

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

ΕΡΑΣΜΙΑ ΨΗΜΕΝΟΥ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ
ΜΟΝΑΔΑ ΤΕΧΝΗΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

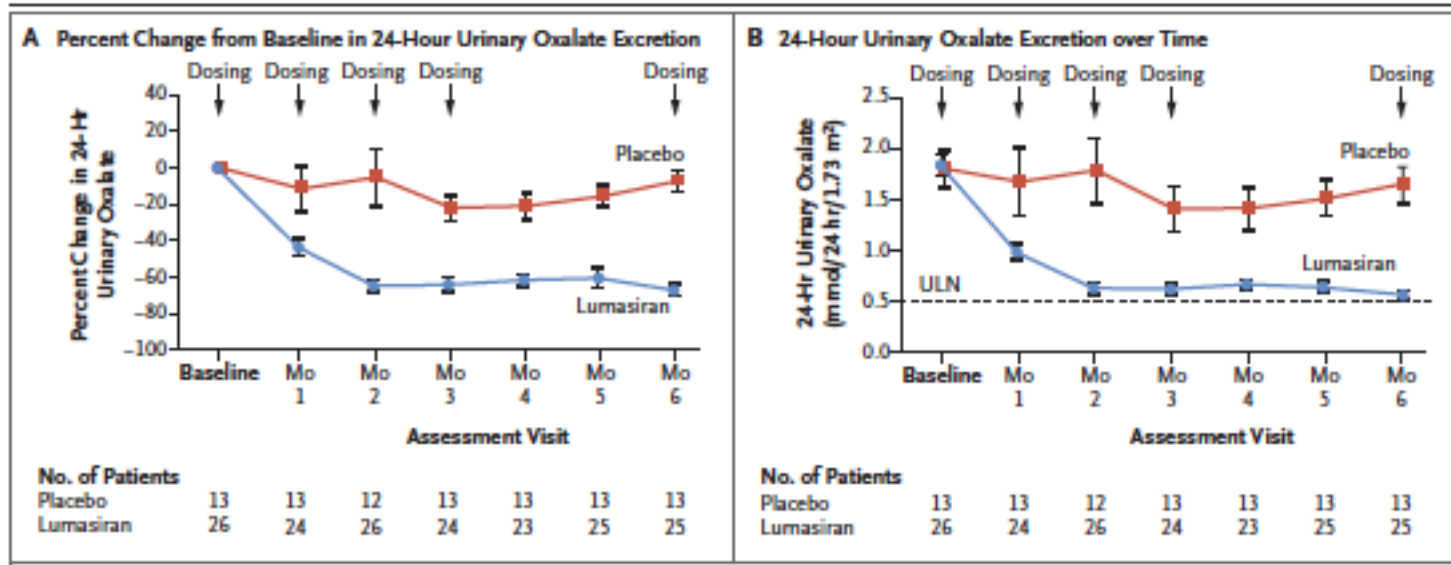
Πρωτοπαθής Υπεροξαλουρία PH1

- Σπάνια γενετική διαταραχή
- Υπερπαραγωγή οξαλικών απο το ήπαρ
- Νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση, νεφρική ανεπάρκεια, γενικευμένη οξάλωση
- Το lumasiran είναι παρεμβαλλόμενο RNA (RNAi) που μειώνει την παραγωγή οξαλικών από το ήπαρ
- Η μελέτη φάσης 3 ILLUMINATE-A ήταν πολυκεντρική, διπλή-τυφλή
- Χορήγηση:
 - Lumasiran sc σε χρόνο 0, 1, 2, 3 και 6 μήνες
 - placebo

PH1 ILLUMINATE-A

- Μεταβολή της αποβολής οξαλικών στα ούρα 24ωρο
- Μεταβολή των οξαλικών στο πλάσμα
- Ποσοστό ασθενών που αποβάλλουν ≤ 1.5 x ανώτερο φυσιολογικό όριο οξαλικών ούρων 24ωρου
- ✓ Τυχαιοποιήθηκαν 39 ασθενείς 2:1 lumasiran vs placebo
- ✓ Όλοι οι ασθενείς είχαν $eGFR > 30 \text{ mL/min}$
- ✓ Κανένας ασθενής δεν είχε συστηματική οξάλωση
- ✓ Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν την αγωγή με βιταμίνη Β6, πρόσληψη νερού $> 2 \text{ L}$, κίτρικά

