

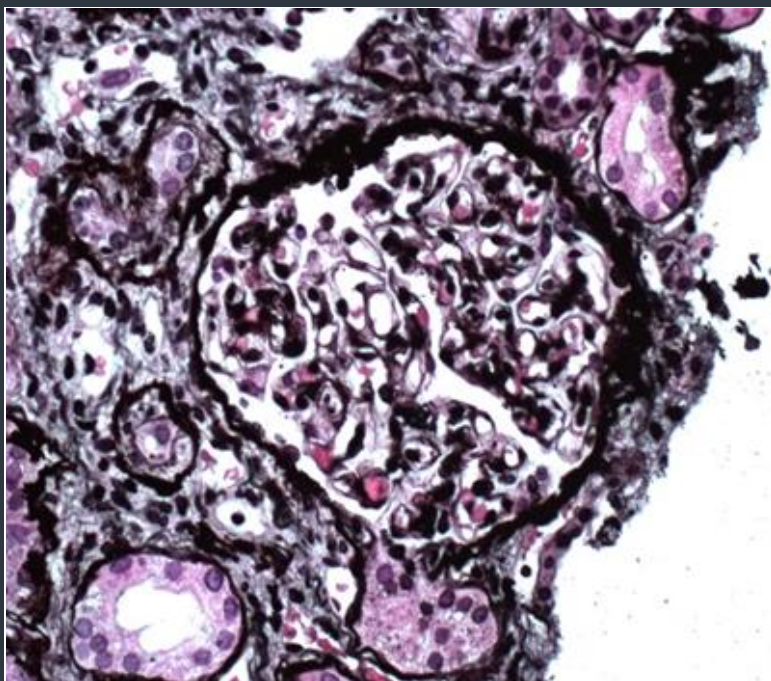
ΤΕΥΧΟΣ

01

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ
2023

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ &
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

iNef Journal

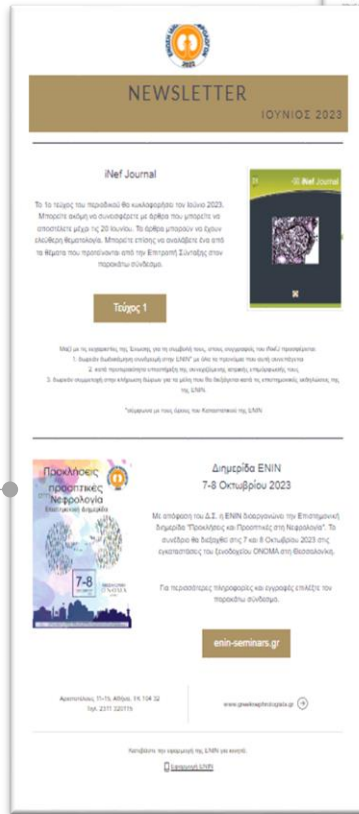




ηλεκτρονικές εκδόσεις



Η κεντρική ιστοσελίδα



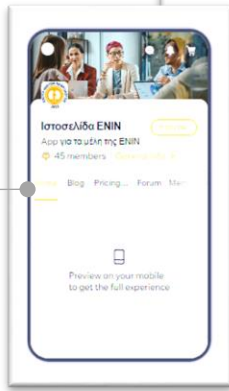
Το διμηνιαίο newsletter



Η ιστοσελίδα των επιστημονικών εκδηλώσεων της ENIN



Η εφαρμογή της ENIN για κινητά



Περιεχόμενα

Εκ της Σύνταξης	4
Επίκαιρα	7
Οδηγίες	10
Υγειονομικά συστήματα	23
Περιστατικά	27
Trials	31
Προοπτικές	33
Εικόνες	35
Επαγγελματικά	37

iNef Journal



ΕΠΙΣΗΜΟ ΟΡΓΑΝΟ ΚΑΙ
ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ
ΙΔΙΩΤΩΝ ΝΕΦΡΟΛΟΓΩΝ

OFFICIAL JOURNAL OF THE
HELLENIC ASSOCIATION OF
INDEPENDENT NEPHROLOGISTS

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Δ. Κιρμιζής, Ε. Ευθυμίου,
Β. Κολοβός, Σ. Κελλίδου

EDITORIAL BOARD:

D. Kirmizis, E. Efthymiou
V. Kolovos, S. Kellidou,

*Το Δ.Σ. της ENIN και η επιτροπή
σύνταξης δεν φέρουν καμία ευθύνη για
τις απόψεις που εκφράζουν οι
συγγραφείς των άρθρων ή για τυχόν
επιπτώσεις από τη χρήση των
δημοσιευμάτων ή των προϊόντων και
υπηρεσιών που διαφημίζονται.*

*The Board of HASIN and the Editorial
Board of iNef are not responsible for
the statements, views or information
published by the authors, and shall not
be liable for any consequences
resulting from the use of any
information published or any products or
services advertised in iNefJ.*

**Αποστολή αλληλογραφίας
& αρθρογραφίας:**

Μέσω email στο:

inefjournal@greeknephrologists.gr

Τις οδηγίες για τους συγγραφείς
μπορείτε να τις βρείτε online στην
ιστοσελίδα:

greeknephrologists.gr/inefj

Νέο ξεκίνημα

ΕΚ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Καθώς η Ένωση μεγαλώνει και ωριμάζει με σταθερά βήματα, παρά τις αντιξοότητες, αποφασίστηκε από το Δ.Σ. να προχωρήσουμε στο σημαντικό βήμα της έκδοσης ηλεκτρονικού επαγγελματικού & επιστημονικού περιοδικού, με σκοπό αυτό να αποτελέσει βήμα διαλόγου, έκφρασης και ανάπτυξης των επιστημονικών και επαγγελματικών ικανοτήτων των μελών της ENIN και ευρύτερα των επαγγελματιών που δραστηριοποιούνται στο χώρο της Νεφρολογίας.

