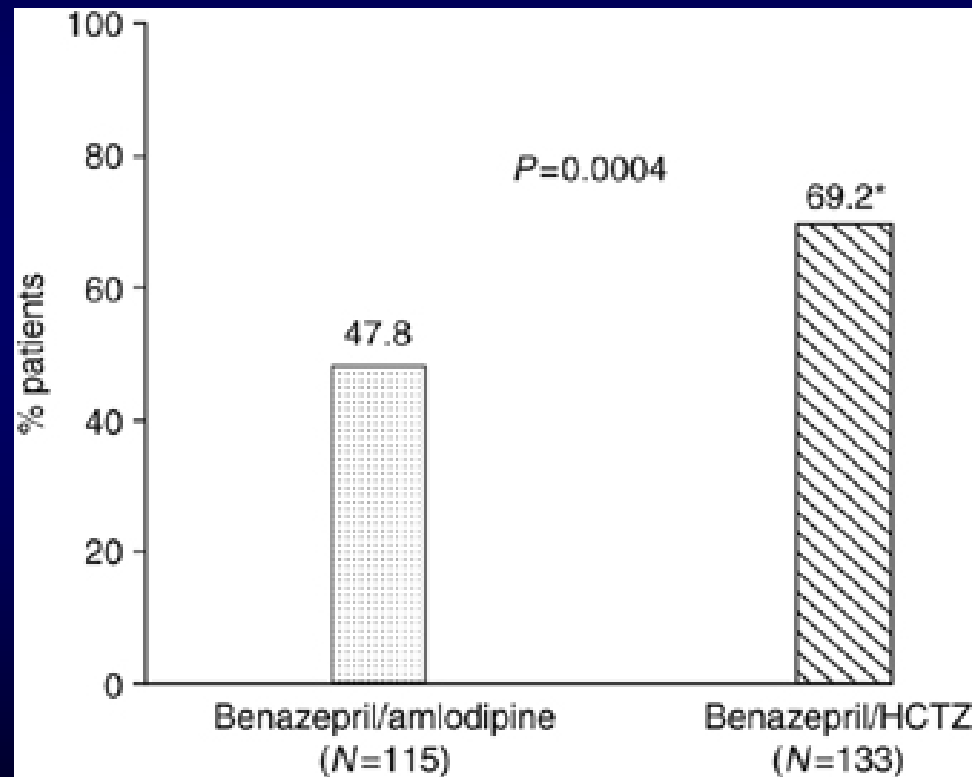
Mann JFE, et al. Lancet 2008; 372: 547-553.

