




# Καρδιακή ανεπάρκεια και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια- Heart failure and Chronic Kidney Disease

Ιωάννης Γ. Γριβέας, MD,PhD  
Νεφρολόγος





was severe and widespread edema. The clinical picture appears in fact to be almost as characteristic as the histological one: the patients are relatively old; hypertension is present, usually of the benign type, and the kidneys frequently show signs of decompensation; there is a history of diabetes usually of long standing; the presenting symptoms may be those of edema of the nephrotic type, renal decompensation or heart failure; the urine contains large amounts of albumin and there is usually impairment of concentrating power with or without nitrogen retention.

INTERCAPILLARY LESIONS IN THE GLOMERULI OF  
THE KIDNEY \*

PAUL KIMMELSTIEL, M.D., AND CLIFFORD WILSON, M.B. †

(From the Mallory Institute of Pathology, Boston City Hospital, Boston, Mass.)



was severe and widespread edema. The clinical picture appears in fact to be almost as characteristic as the histological one: the patients are relatively old; hypertension is present, usually of the benign type, and the kidneys frequently show signs of decompensation; there is a history of diabetes usually of long standing; the presenting symptoms may be those of edema of the nephrotic type, renal decompensation or heart failure; the urine contains large amounts of albumin and there is usually impairment of concentrating power with or without nitrogen retention.

\* Received for publication August 10, 1935.

## Decreased GFR indicates CKD

**CKD is defined as a GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for >3 months**

- In the absence of a decreased GFR, the presence of one or more markers of kidney damage indicates CKD

Markers of kidney damage or dysfunction (>3 months)
Albuminuria (loss of albumin in urine; AER ≥30 mg/24 hours; ACR ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol])
Urine sediment abnormalities (eg red blood cell casts)
Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders
Abnormalities detected by histology
Structural abnormalities detected by imaging
History of kidney transplantation

### Χρόνια νεφρική νόσος: από την πρωτοβάθμια στη δευτεροβάθμια φροντίδα

#### Ι. Γεβέζης

#### Περίληψη

**Σκοπός:** Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) επηρεάζει περίπου το 10% του ενήλικου πληθυσμού. Σκοπός της μελέτης μας είναι να περιγράψουμε ο ποσοστό των ασθενών με XNN.

**Στόχοι/Μέθοδοι:** Γραμμοί για μία μελέτη παρατήρησης ασθενών με XNN στάθμης 2,5 και 4. Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το ιστορικό, την ηλικία ή (όχι λειτουργική), την παρουσία πρωτογενούς ή δευτερογενούς αιτίας, το ιστορικό καρδιαγγειακών συμβεβημάτων και την παρουσία υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη.

**Αποτελέσματα:** Κοινό τη διάρκεια μιας περιόδου 45 μηνών 63 ασθενείς παρατηρήθηκαν με μέσο ημοσφαιρίνη (Hb) 11,73 g/dl (μέση: 13,66), eGFR ήταν άνω των 60 ετών. Το πιο συχνό αίτιο νεφρικής νόσου ήταν υπέρταση (σχεδόν 50%). Οι διαβητικοί ήταν το 10%. Προεπιλεγμένα ήταν περίπου στο 42,80%. 36,91% λάμβαναν αντισηπτική αγωγή, 40,81% είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Αναμιά είχε το 62,38% των ασθενών, μέσο ήμισυ το 32,60% προσέλαβε ηπατική. Ολική νεφρική κλάρωση το 38,77%.

**Συμπεράσματα:** Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπέρταση, διαβήτης ή σακχαρώδη διαβήτη είναι άνω των 60 ετών είναι συχνή αιτία της νεφρικής λειτουργίας, διαβητικοί ή η παρουσία μελέτη είναι η αρχή μιας μεγαλύτερης προοπτικής μελέτης εκτιμάται ότι θα μας δώσει την ευκαιρία να διασφαλιστούν τα σημεία και ενδιαφέροντος στη XNN με στόχο την καλύτερη διαχείριση της.

**Λέξεις κλειδιά:** υπέρταση, καρδιαγγειακά συμβεβηματα, λευκοκυτταρία, χρόνια νεφρική νόσος.

#### Εισαγωγή

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αφορά το 10-16% του πληθυσμού παγκοσμίως, έχει κακή πρόγνωση, ιδιαιτέρως σε ασθενείς που οι σημεία της διάγνωσης έχουν σοβαρά βαθιά υποκατάσταση νεφρική λειτουργία και σημαντική λευκοκυτταρία. Η διάγνωση των ασθενών με XNN επιβεβαιώνεται συχνά γρήγορα στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας χρόνιας επίμονο αδύνατο εμφάνιση υπερδευτερευσιών νόσος, ο οποίος σχετίζεται με τη σοβαρότητα της XNN<sup>1,2</sup>. Οι παλαιότεροι παρηγορητές έχουν επιβεβαιωθεί από με-

Ανεπιβεβαιωμένη παρουσίαση στο 11<sup>o</sup> BANTAO CONGRESS, Τσίμιανα 26-29 September 2013.

Νεφρολογικό Τμήμα 401  
Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο  
Αθηνών  
Ιατρικό Νεφρολογικό Ιατρείο  
Athens-nefrology

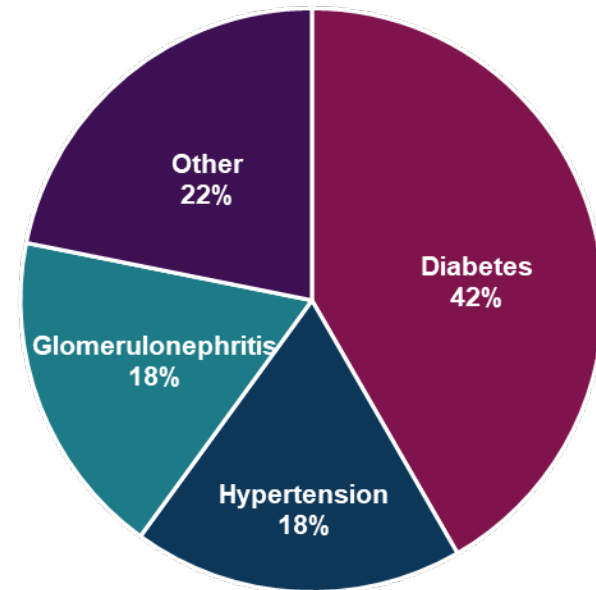
*Prognosis Consortium*, που κατέδειξαν ότι ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειρωματικής διήθησης χαμηλού (eGFR) και η πρωτεϊνουρία αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες εξέλιξης της XNN και κατάληξης σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΝ) υπό θεραπεία υποκατάστασης, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>7</sup>.

Ανεξάρτητα από τη συσχέτιση της XNN με κακή κλινική έκβαση, πρόκειται για νόσο με εξαιρετικά χαμηλής ισχύως επιστημονικής τεκμηρίωσης κατευθυντήριες οδηγίες σε σχέση με άλλα νοσήματα, περιλαμβανομένων και των γνώσεων σχετικά με τους παράγοντες που καθορίζουν την κακή πρόγνωση<sup>10</sup>. Λείπουν οι μεγάλες, υψηλής ποιότητας τυχαioποιημένες μελέτες, που να οδηγούν σε ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με την παρέμβαση στην εξέλιξη της XNN, καθώς όπου διατυπώνονται κάποιες σχετικές οδηγίες, αυτές προκύπτουν από *post hoc* αναλύσεις σε μικρές ομάδες ασθενών<sup>11</sup>. Παράλληλα, βασικό

# The Global Prevalence of CKD is Substantial With Serious Implications for Healthcare Costs and Outcomes

- CKD impacts 1 in 9 (~850 million) people globally<sup>1</sup>
  - ~2.6 million receiving RRT<sup>2</sup>
  - ~1.2 million deaths annually<sup>3</sup>
- The number receiving RRT is estimated to increase to more than 5 million by 2030<sup>2</sup>
  - Driven by population aging and an increasing prevalence of diabetes and hypertension<sup>2</sup>
- Many developed nations spend over 2-3% of their annual healthcare budget on ESKD treatment alone<sup>4</sup>
  - Burden associated with treatment of non-ESKD patients is over twice the cost of ESKD treatment

Age-Standardized Global Prevalence Rate of CKD by Cause in 2016<sup>5</sup>



CKD = chronic kidney disease; ESKD = end-stage kidney disease; RRT = renal replacement therapy.

1. Jager KJ et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1803-1805; 2. Liyanage T et al. *Lancet*. 2015;385:1975-1982; 3. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. *Lancet*. 2020;395:709-733; 4. Couser WG et al. *Kidney Int*. 2011;80:1258-1270; 5. Xie Y et al. *Kidney Int*. 2018;94:567-581.

## Παράγοντες που επηρεάζουν την έναρξη και την εξέλιξη της ΧΝΝ

- Η ΧΝΝ είναι μία πολυπαραγοντική διαδικασία.
- Οι παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ σχετίζονται με την  
Ευαισθησία (προδιάθεση για ΧΝΝ)  
Έναρξη (πρόκληση απευθείας νεφρικής βλάβης)  
Εξέλιξη (επιδείνωση ήδη εγκατεστημένης νεφρικής βλάβης)
- Οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη.
- Από τη στιγμή που εγκατασταθεί νεφρική βλάβη η εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου επηρεάζεται από μία σειρά τροποποιήσιμους και μη παράγοντες.

## Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την έναρξη και την πρόοδο της ΧΝΝ

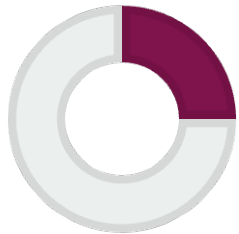
### Παράγοντες Έναρξης

- Υπέρταση
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Καρδιαγγειακή Νόσος
- Σπειραματονεφρίτιδες/Αυτοάνοσα νοσήματα
- Δυσλιπιδαιμία
- Παχυσαρκία/Μεταβολικό Σύνδρομο
- Υπερουριχαιμία
- Κάπνισμα
- Χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση
- Νεφροτοξίνες (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναλγητικά, βότανα,

### Παράγοντες Προόδου

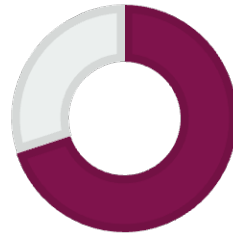
- Μεγαλύτερη Ηλικία
- Φύλο (άνδρες)
- Φυλή/εθνότητα
- Γενετική Προδιάθεση
- Φτωχός έλεγχος αρτηριακής πίεσης
- Φτωχός έλεγχος γλυκαιμίας
- Πρωτεϊνουρία
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Δυσλιπιδαιμία
- Κάπνισμα
- Παχυσαρκία/Μεταβολικό σύνδρομο
- Υπερουριχαιμία
- Χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση
- Κατανάλωση αλκοόλ
- Οξεία Νεφρική Βλάβη
- Νεφροτοξίνες

# Diabetes and hypertension are the most common causes of CKD



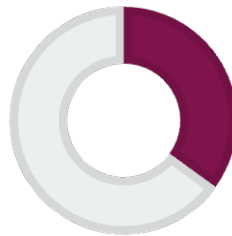
- **Diabetes**

- 1.6 to 2.9x increased risk of CKD
- ~25% of CKD patients have diabetes



- **Hypertension**

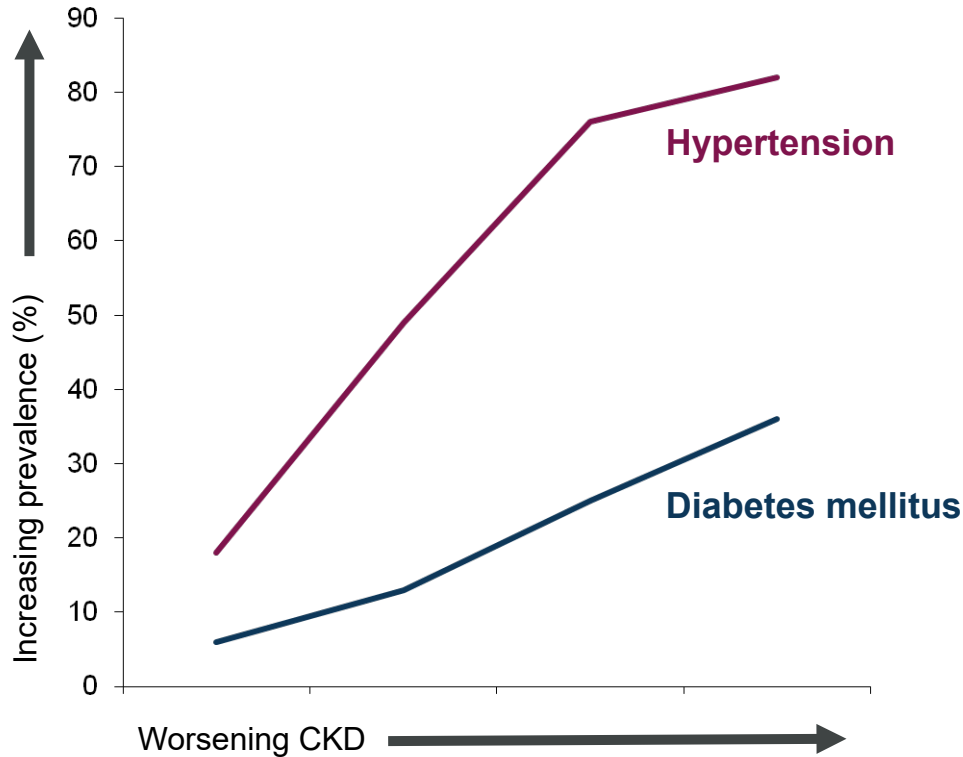
- 1.7x increased risk of CKD
- ~70% of CKD patients have hypertension



- **Obesity**

- 1.2 to 1.7x increased risk of CKD
- 35% of CKD patients are obese

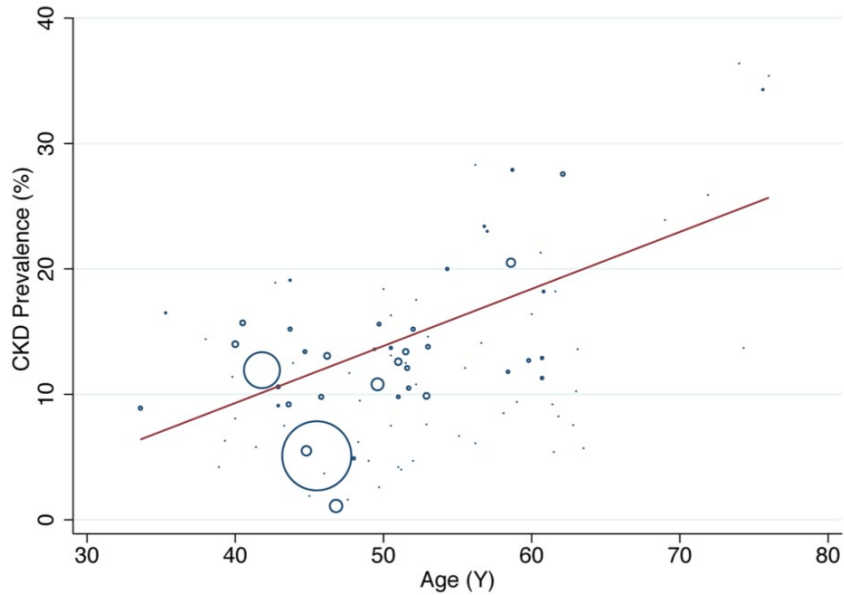
# Diabetes and hypertension worsen CKD progression



The prevalence of hypertension and diabetes are higher in patients with more severe CKD

More information on the relationship between cardiovascular disease and CKD can be found in Sections 3 and 4

# Prevalence of CKD increases with age



Age (years)	Prevalence of CKD (%)
30–39	14
40–49	12
50–59	16
60–69	28
70–79	34

**CKD affects 1 in 3 people aged >70 years**

Prevalence data are for all CKD stages (1 to 5)  
CKD, chronic kidney disease  
Hill NR *et al. PLoS One* 2016;11:e0158765.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες που να περιλαμβάνουν υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΧΝΝ ως αποτέλεσμα του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με ή χωρίς λευκωματουρία<sup>23</sup>. Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στο στάδιο της ΧΝΝ. Υπάρχει όμως μία βασική διαφορά: ενώ το στάδιο της ΧΝΝ από μόνο του ορίζει ένα βαθμό κινδύνου, μεγαλύτερη προγνωστική αξία φαίνεται να έχει ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με την παρουσία ή όχι λευκωματουρίας<sup>24</sup>.

## Χρόνια νεφρική νόσος: από την πρωτοβάθμια στη δευτεροβάθμια φροντίδα

### Ι. Γαβρέας

### Περίληψη

**Σκοπός:** Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) επηρεάζει περίπου το 10% του ενήλικου πληθυσμού. Σκοπός της μελέτης μας είναι να περιγράψει ο φαινότυπος των ασθενών με ΧΝΝ.

**Υλικό-Μέθοδοι:** Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 2,3 και 4. Σωλλέστησαν θερμοκλιμακωτά με το ιστορικό, την ύπαρξη ή όχι λευκωματουρίας, την παρουσία αντιρροστικής πίεσης, το ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την παρουσία αναιμίας ή οστικής νόσου.

**Αποτελέσματα:** Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 65 μηνών 63 ασθενείς παρατήρησαν με μέσο όρο eGFR 31,78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (εύρος: 15-60). 82% ήταν άνω των 65 ετών. Το πιο συχνό αίτιο νεφρικής νόσου ήταν υπέρταση ή διαβήτης. Οι διαβητικοί ήταν το 19%. Πρωτεϊνουρία ήταν παρούσα στο 42,85%. 56,91% λάμβαναν αντιυπέρταση, 40,81% είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Αναιμία είχε το 69,38% των ασθενών, μόνο όμως το 32,69% χρειαζόταν αιμοκάθαρση. Οστική νόσο εμφάνισε το 38,77%.

**Συμπεράσματα:** Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπέρταση, διαβήτης ή ασθενείς άνω των 65 ετών έχουν ανάγκη ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας. Δεδομένου ότι η παραπάνω μελέτη είναι η αρχή μιας μεγαλύτερης προοπτικής μελέτης εκτιμάται ότι θα μας δώσει την ευκαιρία να διεκρινιστούν τα σημεία του ενδιαφέροντος στη ΧΝΝ με στόχο την καλύτερη διαχείρισή της.

**Λέξεις κλειδιά:** αναιμία, καρδιαγγειακά συμβαμάτα, λευκωματουρία, χρόνια νεφρική νόσος.

### Εισαγωγή

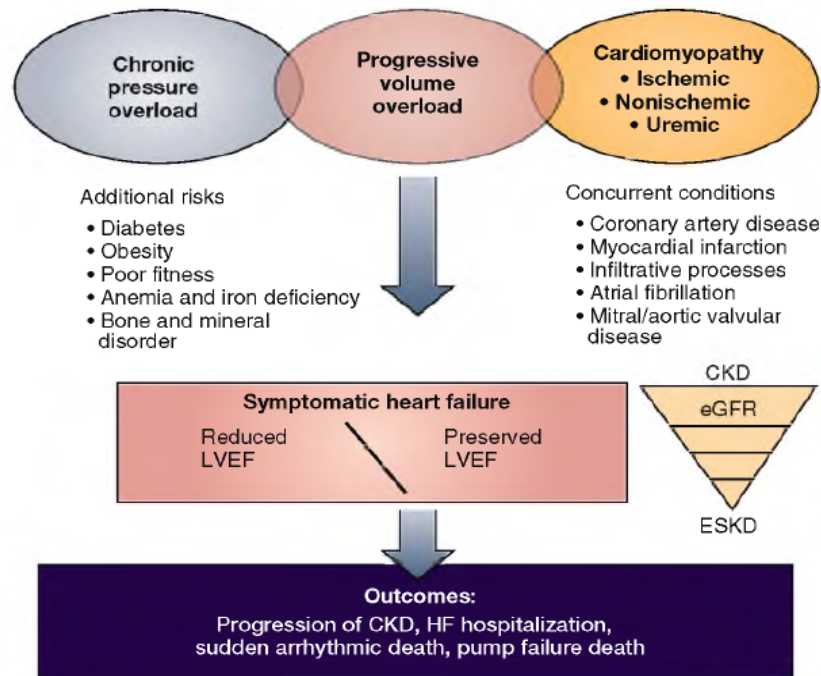
Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) αφορά το 10-16% του πληθυσμού παγκοσμίως, έχει καινή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που τη στιγμή της διάγνωσης έχουν σοβαρό βαθμό επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και σημαντική λευκωματουρία. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΝ πεθαίνουν πριν φθάσουν στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας έχοντας αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ο οποίος σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ΧΝΝ<sup>1,9</sup>. Οι παρεχόμενες παρεμβάσεις έχουν επιβλαβείς από με-

Νεφρολογικό Τμήμα 401  
Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο  
Αθηνών  
Ίδιαιτικό Νεφρολογικό ιατρείο  
Athens-nephrology

Ανακοίνηση ανακοίνωση στο 11ο BANTAO CONGRESS, Timisoara 26-29 September 2013.

# Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

## Pathophysiology of heart failure in CKD progressing to ESKD

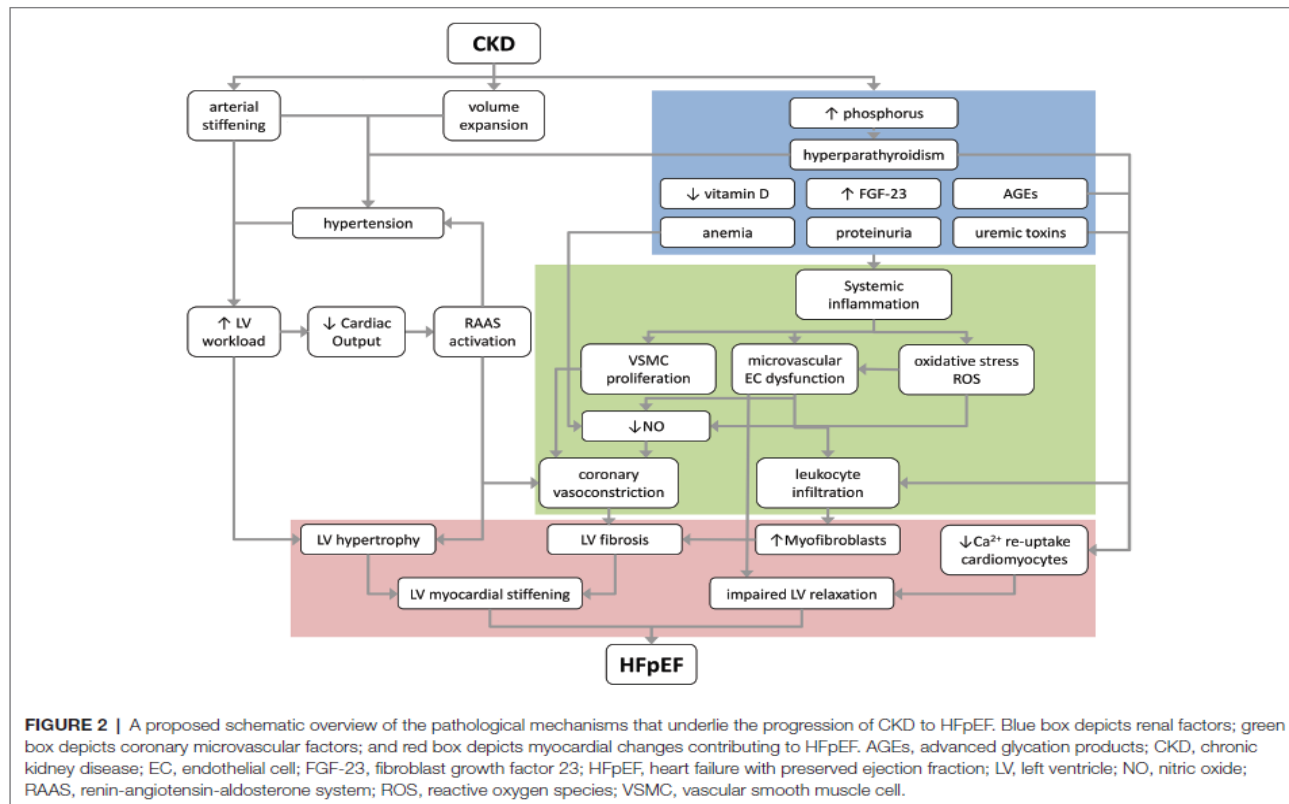


**Figure 2 | Pathophysiology of heart failure (HF) in chronic kidney disease (CKD) progressing to end-stage kidney disease (ESKD).** Pressure overload implies systemic hypertension. eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction.

# Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Focus on Microcirculatory Factors and Therapeutic Targets

van de Wouw et al.