Το περιοδικό *iNef Journal* (συντμ. *iNefJ*) είναι πλέον πραγματικότητα και η Επιτροπή Σύνταξης παραδίδει με υπερηφάνεια στα χέρια σας το πρώτο του τεύχος. Το *Nef* στον τίτλο του περιοδικού εκφράζει συντημημένα το κύριο αντικείμενο του περιοδικού, δηλ. τον ευρύτερο τομέα της Νεφρολογίας, ενώ το αρχικό *i* υποδηλώνει την ηλεκτρονική/διαδικτυακή φύση του περιοδικού (εκ του internet). Επιλέχθηκε τίτλος μοντέρνος και έξω από τα ελληνικά τετριμμένα, για να αντικατοπτρίζει τη σύγχρονη μορφή του περιοδικού και να είναι στο πνεύμα των αλλαγών που η ENIN φιλοδοξεί να φέρει στην ελληνική Νεφρολογία.

Το περιοδικό θα εκδίδεται τρεις φορές το χρόνο, και θα περιλαμβάνει μεγάλη γκάμα θεματολογίας, συμπεριλαμβανομένων άρθρων επαγγελματικού

αλλά και επιστημονικού ενδιαφέροντος, καθώς και ενημέρωση των αναγνώστών για τα τελευταία νέα της Νεφρολογίας στην Ελλάδα και διεθνώς. Το περιοδικό δεν περιλαμβάνεται σε διεθνείς βιβλιογραφικούς καταλόγους, και ο κύριος σκοπός του είναι η ενημέρωση και ανταλλαγή απόψεων μεταξύ των μελών της ENIN. Με ιδιαίτερη χαρά υποδεχόμαστε στην Επιτροπή Σύνταξης από το επόμενο 2^ο τεύχος τους εκλεκτούς συναδέλφους Γεώργιο Βέργουλα, που αναλαμβάνει τη θέση του Αναπληρωτή Διευθυντή έκδοσης, και Γρηγόριο Μυσερλή, που θα συμμετάσχει στην Επιτροπή Έκδοσης ως μέλος.

Οι συγγραφείς μπορούν να συνεισφέρουν άρθρα με θεματολογία επιλογής τους, είτε να επιλέγουν ένα από τα κατ' ανάθεση θέματα που θα προτείνει η Επιτροπή Σύνταξης και τα οποία θα κοινοποιούνται στους αναγνώστες εγκαίρως. Καλούμε όλους τους συναδέλφους επαγγελματίες του χώρου της Νεφρολογίας και των συναφών πεδίων της Ιατρικής να συνεισφέρουν στον επαγγελματικό και επιστημονικό διάλογο μέσω της αρθρογραφίας στο περιοδικό *iNefJ*.

Περισσότερες πληροφορίες για το περιοδικό μπορείτε να βρείτε στην ιστοσελίδα του *iNefJ* <https://www.greeknephrologists.gr/inefj>



Η ισχύς εν τη Ενώσει

Με μικρά αλλά σταθερά βήματα οι ιδιώτες Νεφρολόγοι έχουμε καταφέρει πράγματα που κανείς δεν μπορούσε να φαντασθεί μόλις 5 χρόνια πριν.

Δημήτριος Κιρμιζής

Ο ιδιωτικός τομέας της Νεφρολογίας στην χώρα μας αναπτύχθηκε συστηματικά μόλις τα τελευταία 30 χρόνια. Όσοι γνωρίζουν την ελληνική πραγματικότητα όλα αυτά τα χρόνια, ξέρουν ότι μέχρι το 2018 δεν υπήρχε όχι μόνο καμία συλλογική δράση των ιδιωτών Νεφρολόγων της χώρας, αλλά ούτε καν κάποια συστηματική επικοινωνία μεταξύ τους σε πανελλήνια βάση. Κι αυτό παρά τα πολλά παραδείγματα επαγγελματικής και επιστημονικής υποβάθμισης των ιδιωτών Νεφρολόγων τόσο από τα τέως ασφαλιστικά ταμεία και πιο πρόσφατα τον ΕΟΠΥΥ, όσο και από συγκεκριμένους εργοδότες. Δυστυχώς, η αδράνεια, εκούσια ή ακούσια, τόσο της πλειοψηφίας των συναδέλφων του δημόσιου τομέα (ΕΣΥ, Πανεπιστημιακοί) όσο και της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας, επιστημονικού οργάνου των Νεφρολόγων της χώρας, ευνόησαν την επαγγελματική και επιστημονική υποβάθμιση των ιδιωτών Νεφρολόγων.

Το 2018 για πρώτη φορά καταγράψαμε την γνώμη των ιδιωτών Νεφρολόγων πάνω σε επαγγελματικά θέματα που τους απασχολούσαν, ενώ διοργανώσαμε και τις πρώτες δια ζώσης συναντήσεις ιδιωτών Νεφρολόγων τον Νοέμβριο του 2018 στη Θεσσαλονίκη και τον Ιούνιο 2019 στο περιθώριο του Πανελληνίου Συνεδρίου Νεφρολογίας στους Δελφούς. Τις απόψεις και τις ανησυχίες των ιδιωτών Νεφρολόγων τις μεταφέραμε στο τότε Δ.Σ. της ΕΝΕ εγγράφως καθώς και κατά τη Γ.Σ. της ΕΝΕ στο Πανελλήνιο Συνέδριο των Δελφών. Ακολούθως, με παρέμβασή μας, το τότε Δ.Σ. της ΕΝΕ ζήτησε νομική

γνωμοδότηση σχετικά με το εάν η ΕΝΕ αποτελεί επαγγελματικό όργανο των ιδιωτών Νεφρολόγων. Η γνωμοδότηση επιβεβαίωσε ότι, σύμφωνα με το Καταστατικό της, η ΕΝΕ δεν μπορεί να αποτελεί επαγγελματικό όργανο των ιδιωτών Νεφρολόγων.