Αποτελέσματα



Ασφάλεια

- Ήπιες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης του lumasiran
- Ένας ασθενής από την ομάδα lumasiran διέκοψε το φάρμακο λόγω καταβολής

ILLUMINATE-A extension 12 months

- Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν από την αρχή lumasiran διατήρησαν τη μείωση των οξαλικών στα ούρα
- Οι ασθενείς που άλλαξαν από placebo σε lumasiran πέτυχαν και αυτοί μείωση στον 6^ο μήνα
- ✓ Ανεπιθύμητες ενέργειες: δεν εμφανίστηκαν άλλες εκτός από τις τοπικές στο σημείο χορήγησης του φαρμάκου
 - Λιγότερα επεισόδια λιθίασης
 - Βελτίωση του βαθμού νεφρασβέστωσης
 - eGFR σταθερός

Αναιμία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

- Ο αναστολέας του παράγοντα που επάγεται από την υποξία HIF (hypoxia inducible factor) Daprodustat βελτιώνει την αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου
- 3872 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν daprodustat per-os ή darbepoietin sc
- Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες πριν την χορήγηση
- Στόχος
 - Μεταβολή Hb από 28 μέχρι 52 εβδομάδες
 - Εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis ASCEND-ND

Αποτελέσματα:

- Μεταβολή Hb

Daprodustat: 0.74 ± 0.02 g/dl vs Darbepoietin: 0.66 ± 0.02 g/dl

- Καρδιαγγειακά συμβάντα σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 1.9 έτη

Daprodustat: 19.5% vs Darbepoietin: 19.2%

Διόρθωση αναιμίας με daprodustat στην αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή ASCEND-D

- Τυχαιοποίηση 2964 ασθενών σε daprodustat ή epoetin α(αιμοκάθαρση)-darbepoietin (περιτοναϊκή)
 - Αρχική τιμή Hb 8.0-11.5mg/dl
 - Μεταβολή Hb 28-52 εβδομάδες
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
- Daprodustat: 0.28 ± 0.029 g/dl
- Erythropoietin: 0.10 ± 0.029 g/dl
- Καρδιαγγειακά συμβάματα στα 2.5 χρόνια: 25.2% και 26.7% αντίστοιχα

Συμπέρασμα

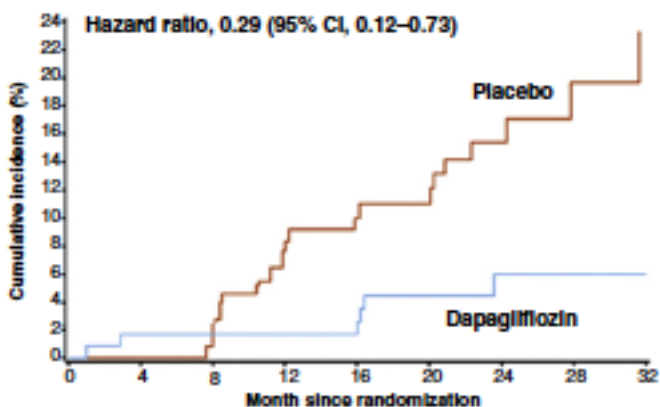
- Οι σταθεροποιητές του παράγοντα HIF είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της αναιμίας ΧΝΝ
- Μεγάλο πλεονέκτημα η από του στόματος χορήγηση ιδίως σε προτελικό στάδιο ΧΝΝ
- Χρήσιμη κατηγορία φαρμάκου για το 10% των ασθενών υπό αιμοκάθαρση που δεν απαντούν ικανοποιητικά στην ερυθροποιητίνη
- Ο σταθεροποιητής HIF daprodustat δεν φαίνεται να προκαλεί περισσότερα θρομβωτικά καρδιαγγειακά επεισόδια από την ερυθροποιητίνη
- Μακροχρόνια ασφάλεια ?
Πιθανή καρκινογόνος δράση μέσω νεο-αγγειογένεσης

