

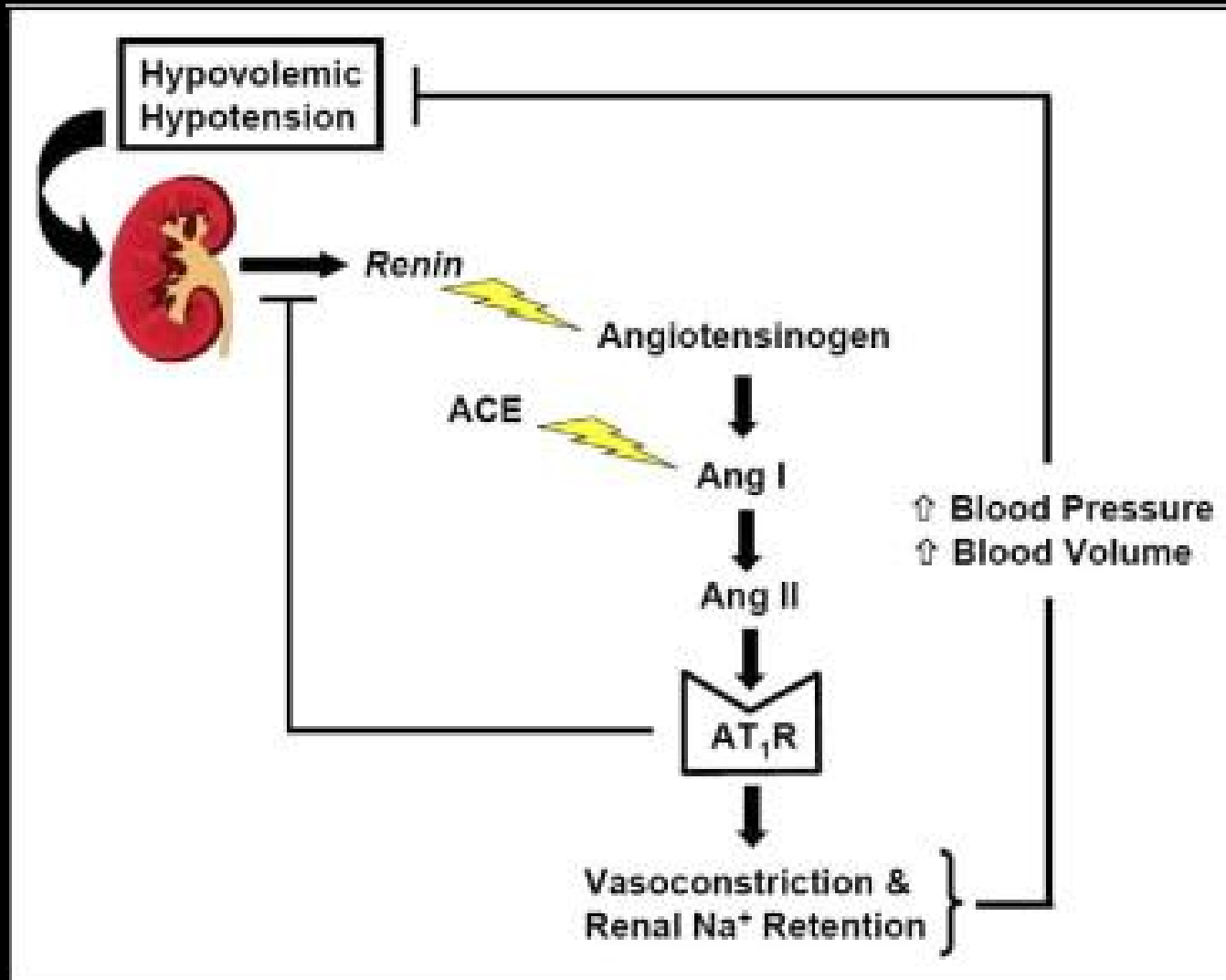
ORIGINAL ARTICLE

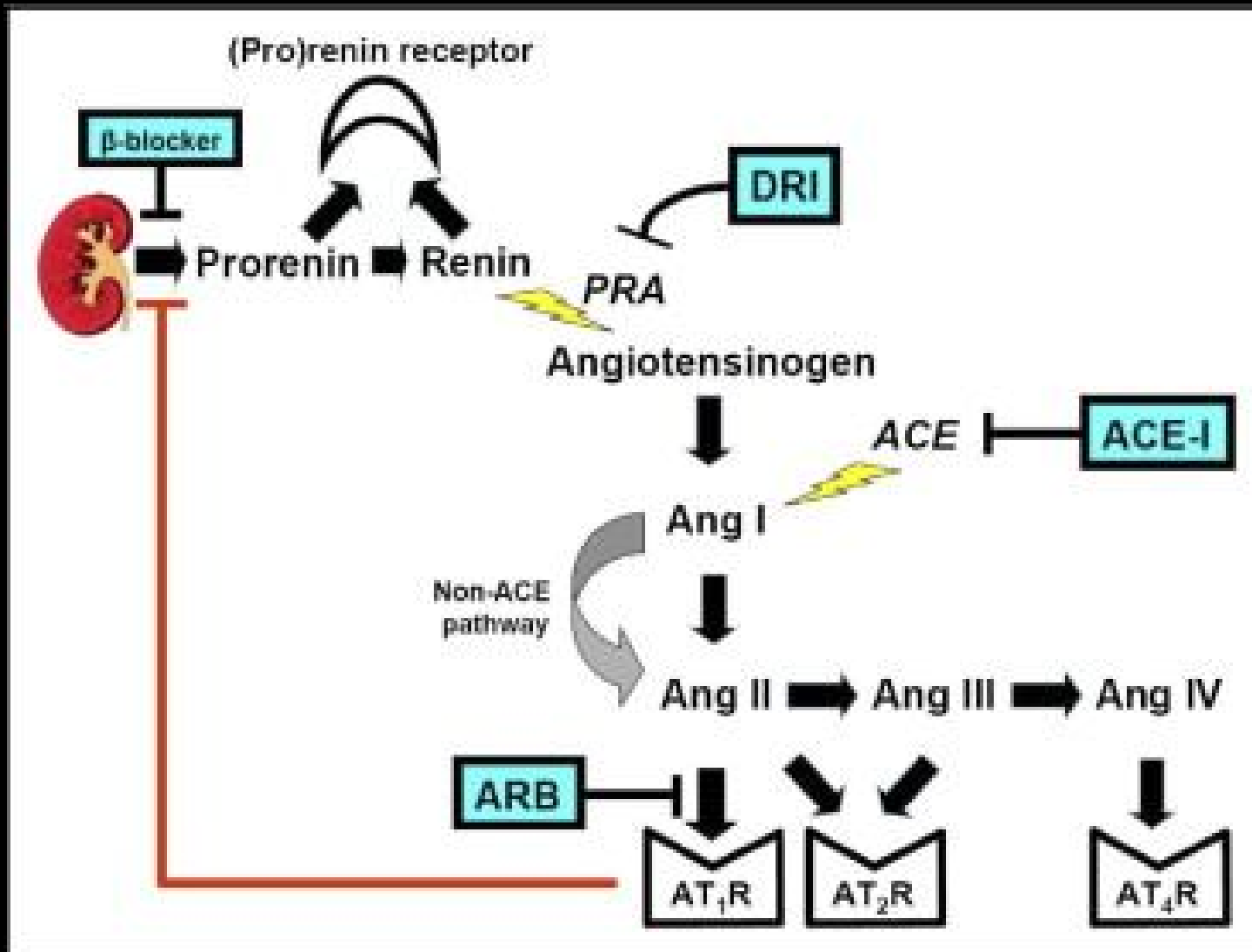
# Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes

Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., Barry M. Brenner, M.D., Ph.D.,  
John J.V. McMurray, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Steven M. Haffner, M.D.,  
Scott D. Solomon, M.D., Nish Chaturvedi, M.D., Frederik Persson, M.D.,  
Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Maria Nicolaidis, M.D., Alexia Richard, M.Sc.,  
Zhihua Xiang, Ph.D., Patrick Brunel, M.D., and Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D.,  
for the ALTITUDE Investigators\*

**R1 CM Angela Dasenbrock  
Dr. Maurício Carvalho**

**Novembro/2012**





# High Impact Clinical Studies





# INTRODUÇÃO

- Uso consagrado do bloqueio do SRAA para diabéticos com alto risco;
- Teoricamente bloqueio duplo no SRAA seria benéfico;
- ONTARGET e VALIANT demonstraram que não há benefício da associação de IECA e BRA;

# INTRODUÇÃO

- ***ALTITUDE*** – Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints
- O estudo foi designado para determinar efetividade e segurança da inibição da renina pelo alisquireno, comparado com placebo, para desfechos cardiovasculares e renais em paciente com DM tipo 2 (alto risco) e que já estavam utilizando IECA/BRA

# MÉTODOS

- Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com **8561** pacientes »  
853 centros em 36 países
- Homens e mulheres  $\geq 35$  anos com DM tipo 2 e evidência de microalbuminúria, macroalbuminúria ou doença cardiovascular