DHP-CCB-IECA vs Diur-IECA en MAB

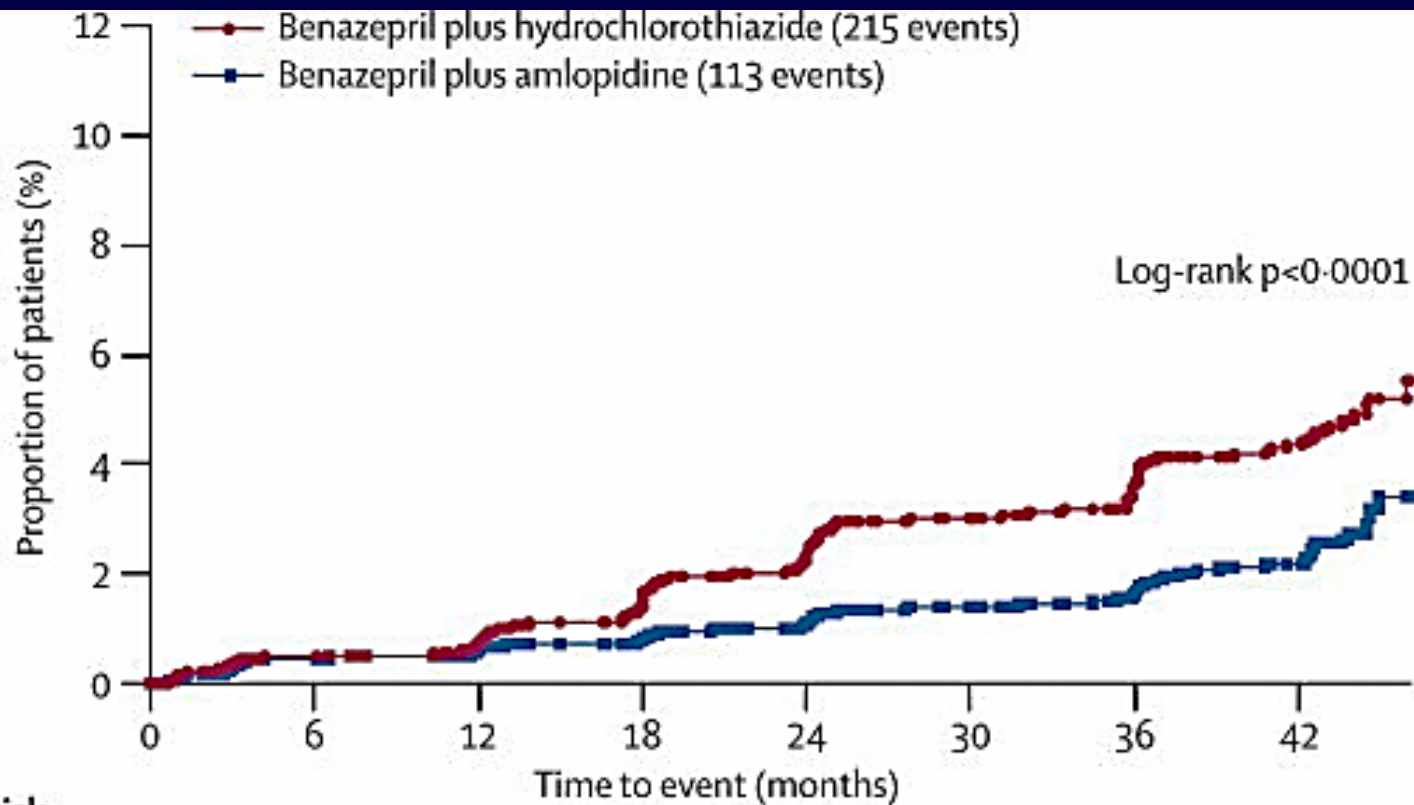
Reducción de la EUA



% de pacientes que consiguen la normoalbuminuria

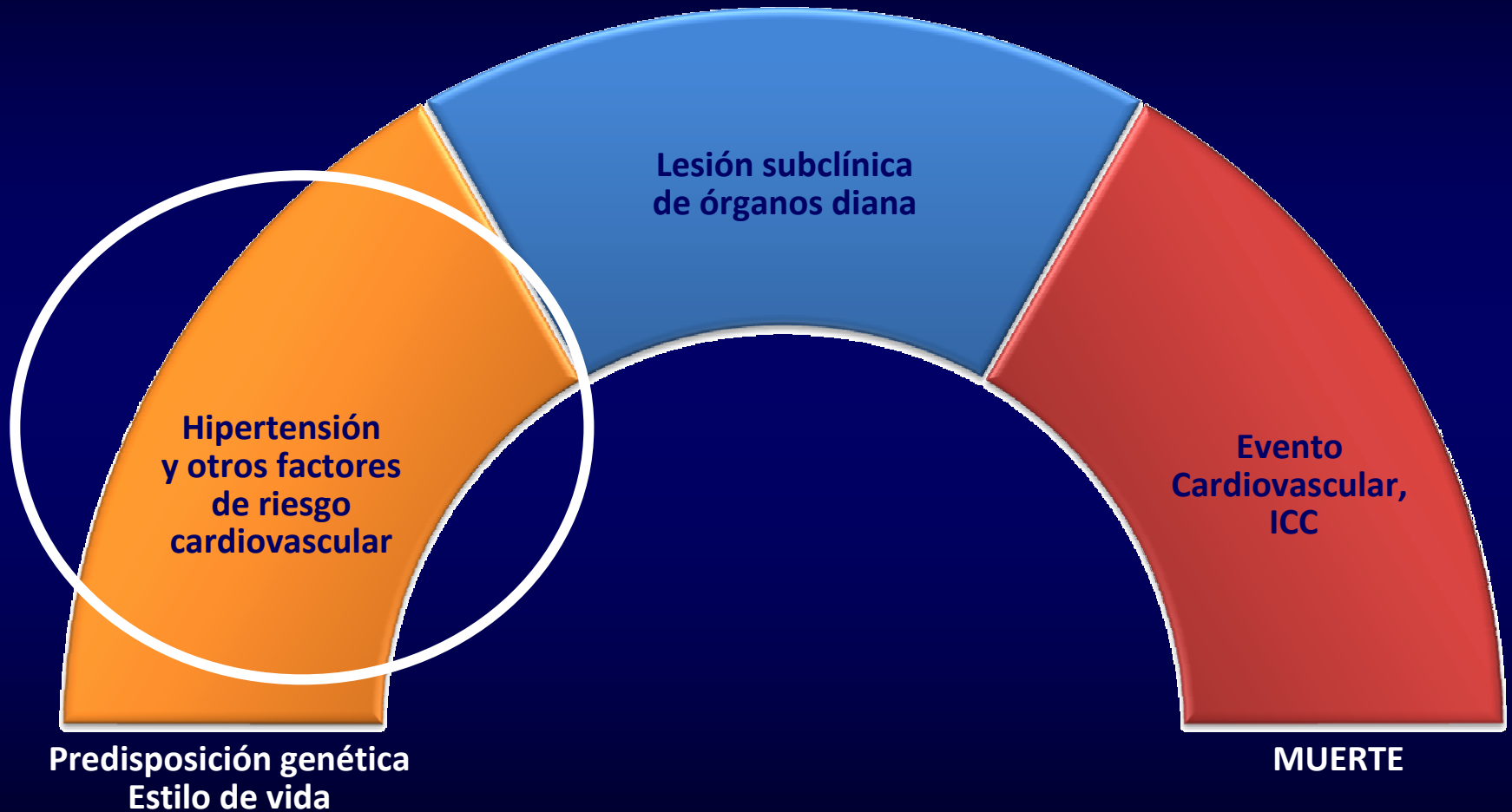


ACCOMPLISH: Progression of chronic kidney disease



Number at risk	
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5762 5576 5459 5307 5139 4936 2956 1506