IgA σπειραματονεφρρίτιδα

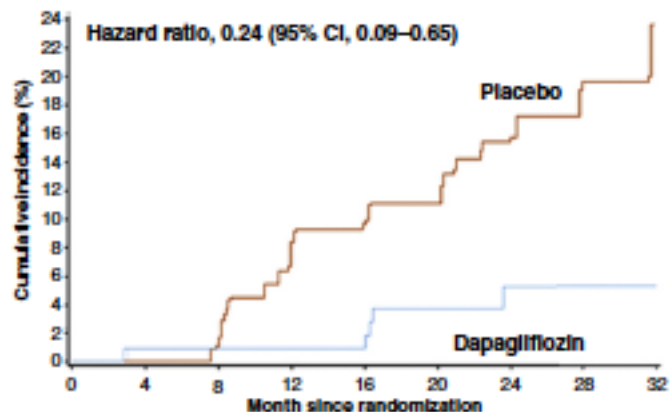
- Η συντηρητική θεραπεία είναι πάντα το 1^ο βήμα στην IgA ΣΝ
- Στη μελέτη DAPA-CKD συμμετείχαν και ασθενείς με IgA ΣΝ
- Η επίδραση της dapagliflozin στη νεφρική λειτουργία και στην επιβίωση των ασθενών αυτών παρουσιάστηκε σε δημοσίευση το 2021
- Οι ασθενείς είχαν eGFR 25-75mL/min (mean 43,8) και ACR 200-5000mg/g (median 900)
- Dapagliflozin 10mg (137 ασθενείς) ή placebo (133 ασθενείς)
- Παρακολούθηση: διάμεσος χρόνος 2,1 έτη
- Στόχος: Σύνθετο καταληκτικό σημείο, θάνατος σχετιζόμενος με νεφρική ή καρδιαγγειακή νόσο, ή επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας κατά 50% ή τελικό στάδιο ΧΝΝ

Αποτελέσματα DAPA-CKD στην IgA ΣΝ

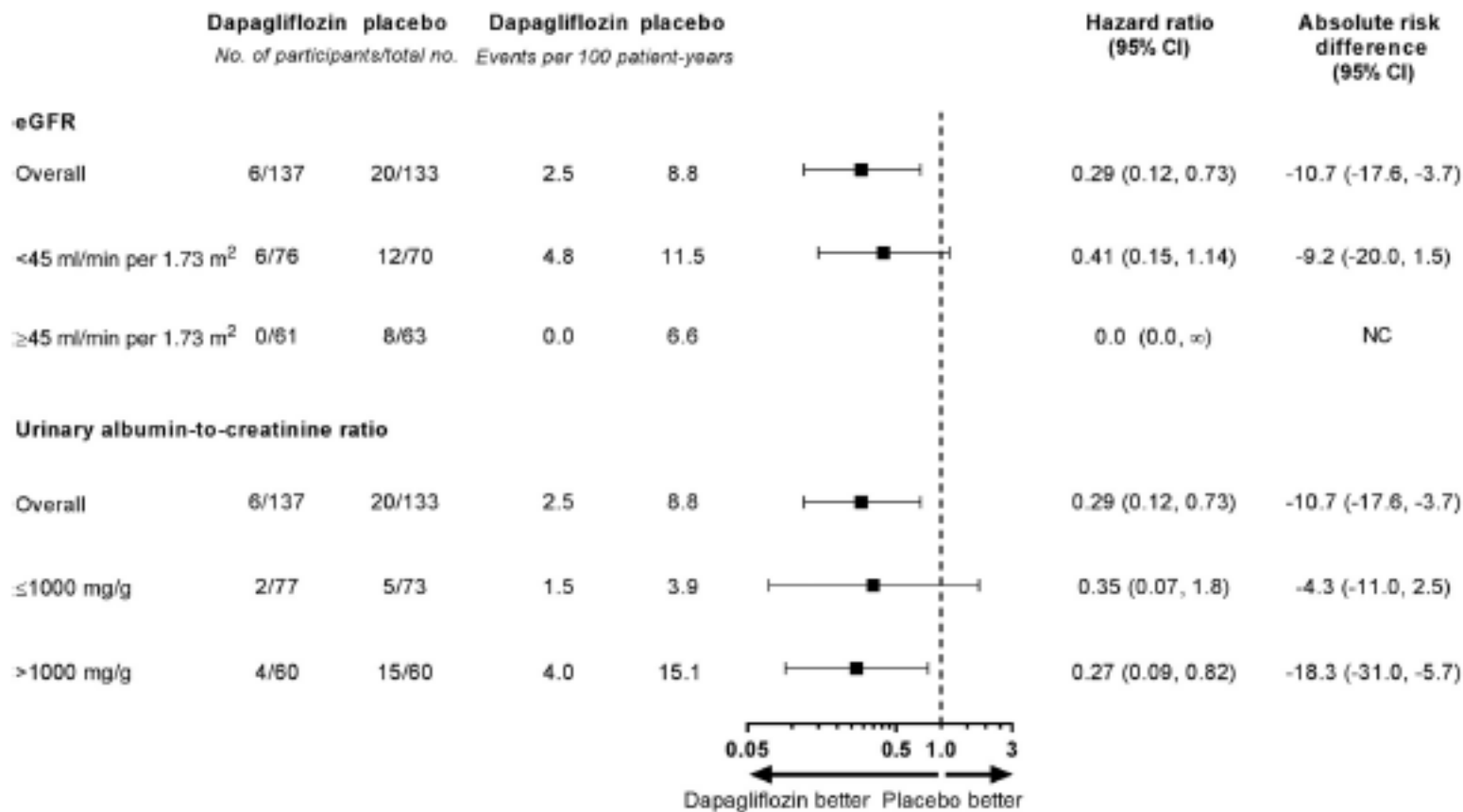
- Το σύνθετο καταληκτικό σημείο συνέβη σε 6 (4%) ασθενείς που έλαβαν dapagliflozin και 20 (15%) ασθενείς που έλαβαν placebo
- Μέσος όρος μείωσης eGFR: -3,5 ομάδα dapagliflozin έναντι -4,7mL/min placebo
- Το ACR μειώθηκε κατά 26% στους ασθενείς υπό dapagliflozin έναντι placebo
- Η αγωγή με dapagliflozin ευνοεί τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και σε ασθενείς με IgA νεφρίτιδα
- Λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα dapagliflozin
- Δεν υπήρξαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