**Table 1. Baseline Characteristics**

	<b>Aliskiren (N = 4274)</b>	<b>Placebo (N = 4287)</b>
<b>Characteristic</b>		
Age — yr	64.6±9.6	64.4±9.9
Female sex — no. (%)	1393 (32.6)	1342 (31.3)
Current smoker — no. (%)	557 (13.0)	571 (13.3)
Body-mass index†	29.9±5.8	29.9±5.9
<b>Blood pressure in the sitting position — mm Hg</b>		
Systolic	137.3±16.2	137.3±16.7
Diastolic	74.1±9.8	74.3±9.9
<b>Glycated hemoglobin — %</b>		<b>7.8±1.6</b>
<b>Estimated GFR‡</b>		<b>7.8±1.6</b>
Mean — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	57.0±21.9	57.0±23.0
<30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	92 (2.2)	118 (2.8)
≥30 to <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1244 (29.1)	1294 (30.2)
≥45 to <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1534 (35.9)	1494 (34.8)
≥60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1402 (32.8)	1381 (32.2)
Missing data	2 (<0.1)	0
<b>Urinary albumin-to-creatinine ratio</b>		
Geometric mean — mg/g	206	208
Interquartile range — mg/g	57–866	58–912
<b>Category — no. (%)</b>		
<20 mg/g	614 (14.4)	620 (14.5)
≥20 to <200 mg/g	1105 (25.9)	1089 (25.4)
≥200 mg/g	2486 (58.2)	2517 (58.7)
Missing data	69 (1.6)	61 (1.4)

Glycated hemoglobin — %

7.8±1.6

7.8±1.6

Mean — ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

57.0±21.9

57.0±23.0

# MÉTODOS

- De forma randomizada os pacientes foram alocados para receber alisquireno ou placebo, mais a terapia medicamentosa da qual já faziam uso;
- A dose inicial de alisquireno foi de 150mg/d; posteriormente aumentada para 300 mg/d após 4 semanas, se não houvesse contra-indicações.