Chronic Kidney Disease in HFpEF

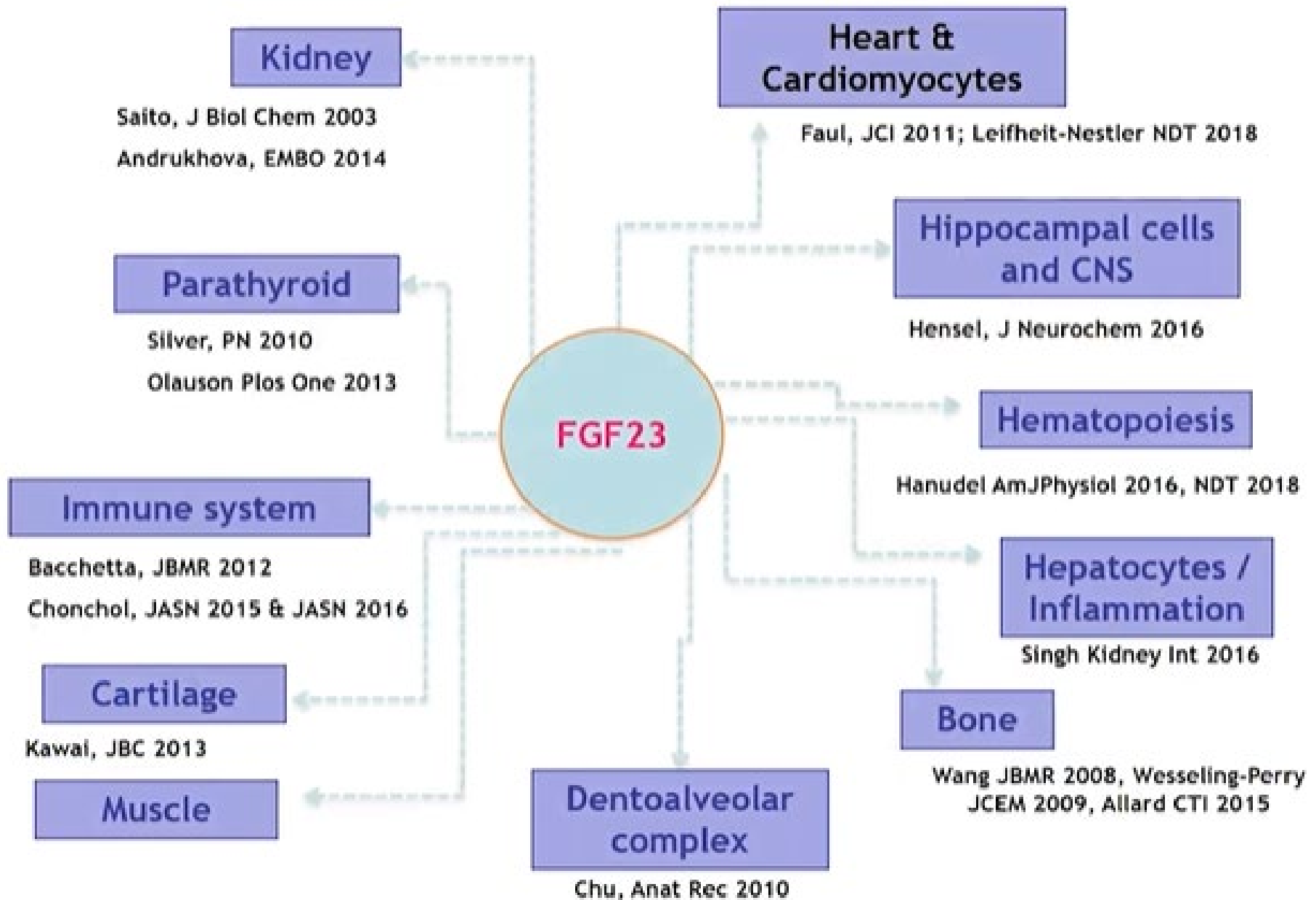


# Το συνεχές Καρδιο-Νεφρο-Μεταβολικό φάσμα

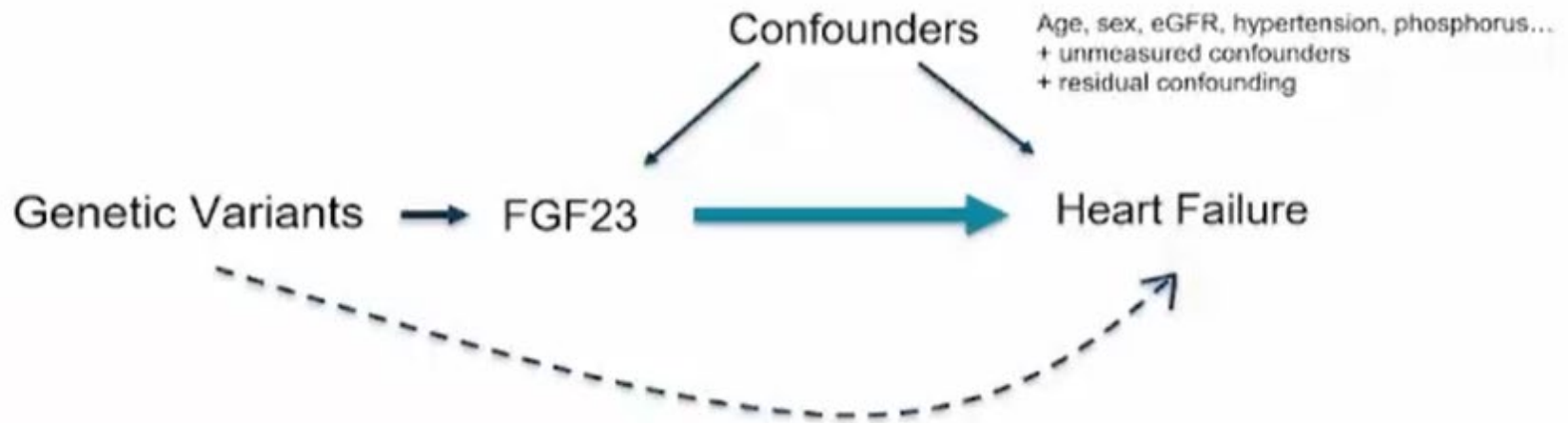


1. Dzau V. & Braunwald E., Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J 1991;121:1244-1263
2. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2002;89(suppl):3A-10A
3. Morawietz H. Endothelial Protection, AT1 Blockade and Cholesterol-Dependent Oxidative Stress: The EPAS Trial. Circulation 2006; 114:1S-296S

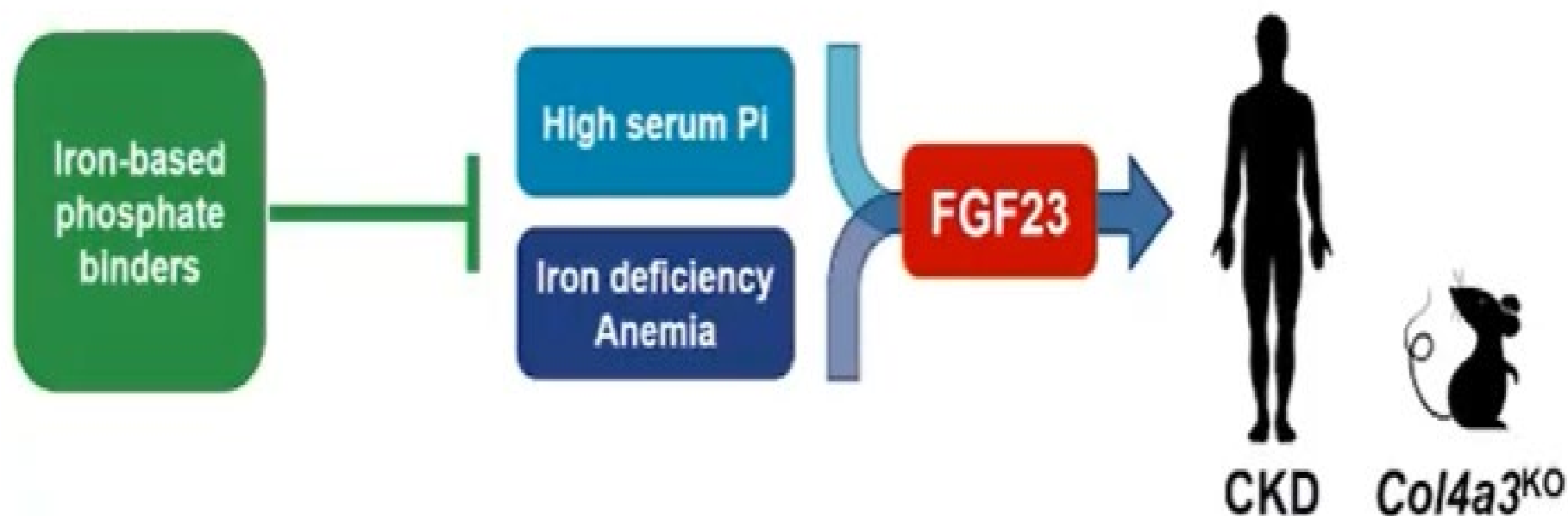
# FGF23: also an endocrine FGF with several off-target negative effects



# Mendelian Randomization Study



# FGF23, at the crossroads between Pi and Fe metabolism

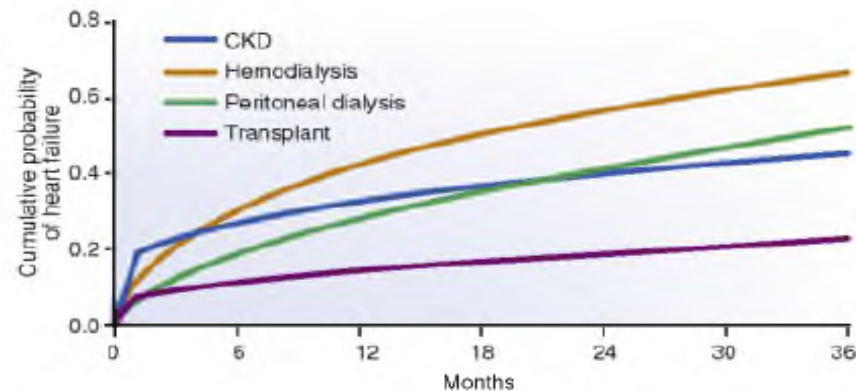


## Distinct effects of FGF23 / Fe / Pi?

Isakova, JAMA 2011  
Farrow, PNAS 2011  
Clickenbeard, JBMR 2014  
David, Kidney Int 2016  
Hanudel, AJPRP 2016

Fishbane, JASN 2017  
Hanudel, Pediatr Nephrol 2018  
Block, JASN 2019  
Francis\*, Courbon\*, Kidney Int 2019  
Courbon, Curr Opin Nephrol 2020

## Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference



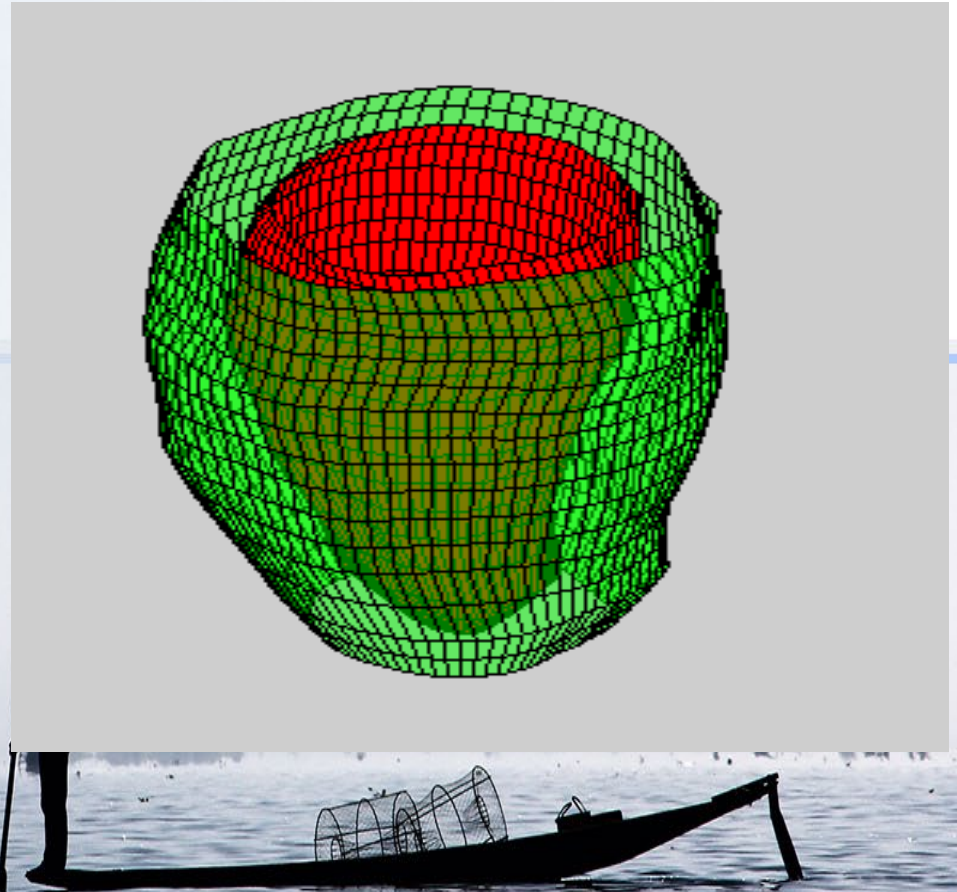
CKD: Incident general Medicare CKD patients, age 66 & older, 2001–2003 combined  
ESKD: Incident ESKD patients, age 20 & older  
Patients with CHF at baseline excluded. Probabilities unadjusted

**Figure 1 | Cumulative probability of heart failure in populations with chronic kidney disease (CKD), dialysis, and a kidney transplant.** CHF, congestive heart failure; ESKD, end-stage kidney disease. Reproduced with permission from Collins AJ, Foley R, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(1 suppl 1):S1–S320.<sup>130</sup>

# DIAGNOSIS

## Chronic heart failure

A complex syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that impairs the pumping ability of the heart



## CKD is associated with fluid retention



- **Altered salt and water handling** by the kidney in CKD can lead to **volume overload**
- Fluid retention can result in:
  - Swelling in arms and legs (oedema)
  - Fluid in the lungs (pulmonary oedema)
  - Hypertension



Oedema and hypertension are early symptoms of CKD

## Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

### **HFpEF in nondialysis CKD**

As in the general population without CKD, the diagnosis of HFpEF in patients with nondialysis CKD is difficult and should be supported by multiple objective measures including impaired cardiac function with rest and exercise. Echocardiography with assessment using the American Society of Echocardiography grade of diastolic function (grades 1–4)

### **HFrEF in nondialysis CKD**

The diagnosis of HFrEF in the population with nondialysis CKD parallels that of the population without CKD. Monitoring of HFrEF in CKD includes the usual standards

### **HFpEF or HFrEF in dialysis-dependent CKD**

In patients on dialysis, symptoms typical of HF, such as paroxysmal nocturnal dyspnea, orthopnea, dyspnea, fatigue, ascites, and dependent edema, may be intermittent. It is important to consider other causes of dyspnea, such as chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, anemia, or obstructive sleep apnea. The Acute Dialysis Quality Initiative has proposed a functional classification system for HF symptoms in patients with ESKD.<sup>34</sup>

## Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

transplantation (Table 2).<sup>102,104–108</sup> *De novo* HF is also associated with lower patient and graft survival (Supplementary Table S1).<sup>102–105,109</sup>

### Diagnosis and screening of HF in recipients of kidney transplant

There is little or no evidence of whether to obtain a screening echocardiogram to assess LV function for all transplant candidates. However, it is reasonable to obtain an echocardiogram if there are symptoms of HF, history of cardiovascular disease, or hemodynamic instability on dialysis. The approach to *de novo* HF in transplant recipients is the same as that for the general population, including evaluation for coronary artery disease.<sup>110</sup>

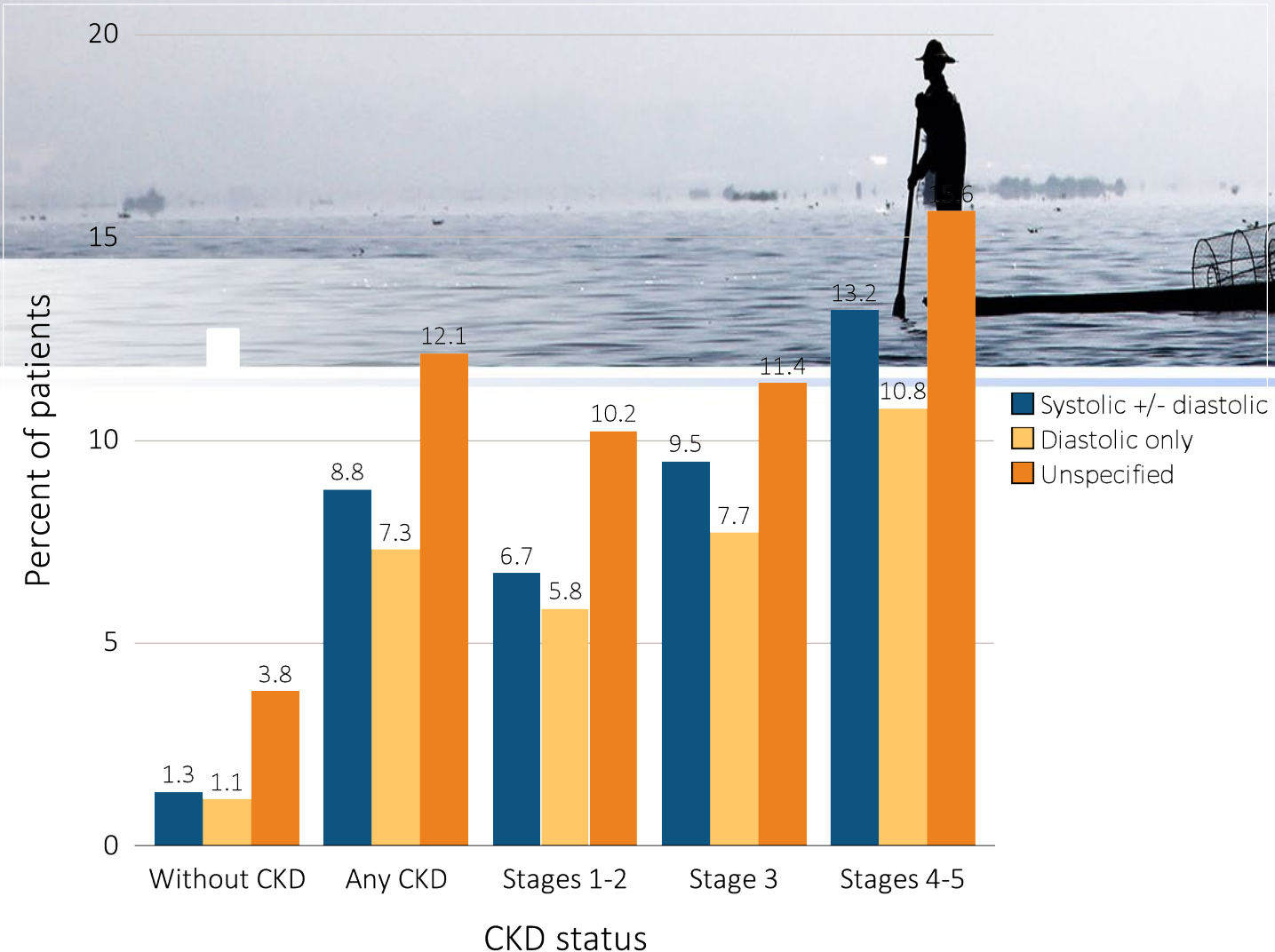
### HF treatment in recipients of kidney transplant

Transplant recipients with HF should be treated as they would be treated in the general population. There have been no definitive interventional studies of ACEis or ARBs, MRAs,  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers, nitrates, vasodilators, or angiotensin receptor neprilysin inhibitors in the treatment of HF in recipients of kidney transplant. In a small RCT of recipients of kidney transplant with LV hypertrophy, lisinopril reduced LV mass index compared with placebo.<sup>111</sup> There are no reports evaluating interventions that could possibly prevent or delay development of *de novo* HF in patients with a kidney transplant, nor are there trials in patients with a kidney transplant that have included HF as an endpoint. In some patients with a kidney transplant, management of HF is

### Effects of kidney transplantation on cardiac structure and function

Reports have documented reversal of clinical cardiac dysfunction and improvement in echocardiographic parameters after kidney transplantation,<sup>113–127</sup> supporting the notion of a potentially reversible “uremic cardiomyopathy” (Supplementary Table S2). Reversal is less likely in patients who have been dialyzed for long periods of time.<sup>114</sup> Transplant candidates should thus not be excluded solely on the

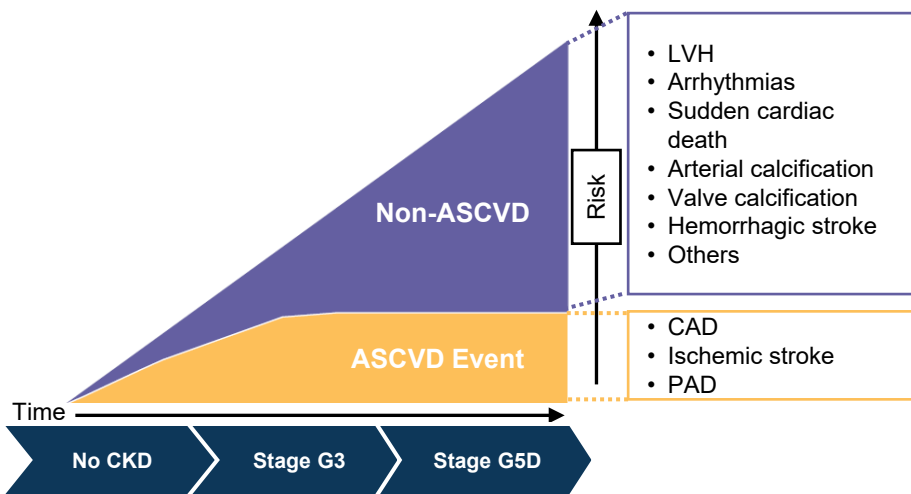
**Figure 4.4 Heart failure in patients with or without CKD, 2014**



*Data Source: Special analyses, Medicare 5 percent sample. Patients aged 66 and older, alive, without end-stage renal disease, and residing in the United States on 12/31/2014 with fee-for-service coverage for the entire calendar year. Abbreviations: CKD, chronic kidney disease.*

# The Burden of Non-Atherosclerotic Disease, Including Heart Failure, Predominates as CKD Progresses

Change in Non-ASCVD Risk, Continues to Increase During CKD Progression<sup>1</sup>

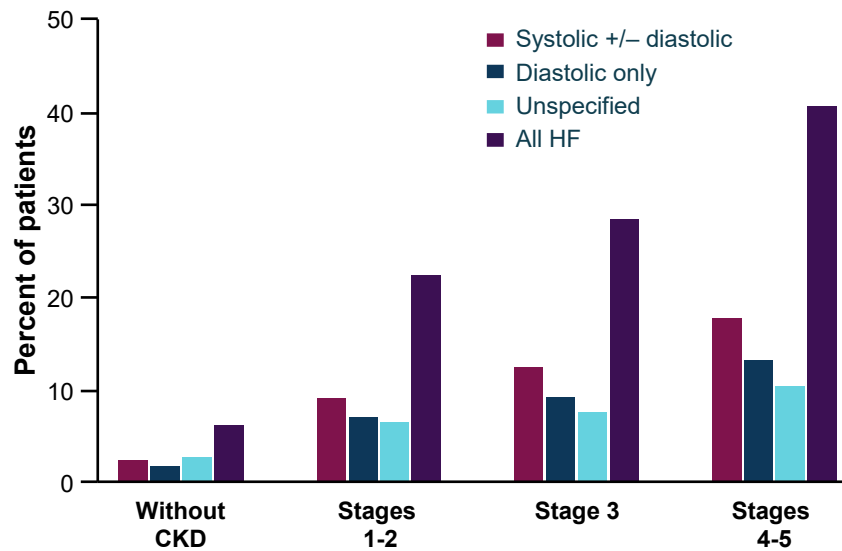


CKD Stages

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease; HF = heart failure; LVH = left ventricular hypertrophy; PAD = peripheral artery disease.

1. Wanner C et al. *Lancet*. 2016;388:276–284; 2. USRDS 2018 ADR: Chapter 4. [https://usrd.org/2018/view/v1\\_04.aspx](https://usrd.org/2018/view/v1_04.aspx). Accessed March 2020.

Prevalence of HF in patients at different stages of CKD<sup>2</sup>



CKD status

## Χρόνια νεφρική νόσος: από την πρωτοβάθμια στη δευτεροβάθμια φροντίδα

### Ι. Γριβέας

#### Περίληψη

**Σκοπός:** Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) επηρεάζει περίπου το 10% του ενήλικου πληθυσμού. Σκοπός της μελέτης μας είναι να περιγράψουμε ο φαινότυπος των ασθενών με XNN.

**Στόχοι/Μεθόδους:** Πρόκειται για μία μελέτη περιγραφής ασθενών με XNN στάθμης 2,3 και 4. Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το ιστορικό, την εμφάνιση ή/και λειτουργική, την παρουσία συμπτωμάτων, το ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την παρουσία συνυφιστάμενης ή οξείας νόσου.

**Αποτελέσματα:** Κοινό τη διάρκεια μιας περιόδου 45 μηνών 63 ασθενείς παρακολούθησαν με μέσο εGFR 31,78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (εύρος: 15-60), 52% ήταν άνδρες και 48% γυναίκες. Το πιο συχνό αίτιο νεφρικής νόσου ήταν υπέρταση/σπασμοφύλαξη. Οι διαβητικοί ήταν το 16%. Προσέγγισμα ήταν περίπου στο 42,85%. 36,91% λαμβάνουν συστηματική θεραπεία, 40,81% είναι σπασμοφύλακτοι νόσοι. Αναμιά είχε το 69,38% των ασθενών, μέσο όρος το 32,60% οστική νόσος. Οστική νόσος εμφανίσει το 38,77%.

**Συμπεράσματα:** Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπέρταση, διαβητική ή οξείας νόσου είναι 60 ετών είναι ακόμη ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας, διαβητική ότι η παρουσία μελέτη είναι εφάρμοστη με μεγαλύτερη προσοχής μελέτη εκτιμάται ότι θα μας δώσει την ευκαιρία να διαπιστωθούν τα σημεία και ενδιαφέροντος στη XNN με στόχο την καλύτερη διαχείρισή της.

**Λέξεις κλειδιά:** αναμιά, καρδιαγγειακά συμβαματα, λευκοκυτταρία, χρόνια νεφρική νόσος.

#### Εισαγωγή

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αφορά το 10-16% του πληθυσμού παγκοσμίως, έχει κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που οι σημεί της διάγνωσης έχουν σοβαρά βαθιά λειτουργική νεφρική λειτουργία και σημαντική λευκοκυτταρία. Η διάγνωση των ασθενών με XNN περιλαμβάνει την εξέταση στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας εφόσον υπάρχει ανώδυνος εμφάνιση συμπτωμάτων νόσου, ο οποίος σχετίζεται με τη σοβαρότητα της XNN<sup>1,2</sup>. Οι παρακλινικοί παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιωθεί από με-

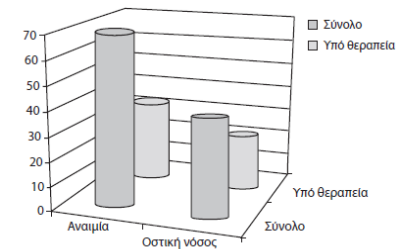
Νεφρολογικό Τμήμα 401  
Γενικό Σπασμοφύλακτο Νοσοκομείο  
Αθηνών  
Ιατρικό Νεφρολογικό Ιατρείο  
Athens-nephrology

Αντιγράψαμε το κείμενο στο 11a BANTAO CONGRESS, Τετάρτη 26-29 Σεπτεμβρίου 2013.

### Ι. ΓΡΙΒΕΑΣ

#### Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών.

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	
Αριθμός Ασθενών	63
Ηλικία	71 έτη (εύρος: 18-92 έτη)
Φύλο	32 άνδρες (50,8%) 31 γυναίκες (49,2%)
Πρωτοπαθής Νόσος	Σακχαρώδης Διαβήτης 16% Υπερτασική νεφροσκλήρυνση 39,5% Σπειρωματονεφροτίτιδες 7%
Μέση ε GFR	31,78 ml/min / 1,73 m <sup>2</sup> (εύρος: 15-60)
Καρδιαγγειακή Νόσος	40,81%
Λευκοκυτταρία	42,85%
Αναμιά	69,38%
Οστική Νόσος	38,77%



Σχήμα 1. Ποσοστό ασθενών με XNN που διαπιστώθηκε αναμιά και δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός.

## CKD is associated with cardiovascular disease

Medical history	Prevalence (%)			
	Normal	Stage 3a CKD	Stage 3b CKD	Stage 4 CKD
Hypertension	18	49	76	82
Chronic heart failure	1	7	20	33
Myocardial infarction	1	5	12	18
Cerebrovascular disease	2	6	12	15
Peripheral vascular disease	1	4	9	14

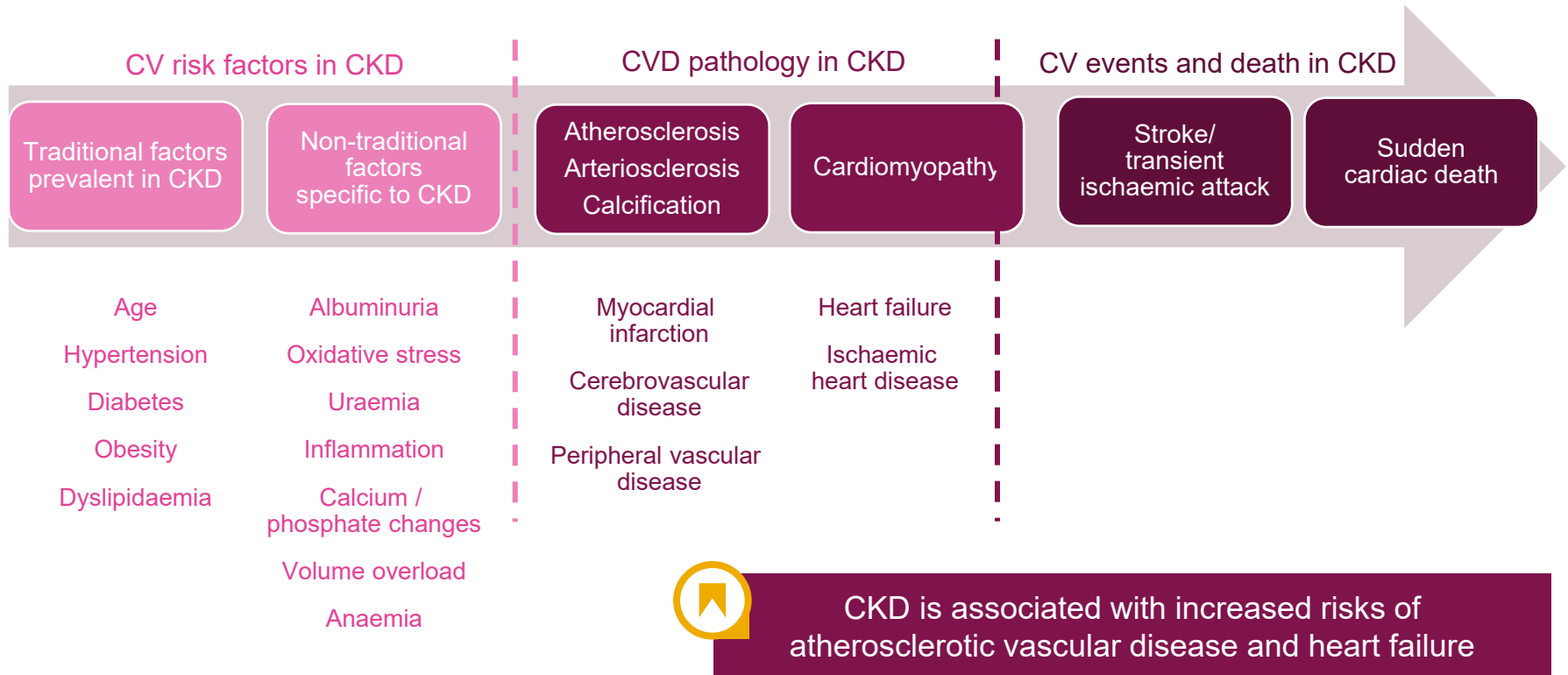


Prevalence of cardiovascular disease increases as CKD worsens

CKD, chronic kidney disease

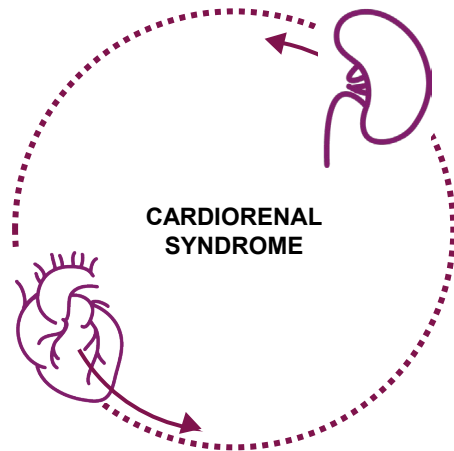
Hemmelgarn BR *et al.* *JAMA* 2010;303:423–9; Go AS *et al.* *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.