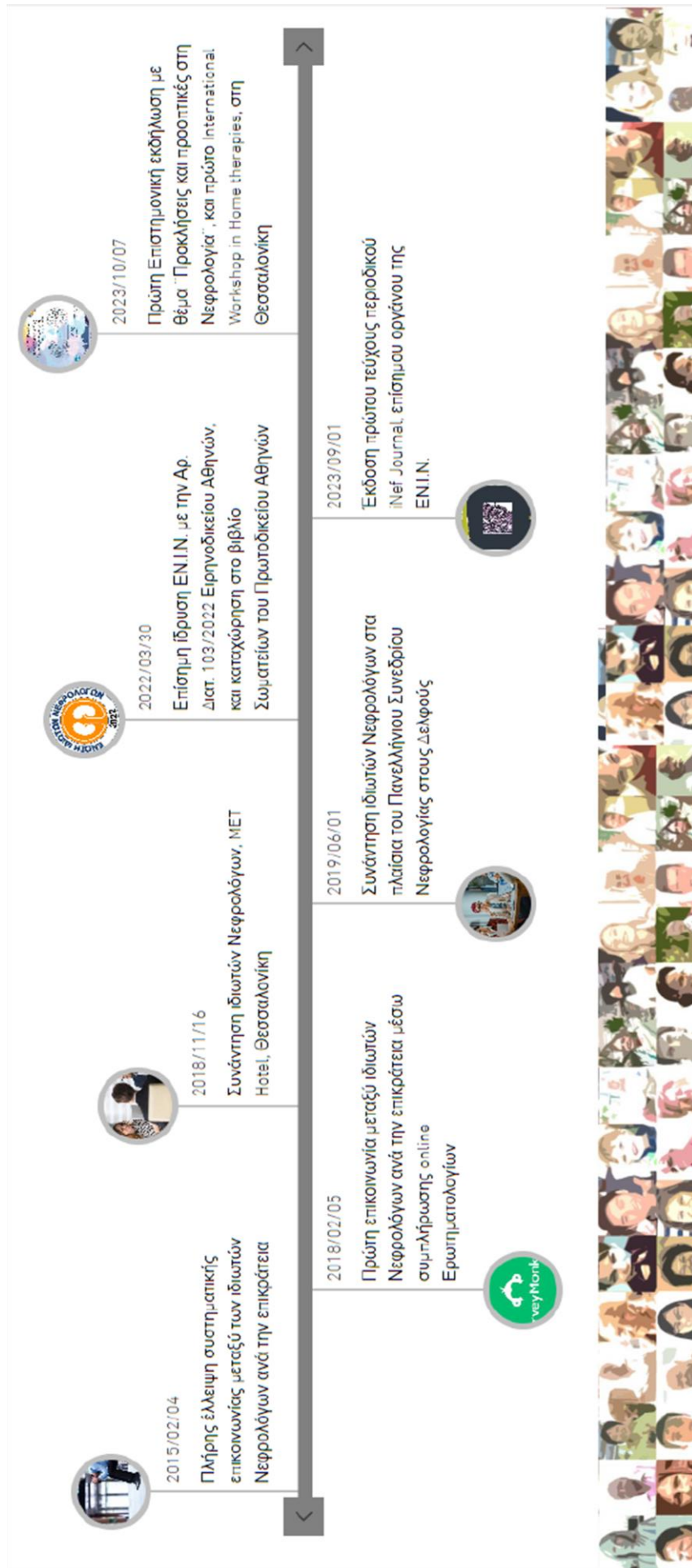
Τα λοιπά είναι πάνω κάτω γνωστά. Τον Μάρτιο 2022 ιδρύθηκε επίσημα η ΕΝΙΝ, το επίσημο επαγγελματικό όργανο των ιδιωτών Νεφρολόγων, για να συμπληρώσει το κενό που υπήρχε στην επαγγελματική εκπροσώπηση των ιδιωτών, αλλά και να οργανώσει τις μελλοντικές τους δράσεις ενόψει των προκλήσεων που έρχονται. Τον Δεκέμβριο 2022 εκλέχθηκε το πρώτο Δ.Σ. με τριετή θητεία. Τον Σεπτέμβριο 2023 κυκλοφορεί το 1^ο τεύχος του περιοδικού iNefJ, και τον Οκτώβριο 2023 η ΕΝΙΝ διοργανώνει στη Θεσσαλονίκη την πρώτη της επιστημονική και επαγγελματική εκδήλωση με τίτλο «Προκλήσεις και προοπτικές στη Νεφρολογία» και το 1ο διεθνές workshop στις κατ' οίκον θεραπείες, με τη συμμετοχή πολλών διακεκριμένων ομιλητών από το εξωτερικό, και το οποίο τελεί υπό την αιγίδα της διεθνούς εταιρείας Περιτοναϊκής Κάθαρσης ISPD.

Το έργο της ΕΝΙΝ, που μόλις ξεκίνησε, θα είναι πολυδιάστατο, με παρεμβάσεις προς τις αρμόδιες αρχές, τους επαγγελματίες και τις επιχειρήσεις υγείας, τις επιστημονικές ενώσεις και τις ενώσεις ασθενών στην Ελλάδα και το εξωτερικό, με στόχο τον εκσυγχρονισμό του νομοθετικού πλαισίου για επαναπροσδιορισμό των νεφρολογικών υπηρεσιών με τρόπο βιώσιμο και σύμ-

φωνο με τα διεθνή πρότυπα, με γνώμονα την εξασφάλιση της υγείας και της ασφάλειας των ασθενών μας, την επαγγελματική και επιστημονική υποστήριξη των ιδιωτών Νεφρολόγων, την εξασφάλιση και πιστοποίηση ποιοτικών και ασφαλών νεφρολογικών υπηρεσιών στον ιδιωτικό και τον δημόσιο τομέα, και την υποστήριξη των επιχειρήσεων υγείας και του συνολικού συστήματος Υγείας της χώρας.

Η ΕΝΙΝ λειτουργεί πάνω στις αρχές της δημοκρατίας, της διαφάνειας, της υπευθυνότητας, και του ανοιχτού διαλόγου, μακριά από παρασκήνια και υπόγειες συνεννοήσεις, και θα επιδιώξει να εμψυχήσει τις αρχές αυτές και στα άλλα σωματεία και επιχειρήσεις του χώρου. Η ΕΝΙΝ επίσης θα στηρίξει επιχειρηματικές πρωτοβουλίες που προωθούν την παροχή αναβαθμισμένων και ποιοτικών νεφρολογικών υπηρεσιών στην Ελλάδα. Η ΕΝΙΝ αντίθετα δεν θα δείξει καμία ανοχή σε τακτικές καρτέλ, υπογείων πιέσεων, ή αθέμιτων πρακτικών οποιασδήποτε μορφής από οπουδήποτε κι αν προέρχονται.