# MÉTODOS

- Desfecho primário

Composição de morte por causa cardiovascular ou 1º episódio de:

PCR com ressuscitação, IAM não fatal, AVE não fatal, hospitalização por ICC descompensada, doença renal em estágio terminal, morte atribuída a disfunção renal, necessidade de terapia de substituição renal ou creatinina 2x valor basal e que ultrapassava o limite superior (0,9 mg/dl para mulheres e 1,2 mg/dl para homens)

- Desfecho secundário

- Cardiovascular
- Renal

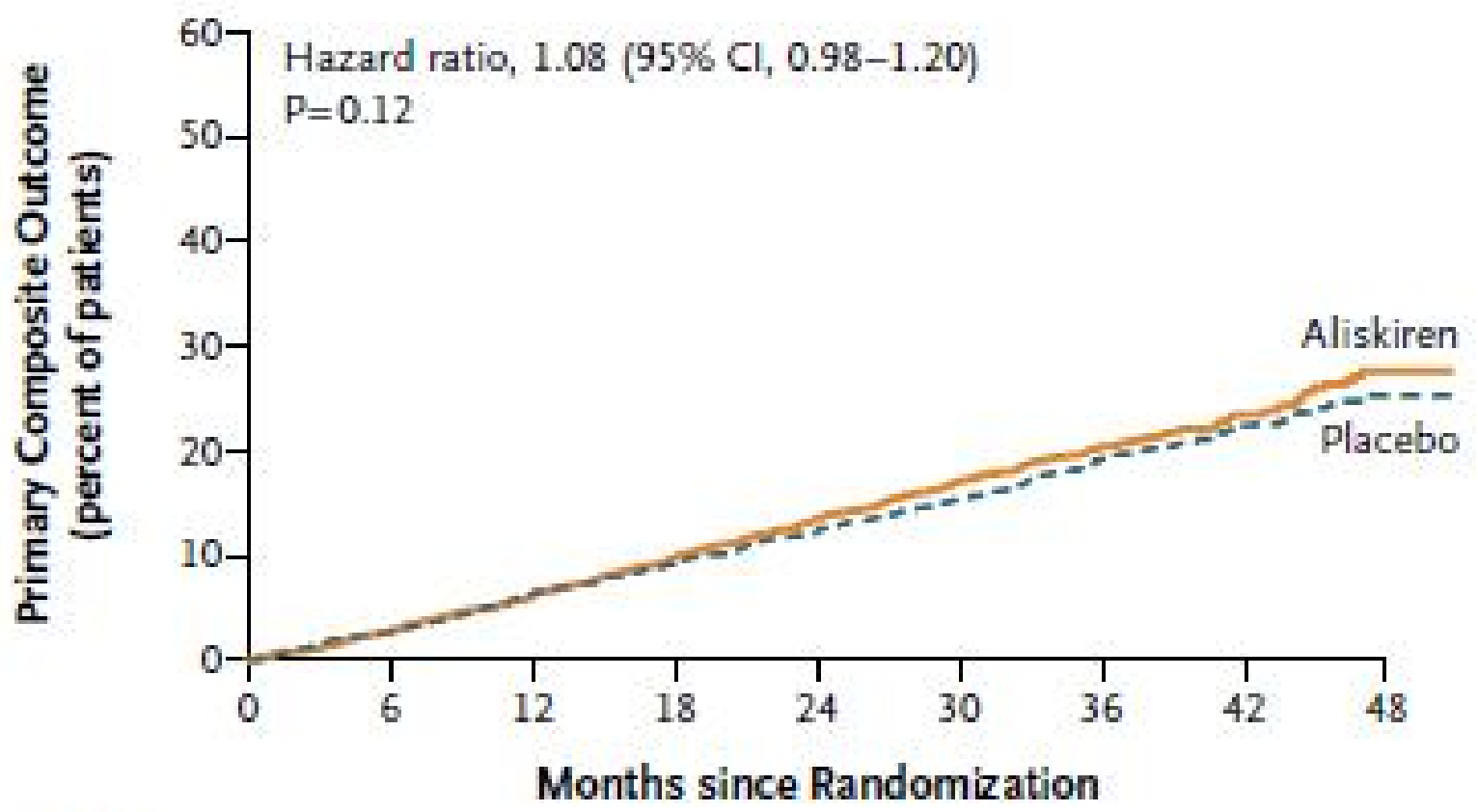
# MÉTODOS

- Durante a segunda análise de eficácia e a sétima análise de segurança do estudo, no dia 14/12/2011, houve recomendação para interrupção dos trabalhos, uma vez que o excesso de eventos adversos não poderia compensar a redução dos efeitos cardiovasculares e renais.

**Table 2.** Prespecified Primary and Secondary Composite Outcomes and Deaths.\*

Outcome	Aliskiren (N=4274)	Placebo (N=4287)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary composite outcome	783 (18.3)	732 (17.1)	1.08 (0.98–1.20)	0.12
Death from cardiovascular causes	246 (5.8)	215 (5.0)	1.16 (0.96–1.39)	0.12
Cardiac arrest with resuscitation	19 (0.4)	8 (0.2)	2.40 (1.05–5.48)	0.04
Myocardial infarction (fatal or nonfatal)	147 (3.4)	142 (3.3)	1.04 (0.83–1.31)	0.72
Stroke (fatal or nonfatal)	147 (3.4)	122 (2.8)	1.22 (0.96–1.55)	0.11
Unplanned hospitalization for heart failure	205 (4.8)	219 (5.1)	0.95 (0.78–1.14)	0.56
ESRD, death attributable to kidney failure, or loss of kidney function‡	121 (2.8)	113 (2.6)	1.08 (0.84–1.40)	0.56
Death from stroke	216 (5.1)	217 (5.1)	0.97 (0.80–1.17)	0.75
Cardiovascular composite outcome	590 (13.8)	539 (12.6)	1.11 (0.99–1.25)	0.09
Cardiovascular composite outcome	590 (13.8)	539 (12.6)	1.11 (0.99–1.25)	0.09
Renal composite outcome	257 (6.0)	251 (5.9)	1.03 (0.87–1.23)	0.74
Death from any cause	376 (8.8)	358 (8.4)	1.06 (0.92–1.23)	0.42