# Multiple factors in CKD increase the incidence and severity of CVD



CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease  
 Liu M *et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2918–26; Sarnak MJ *et al. Hypertension* 2003;42:1050–65.

# The renal and cardiovascular systems are inextricably linked<sup>1-3</sup>



**Dysfunction in one organ  
causes dysfunction in the other**

- The renal and cardiovascular systems work together to maintain blood volume and vascular tone
- **Cardiorenal syndrome** describes situations where dysfunction in one organ induces dysfunction in the other
- For example:
  - Cardiac dysfunction (eg heart failure) leads to CKD
  - CKD contributes to cardiac dysfunction

CKD, chronic kidney disease

1. Bock JS *et al.* *Circulation* 2010;121:2592–600; 2. Kiernan MS *et al.* Cardiorenal syndrome: Definition, prevalence, diagnosis, and pathophysiology. 2015. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/cardiorenal-syndrome-definition-prevalence-diagnosis-and-pathophysiology?source=related\\_link](https://www.uptodate.com/contents/cardiorenal-syndrome-definition-prevalence-diagnosis-and-pathophysiology?source=related_link) (accessed February 2018);

3. Liu M *et al.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2918–26.

# Targeting modifiable risk factors and complications may reduce CVD risk and prevent or delay progression of CKD

## Medical

- Control hypertension
  - RAAS inhibitors, diuretics,  $\beta$ -blockers
- Control blood sugar (in diabetes)
- Control or avoid hyperkalaemia
- Treat bone and mineral disorder, and anaemia
- Adjust doses of renally excreted drugs

## Lifestyle

- Exercise regularly
- Control weight
- Stop smoking
- Follow a balanced diet
  - Restrict K<sup>+</sup> and phosphate intake
  - Reduce salt intake
  - Correct deficiencies in vitamin D, calcium, sodium bicarbonate and



Regular monitoring of GFR and albumin-to-creatinine ratio is recommended in those at risk of CKD and in those who already have CKD

## Targeting modifiable risk factors and complications may reduce CVD risk

Complication	Risks	Management
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression of CKD</li> <li>• Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular events</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lifestyle modifications</li> <li>• Antihypertensive medications (single or dual therapy with RAAS inhibitors)</li> </ul>
Hyperkalaemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiac arrhythmia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low K<sup>+</sup> diet</li> <li>• Correction of metabolic acidosis</li> <li>• Potassium-wasting diuretics</li> <li>• Cease treatment with ACEi/ARB/spironolactone if persistent hyperkalaemia occurs</li> </ul>
Bone and mineral disorders	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased cardiovascular mortality (potentially mediated by accelerated vascular calcification)</li> <li>• Secondary hyperparathyroidism (higher phosphate, lower calcium and lower vitamin D levels stimulate production of parathyroid hormone)</li> <li>• Increased risk of fracture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphate-dietary restriction; phosphate binders</li> <li>• Suppress secondary hyperparathyroidism (use active form of vitamin D)</li> <li>• Calcimimetic agents</li> <li>• Parathyroidectomy (in people who fail to respond to medical/pharmacological therapy)</li> </ul>

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; K<sup>+</sup>, potassium; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system

Chronic Kidney Disease (CKD) Management in General Practice. Guidance and clinical tips to help identify, manage and refer patients with CKD in your practice.

Available from: [http://kidney.org.au/cms\\_uploads/docs/ckd-management-in-gp-handbook-3rd-edition.pdf](http://kidney.org.au/cms_uploads/docs/ckd-management-in-gp-handbook-3rd-edition.pdf) (Last accessed: February 2018).

## Targeting complications may prevent or delay progression of CKD

Complication <sup>1</sup>	Risks <sup>1</sup>	Management <sup>1</sup>
Metabolic acidosis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Demineralization of bone</li><li>• Increased protein degradation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sodium bicarbonate supplements</li></ul>
Albuminuria / proteinuria	<ul style="list-style-type: none"><li>• Progression to end stages of CKD</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ACEi or ARB as first-line therapy</li><li>• Reduce oral salt intake</li></ul>
Anaemia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduced quality of life<sup>2</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Correction of iron deficiency</li><li>• ESA therapy</li><li>• Correction of B12 and folate levels if required</li></ul>

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; ESA, erythropoietin stimulating agent

1. Chronic Kidney Disease (CKD) Management in General Practice. Guidance and clinical tips to help identify, manage and refer patients with CKD in your practice. Available from: [http://kidney.org.au/cms\\_uploads/docs/ckd-management-in-gp-handbook-3rd-edition.pdf](http://kidney.org.au/cms_uploads/docs/ckd-management-in-gp-handbook-3rd-edition.pdf) (Last accessed: March 2018); 2. Webster A *et al.* *Lancet* 2017;389:1238–52.

# ACEi therapy is associated with reduced risk of mortality in patients with HF

A meta-analysis of studies that compared ACEi and ARB therapies with control in patients with HFrEF with a median follow-up of  $\geq 12$  months (N=47,662)

## Study group

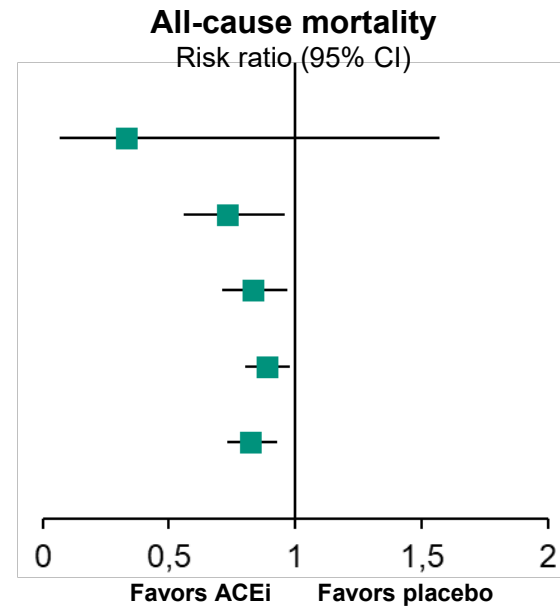
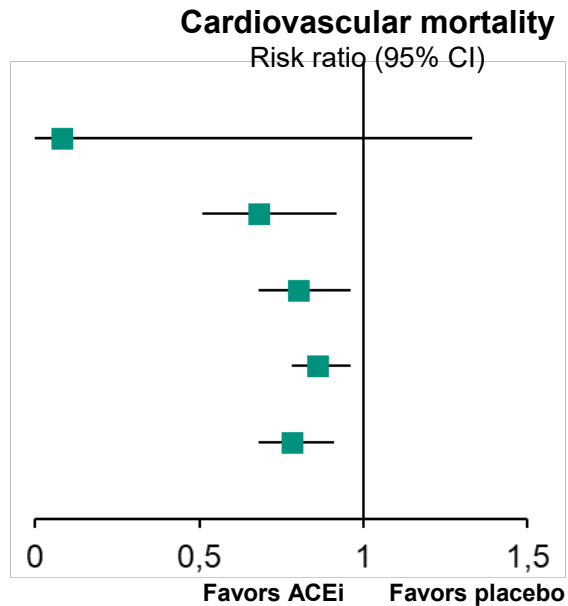
CASSIS 1995  
12 weeks follow-up

CONSENSUS 1987  
27 weeks follow-up

SAVE 1992  
144 weeks follow-up

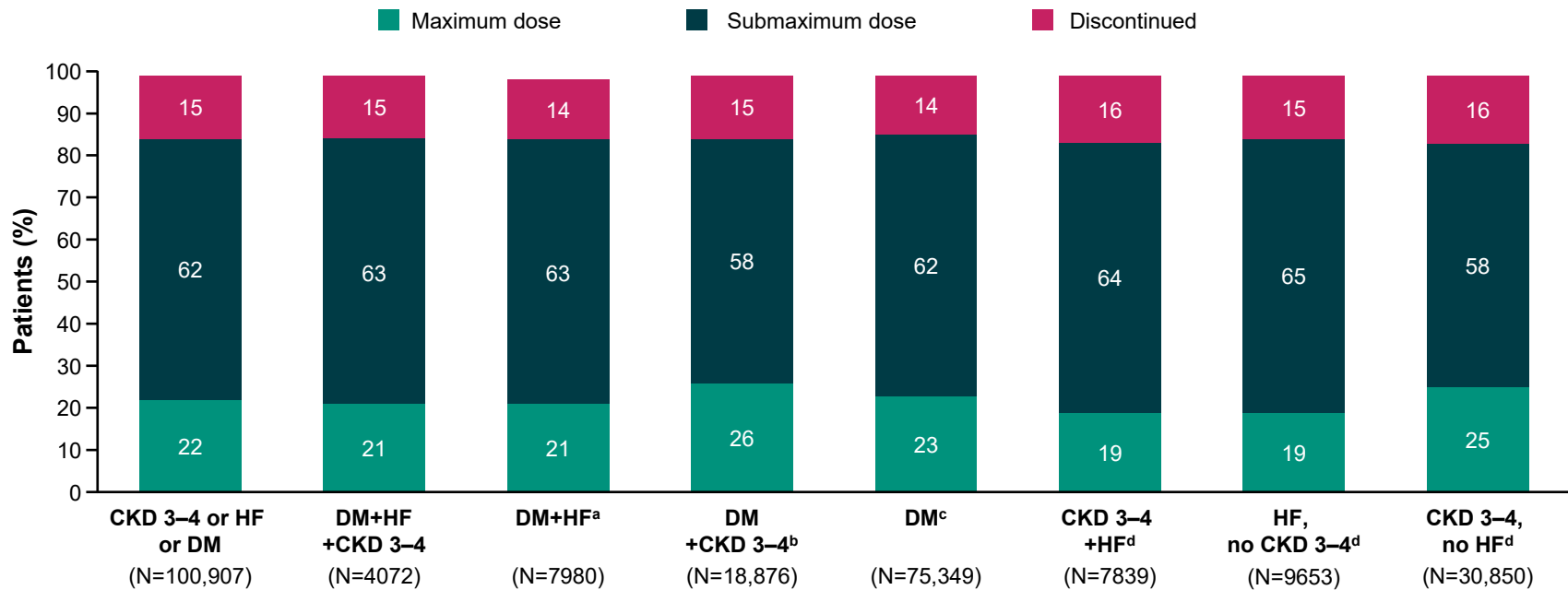
SOLVD 1991  
166 weeks follow-up

TRACE 1995  
96–200 weeks follow-up



# The majority of patients not at target RAASi doses, regardless of patient subtype

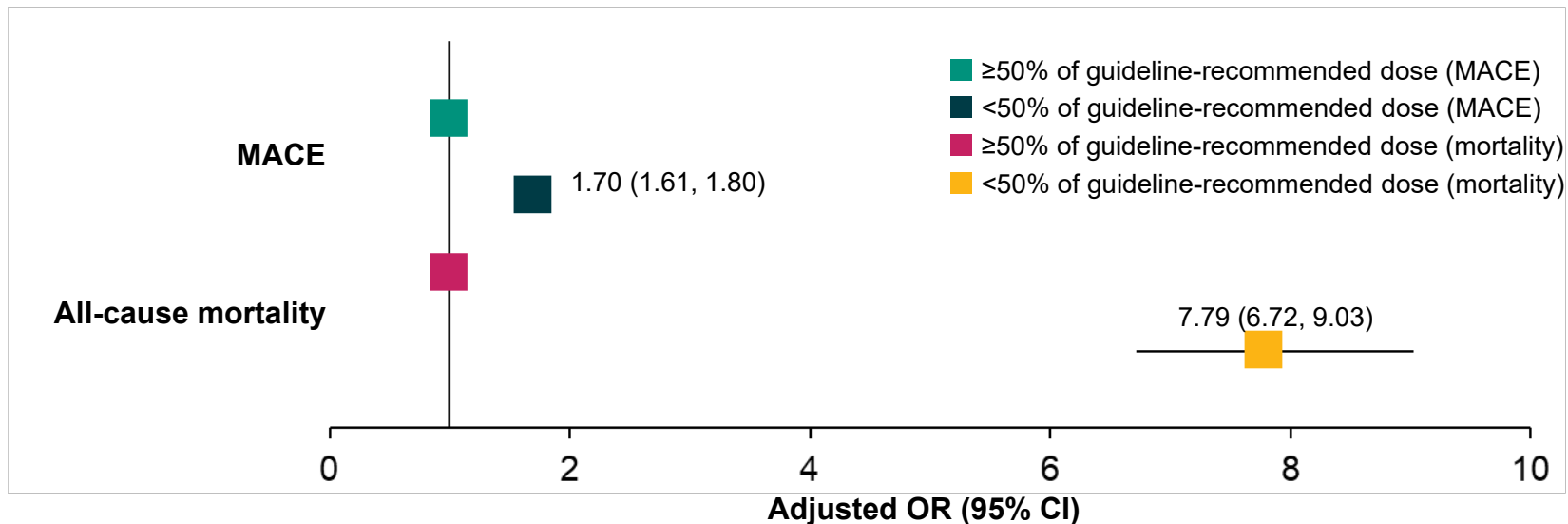
Distribution of RAASi dose levels by comorbidity group<sup>1</sup>



HK among patients on ≥1 RAAS inhibitor prescription in a retrospective US study over a 5-year period; data include any services provided in hospitals as well as office and outpatient setting  
<sup>a</sup>Comorbidity group does not exclude CKD stage 3 to 4; <sup>b</sup>Comorbidity group does not exclude HF; <sup>c</sup>Comorbidity group does not exclude CKD stage 3–4 or HF;  
<sup>d</sup>DM was not excluded from these comorbidity groups  
 CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; RAASi, renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor  
 Adapted from: Epstein M, et al. *Am J Manag Care* 2015;21:S212–S220

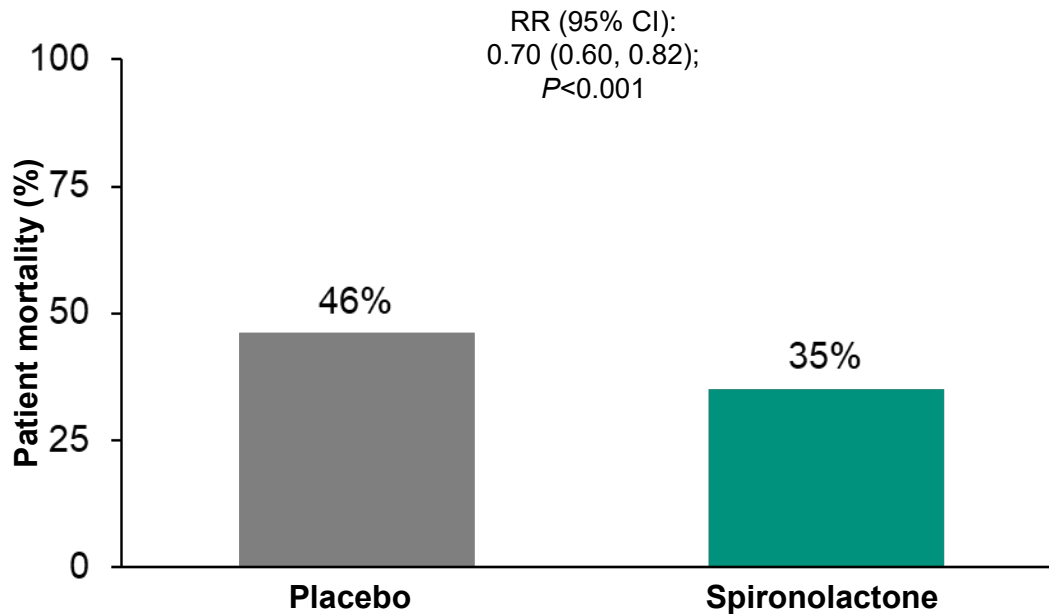
# Patients with HF and CKD receiving less than 50% of ESC guideline-recommended RAASi dose had an increased risk of MACE

Data from the UK CPRD and linked HES identified patients on RAASi with new onset of HF (N=21,334) between January 2006 and December 2015



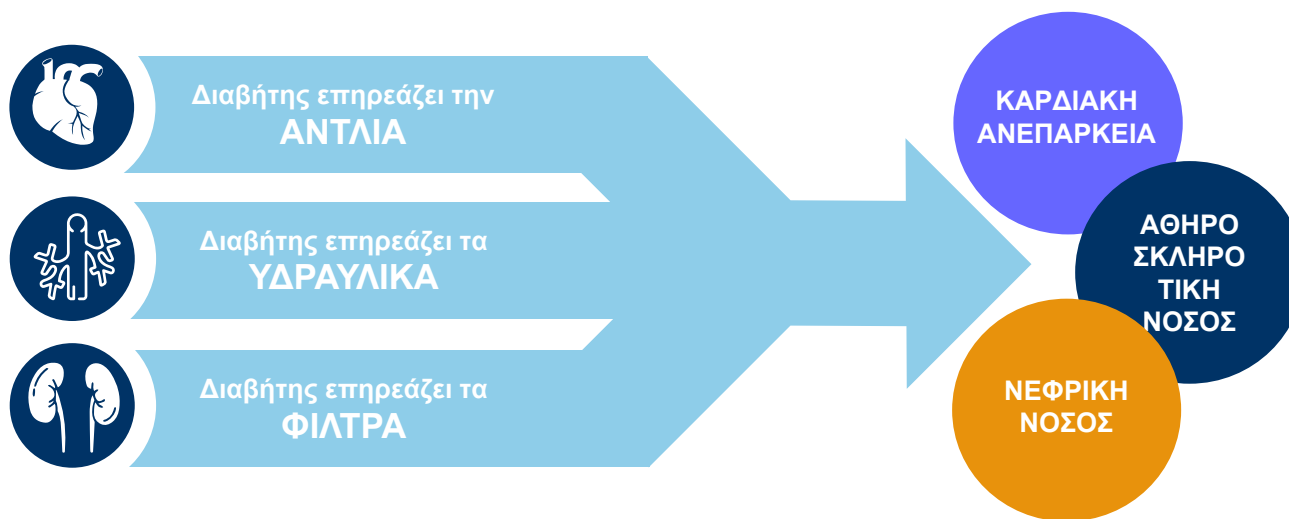
# RALES: Spironolactone decreased mortality in patients with HF

Double-blind study in patients with HF (NYHA functional class III or IV) who were randomly assigned spironolactone (25 mg QD) (n=822) or placebo (n=841)



- Compared with the placebo group, the spironolactone group showed:
  - 30% reduced relative risk of death
  - 30% reduced relative risk of hospitalization from cardiac cause

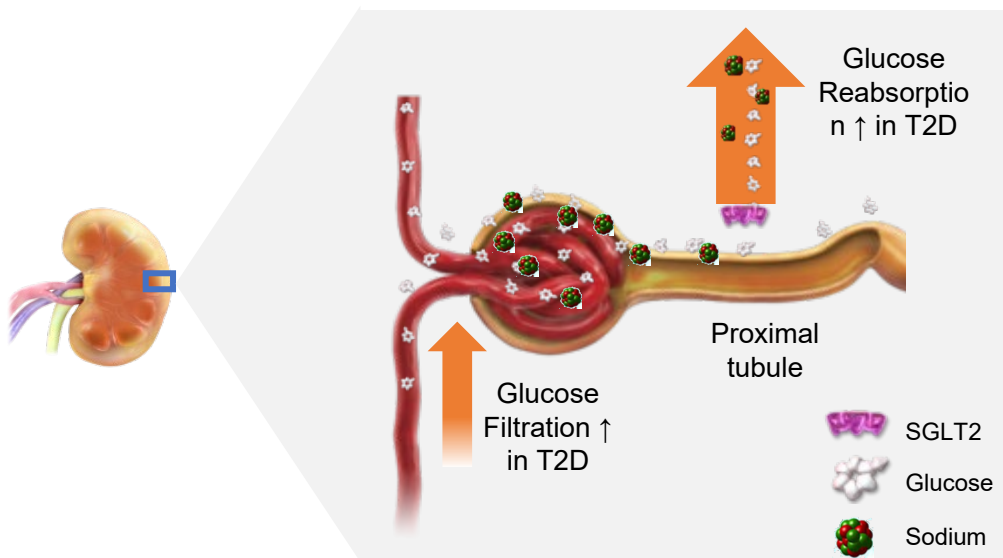
# ΣΔΤ2: Κεντρικό Ρόλο στην Καρδιαγγειακή & Νεφρική Νόσο



ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease

Verma S et al. *Lancet*. 2018;393:3-5.

# Η αναστολή των συμμεταφορέων SGLT2 εμποδίζει την επαναπορρόφηση νατρίου και γλυκόζης, με αποτέλεσμα γλυκοζουρία στα ούρα και αλλαγές σε διάφορους παράγοντες κινδύνου <sup>1-4</sup>



## Διαμόρφωση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου με την χρήση δαπαγλιφλοζίνης 10 mg

<b>HbA1c</b>	0.89% decrease from baseline at 24 weeks <sup>1</sup>
<b>Weight</b>	~3 kg weight loss from baseline at 24 weeks <sup>a,2</sup>
<b>SBP</b>	5.1 mm Hg reduction from baseline at 24 weeks <sup>3</sup>

## Επιπτώσεις στην νεφρική λειτουργία με την χρήση δαπαγλιφλοζίνης 10 mg

<b>UACR</b>	Improves albuminuria (-33.2%) on top of ACEi/ARB at 12 weeks <sup>4</sup>
<b>eGFR</b>	Remains stable out to 4 years <sup>5</sup>

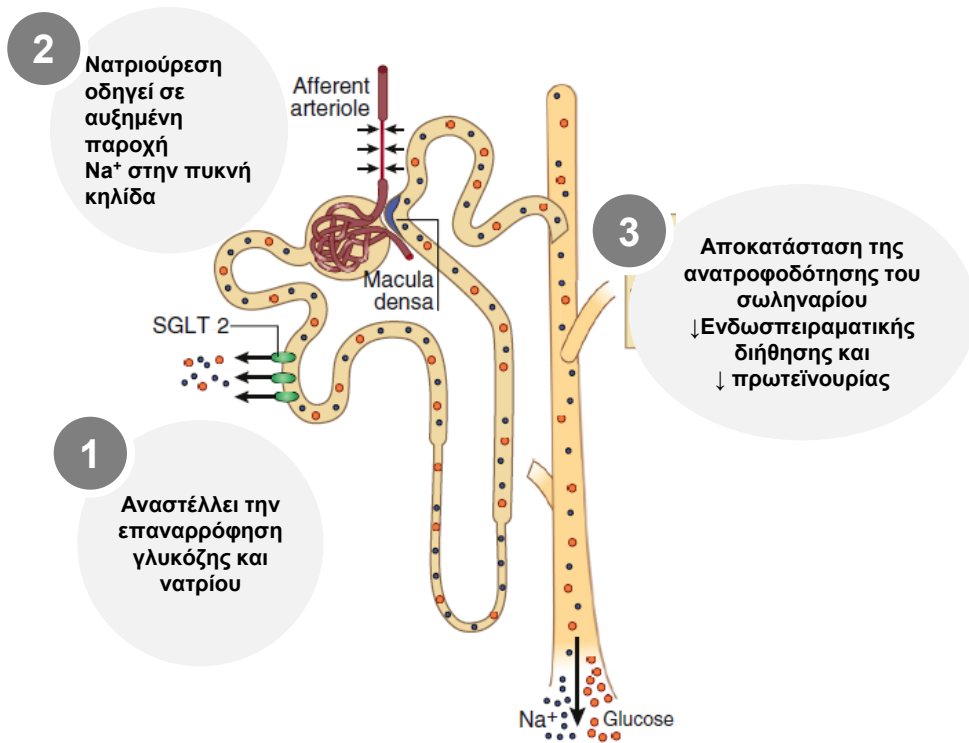
<sup>a</sup> Dapagliflozin 5 mg and 10 mg

ACE = ace inhibitor; ARB = angiotensin 2 receptor blocker; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = glycated hemoglobin; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2; SBP = systolic blood pressure; T2D = type 2 diabetes; urinary albumin to creatine ratio.

1. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care*. 2010;33:2217-2224. 2. Henry RR, et al. *Int J Clin Pract*. 2012;66:446-456. 3. Bailey CB, et al. *Lancet*. 2010;375:2223-2233. 4. Heerspink HJ et al. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:590-597; 5. Del Prato S et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.

Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία: • του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση, • της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Η δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη μείωση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης, ή εκδήλωσης νεφρικής βλάβης.

## Η αναστολή των μεταφορέων SGLT2 έχει μια σειρά πιθανών άμεσων και μεταγενέστερων επιδράσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε βελτιωμένη δομική δομή και λειτουργία των νεφρών



Na = sodium; SGLT2 = sodium–glucose co-transporter 2; TGF = tubuloglomerular feedback.

Adapted from: Heerspink HJL et al. *Kidney Int.* 2018;94:26-39.

### Αποκατάσταση ανατροφοδότησης του σωληναρίου:

- Αναστέλλει την απορρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς
- Μπλοκάρει την επαναρρόφηση του νατρίου
- Οδηγεί σε νατριούρηση και αυξημένη παροχή  $\text{Na}^+$  στην πυκνή κηλίδα
- Η αποκατάσταση της ανατροφοδότησης του σωληναρίου έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη σπειραματική υπερδιήθηση

### Επιπρόσθετα μεταγενέστερα αποτελέσματα:

- Μειωμένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα μπορεί να μειώσει την ενεργοποίηση του προφλεγμονώδους οδού και την άμεση τοξικότητα των σωληναρίων
- Η βελτιωμένη καρδιακή λειτουργία και η αυξημένη συγκέντρωση αιματοκρίτη μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη παροχή οξυγόνου στους νεφρούς και βελτιώσεις στην νεφρική υποξία.