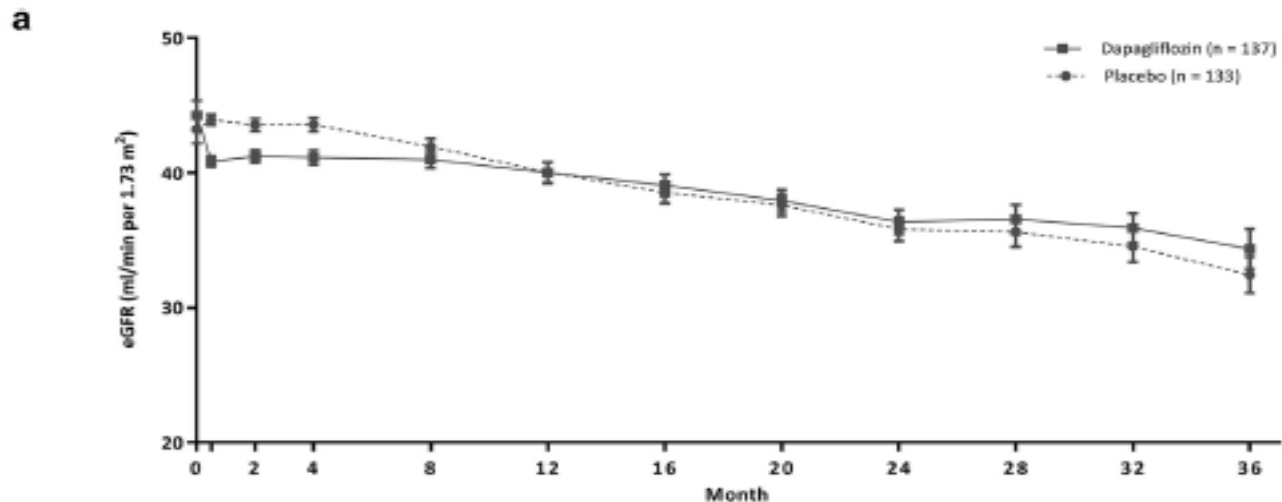
a**Primary endpoint (IgA FAS)**

No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	137	107	106	105	104	93	61	43	17
Placebo	133	113	108	101	96	92	51	32	19