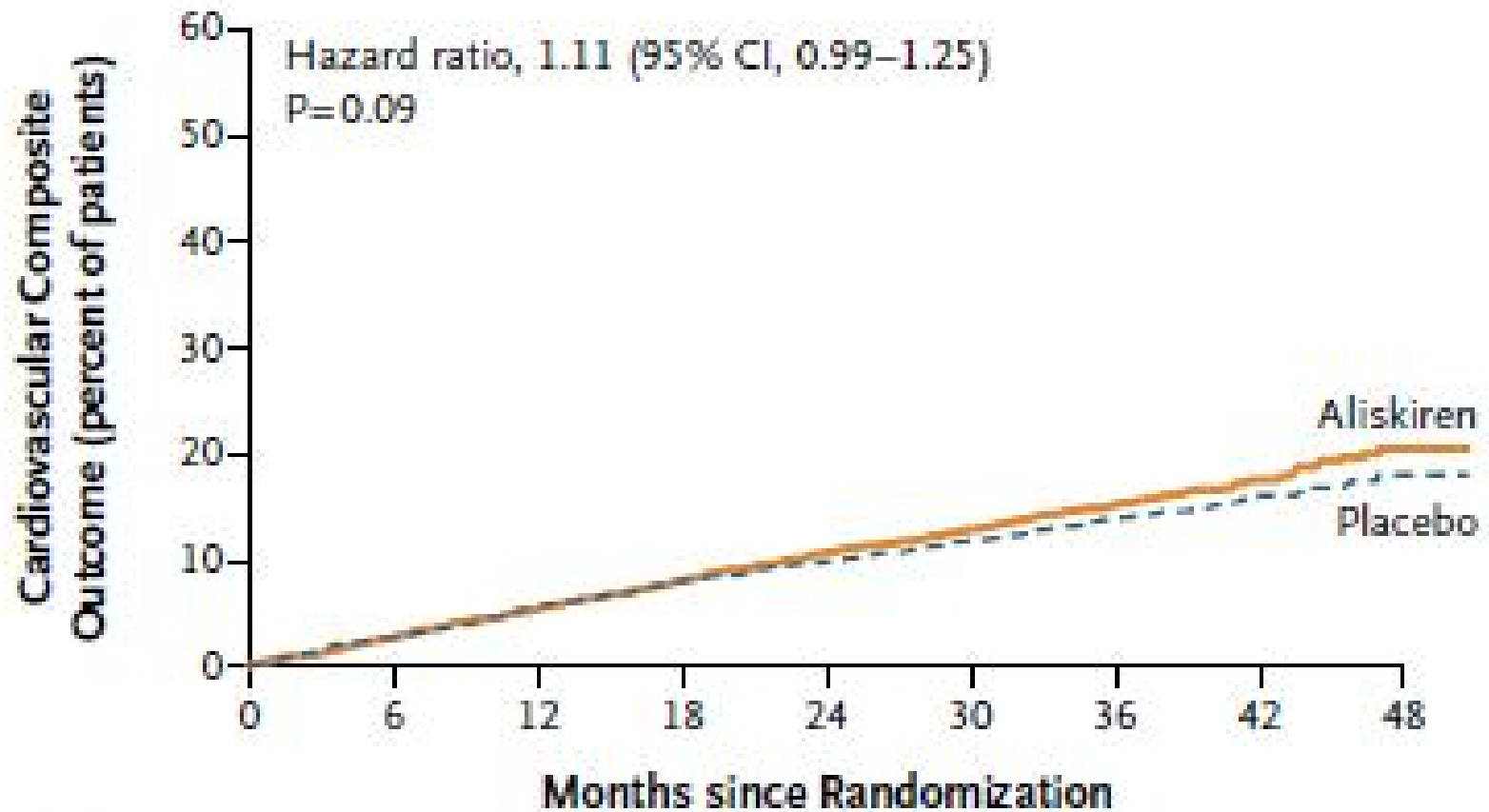
**A**



**No. at Risk**

Aliskiren	4274	4088	3914	3661	2926	2233	1302	642	82
Placebo	4287	4111	3908	3686	2995	2292	1349	646	82