## Υψηλός Κίνδυνος ή Εγκατεστημένη Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος, Χρόνια Νεφρική Νόσος ή Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ: ΔΙΑΙΤΑ, ΑΣΚΗΣΗ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ + ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

\* Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν σε μετρήσεις αυτοέλεγχου είναι υψηλότερες των στόχων

- Έναρξη με 2ηλή αγωγή όταν η ρύθμιση είναι μακράν του στόχου π.χ. HbA1c > 1,5%.
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε ακαταρτημένη υπεργλυκαιμία, καταβολισμό π.χ. HbA1c > 10%, Γλυκόζη > 300 mg/dL

- Αντίστοιχα, για άτομα με **καρδιακή ανεπάρκεια** (ειδικά αν το κλάσμα εξώθησης < 45%) ή **χρόνια νεφρική νόσο** (ειδικά αν  $60 \geq \text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , ή λόγος λευκωματίνης ούρων / κρεατινίνη ούρων > 30 mg/g και κυρίως > 300 mg/a) υπάρχει περισσότερη τεκμηρίωση που υποστηρίζει επί επιτρεπτού GFR την προσθήκη στη μετφορμίνη αναστολέων SGLT2 με αποδεδειγμένη μείωση καρδιακής ανεπάρκειας ή/και αποδεδειγμένη μείωση του κινδύνου εξελίξης της νεφρικής νόσου. Σε δυσανεξία ή αντενδειξη χορήγησης αναστολέα SGLT2, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αγωνιστής των υποδοχέων του GLP-1 με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος. **Ισχυρότερα δεδομένα με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης υπάρχουν για την δαπαγλιφλοζίνη (DAPA-HF).**

- Βασική ινσουλίνη\* ή
- Σουλφονουρία®

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τη χορήγηση >3 αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων

Σε κάθε θεραπευτικό βήμα: Έλεγχος για ορθή πήξη της αγωγής

ΑΝΕΠ

Αν υπ

- Εγκ
- Υψη
- (>50
- αρτ

Αναστ

Αν μετά

- Για περ
- ή/και S
- Προσ
- DPP-4
- Βασικ
- Πιο γ
- Σουλ

ΚΑΓ: καρδ

1 Όταν υπό

2 Όχι έναρ

χορήγη

3 Η εμπ

ΚΑΓ μελέ

4 Η Dapa

5 Η PLo

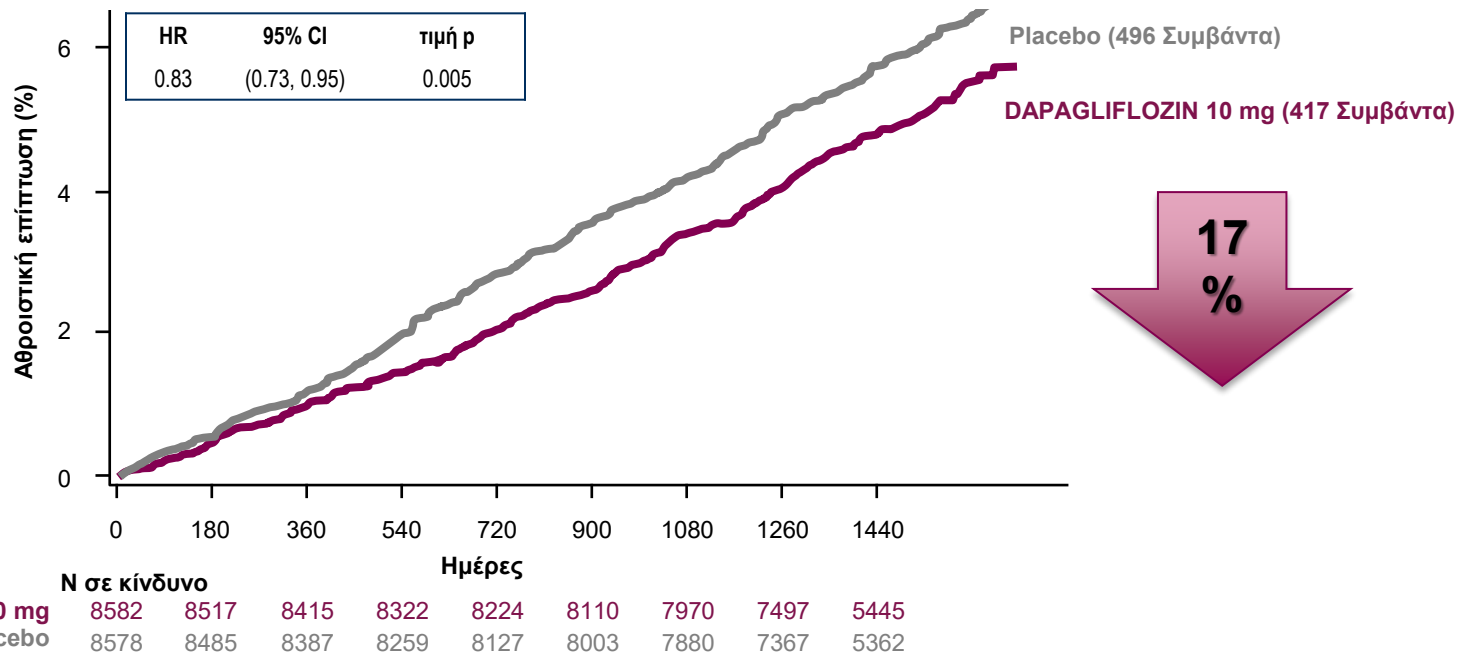
6 Κίνδυν

Η γλιμα

\* Η νιου

3 Η εμπλα-, κανα-, δαπαγλιφλοζίνη έχουν δείξει μείωση νοσηλείας για ΚΑ και μείωση εξελίξης νεφρικής νόσου σε ΚΑΓ μελέτες. Η καναγλιφλοζίνη μείωσε νεφρικά καταληκτικά σημεία (μελέτη CREDENCE) και η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε καταληκτικά σημεία σε ΚΑ (μελέτη DAPA-HF).  
4 Η Dapa και η Glargine έχουν μελέτη ΚΑΓ ασφάλειας.  
5 Η PLo σε χαμηλότερη της μέγιστης δόσολογίας πιθανόν να έχει καλύτερη ανοχή (όχι ισχυρή τεκμηρίωση).  
6 Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλιμαζόλη < Γλιμεπιρίδη < Γλιβενκλαμίδα.  
Η γλιμεπιρίδη έδειξε δια ΚΑΓ ασφάλεια με τους αναστολείς DPP-4.  
\* Η νιουλαγκλουτίδη στη μελέτη REWIND έδειξε όφελος στα άτομα υψηλού κινδύνου αθηροσκληρυντικής νόσου.

# Κύριο τελικό σημείο: Σύνθετο νοσηλείας για Καρδιακή Ανεπάρκεια ή ΚΔ θάνατο



N σε κίνδυνο είναι ο αριθμός των ασθενών υπό κίνδυνο εκδήλωσης συμβάντος κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης.  
 ΚΔ, καρδιαγγειακός, HR, αναλογία κινδύνου, CI, διάστημα εμπιστοσύνης  
 Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία: • του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση, • της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη μείωση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης, ή εκδήλωσης νεφρικής βλάβης.

## Μελέτη DECLARE - Συμπεράσματα

- Το κύριο τελικό σημείο **νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο** μειώθηκε σημαντικά με τη δαπαγλιφλοζίνη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο
  - **Μείωση σχετικού κινδύνου ~17%** σε ασθενείς με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο στην αρχική κατάσταση
  - Το **όφελος** φάνηκε επιπρόσθετα της βέλτιστης καρδιοπροστατευτικής αγωγής,
  - Ήταν σταθερό **ανεξάρτητα από το ιστορικό ΚΔ νόσου** ή καρδιακής ανεπάρκειας
  - Η **ανωτερότητα** προήλθε κυρίως από **μείωση κατά ~27%** του σχετικού κινδύνου στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια σε πληθυσμό όπου στην πλειοψηφία του δεν είχε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας
- Λιγότερα συμβάντα MACE καταγράφηκαν στους ασθενείς υπό δαπαγλιφλοζίνη σε σχέση με τους ασθενείς υπό placebo· στατιστική σημαντικότητα δεν επιτεύχθηκε

<sup>a</sup>Τεκμαιρόμενη ως σίγουρη ή πιθανή. <sup>b</sup>Που οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας ή θεωρήθηκαν ως ΣΑΕ. ΚΔ, καρδιαγγειακός, MACE, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα RRR, μείωση σχετικού κινδύνου. Wiviott SD et al. Article and supplementary appendix online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018

Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία: • του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση, • της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη μείωση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης, ή εκδήλωσης νεφρικής βλάβης.

## Summary

- **DAPA-CKD<sup>1</sup>**, the first dedicated renal outcomes trial to assess the efficacy and safety of an SGLT-2 inhibitor in patients with CKD with and without T2D, demonstrated:

**39%** RRR

for the primary composite endpoint (≥50% sustained decline in eGFR, ESKD, renal or CV death)

**44%** RRR

for the renal composite (≥50% sustained decline in eGFR, ESKD, or renal death)

**29%** RRR

for the composite of CV death or hospitalization for heart failure

**31%** RRR

all-cause mortality

- Consistent clinical benefits in patients with CKD across major subgroups including in patients **with and without T2D**, and by baseline eGFR and UACR categories
- Dapagliflozin was well-tolerated for the treatment of CKD (in patients with and without T2D) and data **confirm the known safety profile**
- **DAPA-CKD** builds upon the evidence for dapagliflozin in the prevention of hHF and worsening of renal disease in **DECLARE<sup>2</sup>** and reduction in the risk of worsening HF and CV death in **DAPA-HF<sup>3</sup>**

# *Causes of Diuretic Resistance*

## **Patient noncompliance**

Not taking drug  
High NaCl intake

## **Impaired bioavailability**

Congestive heart failure  
Idiopathic edema

## **Impaired diuretic secretion by proximal tubule**

Renal failure  
Old age  
Renal Tx  
Congestive heart failure

### **Drugs**

NSAIDs (loop and DCT diuretics)  
Captopril (furosemide)  
Cimetidine (amiloride and triamterene)

## **Protein binding in tubule lumen**

Nephrotic syndrome

## **Hemodynamic (GFR)**

### **Drugs**

Antihypertensives  
NSAIDs  
Hypoxemia  
Reduced "fullness" of arterial vascular system

## **Enhanced NaCl reabsorption**

### **Primary**

Congestive heart failure  
The nephrotic syndrome  
Cirrhosis

### **Secondary to drugs**

NSAIDs  
Adaptation to chronic diuretic therapy

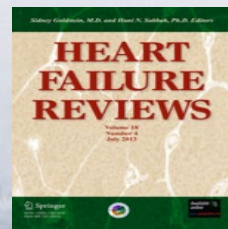




## Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion?

Justas Simonavičius<sup>1,2,3</sup> · Christian Knackstedt<sup>3</sup> · Hans-Peter Brunner-La Rocca<sup>3</sup>

Published online: 7 September 2018  
 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018



**Table 4** Possible causes of diuretic resistance and pseudoresistance

### Usage-/compliance- or diagnosis-related causes

- Unrestricted water intake
- Not taking the drug
- Excessive sodium intake
- No monitoring of body weight
- Inadequate diuretic therapy (too low or too infrequent)
- Incorrect diagnosis (e.g., lymphatic edema)

### Renal causes

- Tubular uptake of diuretic impaired by uremic toxins
- Decreased kidney blood flow
- Decreased functional kidney mass
- Low GFR
- RAAS activation-related non-responding
- Nephron adaptation
- Proteinuria

### Cardiovascular causes

- Severe HF
- Arrhythmias
- Hypertension and hypotension
- Ischemia
- Valvular disease
- Endocarditis

### Pharmacological causes

- NSAIDs use
- Negative inotropes
- Probenecid
- Lithium
- Some antihypertensive drugs

### Acute and chronic comorbidities

- Pneumonia
- Pulmonary embolism
- COPD
- Thyroid disease
- Anemia
- Surgery-related stress
- Electrolyte imbalance
- Gut edema impaired absorption
- Intestinal hypoperfusion
- Hypoproteinemia
- SIADH

*COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *GFR* glomerular filtration rate, *HF* congestive heart failure, *NSAIDs* non-steroid anti-inflammatory drugs, *RAAS* renin-angiotensin-aldosterone system, *SIADH* syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

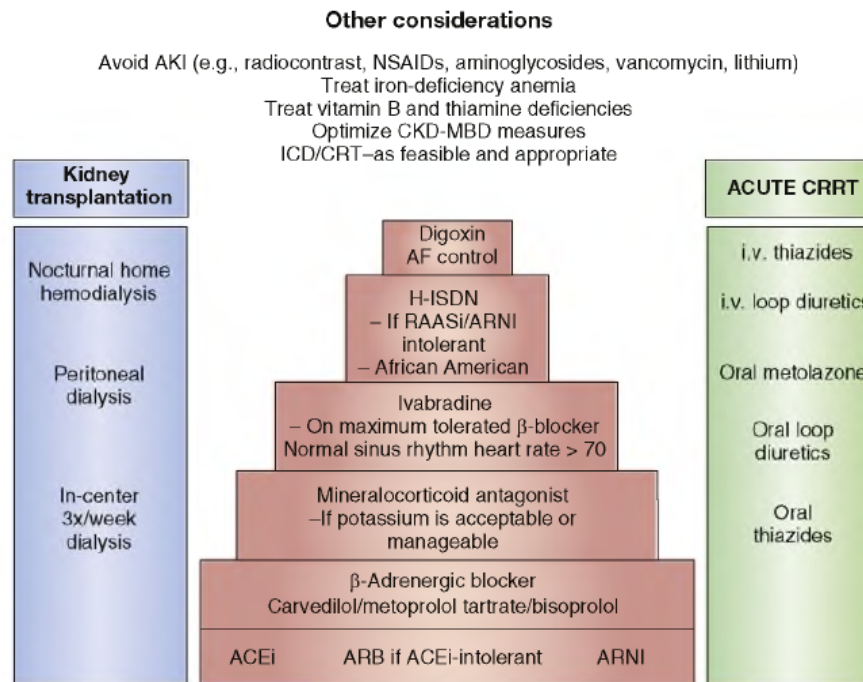
**Table 3** Oral loop diuretic dosage in chronic heart failure

	Low dose	Moderate dose	High dose	Very high dose	Max dose*
Furosemide	≤ 40 mg/day	>40–100 mg/day	>100–200 mg/day	>200 mg/day	600–1500 mg/day
Torsemide	≤ 10 mg/day	>10–25 mg/day	>25–50 mg/day	>50 mg/day	200 mg/day
Bumetanide	≤ 1 mg/day	>1–2.5 mg/day	>2.5–5 mg/day	>5 mg/day	10 mg/day

\*Maximal doses of loop diuretics are not well studied; thus, higher doses might be used in different centers worldwide

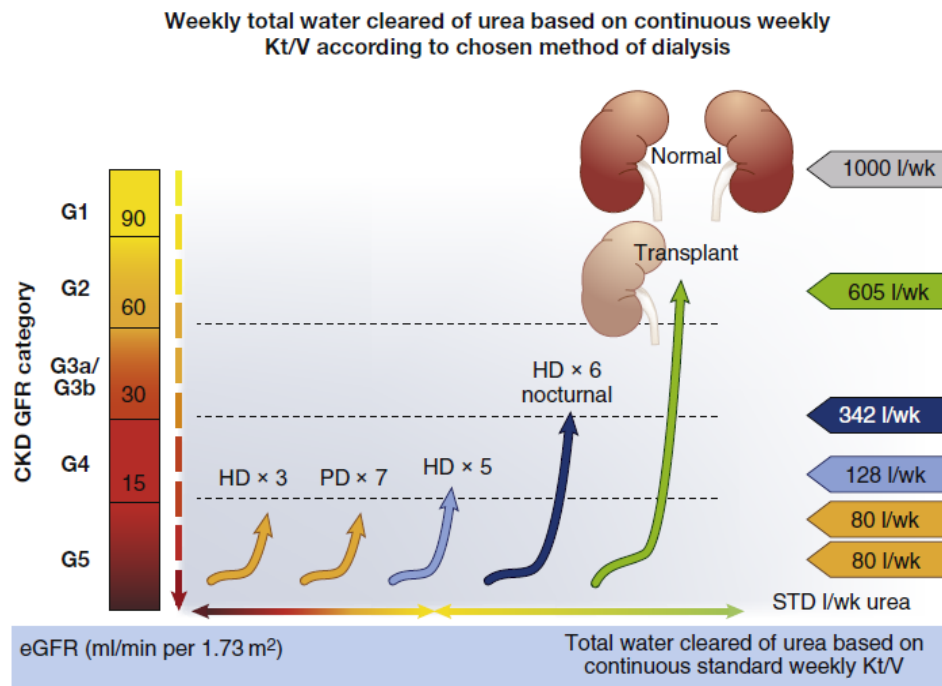
*LD* loop diuretic

# Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference



**Figure 3 | Pharmacotherapy for the prevention and treatment of heart failure with reduced ejection fraction in chronic kidney disease (CKD) progressing to end-stage kidney disease (ESKD).** ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; AKI, acute kidney injury; ARB, angiotensin II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; CKD-MBD, chronic kidney disease–mineral bone disorder; CRT, cardiac resynchronization therapy; CRRT, continuous renal replacement therapy; H-ISDN, hydralazine-isosorbide dinitrate; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RAASI, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor.

## Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference



**Figure 4 | Total water cleared of urea according to various dialysis modalities and in normal and kidney transplant recipient populations.** CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GFR, glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; Kt/V, clearance of urea multiplied by dialysis duration and normalized for urea distribution volume; PD, peritoneal dialysis; STD, standardized.

## **Patient case #1: Heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease**

## Considerations when downtitrating or discontinuing RAASi therapy following an HK event

Several landmark clinical studies have demonstrated the benefit of RAASi therapy in patients with HF<sup>1-3</sup>

RAASi benefits<sup>1-3</sup>



RAASi discontinuation<sup>4-6</sup>



## What is the way forward for our patient?

PATIENT INFORMATION

ASSESSMENT  
AND MEDICATIONS

TREATMENT  
CONSIDERATIONS

### Options:

1 Increase furosemide

2 Decrease enalapril

3 Stop MRA

4 Low-K<sup>+</sup> diet

5 Do nothing

6 Treat hyperkalaemia with:

A A traditional K<sup>+</sup> binder

B A novel K<sup>+</sup> binder

### Diuretics:

- Efficacy depends on residual renal function
- Increased risk of gout and diabetes
- May result in:
  - Volume contraction
  - Decreased distal nephron flow
  - Worsening of kidney function and reduced K<sup>+</sup> excretion

# Treatment of HF in Patients with CKD

What is the same?  
What is different?

## Treatment of HFrEF

Medication Indicated	No CKD	CKD
$\beta$ -Blockers	Yes	Yes
ACEI or ARB	Yes	Yes
Aldosterone antagonists	Yes	Yes
Diuretics	Yes	Yes
Digoxin	Yes?	Yes?

# Treatment of HFpEF

About 50% of patients with CKD and HF have preserved EF.

Medication Indicated	No CKD	CKD
$\beta$ -Blockers	No	No
ACEI or ARB	No	No* but...
MRA	No	No
Diuretics	Yes	Yes
Digoxin	No	No

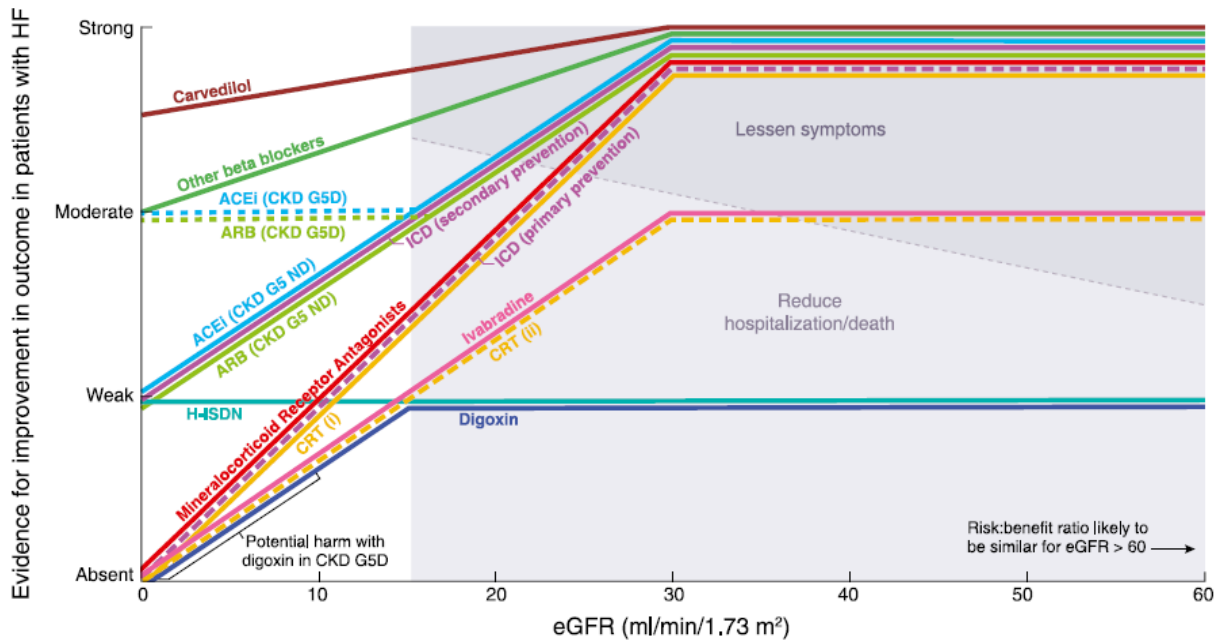
\*KDIGO CPGs recommend (suggest) ACEI or ARB in patients with CKD with HTN and severely (moderately) increased albuminuria to reduce risk of progression of CKD.

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD.  
[www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO\\_BP\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_BP_GL.pdf).

# Management of Heart Failure Patient with CKD

Debasish Banerjee<sup>1,2</sup>, Giuseppe Rosano<sup>2</sup> and Charles A. Herzog<sup>3</sup>

CJASN 16: 1131–1139, 2021. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.14180920>



CKD G5	CKD G4	CKD G3a-G3b
Dialysis indicated		
CRT (i) = QRS > 120 ms, LBBB QRS morphology, EF ≤ 35%; or QRS > 130 ms, EF ≤ 30%		Loop diuretics (PO/IV) (furosemide, bumetanide, torsemide) and thiazide diuretics (metolazone (PO), chlorothiazide (IV)) = benefit uncertain
CRT (ii) = QRS > 150 ms		

# Management of Heart Failure Patient with CKD

Debasish Banerjee<sup>1,2</sup>, Giuseppe Rosano<sup>2</sup> and Charles A. Herzog<sup>3</sup>

CJASN 16: 1131–1139, 2021. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.14180920>


**Table 1. Heart failure studies in general population with clinical characteristics including creatinine- or eGFR-based inclusion criterion**

Trial, yr	Age and Diabetes	< Creatinine (mean) or > GFR
<b>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</b>		
SAVE 1992 (53)	59 yr, 29%	<2.5 mg/dl
SOLVD 1991 (54)	61 yr, 26%	<2.5 mg/dl (1.2 mg/dl)
SOLVD prevent 1992 (55)	59 yr, 15%	<2.5 mg/dl (1.2 mg/dl)
<b>Angiotensin receptor blockers</b>		
CHARM 2003 (56)	66 yr, 28%	<3 mg/dl
<b>β-Blockers</b>		
CIBIS II 1999 (30)	61 yr, 12%	<3.4 mg/dl
COPERNICUS 2001 (31)	63 yr, 26%	<2.8 mg/dl (1.4 mg/dl)
MERIT HF 1999 (29)	63 yr, 25%	—
SENIORS (32)	76 yr, 27%	<2.8 mg/dl (1.15 mg/dl)
<b>Mineralocorticoid receptor antagonists</b>		
RALES 1999 (57)	65 yr, NA	<2.5 mg/dl
EMPHASIS-HF 2011 (58)	69 yr, 34%	>30 ml/min (1.1 mg/dl)
EPHESUS 2003 (59)	64 yr, 32%	<2.5 mg/dl (1.1 mg/dl)
<b>Angiotensin receptor neprilysin inhibitors</b>		
PARADIGM HF 2014 (26)	64 yr, 35%	>30 ml/min (1.1 mg/dl)
<b>Ivabradine</b>		
SHIFT 2010 (60)	61 yr, 30%	(74 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )
<b>Cardiac resynchronization therapy</b>		
RAFT 2010 (45)	66 yr, 30%	51% patients <60 ml/min per 1.73 m <sup>2a</sup>
<b>SGLT2 inhibitor</b>		
DAPA-HF 2019 (36)	66 yr, 41%	>30 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>
EMPEROR-reduced 2020	67 yr, 50%	>20 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>

The table includes pivotal studies that have helped us to draw our conclusions on therapy of patients with HFrEF and CKD (particularly stage 3). It highlights that patients included in these studies had relatively high creatinine and low eGFR, owing to the fact that CKD is common in patients with heart failure. Hence, significant numbers of patients with CKD were included. Studies included a significant proportion of patients with diabetes. SAVE, Survival and Ventricular Enlargement; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; CHARM, Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CIBIS II, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; COPERNICUS, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; MERIT HF, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; SENIORS, Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; NA, not available; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; PARADIGM HF, Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; SHIFT, Systolic Heart Failure Treatment with the IF inhibitor ivabradine trial; RAFT, Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial; DAPA-HF, Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure; EMPEROR reduced, EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction.

<sup>a</sup>51% of the included patients had eGFR<60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>.

# Management of Heart Failure Patient with CKD

Debasish Banerjee <sup>1,2</sup> Giuseppe Rosano,<sup>2</sup> and Charles A. Herzog<sup>3</sup>


CJASN 16: 1131–1139, 2021. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.14180920>

**Table 2. Pharmacotherapy of heart failure in patients with CKD**

Agents	CKD Stages 1–3	CKD Stages 4 and 5
ACEis	Should be used in all patients with HFrEF, with monitoring of creatinine and potassium	May be used in HFrEF, with monitoring of creatinine and potassium. Dose modification may be necessary
$\beta$ -Blockers	Should be used in all patients with HFrEF	May be used in HFrEF
Mineralocorticoid receptor antagonists	Should be used in HFrEF, with careful monitoring of potassium	May be used in HFrEF, with caution and monitoring of potassium
ARBs	Should be used in all patients with HFrEF with caution	May be used in HFrEF, with monitoring of creatinine and potassium
Ivabradine	May be used in patients with HFrEF with sinus rhythm and who are stable on $\beta$ -blockers	Unknown effects
Angiotensin receptor and neprilysin inhibitor	May be used in patients with HFrEF instead of ACEis/ARBs	Unknown effects
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor	Can be used in patients with HFrEF with or without diabetes	Unknown effects
Hydralazine and isosorbide dinitrate	Should be considered in patients with HFrEF who are intolerant to ACEis/ARBs	May be considered in patients with HFrEF who are intolerant to ACEis/ARBs

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; ARB, angiotensin receptor blocker.

# Management of Heart Failure Patient with CKD

Debasish Banerjee <sup>1,2</sup> Giuseppe Rosano,<sup>2</sup> and Charles A. Herzog<sup>3</sup>

CJASN 16: 1131–1139, 2021. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.14180920>

## Multidisciplinary Care

Patients with CKD and heart failure need multidisciplinary care to minimize the number of health care visits. A close working relationship between nephrologists and cardiologists is the key to controlling symptoms and prolonging life where possible; treating with diuretics, ACEis, and mineralocorticoid receptor antagonists, while avoiding electrolyte abnormalities and AKI; and advising appropriately for dialysis and device therapy (Figure 2) (1). In a recent study in St George's Hospital, multidisciplinary care was associated with improvement in iron stores and RAASi use in 124 patients with CKD and heart failure (50). A multidisciplinary cardiology-nephrology service with doctors and specialist nurses in the United Kingdom has demonstrated better utilization of evidence-based therapy and health care resources (51). A similar multidisciplinary meeting for pre-kidney transplant patients, with cardiologists, nephrologists, transplant surgeons, and specialist nurses, showed that high-cardiac-risk patients can be safely transplanted (52).