Στα πλαίσια αυτά καλούμε σε συνεργασία όλους τους Νεφρολόγους και τους άλλους επαγγελματίες υγείας, αλλά και τις ελληνικές και διεθνείς επιστημονικές εταιρείες και τις ενώσεις των ασθενών που αντιλαμβάνονται τα μηνύματα των καιρών και που δεν θέλουν να μείνουν ουραγοί των εξελίξεων που είναι μπροστά μας, εγκαταλείποντας ιδεοληψίες και αγκυλώσεις περασμένων δεκαετιών.



Κάθαρση κατ' οίκον: Συμπεράσματα από το Συνέδριο του KDIGO

Ευδοκία Ευθυμίου, Δημήτριος Κιρμιζής

Βιβλιογραφία:

1. Perl J, Brown EA, Chan CT, κ.ά. Home dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. [Kidney International](#) 2023;103:842–858.
2. Blake PG, Quinn RR, Oliver MJ. Peritoneal dialysis and the process of modality selection. [Perit Dial Int.](#) 2013;33:233–241.
3. Oliver MJ, Quinn RR, Richardson EP, et al. Home care assistance and the utilization of peritoneal dialysis. [Kidney Int.](#) 2007;71:673–678.
4. Bechade C, Lobbedez T, Ivarsen P, et al. Assisted peritoneal dialysis for older people with end-stage renal disease: the French and Danish experience. [Perit Dial Int.](#) 2015;35:663–666.
5. Iyasere OU, Brown EA, Johansson L, et al. Quality of life and physical function in older patients on dialysis: a comparison of assisted peritoneal dialysis with hemodialysis. [Clin J Am Soc Nephrol.](#) 2016;11: 423–430.

Το 2023, δημοσιεύθηκε το άρθρο από την διάσκεψη του KDIGO για την κατ' οίκον αιμοκάθαρση, με επίκεντρο τον τρόπο με τον οποίο καθορίζονται η επιλογή και εφαρμογή της μεθόδου κάθαρσης και οι στρατηγικές για την επέκταση της χρήσης των κατ' οίκον μεθόδων κάθαρσης.

Οι συμμετέχοντες στη διάσκεψη αναγνώρισαν ότι η επέκταση της χρήσης της κατ' οίκον κάθαρσης μέσα σε ένα δεδομένο υγειονομικό σύστημα απαιτεί ευθυγράμμιση της πολιτικής, δημοσιονομικούς πόρους, οργανωτική δομή, την ύπαρξη παρόχων, την παροχή κινήτρων και υπευθυνότητα. Τα κλινικά αποτελέσματα σε όλες τις μεθόδους κάθαρσης είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια, αλλά για συγκεκριμένες κλινικές παραμέτρους, η μια μέθοδος μπορεί να πλεονεκτεί έναντι των άλλων.

“παρά τα αυξανόμενα στοιχεία σχετικά με τα οφέλη των κατ' οίκον μεθόδων κάθαρσης, η χρήση τους παραμένει χαμηλή”

Επομένως, η επιλογή μεταξύ των διαθέσιμων τρόπων εξαρτάται από τις προτιμήσεις των ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη την ποιότητα ζωής, τους στόχους ζωής, τα κλινικά χαρακτηριστικά τους, την υποστήριξη από την οικογένεια ή από φροντιστές και από το περιβάλλον διαβίωσης. Στην ιδανική περίπτωση, τα άτομα, οι φροντιστές τους, και οι υγειονομικές ομάδες τους θα συμμετέχουν στη διαδικασία της λήψης των αποφάσεων καθώς και

στην αξιολόγηση της αρχικής και των επακόλουθων θεραπευτικών επιλογών. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, η επαναλαμβανόμενη, υψηλής ποιότητας εκπαίδευση και η υποστήριξη των ασθενών, των οικογενειών τους και των φροντιστών τους από τους επαγγελματίες υγείας αποτελούν προτεραιότητες. Οι κατ' οίκον μέθοδοι θα πρέπει να προτείνονται ως πιθανές θεραπευτικές επιλογές σε όλα τα άτομα που χρειάζονται κάθαρση.

“το κόστος των κατ' οίκον μεθόδων εξαρτάται από την υγειονομική και φορολογική πολιτική κάθε χώρας”

Διευκόλυνση της καθολικής πρόσβασης στην κατ' οίκον αιμοκάθαρση και επέκταση η αξιοποίηση απαιτεί ευθυγράμμιση των πολιτικών και πόρους σε επίπεδο κέντρου αιμοκάθαρσης, με σαφή ηγεσία από ενημερωμένες και με κίνητρα κλινικές ομάδες.

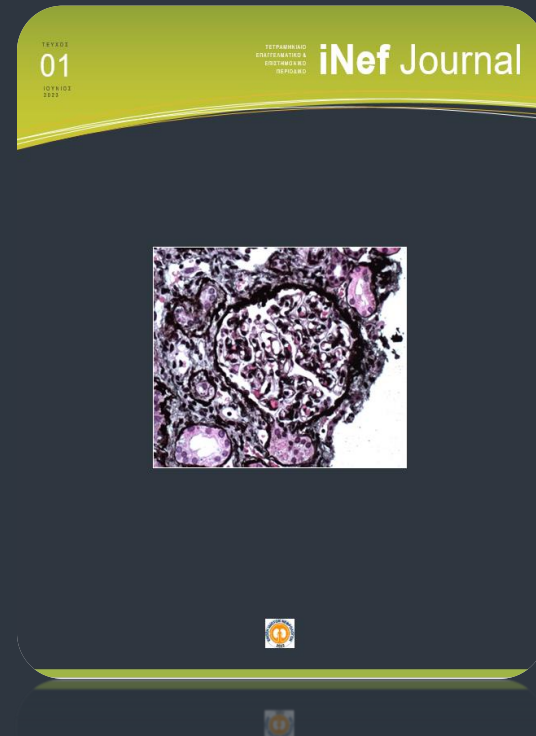
Ιστορικά, οι επιτυχημένες πρωτοβουλίες περιτοναϊκής κάθαρσης παγκοσμίως βασίσθηκαν στην πολιτική αποφασιστικότητα υποστήριξης της μεθόδου μέσω της επαρκούς αποζημίωσης του παρόχου της κατ' οίκον κάθαρσης.