Benazepril plus amlopidine	5744 5578 5452 5336 5203 5022 3016 1559

Evidencias científicas en cada una de las fases del *continuum* cardiorenal

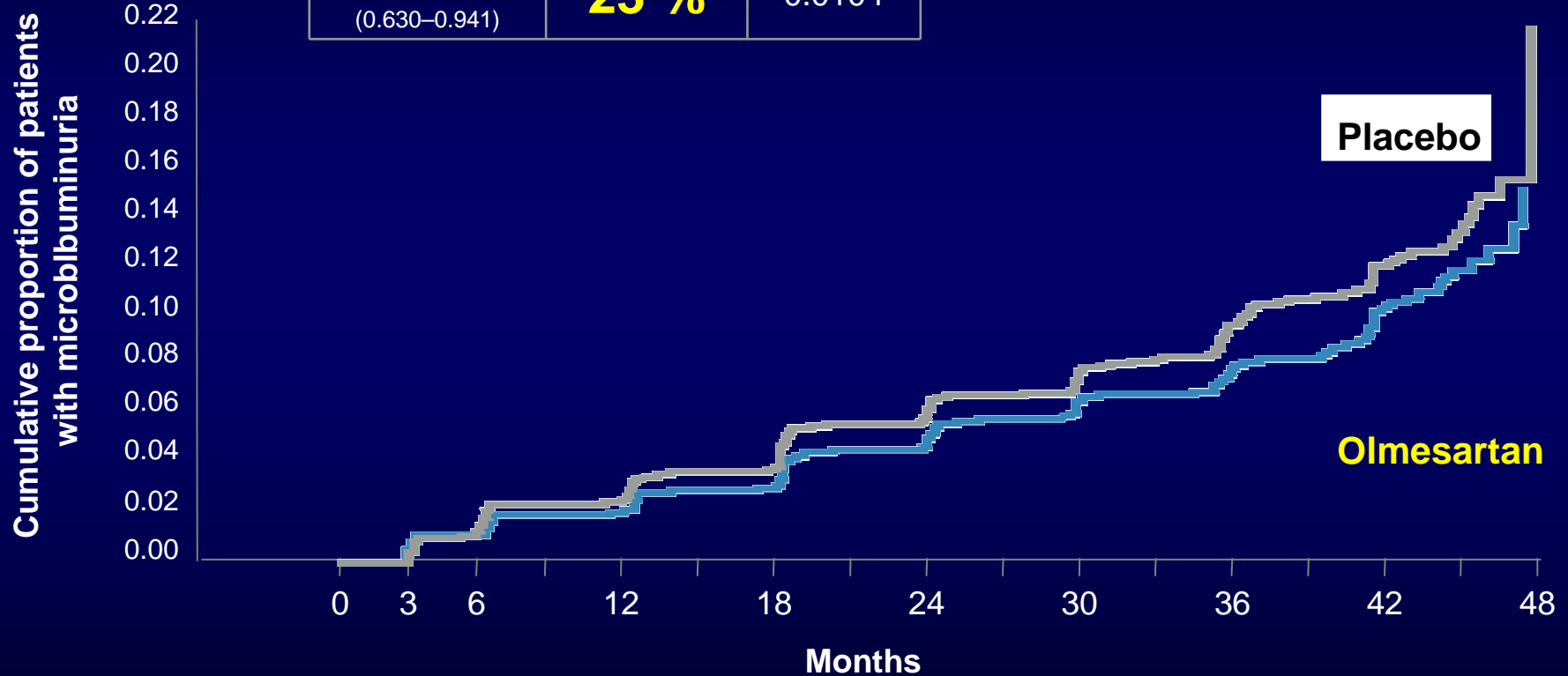


What has been achieved with RAS blockade? (Stage 1: patients with CVRF)