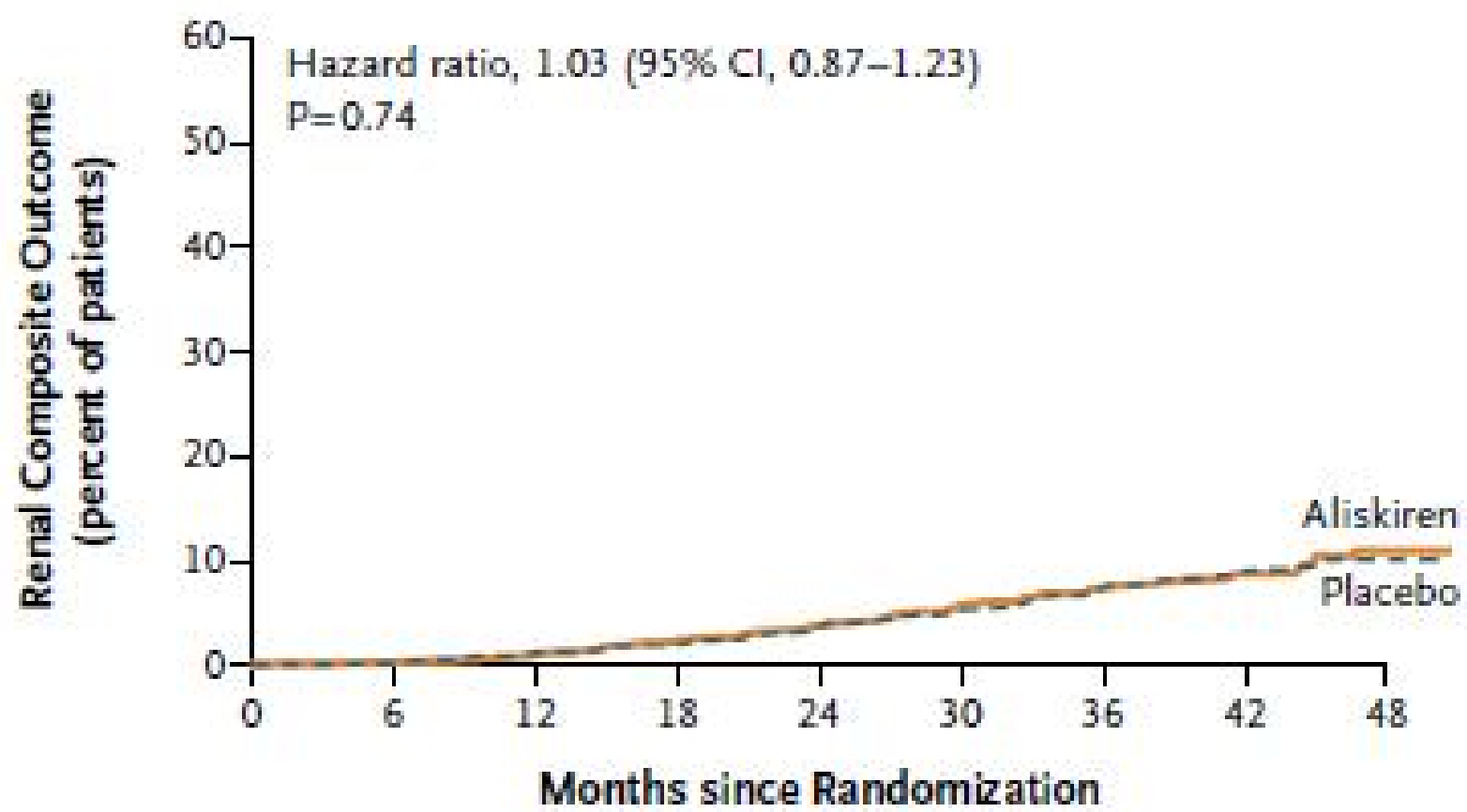
**B**



**No. at Risk**

Aliskiren	4274	4094	3939	3726	3019	2340	1382	679	85
Placebo	4287	4117	3944	3741	3079	2385	1427	680	86