**Table 3 | Future research recommendations**

- **Acquire a better understanding of the pathophysiology of HF in CKD.** Physiological and imaging tests are needed for kidney disease. Reliance on the plasma serum creatinine, blood urea nitrogen, and limited urine tests is inadequate to advance the field. Methods to assess the kidney functional reserve, or the ability of the kidneys to increase filtration, are needed. An understanding of when reduced renal filtration is adaptive or maladaptive is needed. Conversely, methods of assessing inflammation, irreversible fibrosis, and loss of functioning nephrons would assist in understanding the recoverability of AKI superimposed on CKD. The clinical examination can be improved by objective measurements of volume status including plasma volume and red blood cell volume, degree of pulmonary congestion, and venous capacitance. Studies to unveil the determinants of plasma refill after treatment with i.v. loop diuretics or ultrafiltration are needed. Variation in plasma refill likely explains why some patients respond favorably after the first few doses while others do not. Investigating possible systemic mechanisms of both heart and kidney disease and gaining a better understanding of the processes by which the kidneys retain salt and water and how this relates to myocardial dysfunction in systole and diastole would be worthwhile.
- **Reevaluate the pathophysiology of the progression of HF.** This includes examining the role of serial imaging of right/left ventricular function and biomarkers (e.g., neurohormonal activation, bone metabolism, inflammation, fibrosis, and kidney injury) in prognosis and treatment in asymptomatic and symptomatic patients.
- **Identify appropriate kidney outcomes for HF trials and position them as prespecified endpoints** (i.e., progression of CKD and eGFR slopes). Future trials of HF interventions should focus on prespecified subgroups with eGFR < 30 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>.
- **Refine detection of AKI using measures of kidney filtration and markers of kidney damage.**
- **Examine and include patient-oriented outcomes, especially for symptom control, and design shared decision-making aids.**
- **Develop and test better markers of initiation, persistence, and recovery of AKI.** AKI biomarkers have not been adequately studied in acute HF. Understanding the role of AKI in the prediction and management of diuretic resistance will be important for acute HF.
- **Study novel diuretic strategies in patients with HFrEF with more accurate methods to detect volume overload in order to avoid both hypotension and continued congestion.**
- **Identify the best means for adjusting loop diuretics, whether by blood biomarker measurement or hemodynamic assessment.** This will help guide use of diuretics in HF with CKD in the hope of reducing hospitalizations for HF and perhaps cardiovascular death.
- **Examine new potassium-binding drugs in patients with eGFR < 30 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>.** It would also be useful to know whether the potassium-binding drugs allow higher use or doses of RAAS blockers and whether this leads to improved outcomes. It would also be important to examine whether and how potassium-lowering agents can reduce potassium swings when patients are undergoing hemodialysis.
- **Compare various dialysis modalities and their frequency for optimizing ultrafiltration and maintaining euvoemia.**
- **Address and overcome the difficulty in randomizing patients to peritoneal dialysis or ultrafiltration trials.**
- **Determine the optimal timing for initiating dialysis in the setting of HFrEF and HFpEF.** There is reason to hypothesize that the subgroup that will develop diuretic resistance could benefit from starting dialysis early.
- **Find methods of achieving volume control during dialysis while still ensuring patients receive optimal cardioprotective medications.**
- **Evaluate wearable devices that monitor fluid status, heart rhythm, etc.**
- **Design and conduct an adequately powered observational study of clinical and echocardiographic determinants of HF in patients referred for transplantation.**
- **Determine which patients should undergo a simultaneous heart-kidney transplant versus a heart transplant alone with watchful waiting for renal recovery posttransplant.**
- **Investigate the degree to which the following comorbid conditions contribute to HF physiology in patients with ESKD: hypertension, coronary artery disease, valvular disease, diabetes, atrial fibrillation, sleep apnea, cachexia/sarcopenia, anemia, iron deficiency, mineral metabolism, chronic lung disease, and hypertension.**
- **Investigate technologies to better phenotype patients and target them for specific interventional strategies.** Such domains of phenotypic assessment could include genomics, metabolomics, cardiovascular hemodynamics, myocardial energetics, neurohormonal milieu, salt and water metabolism including plasma refill, and heart-kidney signaling and regulation.
- **Evaluate the effects of exercise, weight loss, diet, and possibly treatment of sleep apnea in the prevention of HF in patients with CKD.**
- **Ascertain approaches to reduce protein energy wasting, sarcopenia, and cachexia.** Research is needed to better understand the role of nutrition in the prevention of HF and the attenuation of both HF and CKD.
- **Obtain a better understanding of best practices for ligating AV fistulas for high output cardiac failure: location, flow, determining when to ligate.**

AKI, acute kidney injury; AV, arteriovenous; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.



# THANKS!

Does anyone have any questions?

[giannisgriv@hotmail.com](mailto:giannisgriv@hotmail.com)  
[www.athens-nephrology.gr](http://www.athens-nephrology.gr)



**back-up slides**



# Definition of Heart Failure

Heart failure can be defined as an abnormality of cardiac structure or function leading to failure of the heart to deliver oxygen at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissues, despite normal filling pressures (or only at the expense of increased filling pressures).<sup>1</sup>

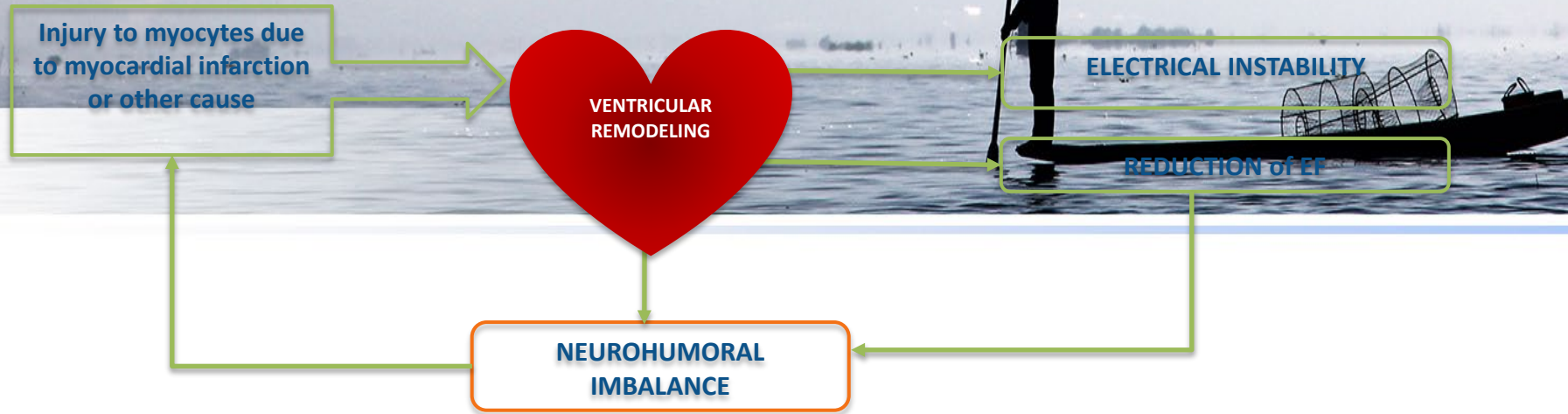
## TERMINOLOGY used to describe HF<sup>2</sup>

<b>Related to EF*:</b>	HFrEF (reduced ejection fraction: EF<40%) HFmEF (mildly impaired EF: EF 40-49%) HFpEF (preserved ejection fraction: EF ≥50%)*
<b>Related to time-course:</b>	New onset, transient, chronic
<b>Related to progression:</b>	Acute, stable, worsening
<b>Related to location:</b>	Left heart, right heart, combined

\* There is no consensus concerning the cut-off for preserved EF<sup>2</sup>

1. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787–847
2. Dickstein K et al. Eur Heart J 2008;29:2388–442

# Pathophysiology of HF



An imbalance occurs in three key neurohumoral systems:

- The renin–angiotensin–aldosterone system
- The sympathetic nervous system
- The natriuretic peptide system

The systemic responses in the renin–angiotensin–aldosterone and sympathetic nervous systems cause further myocardial injury, and have detrimental effects on the blood vessels, and various organs, thereby creating a pathophysiological 'vicious cycle'. The natriuretic peptide system has a protective function, which can counterbalance these detrimental effects.

# Classification of Heart Failure

## ACC/AHA stages of HF (based on structure and damage to heart)

## NYHA functional classification (based on symptoms or physical activity)

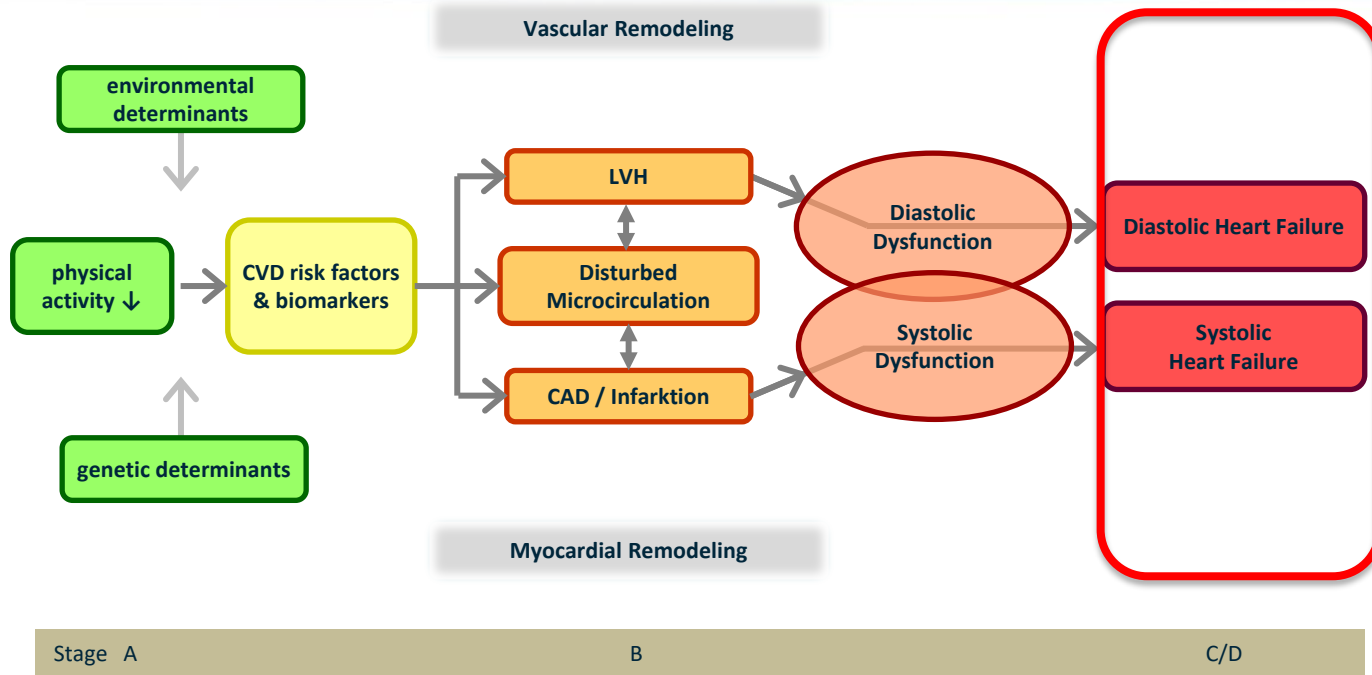
Stage A	At high risk for HF, but without structural or functional abnormality No signs or symptoms	Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation or dyspnoea
Stage B	Developed structural heart disease strongly associated with development of HF, but without signs or symptoms	Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in HF symptoms
Stage C	Symptomatic HF associated with underlying structural heart disease	Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results in HF symptoms
Stage D	Advanced structural heart disease and marked symptoms of HF at rest, despite maximal medical therapy	Class IV	Symptoms of HF present at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased

# Natural history of HF

**HF is a silently progressing disease**

*We begin to look at the disorder at the end of its natural history - that is too late!*

## The cardiovascular continuum



# Diagnosing HF

The diagnosis of HFpEF is more difficult than the diagnosis of HFrEF

## The diagnosis of HFrEF requires three conditions to be satisfied

1. Symptoms typical of HF
2. Signs typical of HF
3. Reduced LVEF

## The diagnosis of HFpEF requires four conditions to be satisfied

1. Symptoms typical of HF
2. Signs typical of HF
3. Normal or only mildly reduced LVEF and LV not dilated
4. Relevant structural heart disease (LV hypertrophy/LA enlargement) and/or diastolic dysfunction

# ‘Chronic Kidney Disease’ (CKD) is a general term that describes ongoing renal damage or dysfunction

International Society of Nephrology defines CKD as:

“Abnormalities of kidney structure or function,  
present for >3 months,  
with implications for health”

‘CKD’ is **not** itself a diagnosis:  
the **underlying cause** of CKD should be identified

# CKD is reduced kidney function and/or kidney damage

## Chronic Kidney Disease

### Kidney function

Glomerular filtration rate (GFR)  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for  $> 3$  months with or without kidney damage

**AND/OR**

### Kidney damage

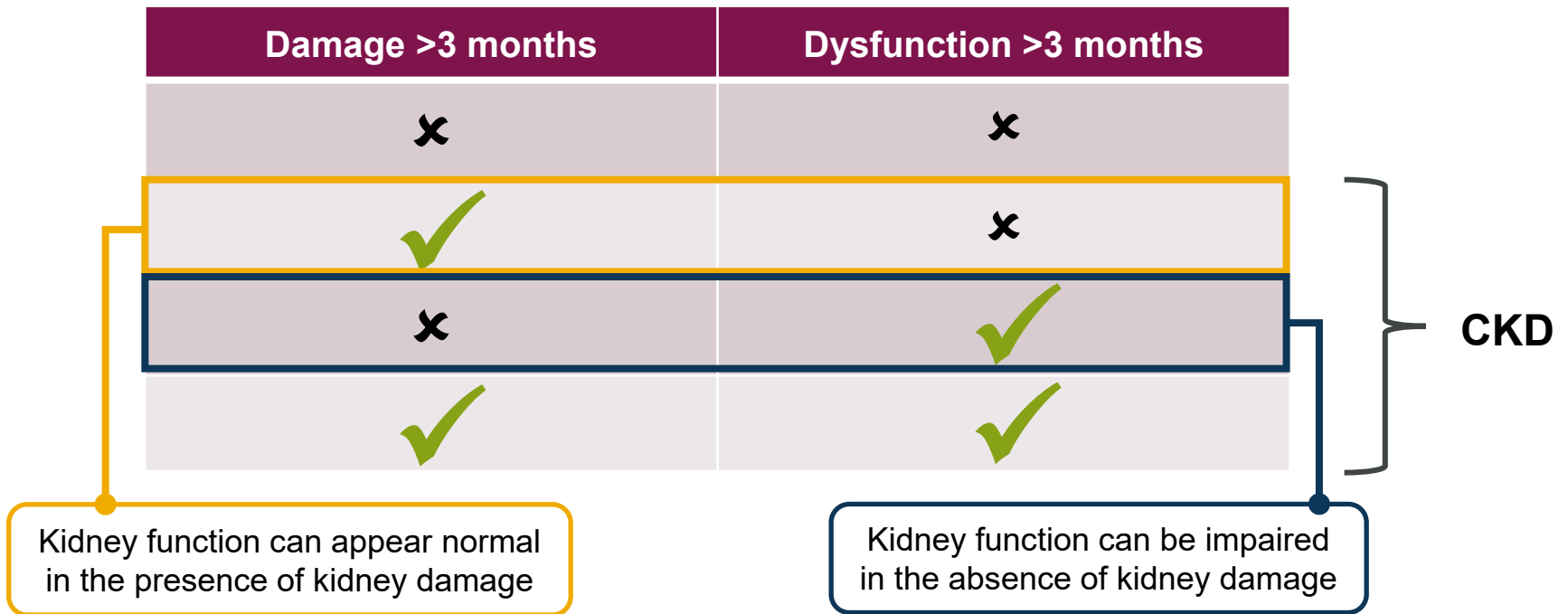
$\geq 3$  months, with or without decreased GFR, manifested by

either

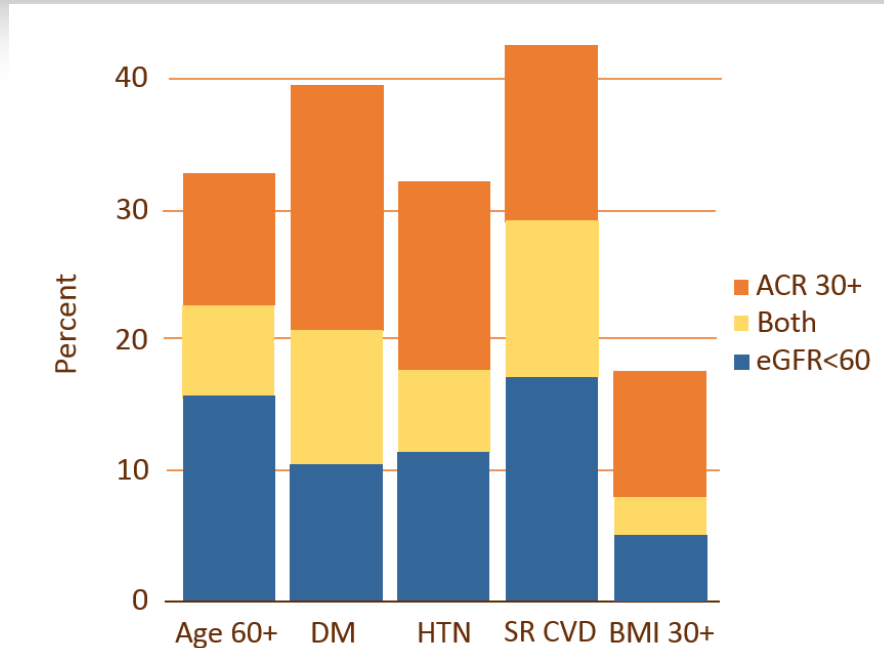
- Pathological abnormalities
- Markers of kidney damage, i.e., proteinuria (albuminuria)
  - Urine albumin-to-creatinine ratio (UACR)  $> 30$  mg/g

Reference: *Kidney International Supplements*, 2013; 3(1): 5-14

## CKD can be due to kidney damage *and/or* dysfunction



# Distribution of markers of CKD in NHANES participants with DM, HTN, self-reported CVD and obesity, 2011-2014



ACR = albumin creatinine ratio  
SR CVD = self-reported cardiovascular disease

Reference: USRDS 2016 Annual Data Report

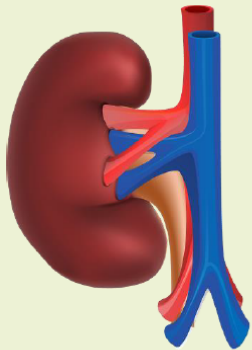


Στις ομάδες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται τα άτομα με ιστορικό **διαβήτη**, **υπέρτασης** και **οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου**.

Τρεις απλές εξετάσεις μπορούν να ανιχνεύσουν την ΧΝΝ:

- **Μέτρηση αρτηριακής πίεσης**
- **Λεύκωμα στα ούρα**
- **Κρεατινίνη ορού**

## Τροποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου



- **Υπέρταση**, δεύτερη κύρια αιτία ΧΝΝ μετά το διαβήτη, αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην εξέλιξη της ΧΝΝ συμβάλλοντας στην προοδευτική εγκατάσταση της σπειραματοσκλήρυνσης.
- **Πρωτεϊνουρία**, συνδέεται με ταχύτερο ρυθμό εξέλιξης της ΧΝΝ, ενώ η ελάττωση ή ο περιορισμός της με τη δίαιτα ή φαρμακευτικά προδικάζει ένα καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.
- **Αλβουμινουρία, Χρόνια Νεφρική Νόσος και Καρδιαγγειακή Νόσος**, ο ρυθμός αποβολής λευκωματίνης στα ούρα ακόμα και χαμηλού βαθμού και σε άτομα μη διαβητικά, μη-υπερτασικά μέσης ηλικίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Η διάχυτη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός που συνδέει τη λευκωματουρία με τις εκδηλώσεις και την πρόγνωση της ΧΝΝ και της καρδιαγγειακής νόσου.

Καρδιαγγειακή νόσος και ΧΝΝ έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου (διαβήτη, υπέρταση, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα) και η σχέση τους λειτουργεί αμφίδρομα αφού η ΧΝΝ προδιαθέτει σε καρδιαγγειακά συμβάματα και η καρδιαγγειακή νόσος (καρδιακή ανεπάρκεια, αθηροσκλήρυνση) μπορεί να προκαλέσει την εγκατάσταση ΧΝΝ και την γρήγορη εξέλιξη της.

## CKD affects approximately 1 out of 8 people worldwide

Country/region	Prevalence of CKD (%) <sup>1</sup>
Europe	18
Iran	18
North America	15
Australia	15
Japan, S Korea, Oceania	14
China, Taiwan, Mongolia	13
India, Bangladesh	13
S Africa, Senegal, Congo	9
<b>Overall</b>	<b>13</b>

CKD is:

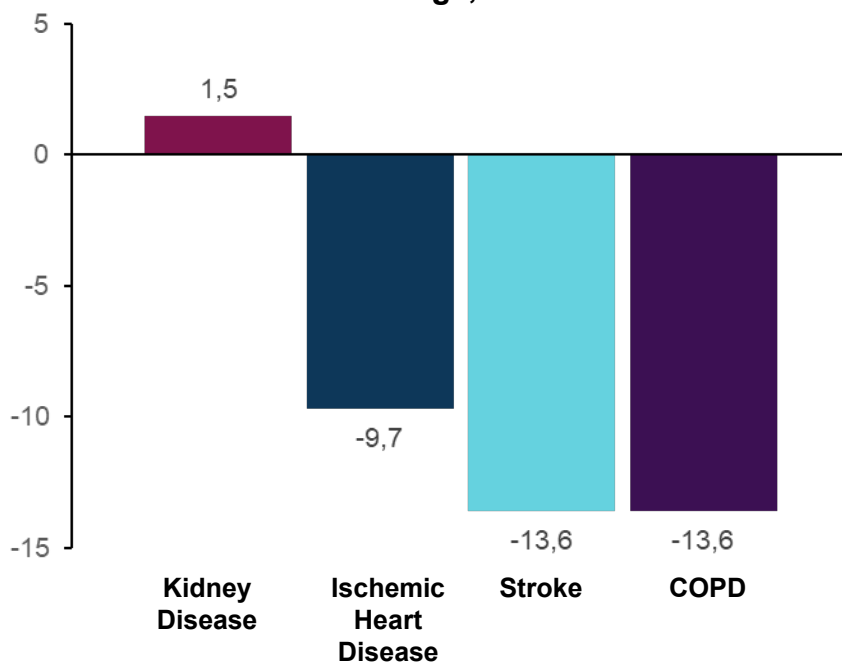
- **Highly prevalent**, particularly in developed economies<sup>1</sup>
- **Ninth leading cause of death** in the USA in 2015 (~50,000 deaths/year)<sup>2</sup>
- A major **healthcare burden**<sup>1</sup>

Prevalence data are for all CKD stages (1 to 5); mortality data are for 'Nephritis, nephrotic syndrome, and nephrosis'  
CKD, chronic kidney disease

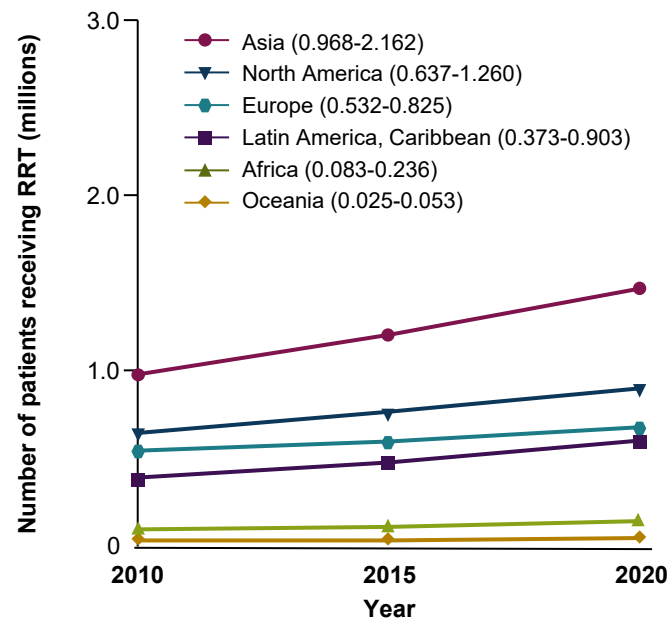
1. Hill NR *et al.* *PLoS One* 2016;11:e0158765, Health United States Report 2016; 2. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/kidney-disease.htm> (last accessed: March 2017).

# Improvement in CKD Mortality Has Been Limited, While the RRT Burden Has Continued to Rise

Global Age-standardized Mortality Rate (per 100,000)  
Percent Change, 2007-2017<sup>1</sup>



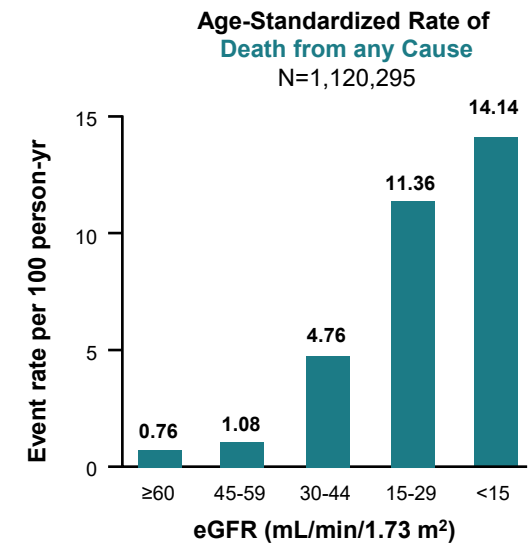
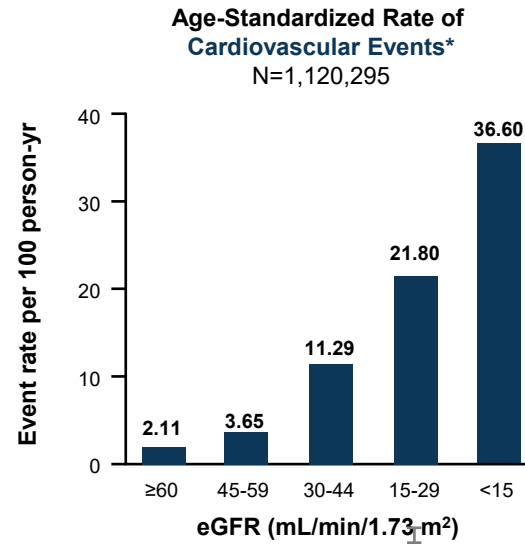
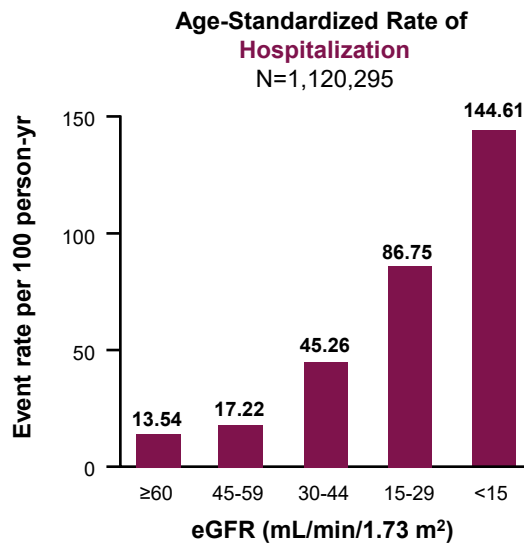
Number of Patients Receiving RRT, 2010-2020<sup>2</sup>



CKD = chronic kidney disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disorder; RRT = renal replacement therapy.

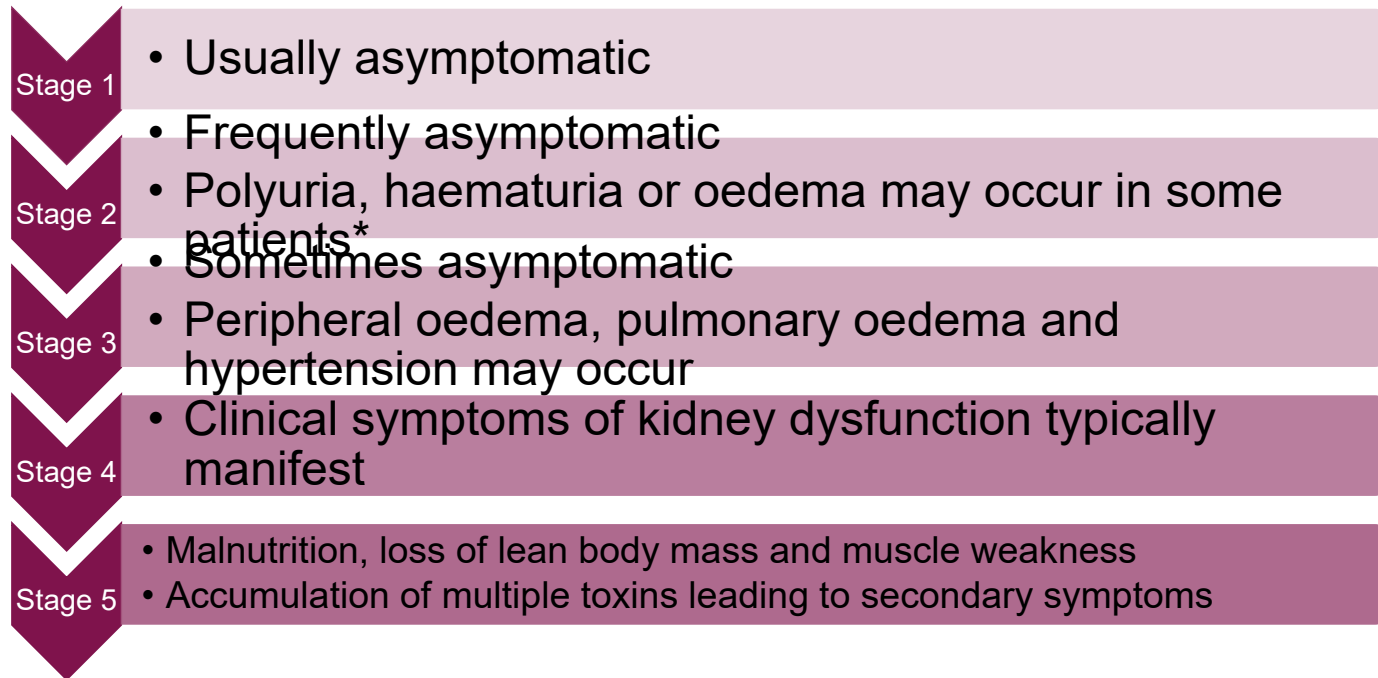
1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. *Lancet*. 2018;392:1736-1788; 2. Liyanage T, et al. *Lancet*. 2015;385:1975-1982.