Συμπεράσματα διάσκεψης

- Η κάθαρση στο σπίτι θα πρέπει να προτείνεται ως πιθανή θεραπευτική επιλογή σε όλα τα άτομα που χρειάζονται κάθαρση
- Οι οικονομικές και τοπικές πολιτικές διαδραματίζουν ισχυρό ρόλο στη διανομή των μεθόδων κάθαρσης σε κάθε περιοχή.
- Τα κλινικά αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα μεταξύ των υφιστάμενων μεθόδων αιμοκάθαρσης, αν και σε ορισμένους τομείς η ποιότητα ζωής των ασθενών μπορεί να είναι καλύτερη με τις κατ' οίκον μεθόδους κάθαρσης.
- Η εξατομικευμένη περίθαλψη, η επιλογή του ασθενούς, η εκπαίδευση και η κοινή λήψη αποφάσεων είναι κεντρικά για την επιλογή μεθόδων σε χώρες όπου διαφορετικές επιλογές θεραπείας είναι διαθέσιμες.
- Η επιλογή της μεθόδου κάθαρσης θα πρέπει να κατευθύνεται από τα αναμενόμενα οφέλη για την ποιότητα ζωής, όπως αυτά γίνεται βιώνονται από τους ασθενείς και τους φροντιστές τους.
- Η εκπαίδευση υψηλής ποιότητας και η απόκτηση κλινικής εμπειρίας από τους επαγγελματίες υγείας στις κατ' οίκον θεραπείες κάθαρσης αποτελούν προτεραιότητα.
- Περαιτέρω RCTs χρειάζονται για να αποκτήσουμε ακριβέστερη γνώση των οφελών των κατ' οίκον μεθόδων και της επέκτασή της εφαρμογής τους.

Το περιοδικό iNef δέχεται άρθρα:

- Γνώμης πάνω σε επιστημονικά ή επαγγελματικά θέματα
- Ειδικευομένων
- Νοσηλευτικά
- Ανασκοπήσεις
- Πρωτότυπες εργασίες
- Ενδιαφέροντα περιστατικά
- Ενδιαφέρουσες εικόνες
- Μετάφραση κατευθυντήριων οδηγιών
- Τεχνολογία & καινοτομία
- Νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες
- Αλληλογραφία



Τα άρθρα μπορούν να έχουν ελεύθερη θεματολογία πάνω σε θέματα Νεφρολογικού και ευρύτερα ιατρικού ενδιαφέροντος. Μπορείτε επίσης να αναλάβετε ένα από τα θέματα που προτείνονται από την Επιτροπή Σύνταξης στον παρακάτω σύνδεσμο:

Θέματα iNefJ

Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφθείτε την ιστοσελίδα του περιοδικού:

iNefJ

Μαζί με τις ευχαριστίες της Ένωσης για τη συμβολή τους, στους συγγραφείς του iNefJ προσφέρεται:

1. δωρεάν δωδεκάμηνη συνδρομή στην ENIN* με όλα τα προνόμια που αυτή συνεπάγεται
2. κατά προτεραιότητα υποστήριξη της συνεχιζόμενης ιατρικής επιμόρφωσής τους
3. Honorigia στους συγγραφείς με χορηγό

*σύμφωνα με τους όρους του Καταστατικού της ENIN

Προκλήσεις και προοπτικές στη Νεφρολογία Επιστημονική Διημερίδα



Υπό την αιγίδα
του ISPD



7-8

ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ
2023

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
ΟΝΟΜΑ
HOTEL

Συζητάμε από κοντά
τις επαγγελματικές μας
προοπτικές,
σχεδιάζοντας μαζί τα
επόμενα βήματά μας
που θα μας κρατήσουν
μπροστά από τις
εξελίξεις που έρχονται.

Θεματολογία:

- Νεότερα στην Αιμοκάθαρση
- Αντιπηκτική αγωγή & αντιαιμοπεταλιακά
- Υπερκαλιαιμία, MRA & σακουμπιτρίλη
- Νεότερες θεραπείες στη ΧΝΝ
- Νεότερα στη θεραπεία της αναιμίας
- Οικονομικά της υγείας
- Κατ' οίκον μέθοδοι αποκατάστασης
- Εκπαίδευση και ασφάλεια των ασθενών

Εγγραφές: στο www.enin-seminars.gr

Χορηγίες & κρατήσεις δωματίων: μέσω του Οργανωτικού Γραφείου Voyager Travel, Βασ. Ηρακλείου 26, Θεσσαλονίκη, 54624. email: info@voyagertravel.gr, τηλ. 2310250401, 2310250403

Οδηγίες

NICE Guidelines

Η Φινερενόνη στη θεραπεία ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Μετάφραση: Παναγιώτης Νέννες¹

¹Ειδικός Νεφρολόγος, Λαμία

Η τυπική θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνει αναστολείς MEA και ARBs, με τους αναστολείς SGLT2 να προστίθενται εάν χρειάζεται. Η Φινερενόνη θα μπορούσε να προστεθεί στους αναστολείς MEA και ARBs εάν αυτοί δεν λειτουργούν αρκετά καλά. Θα μπορούσε να προστεθεί πριν, μετά ή ταυτόχρονα με τους αναστολείς SGLT2.

Τα κλινικά στοιχεία δείχνουν ότι η φινερενόνη βελτιώνει τη λειτουργία των νεφρών και βοηθά στην επιβράδυνση της επιδείνωσης της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (και τα δύο επιπλέον της τυπικής θεραπείας, με ή χωρίς αναστολείς SGLT2). Δεν υπάρχουν άμεσες συγκρίσεις της φινερενόνης με τους αναστολείς SGLT2 όταν χρησιμοποιούνται επιπρόσθετα της τυπικής θεραπείας (χωρίς αναστολείς SGLT2).

Οι εκτιμήσεις κόστους-αποτελεσματικότητας είναι αβέβαιες, αλλά είναι όλες εντός του εύρους που το NICE θεωρεί ως αποδεκτή χρήση των πόρων του NHS. Επειδή η φινερενόνη δεν συγκρίθηκε άμεσα με τους αναστολείς SGLT2 ως επιπρόσθετη αγωγή της τυπικής θεραπείας (χωρίς αναστολείς SGLT2) δεν μπορεί να συστηθεί αντί για τους αναστολείς SGLT2. Έτσι, η φινερενόνη συστήνεται ως επιπλέον αγωγή στην τυπική θεραπεία, όταν αυτή περιλαμβάνει αναστολείς SGLT2.