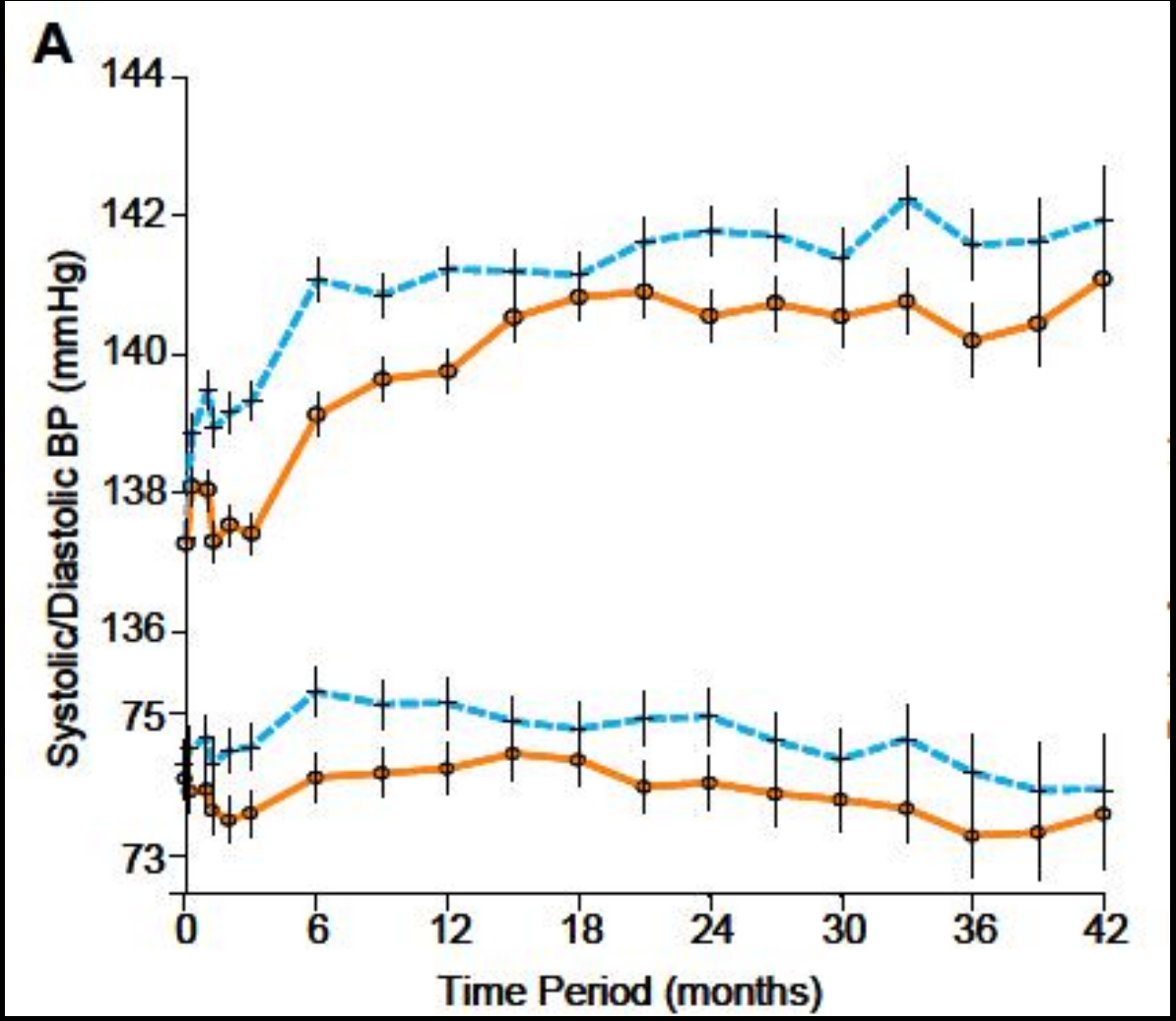
C

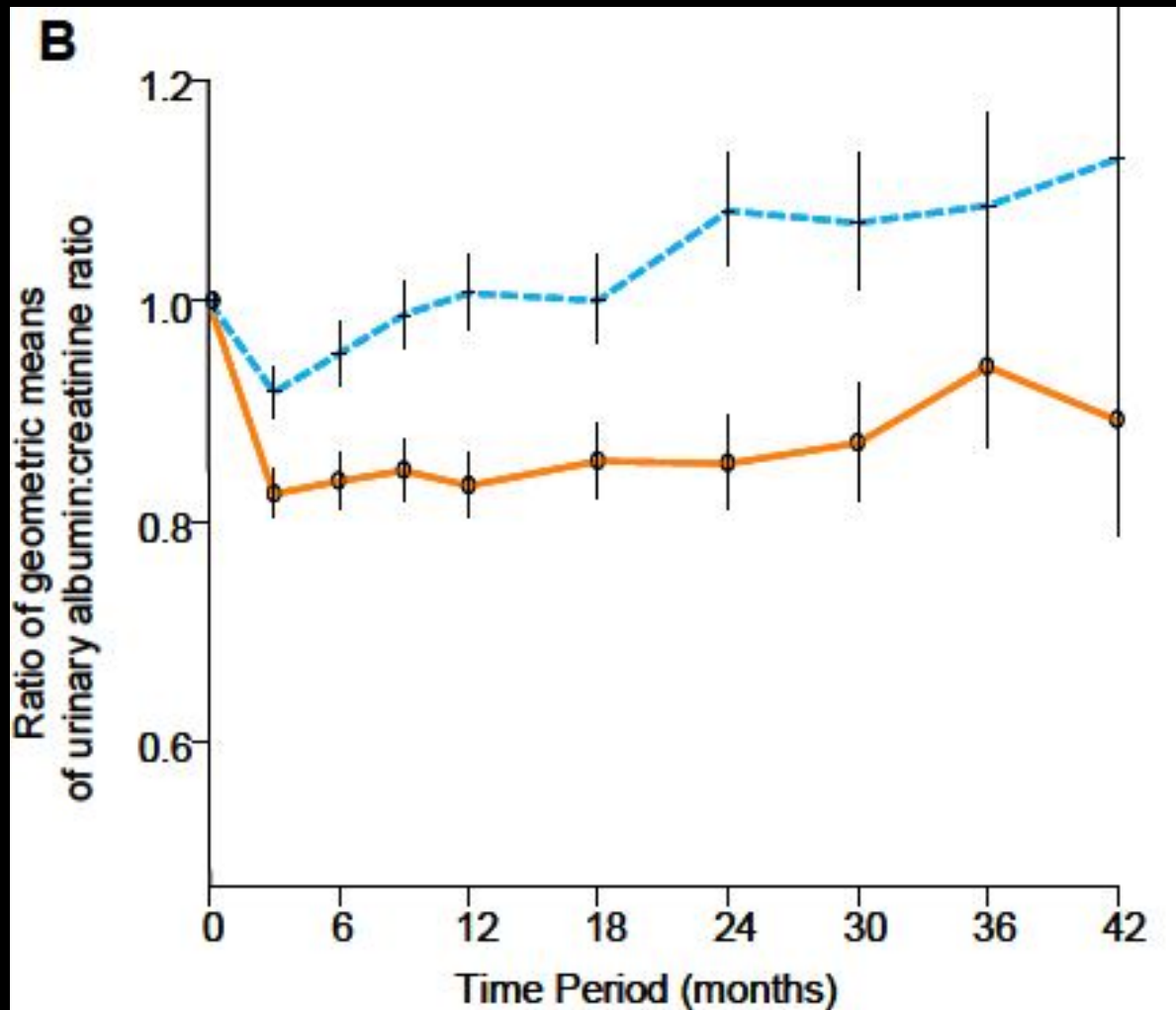


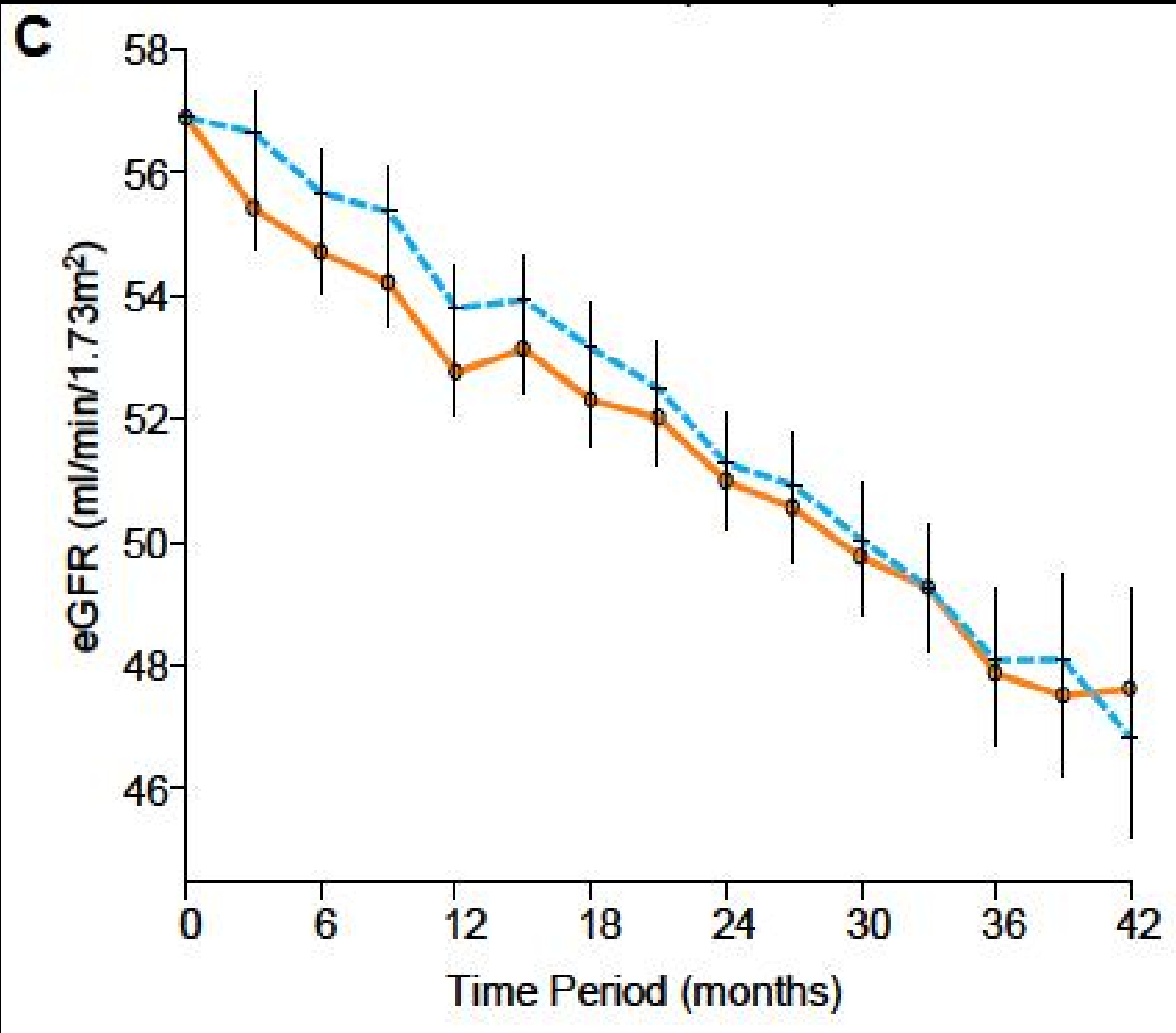
**No. at Risk**

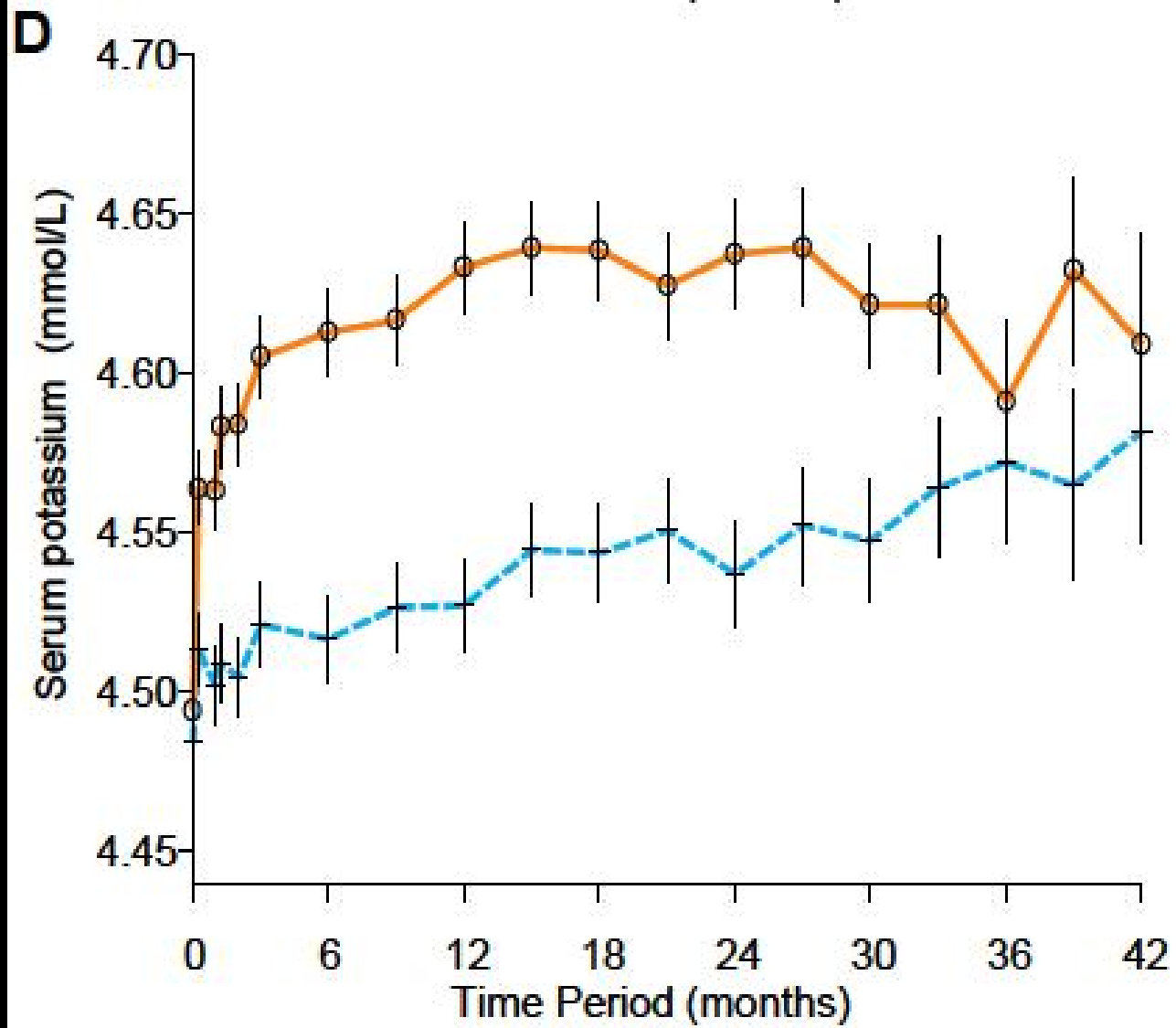
Aliskiren	4274	4168	4042	3846	3119	2409	1417	705	96
Placebo	4287	4185	4058	3874	3161	2428	1443	693	91











**Table 3. Most Commonly Reported Adverse Events and Study-Drug Discontinuation.\***

Event	Any Event Reported		P Value	Event Leading to Permanent Study-Drug Discontinuation		P Value
	Aliskiren (N=4272)	Placebo (N=4285)		Aliskiren (N=4272)	Placebo (N=4285)	
	<i>no. of patients (%)</i>			<i>no. of patients (%)</i>		
Hyperkalemia	1670 (39.1)	1244 (29.0)	<0.001	205 (4.8)	111 (2.6)	<0.001
Peripheral edema	686 (16.1)	706 (16.5)	0.60	11 (0.3)	7 (0.2)	0.34
Hypotension	519 (12.1)	357 (8.3)	<0.001	28 (0.7)	13 (0.3)	0.02