# The Risk of Morbidity and Mortality Rises Sharply as CKD Progresses



\*Cardiovascular event was defined as hospitalization for coronary heart disease, heart failure, ischemic stroke, and peripheral arterial disease.  
CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate.  
Go A, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.

## CKD may not be identified until it reaches advanced stages



\*Patients with tubulointerstitial disease, cystic diseases or nephrotic syndrome are more likely to develop signs of disease at earlier stages  
CKD, chronic kidney disease  
Webster A *et al. Lancet* 2017;389:1238–52.

# Despite intensive investigation...

- FGF23 – heart failure association: is it causal?

Some limitations of observational studies:

- Confounding
- Reverse causation

Gold-standard: randomized controlled-trial

Genetic analyses offer complementary approach

- Investigate causality
- Identify drug targets
- Provide insight into mechanisms



## BACKGROUND

- Many observational studies: FGF23 → heart failure
  - Could be direct effect of FGF23 promoting cardiomyocyte hypertrophy
- However, observational studies suffer from many potential biases
  - Limits their ability to robustly identify causal associations



## Χρόνια νεφρική νόσος: από την πρωτοβάθμια στη δευτεροβάθμια φροντίδα

### I. Γκιβέας

Νεφρολογικό Τμήμα 401  
Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο  
Αθηνών  
Ιδιωτικό Νεφρολογικό Ιατρείο  
Athens-nephrology

### Περίληψη

**Σκοπός:** Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) επηρεάζει περίπου το 16% του ενήλικου πληθυσμού. Σκοπός της μελέτης μας είναι να περιγραφεί ο φαινότυπος των ασθενών με XNN.

**Υλικό-Μέθοδοι:** Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης ασθενών με XNN σταθίου 2,3 και 4. Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το ιστορικό, την ύπαρξη ή όχι λευκοκυτταροπάθειας, την παρουσία αρτηριακής πίεσης, το ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την παρουσία αναιμίας ή οστικής νόσου.

**Αποτελέσματα:** Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου έξι μηνών 63 ασθενείς παραπέμφθηκαν με μέσο όρο eGFR 31,78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (εύρος: 15-60). 82% ήταν άνω των 65 ετών. Το πιο συχνό αίτιο νεφρικής νόσου ήταν υπέρταση ή νεφροσκλήρυνση. Οι διαβητικοί ήταν το 16%. Πρωτεϊνουρία ήταν παρούσα στο 42,85%. 95,91% λάμβαναν αντιυπεριτασική αγωγή, 40,81% είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Αναιμία είχε το 69,36% των ασθενών, μόνο όμως το 32,65% χρειάστηκε αγωγή. Οστική νόσο εμφάνισε το 38,77%.

**Συμπεράσματα:** Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπέρταστοι, διαβητικοί ή ασθενείς άνω των 65 ετών έχουν ανάγκη ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας. Δεδομένου ότι η παραπάνω μελέτη είναι η αρχή μιας μεγαλύτερης προοπτικής μελέτης εκτιμάται ότι θα μας δώσει την ευκαιρία να διεκρινιστούν τα σημεία του ενδιαφέροντος στη XNN με στόχο την καλύτερη διαχείρισή της.

**Λέξεις κλειδιά:** αναιμία, καρδιαγγειακά συμβάματα, λευκοκυτταροπάθεια, χρόνια νεφρική νόσος.

### Εισαγωγή

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αφορά το 10-16% του πληθυσμού παγκοσμίως, έχει κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που τη στιγμή της διάγνωσης έχουν σοβαρού βαθμού επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και σημαντική λευκοκυτταροπάθεια. Η πλειοψηφία των ασθενών με XNN πεθαίνουν πριν φθάσουν στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας έχοντας αξιόμιμο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ο οποίος σχετίζεται με τη σοβαρότητα της XNN<sup>1,2</sup>. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιωθεί από με-

Αναρτημένη ανακοίνωση στο 11ο BANTAO CONGRESS, Timisoara 26-29 September 2013.

# CKD-Related CV Mortality

## *Global Burden of Disease Study 2017*

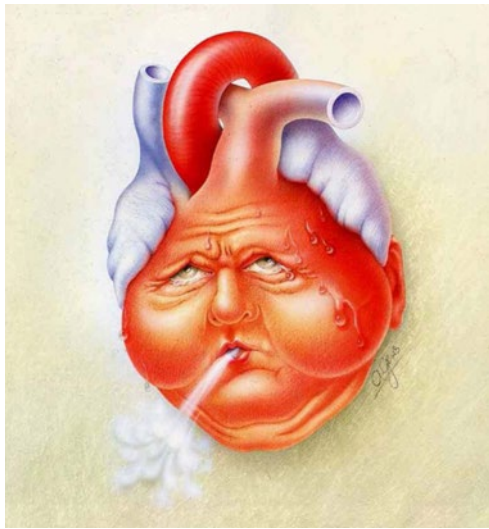
---



a. Carney EF. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:251; b. Neuen BL, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-854.

# Working Definition (2004)

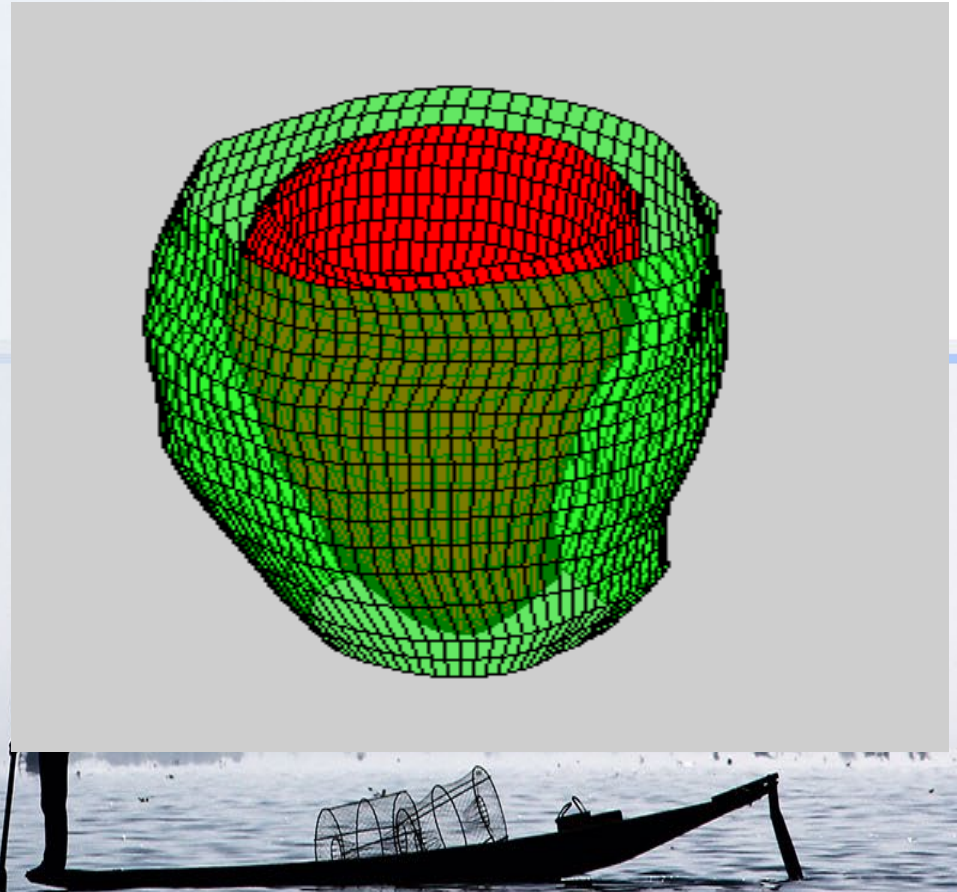
At its extreme, cardio-renal dysregulation leads to what is termed “cardio-renal syndrome” in which **therapy to relieve congestive symptoms of heart failure is limited by further decline in renal function.** It is clear that our current understanding of cardio-renal connections is inadequate to explain many of the clinical observations in heart failure or to direct its therapy.



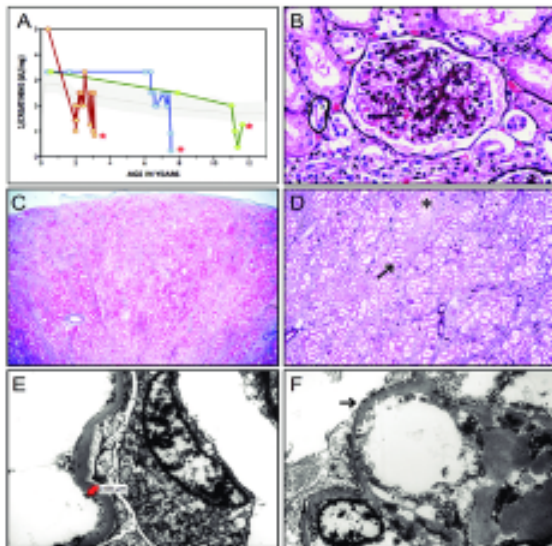
# DIAGNOSIS

## Chronic heart failure

A complex syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that impairs the pumping ability of the heart

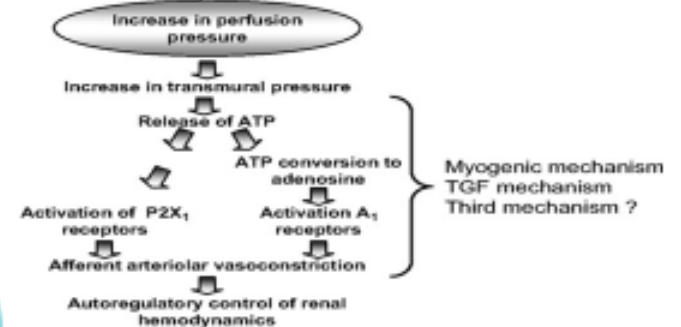


Glomerular hypertension, Nephrosclerosis, and progressive loss of kidney function



Normally, the glomerular capillary loops are shielded from elevated systemic arterial pressures by a process called **autoregulation**.

However, in hypertensive patients, chronically elevated systemic arterial pressures cause remodeling of the afferent arteriole and reduce its ability to constrict and dilate.



Afferent arteriole caliber changes in response to systemic pressure (myogenic reflex) and sodium chloride delivery to the macula densa (tubuloglomerular feedback) are part of the autoregulatory process that helps maintain intraglomerular pressure and therefore GFR.

# *Renal Sodium Retention*



*Pressure  
Natriuresis*

*Quabain*

*Ischemic  
nephron-Reduced  
Nephron number*

### Χρόνια νεφρική νόσος: από την πρωτοβάθμια στη δευτεροβάθμια φροντίδα

#### 1. Γρήβης

#### Περίληψη

**Σκοπός:** Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) επηρεάζει περίπου το 10% του ενήλικου πληθυσμού. Σκοπός της μελέτης μας είναι να περιγράψουμε ο ποσοστό των ασθενών με ΧΝΝ.

**Υποθέσεις:** Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης ασθενών με ΧΝΝ σταθμούς 2,3 και 4. Στις μετρήσεις διαβήματα αυξάνει με το πάροδο της ηλικίας ή ότι λειτουργώντας την παρουσία πρωτεϊνικής πύκνωσης, το ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την παρουσία υπέρτασης ή άλλων νόσων.

**Αποτελέσματα:** Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 45 μηνών 63 ασθενείς παρατηρήθηκαν με μέσο όρο eGFR 31,79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (βάρος: 75,66 kg) ήταν άνω των 60 ετών. Το πιο συχνό αίτιο νεφρικής νόσου ήταν υπέρταση (παραδοσιακή). Οι διαβητικοί ήταν το 10%. Προσέλευσαν ήταν περίπου στο 42,80%. 95,91% λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή, 40,81% είναι ασθενείς καρδιαγγειακής νόσου. Αναμιά είχε το 60,38% των ασθενών, μέσο όρος το 32,60% προσέλαβε ηπατίτι. Οστική νόσος εμφανίσε το 50,77%.

**Συμπεράσματα:** Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπέρταση, διαβητική ή ασθενείς άνω των 60 ετών είναι συχνή αιτία της νεφρικής λειτουργίας. Διαβήματα ότι η παρουσία μελέτη είναι η αρχή μιας μεγαλύτερης προσοχής μελέτη εκτιμάται ότι θα μας δώσει την ευκαιρία να διασφαλίσουμε τα οφέλη και ενδιαφέροντος στη ΧΝΝ με στόχο την καλύτερη διαχείριση της.

**Λέξεις κλειδιά:** υπέρταση, καρδιαγγειακά συμβαματα, λευκοκυτταρία, χρόνια νεφρική νόσος.

#### Εισαγωγή

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) αφορά το 10-16% του πληθυσμού παγκοσμίως, έχει κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που οι παθήσεις της διάλυσης έχουν σοβαρά βαθιά υπέρταση ή νεφρική λειτουργία και σημαντική λευκοκυτταρία. Η διάγνωση των ασθενών με ΧΝΝ καθίσταται πλην γρήγορο στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας έχοντας επίδραση άμεση επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου, ο οποίος σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ΧΝΝ<sup>1,2</sup>. Οι παλαιότεροι πασχιστές έχουν επιβεβαιωθεί από με-

Αναμιά είναι το 60,38% των ασθενών, μέσο όρος το 32,60% προσέλαβε ηπατίτι. Οστική νόσος εμφανίσε το 50,77%.

Νεφρολογικό Τμήμα 401  
Γενικό Στεφανιαίο Νοσοκομείο  
Αθηνών  
Ιατρικό Νεφρολογικό Ιατρείο  
Αθηνών-αμφιλόγυ

Αναμιά είναι το 60,38% των ασθενών, μέσο όρος το 32,60% προσέλαβε ηπατίτι. Οστική νόσος εμφανίσε το 50,77%.

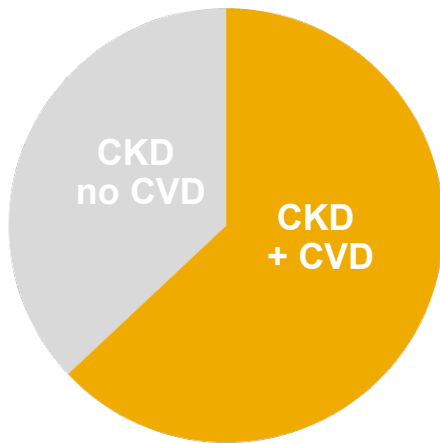
## Πίνακας 2. Ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή.

### ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ (% των ασθενών)

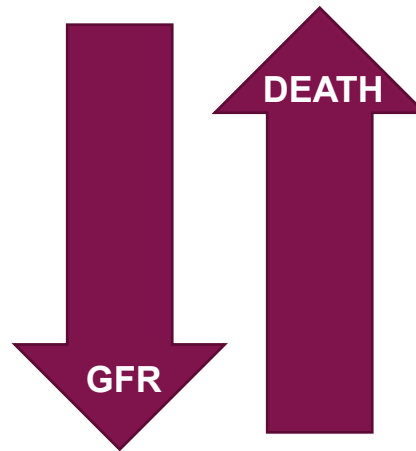
ΣΥΝΟΛΟ	95,91%
α ΜΕΑ	26,53%
ΑΠΠ	30,61%

# CKD is associated with increased risk of cardiovascular events and death

**1** >60% of CKD patients have CVD



**2** A 30% decrease in GFR increases risk of vascular events and death by 20–30%

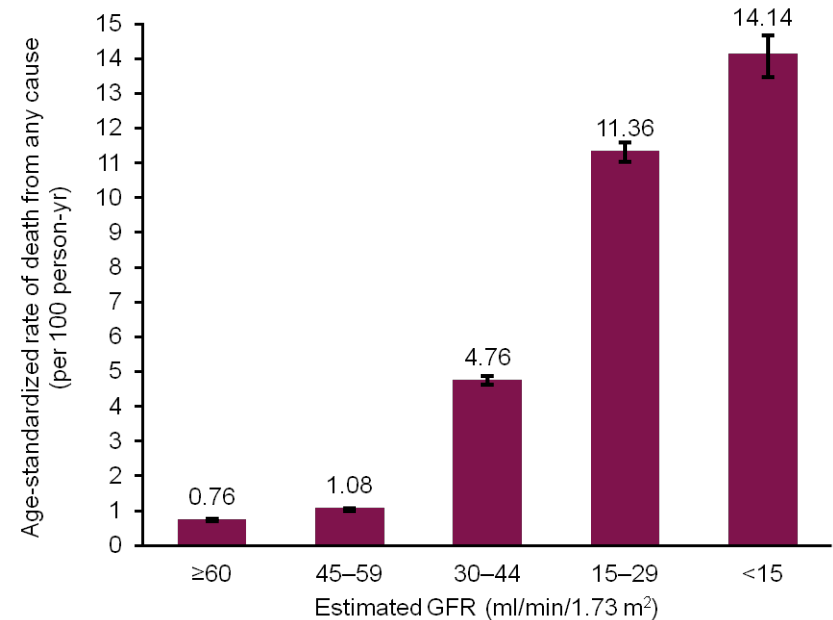
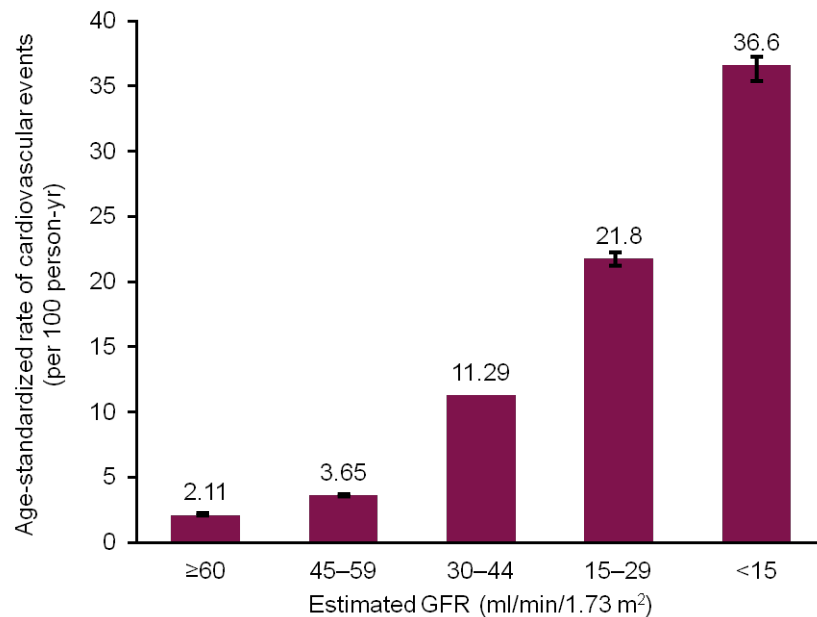


**3** >50% of deaths in non-dialysis CKD patients are due to CVD



A patient with Stage 3 CKD is more likely to die of CVD than to develop kidney failure

# The risks of cardiovascular events and death increase as GFR decreases



As GFR decreases, the probability of developing CVD or of dying from any cause increases

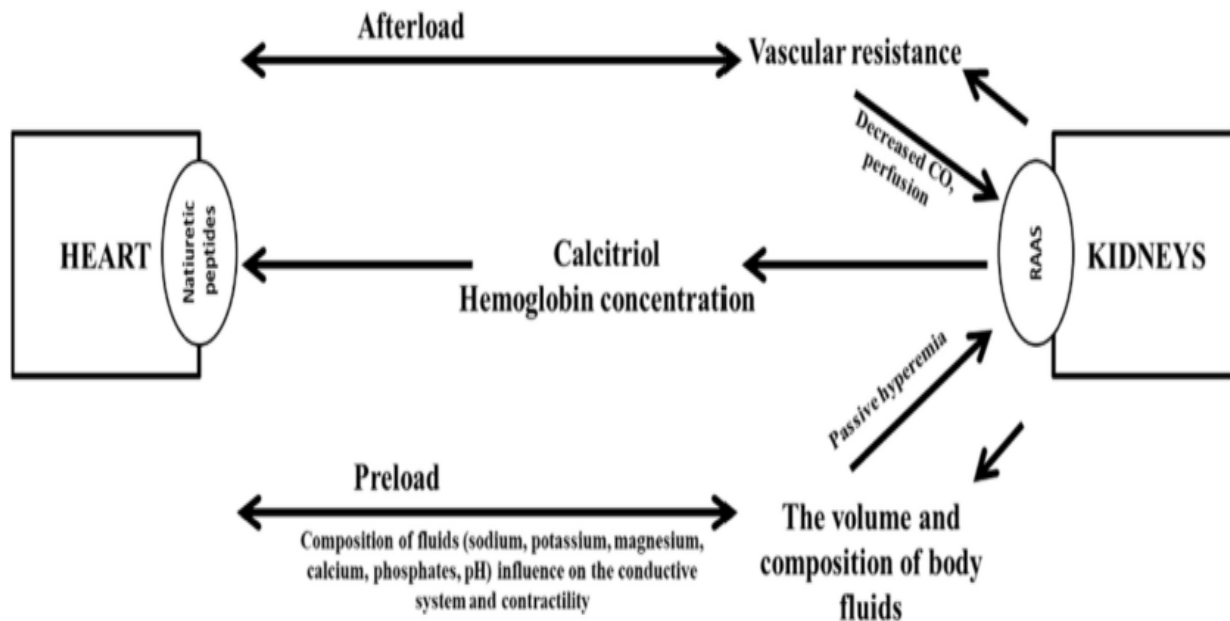
Cardiovascular event defined as hospitalisation for CHD, heart failure, ischaemic stroke or peripheral arterial disease  
CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease, GFR, glomerular filtration rate  
Go AS *et al.* *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.



Review

# Chronic Kidney Disease and Heart Failure—Everyday Diagnostic Challenges

Diagnostics 2021, 11, 2164. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112164>

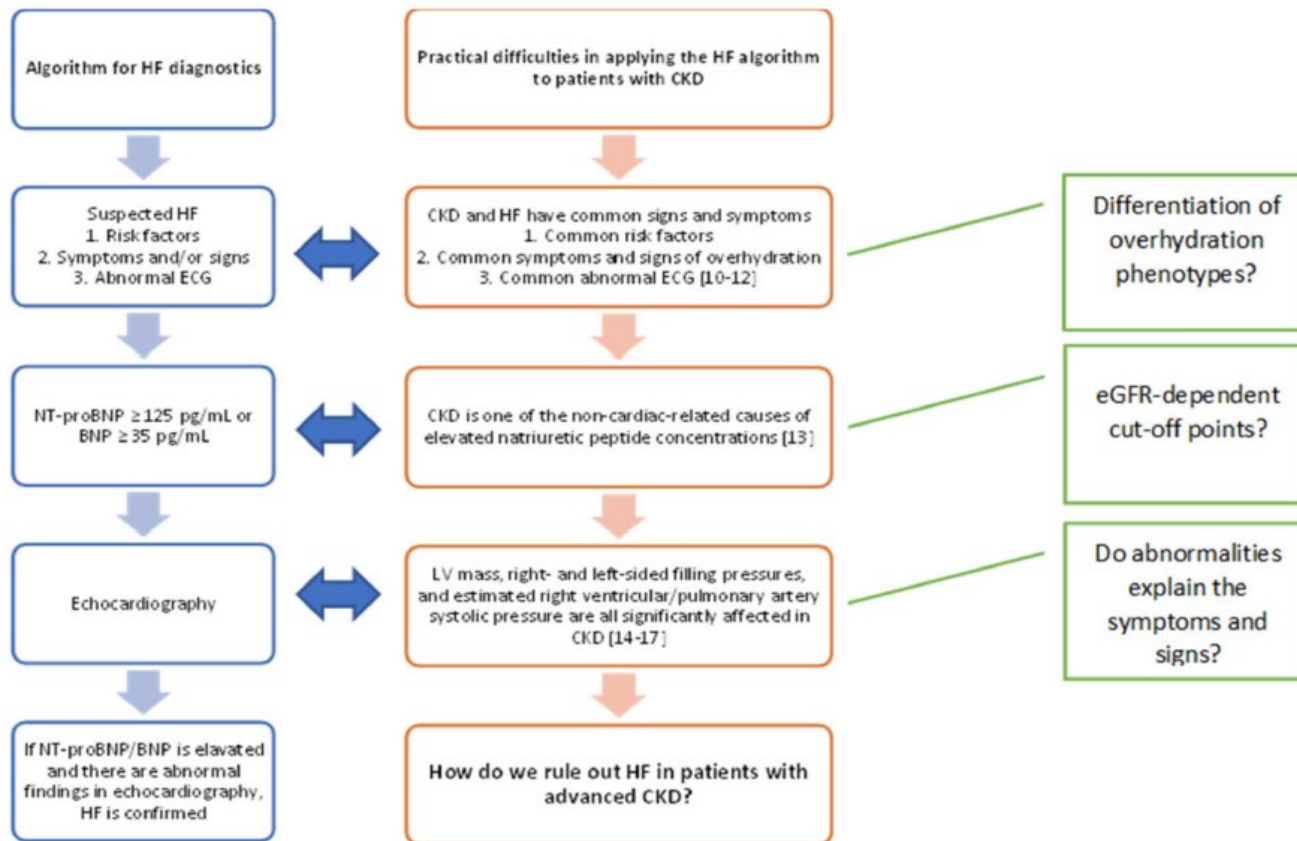




Review

# Chronic Kidney Disease and Heart Failure—Everyday Diagnostic Challenges

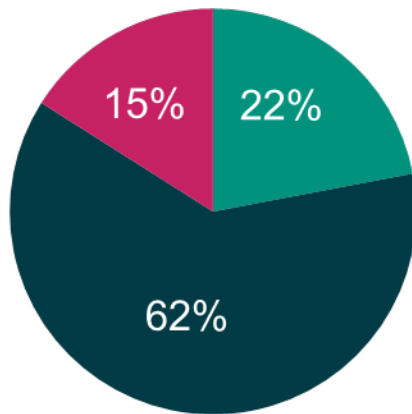
Diagnostics 2021, 11, 2164. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112164>



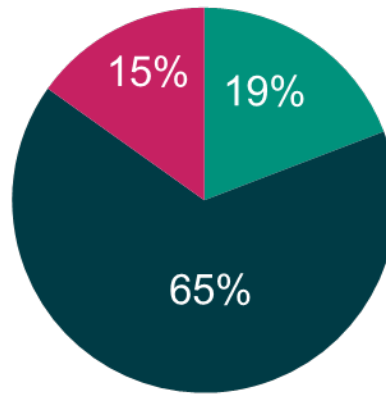
# This retrospective analysis suggests that patients are not prescribed maximal doses of RAASi therapy

Retrospective analysis of a US database of electronic health records (N>200,000) of patients with various comorbidities and at least two serum K<sup>+</sup> readings<sup>2</sup>

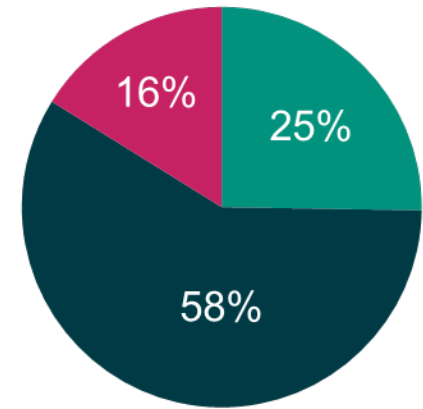
RAASi dosing with CKD or HF or DM (N=100,907)



RAASi dosing in HF (N=9653)



RAASi dosing in CKD stage 3–4 (N=30,850)



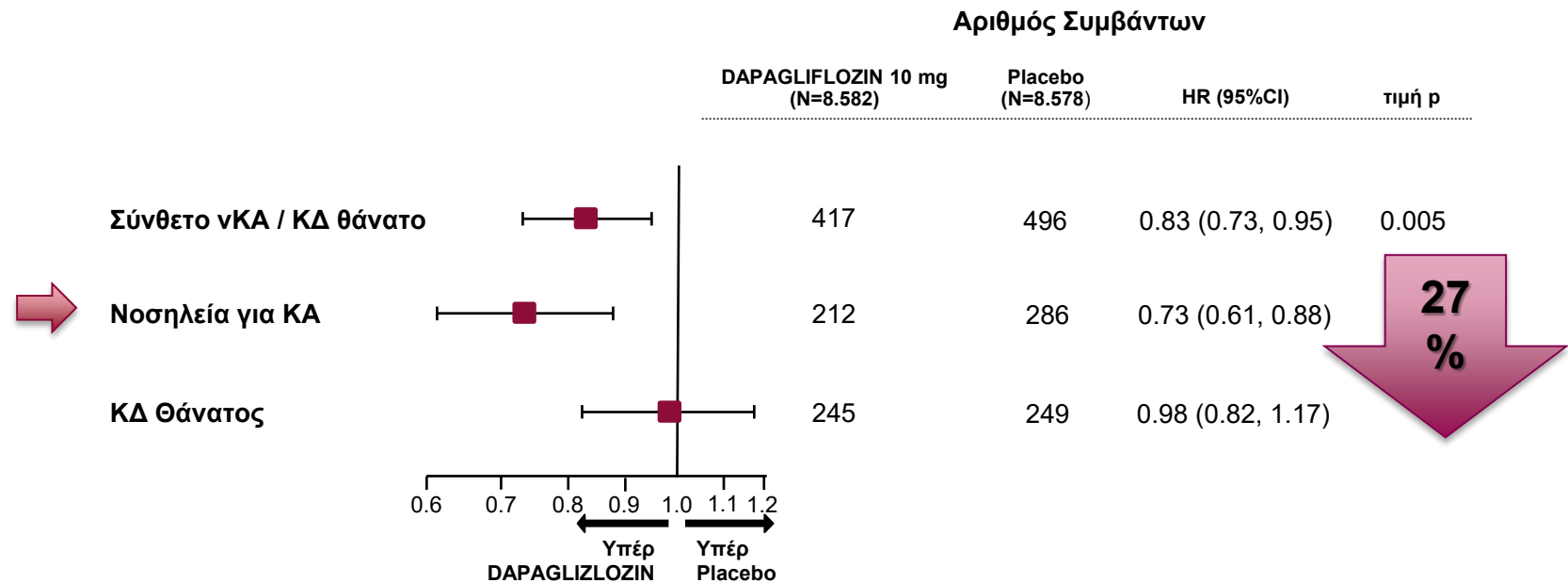
Maximum dose      Submaximum dose      Discontinued

# Therapeutic Innovation to Prevent New Onset or Worsening Renal Function Has Been Limited<sup>1</sup>

Drug/Class	Study Name	Patient Population	Year	Effect on CKD progression
<b>ACEi</b> Ramipril	REIN <sup>2</sup>	Non-DM Nephropathy (eGFR 20-70 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ; UPE >1g/24h)	1997	✓
<b>ARBs</b> Irbesartan Losartan Olmesartan	IDNT <sup>3</sup> RENAAL <sup>4</sup> ROADMAP <sup>5</sup>	T2D; CKD (UPE ≥900mg/24h; SCr 1-3 mg/dL) T2D; CKD (UACR ≥300; SCr 1.3-3 mg/dL) T2D; normoalbuminuria	2001 2001 2011	✓
<b>ACEi/ARB Combo</b> Telmisartan/ramipril Losartan/lisinopril	ONTARGET <sup>6</sup> VA NEPHRON-D <sup>7</sup>	ASCVD or diabetes with end-organ damage T2D; CKD (eGFR ≥30 to <90mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ; UACR ≥300)	2008 2013	⊖
<b>DRI</b> Aliskiren	ALTITUDE <sup>8</sup>	T2D; CKD (eGFR ≥30 and <60mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) or CVD	2012	⊖
<b>Glycosaminoglycan</b> Sulodexide	Sun MACRO <sup>9,10</sup>	T2D; CKD (UPE >900mg/24h)	2012	⊖
<b>Anti-inflammatory</b> Bardoxolone methyl	BEACON <sup>11</sup>	T2D; CKD (eGFR 15 to <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	2013	⊖

See notes for abbreviations and references.