Συζήτηση επιτροπής

Η επιτροπή έλαβε υπόψη της τα αποδεικτικά στοιχεία που υποβλήθηκαν από την Bayer,

την αξιολόγηση αυτών από την ομάδα αξιολόγησης αποδεικτικών στοιχείων (ERG) και απαντήσεις από τα ενδιαφερόμενα μέρη.

Η πάθηση

Υπάρχει μια ανικανοποίητη ανάγκη για θεραπευτικές επιλογές για την χρόνια νεφρική νόσο που σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

3.1 Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι μια χρόνια πάθηση που περιλαμβάνει μη φυσιολογική λειτουργία ή δομή των νεφρών. Επηρεάζεται από

συννοσηρότητες, ιδιαίτερα τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η περίσσεια γλυκόζης στον διαβήτη τύπου 2 μπορεί να επηρεάσει περαιτέρω τη λειτουργία των νεφρών και να επιταχύνει την εξέλιξη της XNN. Σε σοβαρές περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση. Εκτιμάται ότι περίπου 3 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν διαβήτη τύπου 2 στο Ηνωμένο Βασίλειο και περίπου το 20% αυτών θα χρειαστούν θεραπεία για την νεφρική νόσο. Οι ειδικοί σχολίασαν ότι τα άτομα με XNN και διαβήτη τύπου 2 έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου) και πρόωρης θνησιμότητας σε σύγκριση με άτομα που έχουν μόνο XNN. Αυτό συμβαίνει επειδή διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Οι ειδικοί πρόσθεσαν ότι ο στόχος της

Συστάσεις

Η Φινερενόνη συνιστάται ως επιλογή για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου σταδίων 3 και 4 (με λευκωματουρία) που σχετίζεται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες. Συνιστάται μόνο εάν:

1. είναι πρόσθετη αγωγή στην βελτιστοποιημένη τυπική θεραπεία η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει, εκτός εάν δεν ενδείκνυνται, τις υψηλότερες ανεκτές εγκεκριμένες δόσεις από:

- αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (MEA) ή αποκλειστές του υποδοχέα αγγειοτενσίνης (ARBs) και
- αναστολείς του συμμεταφορέα-2 νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) και

2. ο ασθενής έχει εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 25 ml/min/1,73 m².

Θεραπείας είναι να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου. Περιέγραψαν τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές, με εστίαση στις αλλαγές στον τρόπο ζωής, στην χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) και αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), καθώς και αύξηση της χρήσης αναστολέων του συμμεταφορέα-2 νατρίου -γλυκόζης (SGLT2) λόγω πρόσφατων συστάσεων

στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του NICE σχετικά με τη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες (NG28) και τις οδηγίες του NICE για την χρήση της δαπαγλιφλοζίνη στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου (TA775).

Οι ειδικοί τόνισαν την ανάγκη για πρόσθετες θεραπείες σε άτομα με ΧΝΝ και διαβήτη τύπου 2 λόγω του κινδύνου για προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, παρά τις τρέχουσες θεραπείες. Τόνισαν επίσης την ανάγκη διαχείρισης των επιπλοκών όπως τα έλκη των κάτω άκρων και οι ακρωτηριασμοί που προκαλούνται από περιφερική αγγειακή νόσο. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης περιφερικής αγγειακής νόσου στον διαβήτη, ο οποίος επιδεινώνεται περαιτέρω από τη ΧΝΝ, επιπλέον της ανάγκης για αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση. Οι ειδικοί εξήγησαν ότι οι συννοσηρότητες μπορούν να εμποδίσουν τα άτομα να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση. Τονίστηκαν οι περιορισμένες επιλογές θεραπείας σε αυτόν τον τομέα της νόσου, ειδικά όταν οι αναστολείς SGLT2 δεν είναι κατάλληλοι και ότι νέες επιλογές θα ήταν ευπρόσδεκτες. Η επιτροπή αναγνώρισε επίσης ότι οι νέοι και οι άνθρωποι από ορισμένα οικογενειακά υπόβαθρα διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μια ανικανοποίητη ανάγκη για πρόσθετες θεραπείες για την ΧΝΝ που σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2.

Θεραπευτικό μονοπάτι

Η Φινερενόνη είναι πιθανό να συνταγογραφηθεί για αρχική θεραπεία στη δευτεροβάθμια περίθαλψη, αλλά τελικά θα συνταγογραφηθεί στην πρωτοβάθμια περίθαλψη

3.2 Οι ειδικοί περίμεναν ότι τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 και πρωτεϊνουρία (η οποία είναι αυξημένη πρωτεΐνη στα ούρα, που δείχνει ότι οι νεφροί μπορεί να έχουν υποστεί βλάβη) θα παρακολουθούνταν από νεφρολόγους στην δευτεροβάθμια περίθαλψη. Δήλωσαν ότι συνήθως οι νέες θεραπείες συνταγογραφούνται αρχικά στην δευτεροβάθμια περίθαλψη και καθώς

αυξάνεται η εξοικείωση με τη θεραπεία, τελικά μεταβαίνουν στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Σημείωσαν όμως ότι οι άνθρωποι που μπορεί να είναι κατάλληλοι για θεραπεία με φινερενόνη μπορεί να μην λαμβάνουν την αγωγή σε χώρους δευτεροβάθμιας περίθαλψης. Η επιτροπή σημείωσε ότι η συνθήκη στην οποία συνταγογραφείται η φινερενόνη είναι σημαντική σε ότι αφορά τις εμπιστευτικές πληροφορίες των θεραπειών που χρησιμοποιούνται στην τυπική φροντίδα και ως εκ τούτου τις εκτιμήσεις κόστους-αποτελεσματικότητας. Αυτό συμβαίνει γιατί κάποιες εμπιστευτικές πληροφορίες ενδέχεται να μην είναι διαθέσιμες στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η φινερενόνη μπορεί αρχικά να συνταγογραφηθεί στην δευτεροβάθμια περίθαλψη, αλλά πιθανότατα θα συνταγογραφηθεί στην πρωτοβάθμια περίθαλψη όσο αυξάνεται η εμπειρία με την χρήση της.