- **Prevention of the appearance of silent TOD**
 - Diabetic nephropathy
 - BENEDICT, ROADMAP

ROADMAP: Primary endpoint. Time to first occurrence of MAU

Hazard Ratio (95 %-CI)	Risk reduction	p value
0.770 (0.630–0.941)	23 %	0.0104



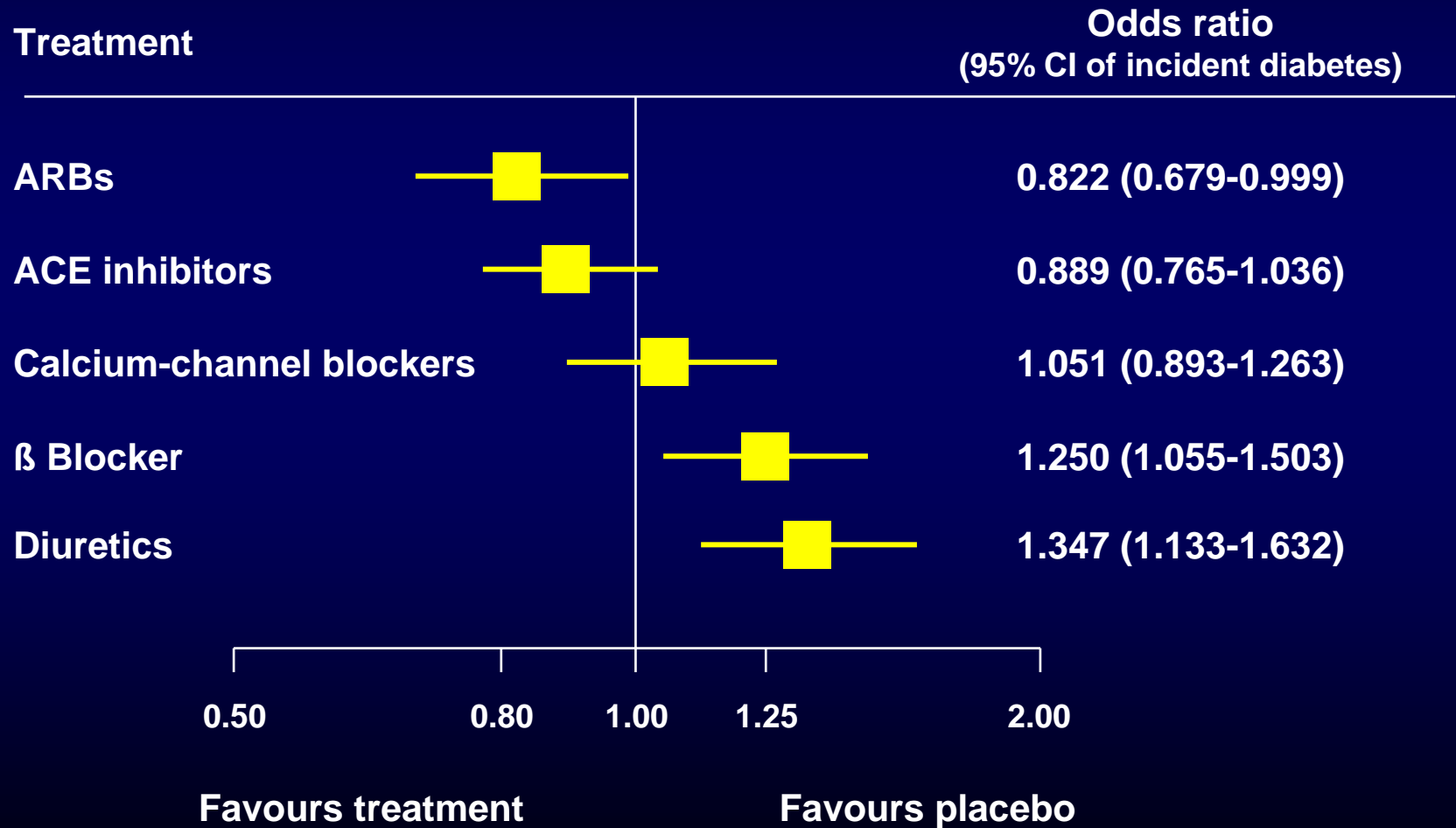
Patients at risk

OM 40 mg	2160	2097	2025	1923	1833	1727	1629	1325	754	67
Placebo	2139	2076	2004	1887	1787	1685	1592	1308	699	49