# Κύριο τελικό σημείο: Σύνθετο νοσηλείας για Καρδιακή Ανεπάρκεια ή ΚΔ θάνατο και επιμέρους στοιχεία

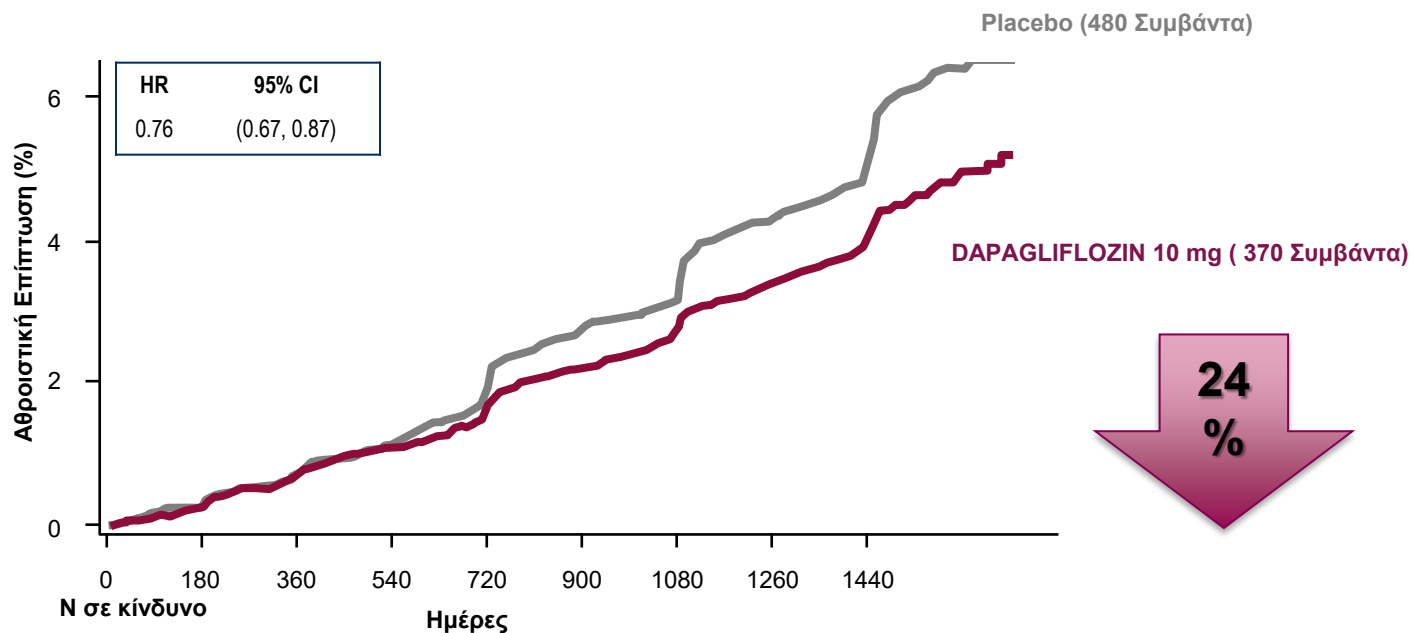


**27%**

Η τιμή-p αμφίπλευρου ελέγχου παρουσιάζεται για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας του ΚΔ θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ. ΚΔ, καρδιαγγειακός, νΚΑ, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια; ΚΑ, καρδιακή ανεπάρκεια; HR, αναλογία κινδύνου, CI, διάστημα εμπιστοσύνης Wiviott SD et al. Online ahead of print. New Engl J Med. 2018.

Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία: • του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση, • της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη μείωση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης, ή εκδήλωσης νεφρικής βλάβης.

# Νεφρικό τελικό σημείο



	0	180	360	540	720	900	1080	1260	1440
<b>DAPAGLIFLOZIN 10 mg</b>	8582	8533	8436	8347	8248	8136	8009	7534	5472
<b>Placebo</b>	8578	8508	8422	8326	8200	8056	7932	7409	5389

N σε κίνδυνο είναι ο αριθμός των ασθενών υπό κίνδυνο εκδήλωσης συμβάντος κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης.

Σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο οριζόμενο ως επιβεβαιωμένη παρατεταμένη μείωση του eGFR  $\geq 40\%$  έως τιμής eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> με τη χρήση του τύπου CKD-EPI και/ή ESRD (αιμοδιύλιση  $\geq 90$  ημερών ή μεταμόσχευση νεφρού, επιβεβαιωμένη σταθερή τιμή eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) και/ή θάνατος νεφρικής ή ΚΔ αιτιολογίας.

ΚΔ, καρδιαγγειακός, ESRD, νεφρική νόσος τελικού σταδίου.  
Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία: • του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση, • της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF). Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη μείωση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης, ή εκδήλωσης νεφρικής βλάβης.

# DAPA-CKD:

## Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease<sup>1,2</sup>



### Objective

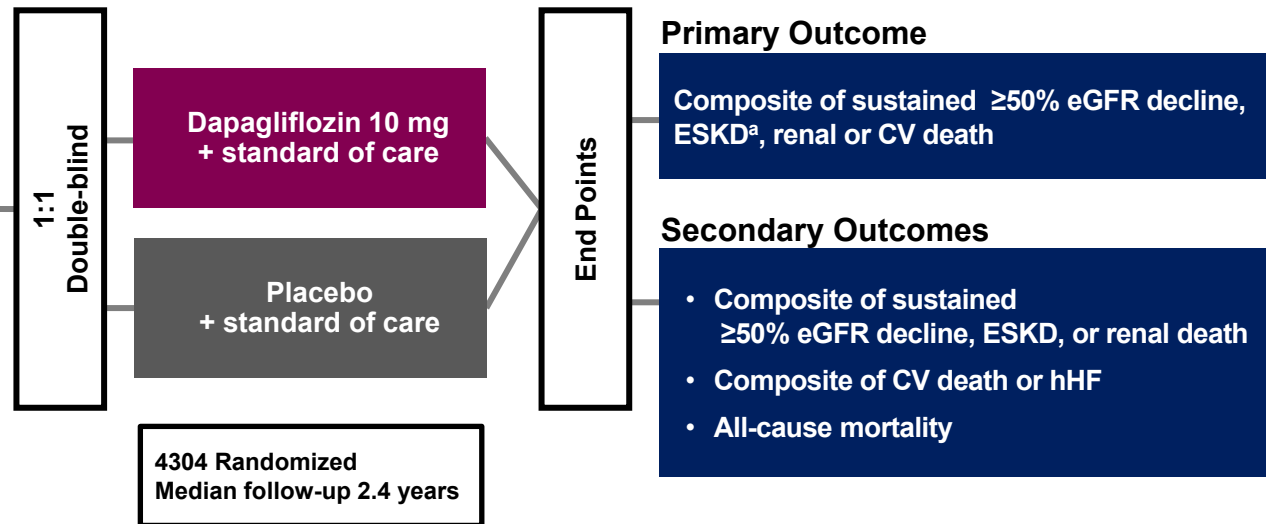
To assess whether treatment with dapagliflozin, compared with placebo, reduced the risk of renal and CV events in patients with CKD with or without T2D, and who were receiving standard of care including a maximum tolerated dose of an ACEi or ARB

### Key Inclusion Criteria

- ≥18 years of age
- eGFR ≥25 to ≤75 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- UACR ≥200 to ≤5000 mg/g
- Stable max tolerated dose of ACEi/ARB for ≥4 weeks
- With and without T2D

### Key Exclusion Criteria

- T1D
- Polycystic kidney disease, lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis
- Immunosuppressive therapy ≤6 months prior to enrollment

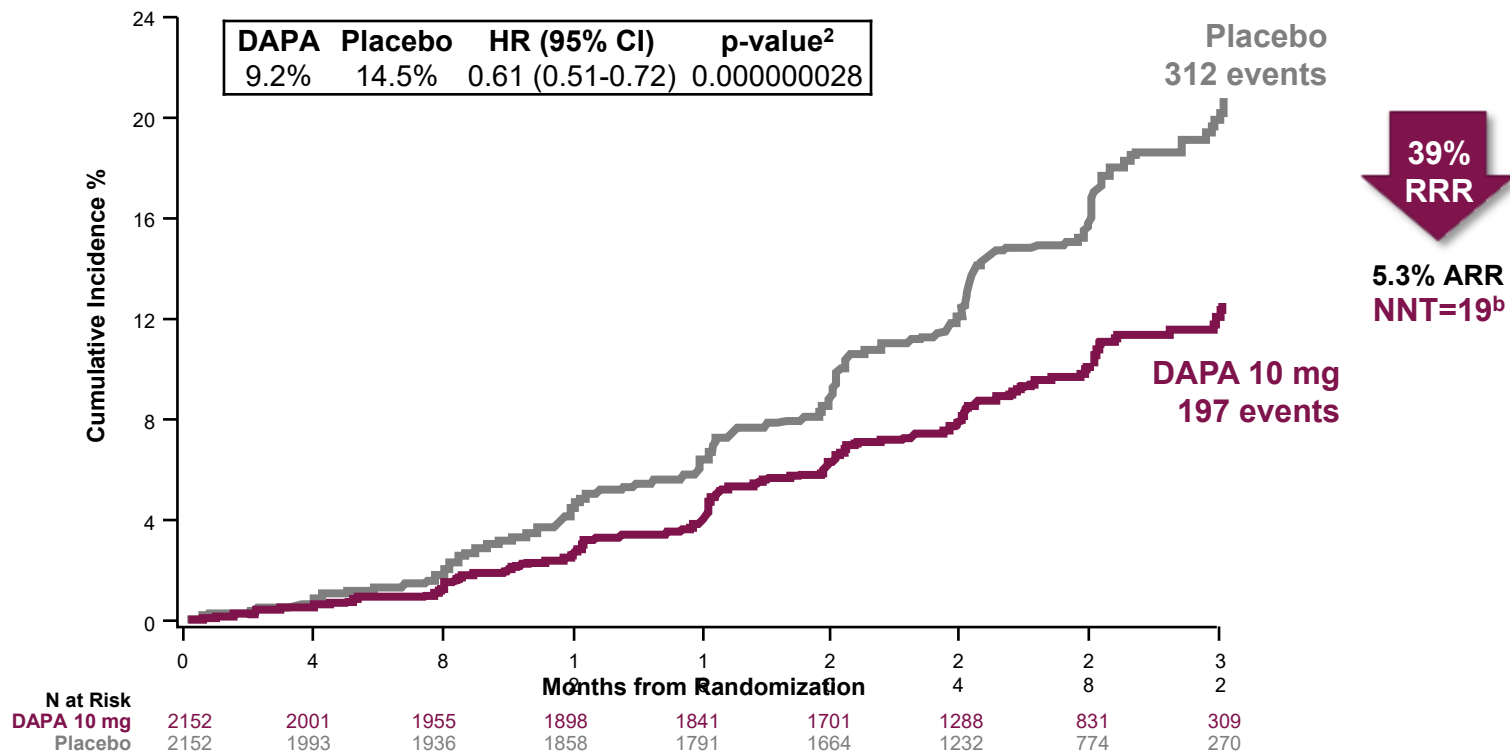


<sup>a</sup>ESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for more than 28 days, renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m<sup>2</sup> for at least 28 days.

ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ARB = angiotensin-receptor blocker; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; hHF = hospitalization for heart failure; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio.

1. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282; 2. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med*. 2020; 383:1436-1446.

# Primary Composite Outcome: Sustained $\geq 50\%$ eGFR Decline, ESKD, Renal or CV Death<sup>a,1</sup>



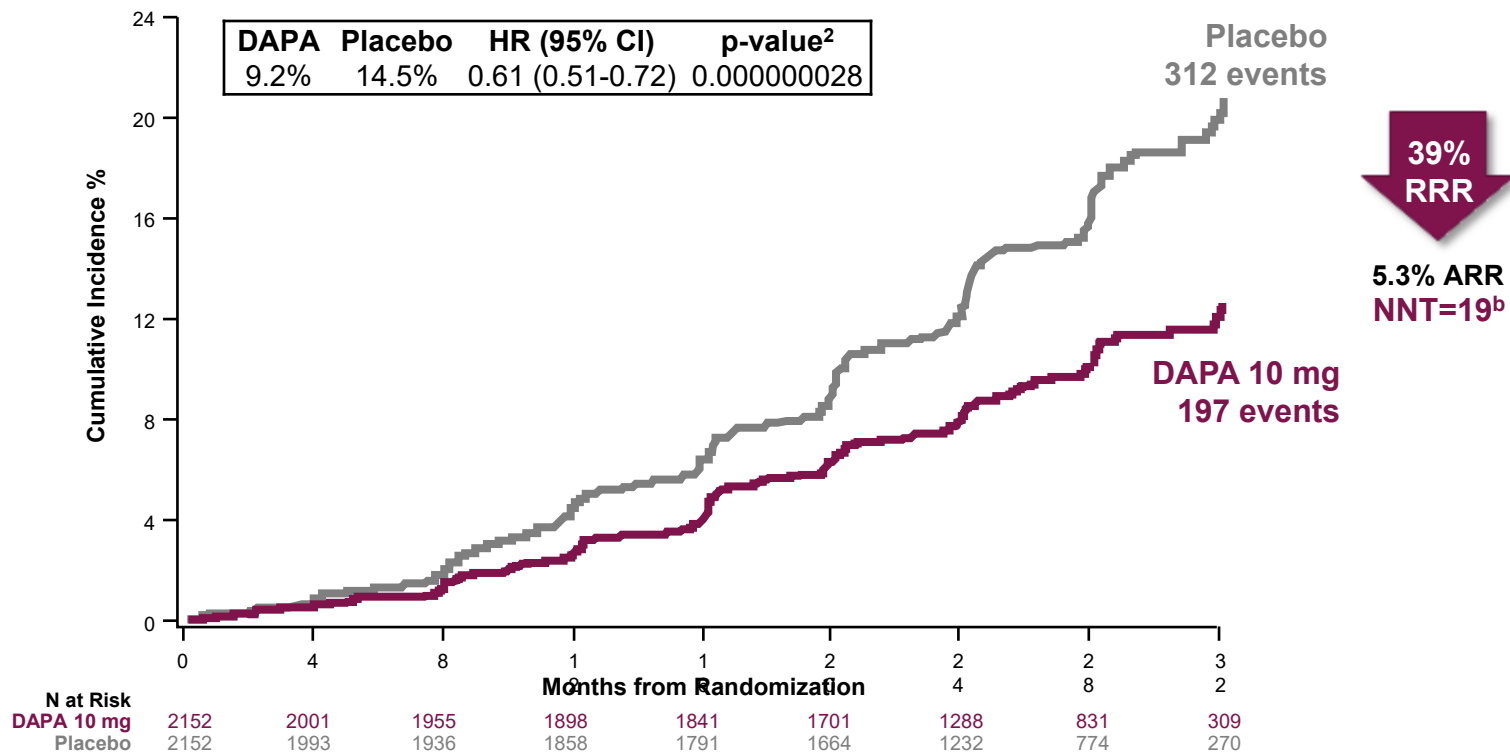
<sup>a</sup>ESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m<sup>2</sup> for at least 28 days. Renal death was defined as death due to ESKD when dialysis treatment was deliberately withheld for any reason.<sup>3</sup>; <sup>b</sup>95% CI, 15 to 27.

ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; ; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020;

3. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.

# Primary Composite Outcome: Sustained $\geq 50\%$ eGFR Decline, ESKD, Renal or CV Death<sup>a,1</sup>



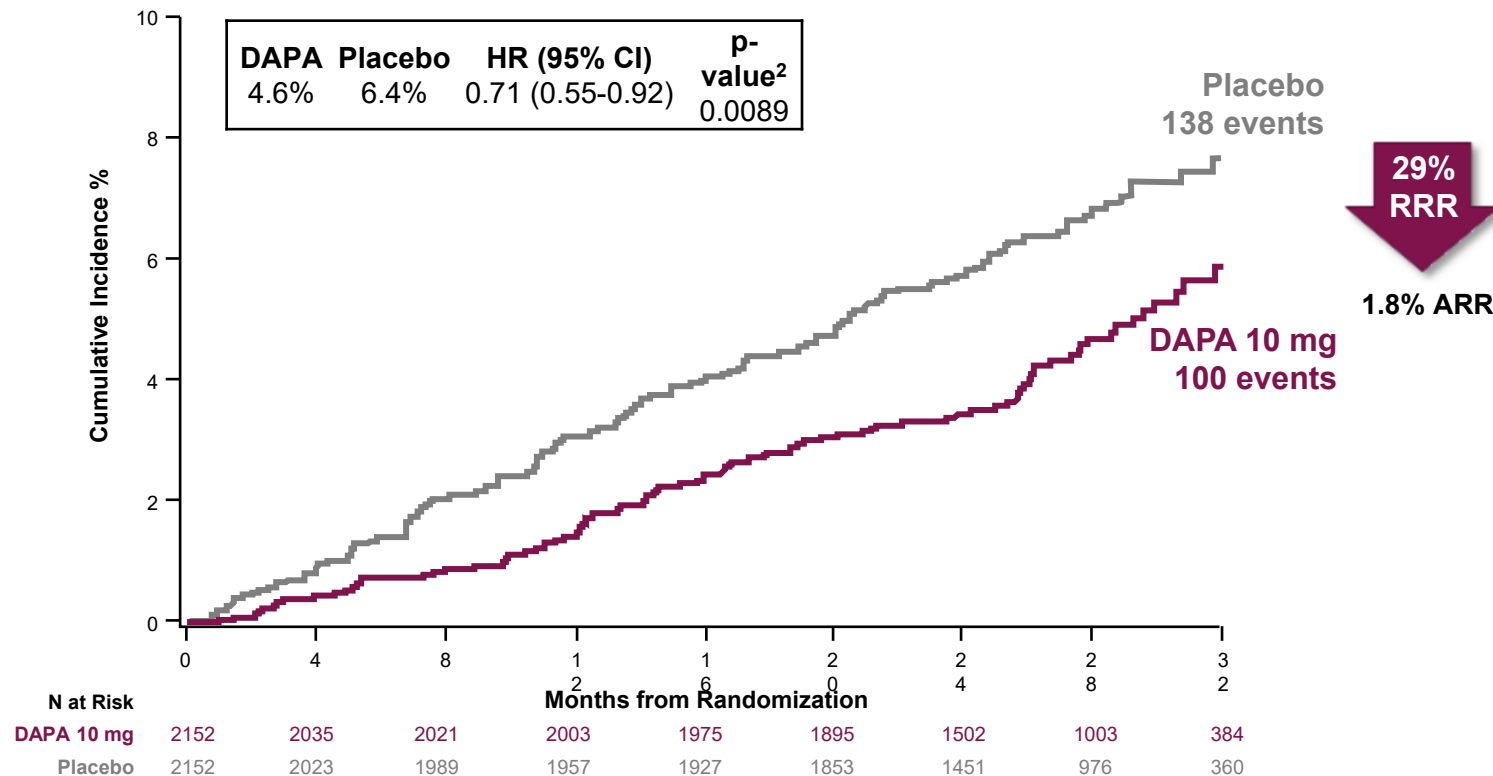
<sup>a</sup>ESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR <15mL/min/1.73m<sup>2</sup> for at least 28 days. Renal death was defined as death due to ESKD when dialysis treatment was deliberately withheld for any reason.<sup>3</sup>; <sup>b</sup>95% CI, 15 to 27.

ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; ; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020;

3. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.

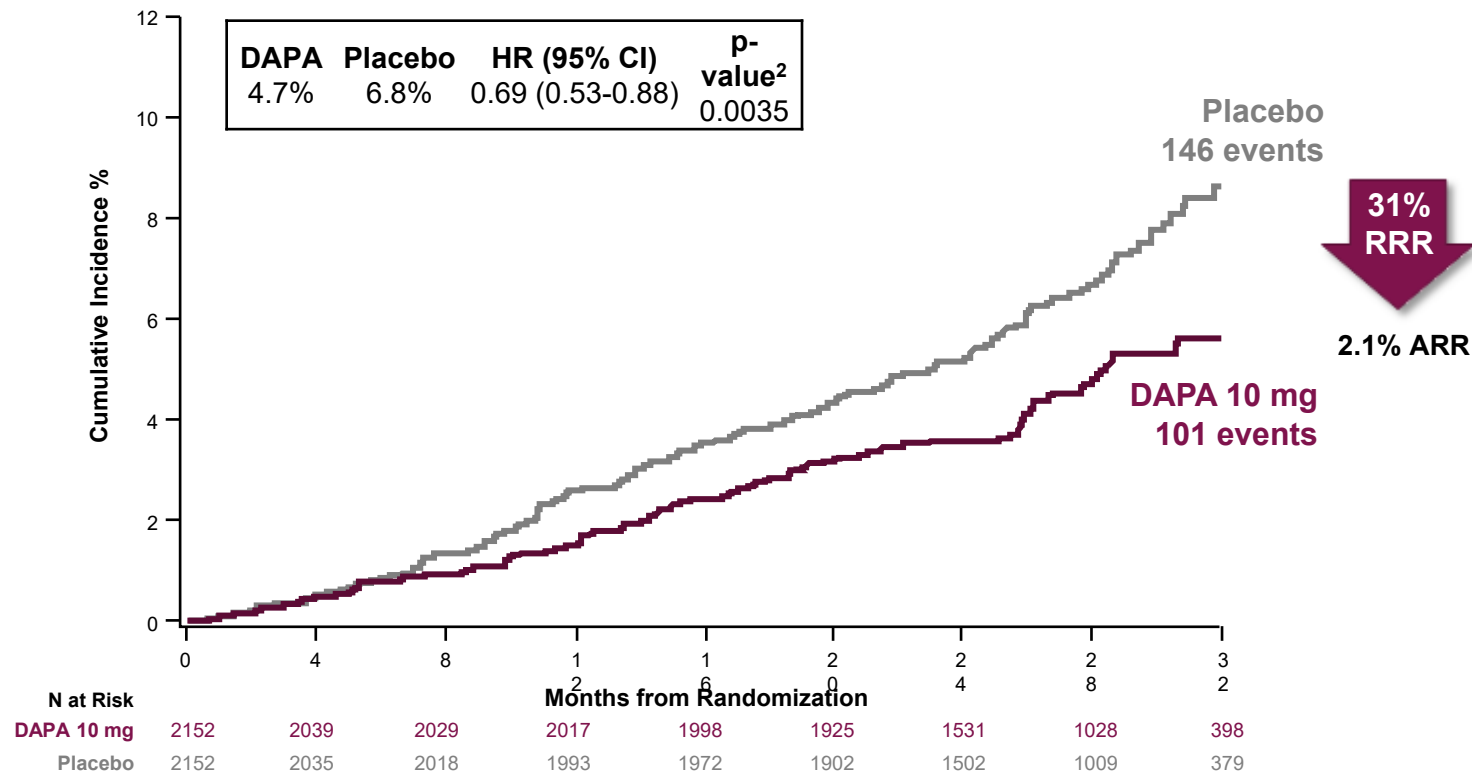
# Secondary Composite Outcome: CV Death or Hospitalization for Heart Failure<sup>1</sup>



ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020.