Η Φινερενόνη θα προσφερόταν ως πρόσθετη αγωγή μετά τους αναστολείς MEA και τους ARBs, αλλά η τοποθέτησή της σε σχέση με τους αναστολείς SGLT2 είναι ασαφής

3.3 Η Φινερενόνη ενδείκνυται για τα στάδια ΧΝΝ 3 και 4 με λευκωματουρία (με την λευκωματουρία να ορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας ως ελάχιστη αναλογία λευκωματίνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων [ACR] 3 mg/mmol ή 30 mg/gr). Άτομα με στάδιο 3 ή στάδιο 4 ΧΝΝ με λευκωματουρία συνήθως λαμβάνουν ως αγωγή πρώτης γραμμής αναστολείς MEA ή ARBs, στην μέγιστη ανεκτή εγκεκριμένη δόση. Σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία μπορούν να προστεθούν οι αναστολείς SGLT2, σύμφωνα με τα πρωτόκολλα NG28 και TA775. Η εταιρεία εξήγησε ότι δεν περιμένει η φινερενόνη να αντικαταστήσει τις υπάρχουσες θεραπείες, γιατί έχει διαφορετικό τρόπο δράσης, αλλά να διευρύνει τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές. Η εταιρεία επίσης δεν αντιμετώπισε τους SGLT2 αναστολείς ως καθιερωμένη θεραπεία στο NHS. Έτσι η εταιρεία επικεντρώθηκε στην αγωγή με φινερενόνη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής η οποία θα προστίθονταν στους αναστολείς MEA και ARBs.

Η επιτροπή συμφώνησε ότι η φινερενόνη και οι αναστολείς SGLT2 θα χρησιμοποιηθούν μετά την χρήση των αναστολέων MEA και των ARBs στην μέγιστη ανεκτή δόση, αλλά σημειώθηκε ότι δεν ήταν σαφές ποια θεραπεία θα επιλεγόταν πρώτη. Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι στο θεραπευτικό μονοπάτι η φινερενόνη και οι αναστολείς SGLT2 θα είναι θεραπεία δεύτερης γραμμής ανάλογα με την ανοχή της αγωγής και την επίπτωση της πρωτεϊνουρίας. Συμφώνησαν ότι δεν είναι σαφές ποιά θεραπεία θα είναι η πρώτη επιλογή επειδή και οι δύο είναι νέες, αλλά δεν θα ξεκινούσαν και οι δύο αγωγές ταυτόχρονα. Περιγράφηκαν περιπτώσεις στις οποίες οι αναστολείς SGLT2 μπορεί να προτιμηθούν, για παράδειγμα στην υπερκαλαιμία, και περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να προτιμηθεί η φινερενόνη, για παράδειγμα εάν υπάρχει κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης και ελκών κάτω άκρων. Κατά τη διάρκεια της διαβούλευσης, η εταιρεία τόνισε ότι σύμφωνα με τις συμβουλές των ειδικών που είχε λάβει, η φινερενόνη δεν θα αντικαθιστούσε τους αναστολείς SGLT2. Οι ειδικοί πρότειναν ότι οι αναστολείς SGLT2 θα αποτελούσαν μέρος της τυπικής θεραπείας, δηλαδή η φινερενόνη θα χρησιμοποιούνταν σε συνδυασμό με τους αναστολείς SGLT2 ή θα τους αντικαθιστούσε σε περιπτώσεις που οι αναστολείς SGLT2 είναι ακατάλληλοι. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στην πράξη η φινερενόνη μπορεί να χορηγηθεί πριν ή μαζί με τους αναστολείς SGLT2, ανάλογα με τις περιστάσεις, εν αναμονή και των αποτελεσμάτων νέων κλινικών μελετών και αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας.

Οι αναστολείς SGLT2 είναι ένας σχετικός συγκριτικός παράγοντας

3.4 Η εταιρεία δεν συμπεριέλαβε τους αναστολείς SGLT2 ως συγκριτικό στοιχείο στις αποφάσεις της, επειδή δεν θεωρούσε τους αναστολείς SGLT2 ως καθιερωμένη πρακτική στο NHS. Η εταιρεία ανέφερε χαμηλό ποσοστό στο μερίδιο αγοράς για τους αναστολείς SGLT2 σε σύγκριση με τα από του στόματος ή παρεντερικά υπογλυκαιμικά φάρμακα, και αβεβαιότητα για την χρήση αυτών στην ΧΝΝ που σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2. Η επιτροπή αναγνώρισε ότι οι αναστολείς SGLT2 δεν είχαν καθιερωθεί ως στάνταρ θεραπεία στο

NHS για την XNN κατά τη διάρκεια των δοκιμών FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD, αλλά θα μπορούσαν ακόμα να θεωρηθούν ως σχετικός συγκριτικός παράγοντας. Σημείωσε ότι οι πρόσφατες συστάσεις NICE πιθανότατα θα αυξήσουν την χρήση τους με ταχύτερο ρυθμό. Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι η χρήση αναστολέων SGLT2 είναι πιθανό να αυξηθεί και ότι η φινερενόνη και οι αναστολείς SGLT2 θα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό, διαδοχικά, εκτός εάν κάποιος από τα δύο φάρμακα δεν είναι ανεκτό (βλ. παράγραφο 3.3). Η ERG πρότεινε ότι, λόγω των πολλαπλών πιθανών θέσεων της φινερενόνης στο θεραπευτικό μονοπάτι, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν πολλαπλές προσεγγίσεις στην σύγκριση της φινερενόνης με τους αναστολείς SGLT2.