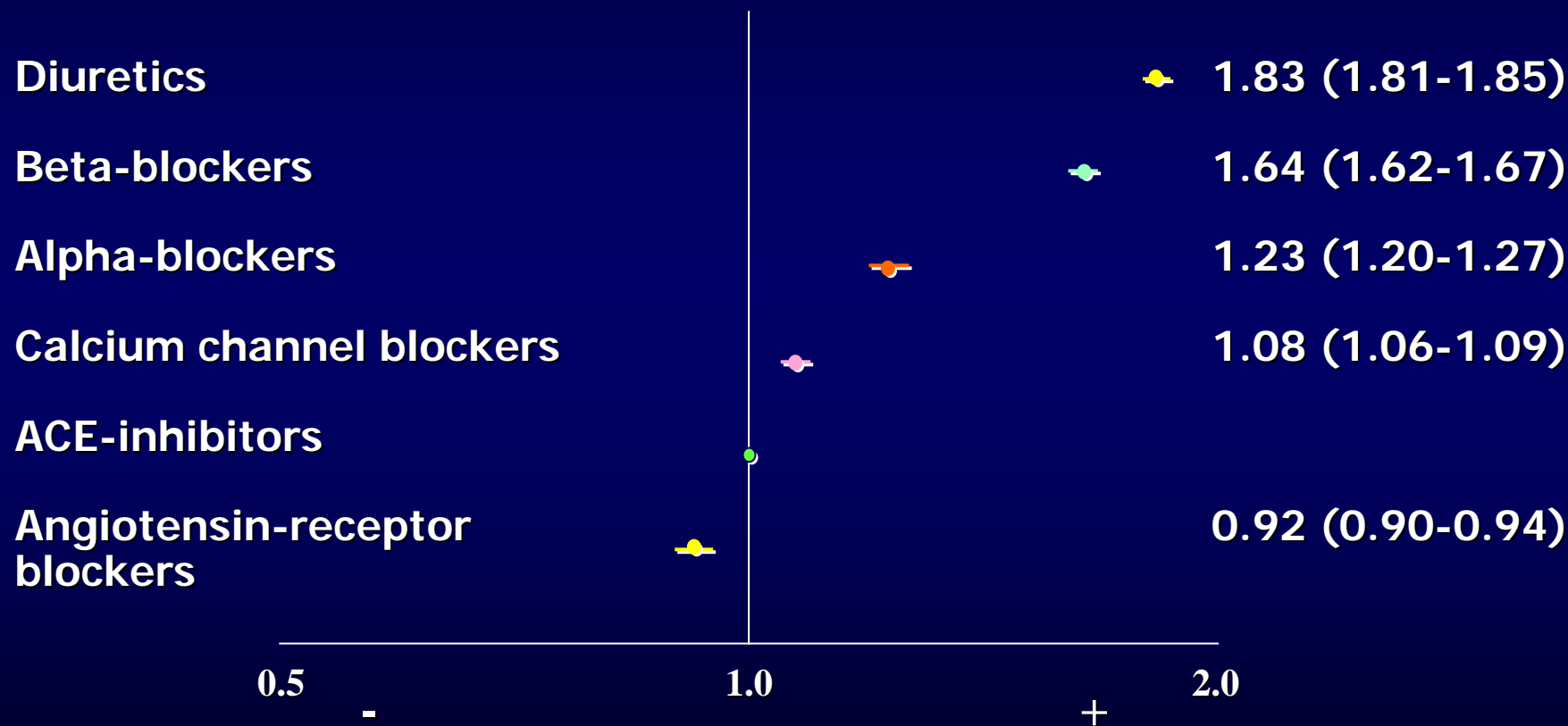
Beneficios adicionales

- Prevención de la diabetes
- Mejora de la adherencia

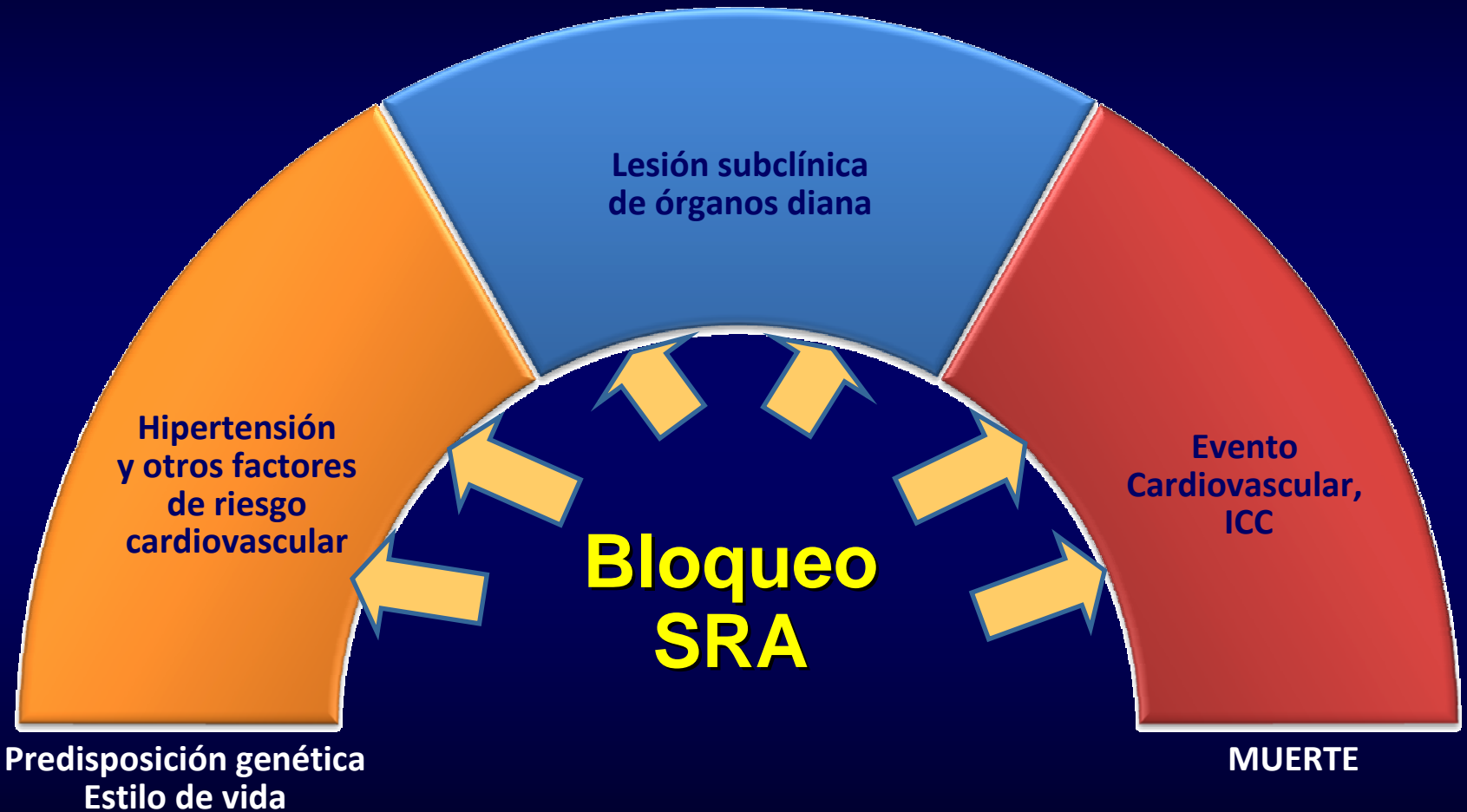
Antihypertensive drug treatment and the development of diabetes (meta-analysis)



Discontinuation after one year of the initial prescription by antihypertensive drug class



Evidencias científicas en todas las fases del *continuum* cardiorenal



Consequences

- A higher proportion of patients is being treated with a RAS blocker
- However, CV disease is still highly prevalent
- Most CV event will occur in patients already on RAS blocker
- Need for strategies to reduce residual risk

Ways for reducing residual risk (0)

- There's nothing else to do (from a pharmaceutical point of view)
 - We have achieved the maximum that was possible to achieve.
 - Now it's time for other strategies (population-based, educational, etc)

Ways for reducing residual risk (I)

- Strict control of risk factors
 - Lower targets?
 - Evidence for BP (ONTARGET and ACCORD) and glycemic control (ACCORD) not in favour
 - Treatment for almost the entire adult population?
 - Polypill in drinking water?

Ways for reducing residual risk (II)

- Integrated approach of patients with CVRF
 - Evidence of morbidity (2003) and mortality (2008) reduction in diabetics
 - STENO-2
 - Evidence of morbidity/mortality reduction in high-risk hypertensives with atorvastatin
 - ASCOT