Diarrhea	417 (9.8)	312 (7.3)	<0.001	11 (0.3)	7 (0.2)	0.34
Hypertension	429 (10.0)	469 (10.9)	0.17	3 (0.1)	9 (0.2)	0.15
Renal impairment	418 (9.8)	371 (8.7)	0.07	65 (1.5)	54 (1.3)	0.30
Nasopharyngitis	305 (7.1)	282 (6.6)	0.33	4 (0.1)	5 (0.1)	0.76
Hypoglycemia	393 (9.2)	341 (8.0)	0.04	1 (<0.1)	3 (0.1)	NA
Back pain	363 (8.5)	353 (8.2)	0.67	1 (<0.1)	2 (<0.1)	NA
Dizziness	327 (7.7)	314 (7.3)	0.57	4 (0.1)	4 (0.1)	NA
Urinary tract infection	326 (7.6)	288 (6.7)	0.10	4 (0.1)	2 (<0.1)	NA
Anemia	316 (7.4)	307 (7.2)	0.68	0	0	—
Pain in extremity	302 (7.1)	317 (7.4)	0.56	1 (<0.1)	2 (<0.1)	NA
Arthralgia	302 (7.1)	313 (7.3)	0.67	0	1 (<0.1)	NA
Cough	265 (6.2)	283 (6.6)	0.45	1 (<0.1)	1 (<0.1)	NA
Bronchitis	242 (5.7)	239 (5.6)	0.86	0	0	—
Dyspnea	223 (5.2)	213 (5.0)	0.60	6 (0.1)	5 (0.1)	0.76
Upper respiratory tract infection	223 (5.2)	229 (5.3)	0.80	1 (<0.1)	0	NA
Cataract	229 (5.4)	223 (5.2)	0.75	0	0	—
Constipation	203 (4.8)	241 (5.6)	0.07	0	1 (<0.1)	NA
Headache	200 (4.7)	220 (5.1)	0.33	2 (<0.1)	4 (0.1)	NA

# DISCUSSÃO

- Alisquireno = inibe passo mais próximo do SRAA →→ teoricamente previne a elevação da atividade da renina
- O presente estudo demonstrou não existir redução nos desfechos cardiovasculares e renais no uso de alisquireno em pacientes com DM tipo 2, que já estavam em uso de IECA

# DISCUSSÃO

- Durante o estudo houve aumento da PA em ambos os grupos, porém menor no grupo do alisquireno; mesmo assim não houve redução significativa nos desfechos estudados, mostrando que a hipercalemia, a disfunção renal e a hipotensão possuem papel importante no resultado final.