b**Renal endpoint (IgA FAS)**

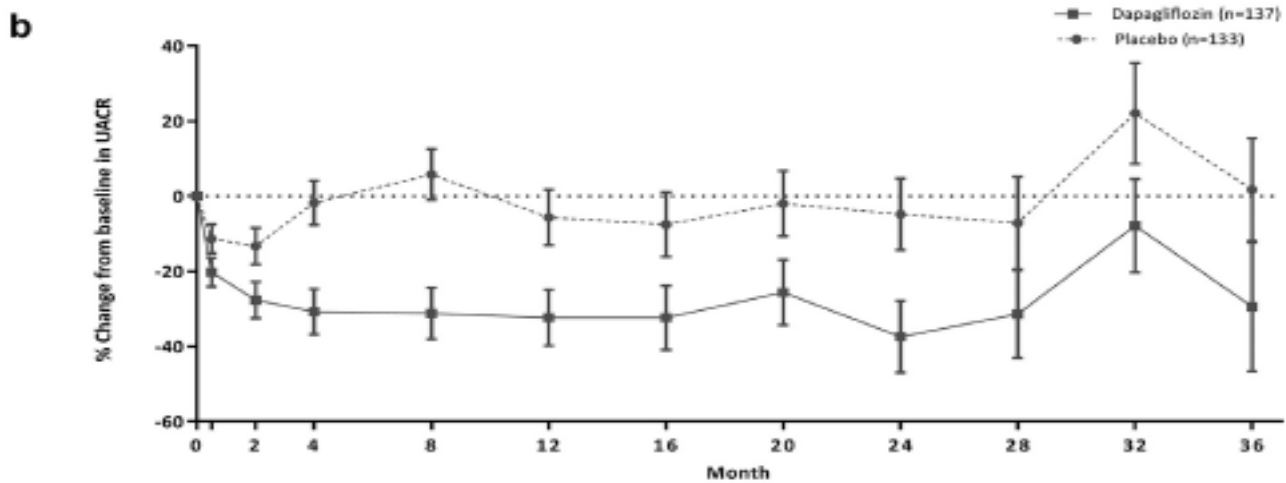
No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	137	107	106	105	104	93	61	43	17
Placebo	133	113	108	101	96	92	51	32	19





Participants per time point

Dapagliflozin	137	130	121	111	95	99	98	95	77	53	34	10
Placebo	133	129	124	118	105	100	98	93	80	45	28	19



Participants per time point

Dapagliflozin	137	130	121	111	95	99	98	95	77	53	34	10
Placebo	133	129	124	118	105	100	98	93	80	45	28	19

ANCA σχετιζόμενες αγγειϊτιδες Μελέτη ADVOCATE

- Anacoran
- Αναστολέας του C5a
- Συγκρίθηκε με κορτιζόνη
- Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη αρχικά και εν συνεχεία αζαθειοπρίνη ή rituximab
- Κυριος στόχος:
ύφεση όπως ορίζεται απο το BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score)
με όρια 0-63 (καλύτερες οι χαμηλότερες τιμές)
την 26^η εβδομάδα
- Δευτερεύον στόχος:
διατήρηση της ύφεσης μέχρι την 52^η εβδομάδα

Αποτελέσματα ADVOCATE

- Τυχαιοποιήθηκαν 331 ασθενείς
- anacoran: 166 prednisone: 165
- Mean BVAS: 16 και οι 2 ομάδες
- Υφεση στις 26 εβδομάδες:
120/166 (72.3%) ασθενείς υπό anacoran
115/165 (70.1%) ασθενείς υπό prednisone
- Υφεση στις 52 εβδομάδες:
106/166 (65.7%) anacoran
90/164 (54.9%) prednisone
- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: 37.3% anacoran vs 39.0% prednisone
- Συμπέρασμα:
Το anacoran δεν είναι κατώτερο της κορτιζόνης στην επίτευξη ύφεσης την 26^η εβδομάδα
Είναι καλύτερο από την κορτιζόνη στην διατήρηση της ύφεσης στις 52 εβδομάδες