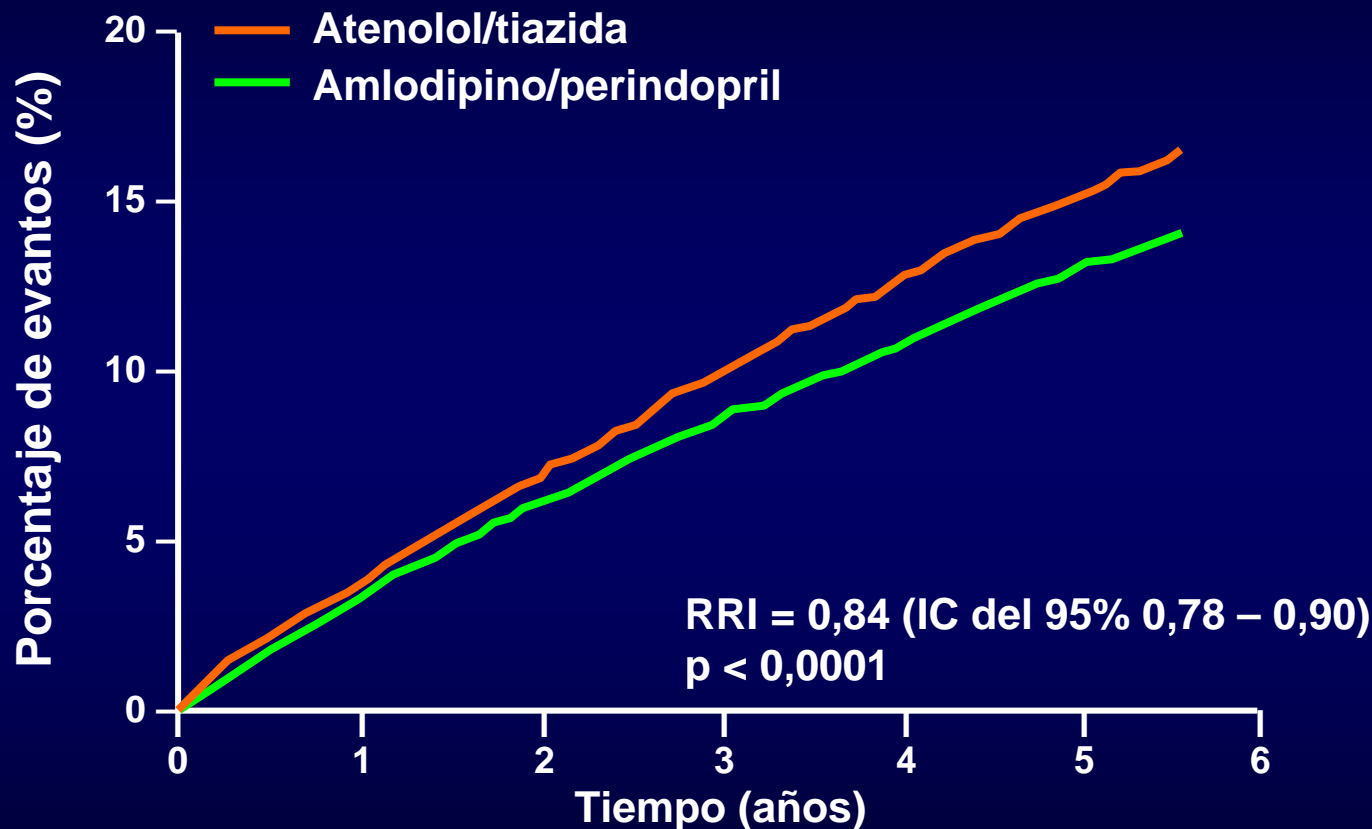
Ways for reducing residual risk (III)

- A more complete RAS blockade
 - Combination of ACEi and ARB
 - Reduction of MM in HF (CHARM)
 - No effect in post-MI or high CV risk (VALIANT, ONTARGET)
 - Adding a DRI?
 - Studies ongoing (HF, diabetics with renal disease)

Ways for reducing residual risk (IV)

- Combination of mechanisms
 - Some combination treatments seem to work better than others
 - RAS blockade + CCB (ASCOT, ACCOMPLISH)
 - Multifunctional drugs?
 - ARB + endothelin antagonism
 - ARB + vasopeptidase inhibition
 - AT1 blockade + AT2 agonism
 - Others

Estudio ASCOT: menor incidencia de episodios y procedimientos cardiovasculares totales con amlodipino-perindopril que con atenolol-tiazida