# Secondary Outcome: All-cause Mortality<sup>1</sup>

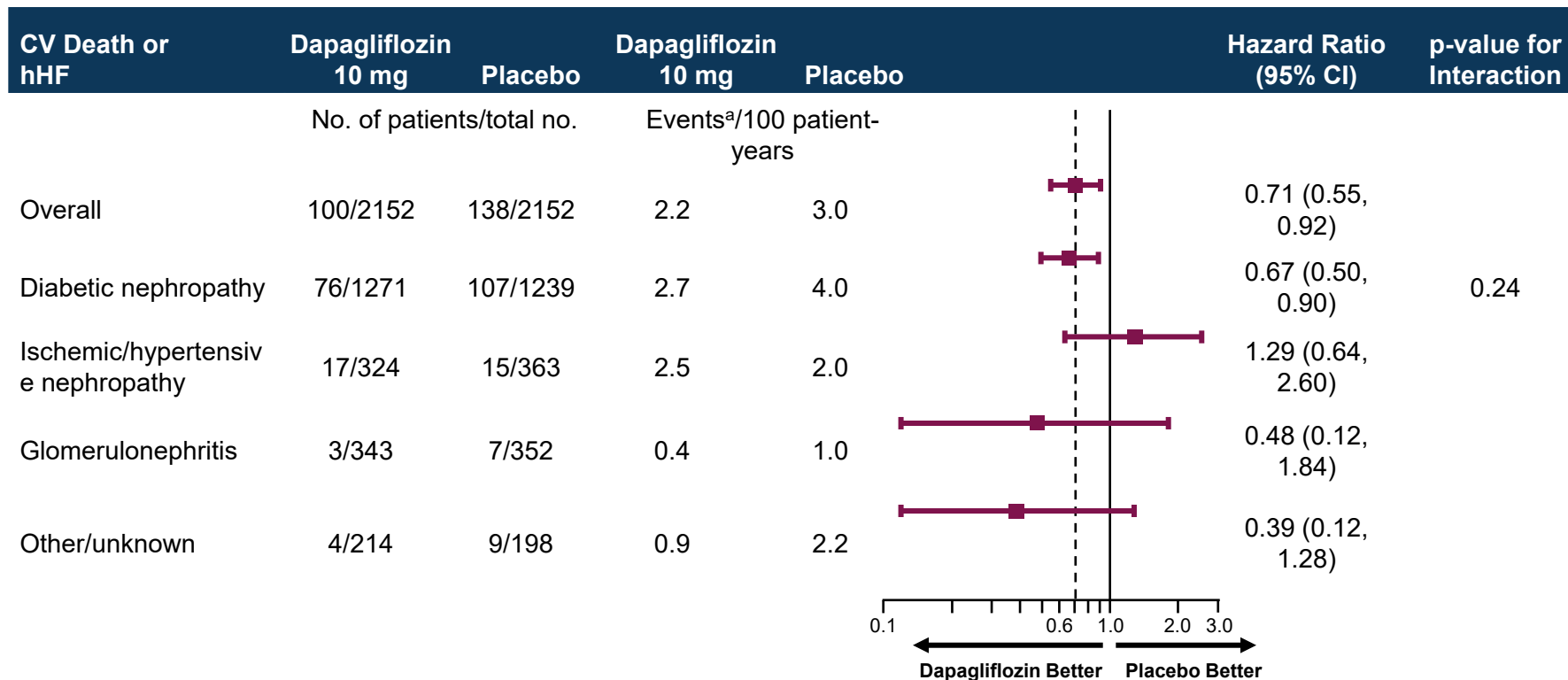


ARR = absolute risk reduction; DAPA = dapagliflozin; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction.

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020.

# Secondary Outcome: Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure According to Underlying Cause of Kidney Disease

Subgroup – CKD Etiology

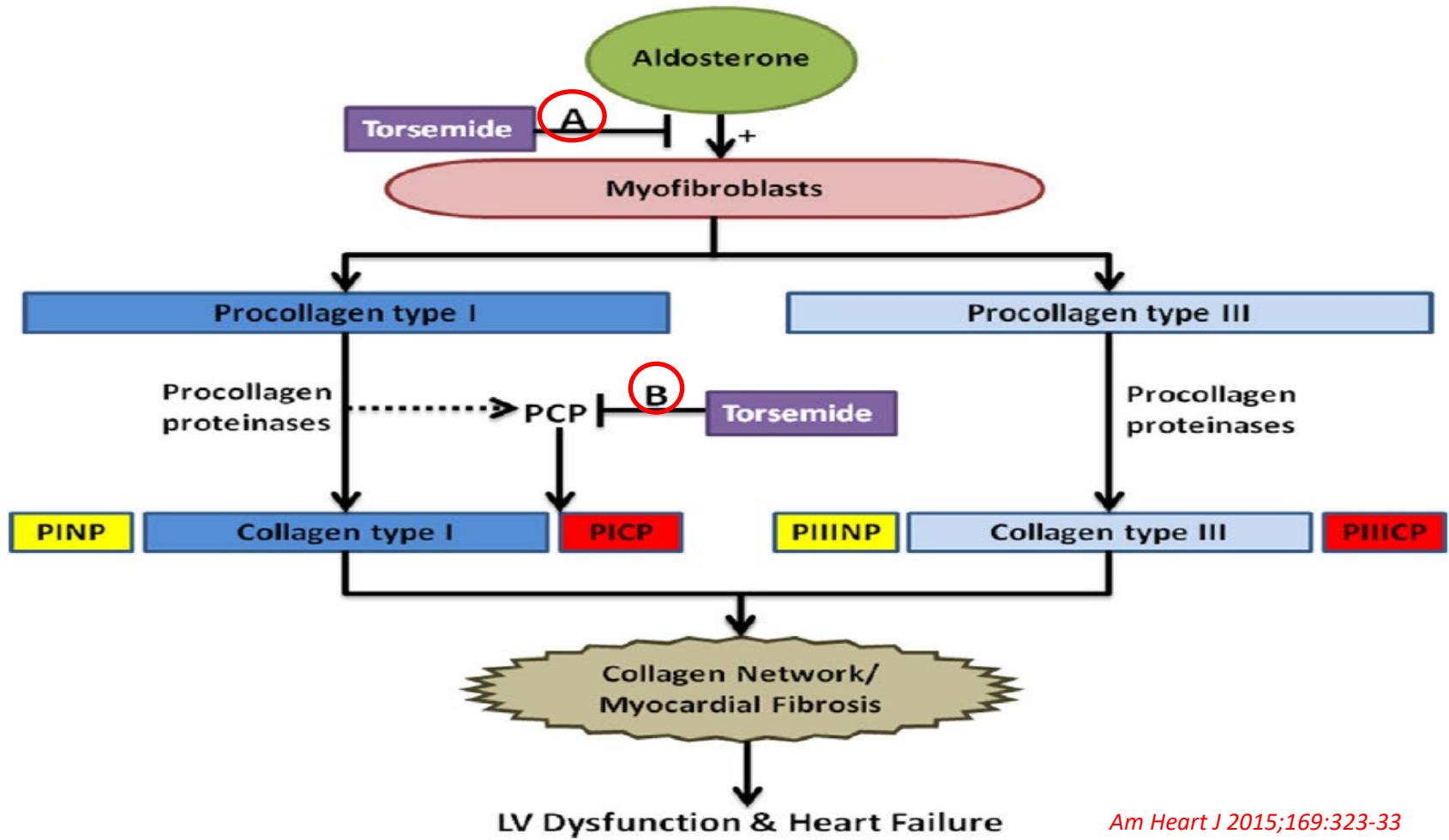


<sup>a</sup> Event data are numbers of patients with an outcome event/total patients.

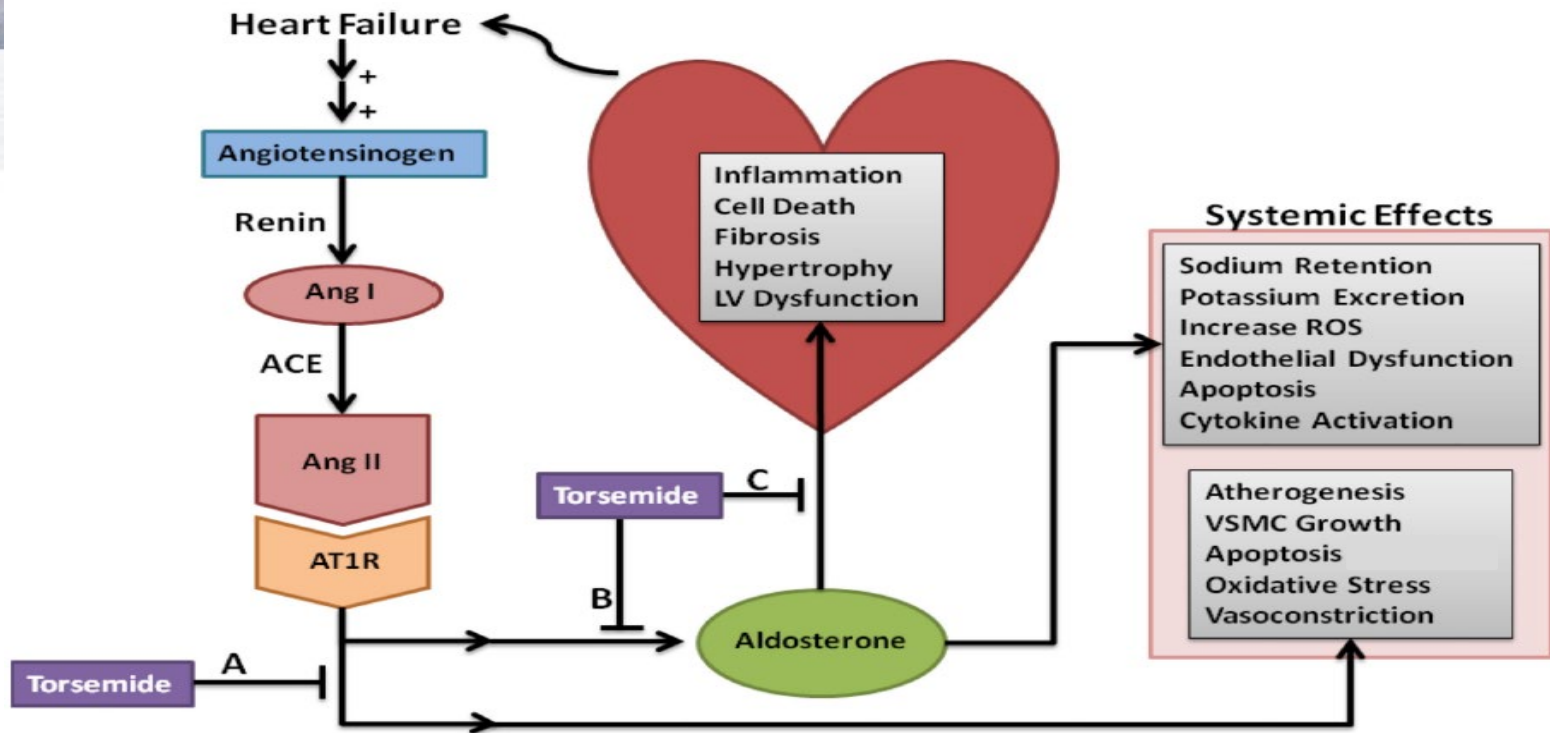
CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; hHF = hospitalization for heart failure.

Wheeler DC et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:22–31.

# Potential effects of torsemide on myocardial fibrosis



## Potential Effects of Tor(a)semide on RAAS



Buggey, et al. Am Heart J 2015 ; 169: 323-333

# RAASi therapy is recommended by clinical guidelines for the management of HF

## ESC guidelines 2016<sup>1</sup>

Class	Level of evidence	Recommendation to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients with HFrEF
I	ACEi: A	An ACEi <sup>a</sup> is recommended, in addition to a $\beta$ blocker, for symptomatic patients
	MRA: A	An MRA is recommended for patients, who remain symptomatic despite treatment with an ACEi <sup>a</sup> and a $\beta$ blocker
	ARB: B	An ARB is recommended in symptomatic patients unable to tolerate an ACEi (patients should also receive a $\beta$ blocker and an MRA)
	ARNi: B	Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACEi in ambulatory patients who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACEi, a $\beta$ blocker and an MRA <sup>b</sup>

## ACC/AHA/HFSA guidelines – updated 2017<sup>2</sup>

Class	Level of evidence	Recommendation to reduce morbidity and mortality in patients with HFrEF
I	ACEi: A	The use of ACEi therapies is beneficial for patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF
	ARB: A	The use of ARBs is recommended in patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACEi therapies because of cough or angioedema
	ARNi: B–R	In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACEi or ARB, replacement by an ARNi is recommended
Inhibition of RAAS with <b>ACEi</b> , <b>ARB</b> , or <b>ARNi</b> therapies in conjunction with evidence-based $\beta$ blockers, and <b>MRAs</b> in selected patients, is recommended for patients with chronic HFrEF		

<sup>a</sup>Or ARB if ACEi is not tolerated or contraindicated; <sup>b</sup>Patient should have elevated natriuretic peptides (plasma BNP  $\geq 150$  pg/mL or plasma NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL, or if HF hospitalization within the last 12 months, plasma BNP  $\geq 100$  pg/mL or plasma NT-proBNP  $\geq 400$  pg/mL) and able to tolerate enalapril 10 mg BID  
 ACC, American College of Cardiology; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AHA, American Heart Association; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; BID, twice daily; BNP, B-type natriuretic peptide; ESC, European Society of Cardiology; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFSA, Heart Failure Society of America; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; RAAS(i), renin–angiotensin–aldosterone system (inhibitor)  
 1. Ponikowski P, et al. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975; 2. Yancy CW, et al. *Circulation* 2017;136:e1372–e161

## 2018 ESC expert consensus on the management of hyperkalaemia in patients with CV disease treated with RAAS inhibitors

Rosano GMC, et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180–188

### Management of hyperkalaemia in patients with indication for RAASi therapy

Patients	On RAASi <sup>a</sup> target dose <sup>b</sup>	Recommendation
Chronic or recurrent hyperkalaemia on RAASi therapy		<ul style="list-style-type: none"> <li>An approved K<sup>+</sup>-lowering agent may be initiated as soon as K<sup>+</sup> levels are confirmed as &gt;5.0 mEq/L</li> <li>Closely monitor K<sup>+</sup> levels</li> <li>Maintain treatment unless alternative treatable aetiology is identified</li> </ul>
Chronic or recurrent hyperkalaemia	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>RAASi should be optimised and an approved K<sup>+</sup>-lowering agent may be initiated as soon as confirmed K<sup>+</sup> levels are &gt;5.0 mEq/L</li> <li>Closely monitor K<sup>+</sup> levels</li> <li>Maintain treatment unless alternative treatable aetiology is identified</li> </ul>
K <sup>+</sup> levels of 4.5–5.0 mEq/L	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initiate/uptitrate RAASi therapy and closely monitor K<sup>+</sup> levels</li> <li>If K<sup>+</sup> levels rise &gt;5.0 mEq/L, initiate an approved K<sup>+</sup>-lowering agent</li> </ul>
K <sup>+</sup> levels of >5.0–≤6.5 mEq/L	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initiate an approved K<sup>+</sup>-lowering agent</li> <li>If K<sup>+</sup> levels &lt;5.0 mEq/L are detected, uptitrate RAASi and closely monitor K<sup>+</sup> levels</li> <li>Maintain K<sup>+</sup>-lowering agent unless an alternative treatable aetiology for hyperkalaemia is identified</li> </ul>
	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>May initiate treatment with a K<sup>+</sup>-lowering agent</li> <li>Closely monitor K<sup>+</sup> levels</li> <li>Maintain K<sup>+</sup>-lowering agent unless an alternative treatable aetiology for hyperkalaemia is identified</li> </ul>
K <sup>+</sup> levels of >6.5 mEq/L	Yes or No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discontinue/reduce RAASi therapy</li> <li>May initiate treatment with a K<sup>+</sup>-lowering agent as soon as K<sup>+</sup> levels &gt;5.0 mEq/L</li> <li>Closely monitor K<sup>+</sup> levels</li> </ul>

## Expert consensus documents on heart failure management

1. Seferovic PM, et al. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169–1186
2. Maddox TM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2021;16:77:772–810

### Selected recommendations on hyperkalaemia treatment in patients with heart failure

#### 2019 ESC-HF expert consensus report<sup>1,a</sup>

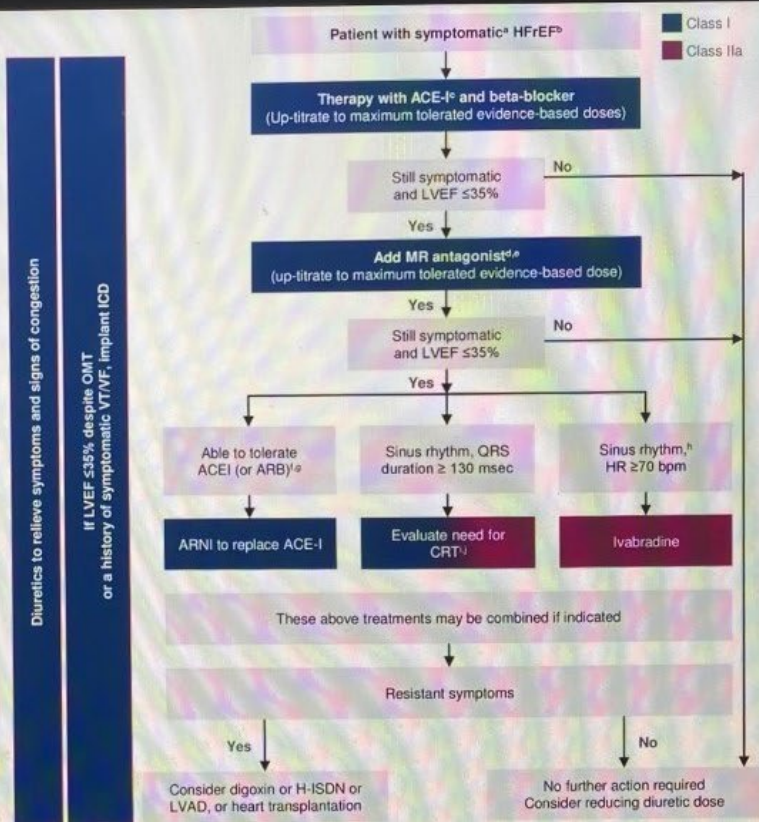
- “[Novel oral K<sup>+</sup> binders] *may be considered* in patients with HF with or without CKD to manage hyperkalaemia. In selected patients these therapies may enable use of MRAs and other RAASi in more patients and at higher doses, but it is not known whether this will improve patient outcomes”

#### 2021 update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway<sup>2,b</sup>

- “Abnormal renal function and/or hyperkalaemia are common barriers to initiation and titration of GDMT [in HF]. In patients with hyperkalaemia, education regarding a low potassium diet should be provided. In addition, newer potassium binders... may be considered”

# 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

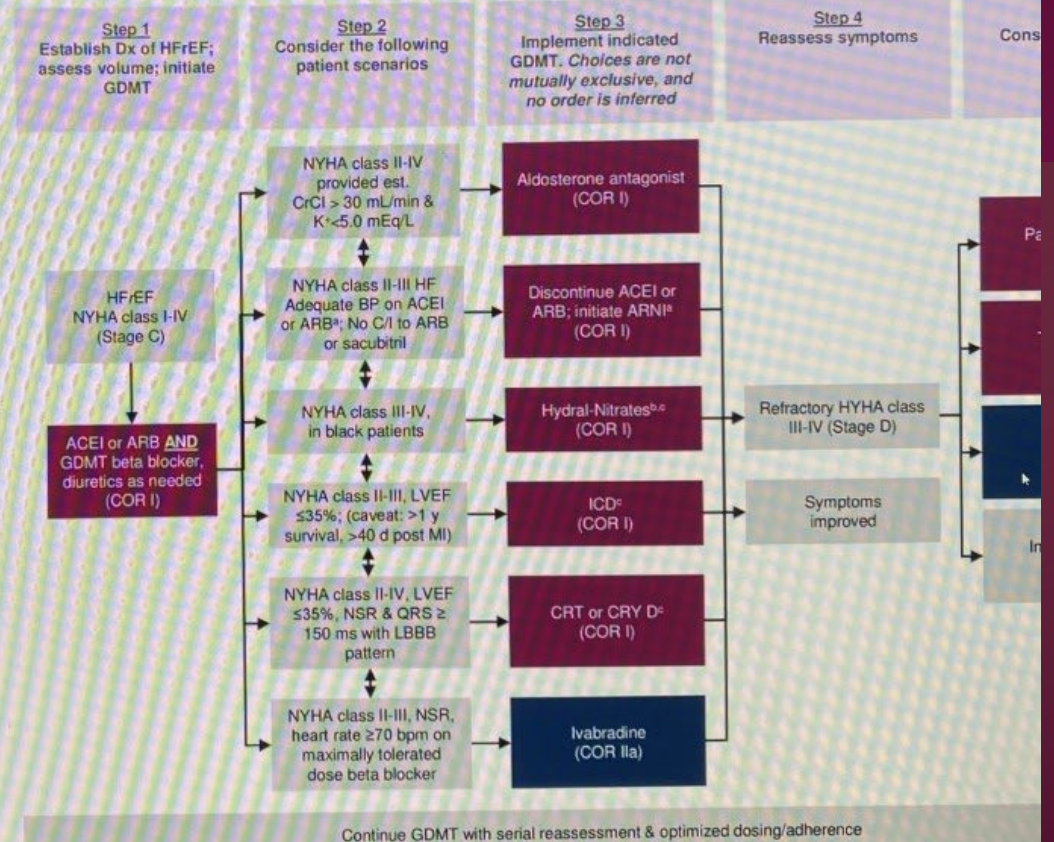
Ponikowski P, et al. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200



# 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure<sup>1</sup>

1. Yancy CW, et al. *Circulation* 2017;136:e137–e161; 2. Yancy CW, et al. *Circulation* 2013;128:e240–327

## Treatment of HFrEF Stage C and D<sup>1</sup>



## Selected recommendations on hyperkalaemia treatment from expert consensus documents on heart failure management



### 2019 ESC-HF Expert Consensus Document<sup>1,a</sup>

- [Novel oral K<sup>+</sup> binders] may be considered in patients with HF with or without CKD to manage hyperkalaemia. In selected patients these therapies may enable use of MRAs and other RAASi in more patients and at higher doses, but it is not known whether this will improve patient outcomes

Consider the use of novel K<sup>+</sup> binders

### 2021 ACC Expert Consensus Document<sup>2,b</sup>

- Abnormal renal function and/or hyperkalaemia are common barriers to initiation and titration of GDMT [in HF]. In patients with hyperkalaemia, education regarding a low K<sup>+</sup> diet should be provided. In addition novel K<sup>+</sup> binders may be considered in patients with hyperkalaemia



## What is the way forward for our patient?

PATIENT INFORMATION

ASSESSMENT  
AND MEDICATIONS

TREATMENT  
CONSIDERATIONS

Options:

- 1 Increase furosemide
- 2 Decrease enalapril
- 3 Stop MRA
- 4 Low-K<sup>+</sup> diet
- 5 Do nothing
- 6 Treat hyperkalaemia with:
  - A A traditional K<sup>+</sup> binder
  - B A novel K<sup>+</sup> binder

**Dose reduction or discontinuation of RAASi therapy:**

- Stopping or suboptimal utilisation of guideline-recommended renal-/cardioprotective RAASi therapy

## What is the way forward for our patient?

PATIENT INFORMATION

ASSESSMENT  
AND MEDICATIONS

TREATMENT  
CONSIDERATIONS

### Options:

- 1 Increase furosemide
- 2 Decrease enalapril
- 3 Stop MRA
- 4 Low-K<sup>+</sup> diet
- 5 Do nothing
- 6 Treat hyperkalaemia with:
  - A A traditional K<sup>+</sup> binder
  - B A novel K<sup>+</sup> binder

We will explore the rationale for this being a preferred option

# Differential Effects of Carvedilol and Metoprolol on Kidney Function in HF

- 40 patients with NYHA class II–III HF with various degrees of kidney dysfunction
- Initiation of carvedilol (n=23) or metoprolol (n=17)
- Divided into two groups (high, low eGFR)
- Results
  - In high eGFR but not low eGFR group, eGFR was significantly reduced.
  - eGFR was significantly reduced in metoprolol group, but not in carvedilol group.
- Limitations: Small, retrospective, Japanese-only study

Ito H. Circ J 2010;74:1578-83.

# Carvedilol in Dialysis Patients

- 114 patients with dilated cardiomyopathy randomized to carvedilol or placebo (in addition to standard therapies)
- Patients followed for 2 years
- Results: Carvedilol vs. placebo
  - Deaths: 51.7% vs. 73.2% ( $p < 0.01$ )
  - CV Deaths: 29.3% vs. 67.9% ( $p < 0.0001$ )
  - Hospitalizations: 34.5% vs. 58.9% ( $p < 0.005$ )
- Limitations: Small, open-label, unblinded, end points above were secondary outcomes

Cice G. JACC 2003;41:1438-44

## $\beta$ -Blocker Dialyzability and Implications

- Highly dialyzable: **Acebutolol, atenolol, metoprolol**, nadolol
- Low dialyzability: **Bisoprolol, propranolol**, carvedilol
- Study (n=6599)
  - HD patients initiated on highly dialyzable vs. low dialyzable  $\beta$ -blockers (**studied drugs in red above**)
  - Retrospective, propensity score matched
  - Results
    - High-dialyzability  $\beta$ -blockers associated with higher risk of death in 180 days after initiation
  - Limitation: Retrospective, patients not matched for indication for  $\beta$ -blocker, carvedilol not studied

Weir MA. J Am Soc Nephrol 2015;987-96.

## $\beta$ -Blocker Dialyzability and Implications

- Highly dialyzable: **Acebutolol, atenolol, metoprolol**, nadolol
- Low dialyzability: **Bisoprolol, propranolol**, carvedilol
- Study (n=6599)
  - HD patients initiated on highly dialyzable vs. low dialyzable  $\beta$ -blockers (**studied drugs in red above**)
  - Retrospective, propensity score matched
  - Results
    - High-dialyzability  $\beta$ -blockers associated with higher risk of death in 180 days after initiation
  - Limitation: Retrospective, patients not matched for indication for  $\beta$ -blocker, carvedilol not studied

Weir MA. J Am Soc Nephrol 2015;987-96.

## Clinical Tidbits for CKD patients with HFrEF (ACEI and Beta-blockers)

- ACEI first, start with low dose, titrate to low target dose (e.g. lisinopril 20 mg) if tolerated
  - Indications: HF and reduced CKD progression (particularly in patients with albuminuria)
- Add Beta-blocker at LOW dose; titrate to target or maximum-tolerated dose
- Go back and continue to titrate ACEI to target dose (e.g. lisinopril 40 mg) as tolerated

## Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA) in Patients with CKD and HF

- General population: MRAs **recommended** in patients with NYHA class II-IV with LVEF  $\leq 35\%$ , unless CI'ed (A recommendation)
- RALES and EPHESUS trials excluded patients with sCr  $> 2.5$  mg/dL.
- Blocking aldosterone with MRAs in CKD considered dangerous
  - **Risk of hyperkalemia**
- Several small studies have evaluated MRA use in CKD and dialysis patients.

## Spironolactone in Patients with HF and CKD

- DB, randomized study of spironolactone 25 mg once daily vs. placebo in CKD stage 2 and 3 (eGFR  $\geq 30$ ) with HF and mean ambulatory daytime BP:  $< 130/85$  mm Hg on ACEI or ARBs (n=112)
- Dose reduced if hyperkalemia developed
- Results
  - $\downarrow$  LVM, PWV, & aortic distensibility in Spiro group (SS)
  - $K^+$   $4.3 \pm 0.3$  vs.  $4.4 \pm 0.8$  mEq/L placebo vs. Spiro
- Limitations
  - No patients with eGFR  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>
  - ACEI/ARBs were not maximized in all patients

Edwards NC. JACC 2009;54:505-12

## Using MRAs in Patients with HF and CKD

- Optimize ACEI or ARB and  $\beta$ -blockers first
- Consider in CKD stage 2 and 3 (eGFR > 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) or stage 5 on HD.
- Not recommended if K<sup>+</sup> > 5.0 mg/dL
- Monitor K<sup>+</sup> closely, check K<sup>+</sup> within 1-2 weeks of initiation and after each dose titration

# Diuretic Resistance in CKD

- Common
- Reasons
  - Diuretic dose too low for kidney function
  - Not taking diuretics
  - Too much salt in diet
  - Albuminuria
    - albumin binds loop diuretics → inactive
  - Braking phenomenon
    - distal tubule cells hypertrophy over time and become sodium avid
    - Can use combination of loop plus thiazide

Click to add text

# Diuretic Resistance in CKD

- Common
- Reasons
  - Diuretic dose too low for kidney function
  - Not taking diuretics
  - Too much salt in diet
  - Albuminuria
    - albumin binds loop diuretics → inactive
  - Braking phenomenon
    - distal tubule cells hypertrophy over time and become sodium avid
    - Can use combination of loop plus thiazide

Click to add text

# CKD: summary

1

## Epidemiology

- CKD is a general term that describes ongoing renal damage or dysfunction
- CKD affects 1 out of 8 people globally
- Increasing age, diabetes and hypertension all increase the risk of CKD

2

## Classification

- GFR is the best measure of kidney function
- Decreased GFR for >3 months indicates CKD
- CKD is classified according to GFR
- Other markers of kidney damage can also be used to identify CKD

3

## Clinical presentation

- Early clinical symptoms of CKD are non-specific
- Late-stage CKD is associated with many complications
- CKD increases the risks of CV events and death
- CKD, its causes and potential complications should be identified and managed early