Número en riesgo

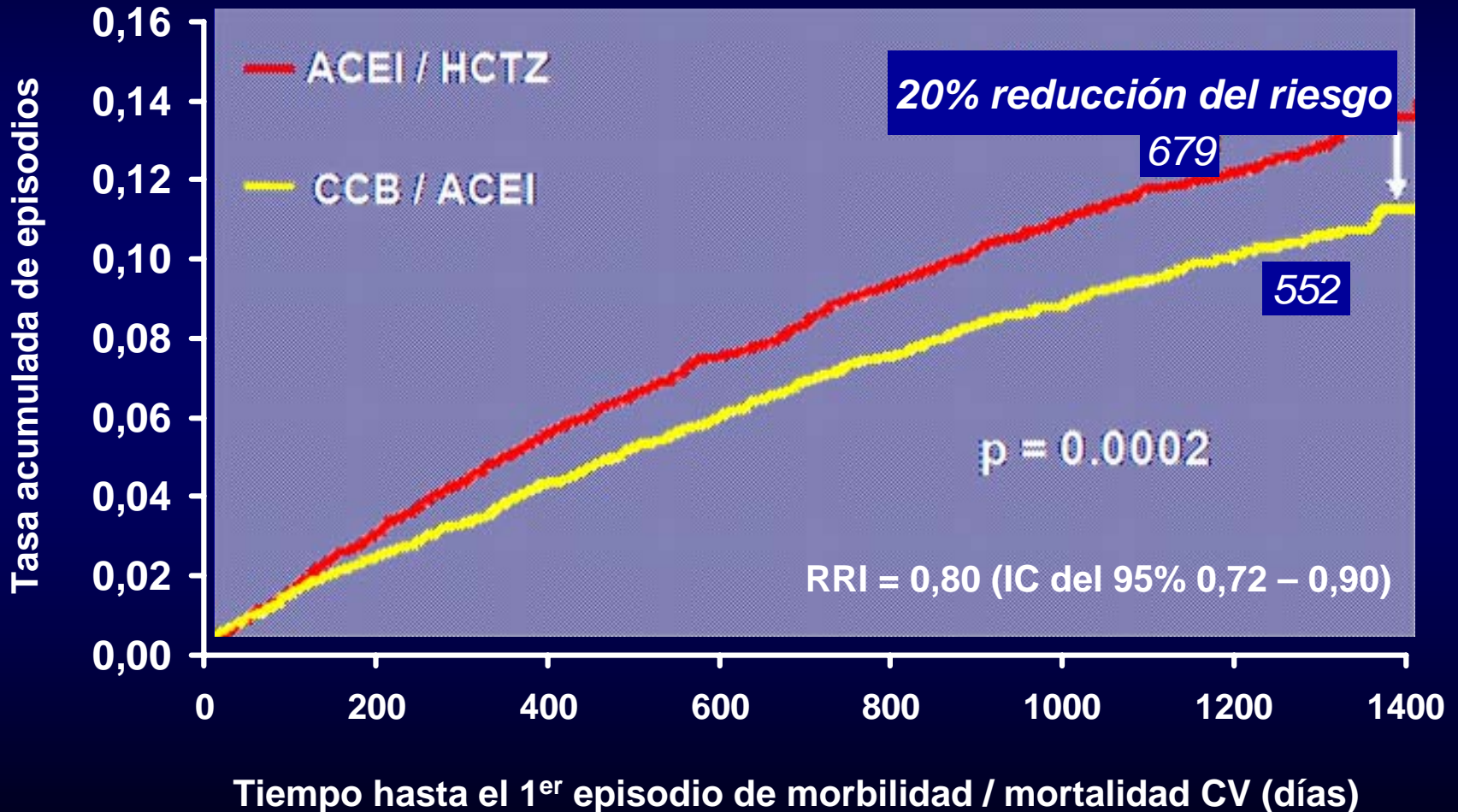
Pauta basada en amlodipino (1.362 episodios)	9639	9277	8957	8646	8353	7207
---	------	------	------	------	------	------

Pauta basada en atenolol (1.602 episodios)	9618	9201	8848	8465	8121	6977
---	------	------	------	------	------	------

RRI = Tasa de riesgos

Estudio ACCOMPLISH:

Curvas de Kaplan Meier para el criterio de valoración principal



Conclusiones

- El bloqueo del SRAA reduce la progresión de la enfermedad cardiorenal a lo largo de todos los estadios del continuo.
- Los dos grupos farmacológicos más utilizados (IECA y ARA-2) parecen tener una capacidad protectora similar y sólo difieren en tolerabilidad.
- A pesar de dicho tratamiento, la enfermedad cardiovascular y renal sigue siendo muy prevalente, por lo que es necesario diseñar estrategias que permitan una mayor protección frente a la progresión de la misma.
- Las estrategias para reducir el riesgo residual pasan por cambios educativos y sociales, mejor control de los factores de riesgo, y tratamiento integral de los mismos.
- Además de ello:
 - En el paciente hipertenso la combinación de BSRA y calcioantagonistas) es más eficaz en la reducción de la MM.
 - El bloqueo más completo del SRA reduce la MM en ICC y la progresión de la proteinuria, pero sus efectos en otros grupos de pacientes son contradictorios. El comportamiento de dicho bloqueo con la inclusión de un IDR es algo todavía pendiente de respuesta.