Η σπιρονολακτόνη, ένας στεροειδής ανταγωνιστής των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, συζητήθηκε επίσης, αλλά η επιτροπή δεν την θεώρησε σχετική με τη XNN που σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2. Αυτό έγινε γιατί υπήρχε έλλειψη συγκριτικών στοιχείων δοκιμών και οι κλινικοί εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι η φινερενόνη και η σπιρονολακτόνη είναι διαφορετικές και χρησιμοποιούνται σε διαφορετικά πλαίσια. Κατά τη διαβούλευση, η εταιρεία τόνισε ότι πρωτίστως αναμένει ότι η φινερενόνη να χορηγηθεί σε άτομα για τα οποία οι αναστολείς SGLT2 είναι ακατάλληλοι ή ως πρόσθετη αγωγή στους αναστολείς SGLT2 σε άτομα που παραμένουν σε υψηλό κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, θεώρησε ότι η σύγκριση της φινερενόνης με τους αναστολείς SGLT2 δεν θα ήταν δόκιμη. Αντίθετα, συνέκρινε την προσθήκη ή όχι της φινερενόνης στην τυπική αγωγή (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων SGLT2) σε αναλύσεις σεναρίων (βλ. παράγραφο 3.10). Η επιτροπή συμφώνησε ότι η χρήση των αναστολέων SGLT2 θα αυξηθεί και θα ενσωματωθεί στην καθιερωμένη πρακτική, και ότι στην πράξη, η φινερενόνη θα μπορούσε να χορηγηθεί πριν ή μαζί με τους αναστολείς SGLT2 στο θεραπευτικό μονοπάτι (βλ. παράγραφο 3.3). Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αναστολείς SGLT2 είναι ένας σχετικός

συγκριτικός παράγοντας. Σημείωσε όμως ότι η άμεση σύγκριση της φινερενόνης με τους αναστολείς SGLT2 εξακολουθούσε να λείπει. Έτσι, η φινερενόνη θα μπορούσε να θεωρηθεί ως επιλογή μόνο ως πρόσθετη αγωγή στους αναστολείς SGLT2 ή όταν αυτοί είναι ακατάλληλοι.

Κλινικές ενδείξεις

Τα κλινικά στοιχεία από το FIDELIO-DKD είναι κατάλληλα

3.5 Οι ενδείξεις κλινικής αποτελεσματικότητας για τη φινερενόνη προέρχονται από την μελέτη FIDELIO-DKD. Αυτή ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, στην οποία συμμετείχαν πάνω από 5.000 ενήλικες με XNN και διαβήτη τύπου 2. Τα κριτήρια ένταξης περιελάμβαναν:

- αναλογία λευκωματίνης προς κρεατινίνη (ACR) από 3,4 mg/mmol έως 33,9 mg/mmol [30-300 mg/gr κρεατινίνης], ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) από 25 ml/min/1,73 m² έως 60 ml/min/1,73 m², και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ή
- αναλογία λευκωματίνης προς κρεατινίνη (ACR) 33,9 mg/mmol έως 565 mg/mmol [300-5000 mg/gr κρεατινίνης] και eGFR από 25 ml/min/1,73 m² έως 75 ml/min/1,73 m².

Οι ασθενείς έλαβαν 10 mg ή 20 mg φινερενόνης μία φορά την ημέρα επιπλέον της τυπικής αγωγής. Στο πλήρες σετ ανάλυσης, 14 άτομα (0,25%) δεν λάμβαναν οποιοδήποτε αναστολέα MEA ή ARB κατά την έναρξη. Η παρακολούθηση γινόταν κάθε 4 μήνες, ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής, με την τελική παρακολούθηση να είναι 4 εβδομάδες και 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος του πρώτου συμβάντος ενός σύνθετου καταληκτικού σημείου που περιελάμβανε: έναρξη νεφρικής ανεπάρκειας, παρατεταμένη μείωση του eGFR κατά 40% ή περισσότερο από την αρχική τιμή τις τελευταίες τουλάχιστον 4 εβδομάδες ή νεφρικός θάνατος. Οι ειδικοί ήταν ικανοποιημένοι που τα βασικά χαρα-

κτηριστικά του πληθυσμού αντανάκλασαν τον πληθυσμό που θα εμφανιζόταν στο NHS. Έτσι, η επιτροπή συμφώνησε ότι η προτεινόμενη τοποθέτηση της εταιρείας για την φινερενόνη ήταν σύμφωνη με την άδεια κυκλοφορίας (βλ ενότητα 3.3). Υπήρχε ένα σχετικά χαμηλό ποσοστό ατόμων που χρησιμοποιούσαν αναστολείς SGLT2 κατά την έναρξη, κάτι που οι ειδικοί εξήγησαν ότι ήταν επειδή χρησιμοποιήθηκαν αναστολείς SGLT2 μόνο για γλυκαιμικό έλεγχο και, στην αρχή της μελέτης, αντενδείκνυταν για άτομα με eGFR <60 ml/min/1,73 m² (αυτός ο περιορισμός δεν υφίσταται πλέον στην πρακτική του NHS). Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα κλινικά στοιχεία από την FIDELIO-DKD ήταν κατάλληλα.

Πρόσθετες κλινικές ενδείξεις από την FIGARO-DKD και την FIDELITY είναι επίσης κατάλληλες

3.6 Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην FIGARO-DKD ήταν ένα σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ταίριαζει με το κύριο καταληκτικό σημείο στην FIDELIO-DKD. Υπήρχαν κάποιες διαφορές στα κριτήρια ένταξης μεταξύ αυτών των 2 μελετών, με πιο πρώιμα στάδια XNN να επιτρέπονται στη FIGARO-DKD. Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι, αν και οι πληθυσμοί της δοκιμής ήταν διαφορετικοί, υπήρχε σημαντική επικάλυψη, έτσι ώστε ορισμένοι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν εισαχθεί είτε στην μία είτε στην άλλη μελέτη. Μια μετα-ανάλυση που ονομάζεται FIDELITY συγκέντρωσε τα αποτελέσματα από την FIDELIO-DKD και την FIGARO-DKD. Η επιτροπή θεώρησε ότι μια παρόμοια ανάλυση θα παρείχε πρόσθετες πληροφορίες για τον πληθυσμό των αδειών κυκλοφορίας. Η εταιρεία τόνισε ότι ο πληθυσμός της άδειας κυκλοφορίας αντιπροσωπεύει περίπου το 90% του πληθυσμού της FIDELIO-DKD. Πρότεινε ότι ο συνδυασμός της FIDELIO-DKD με τα δεδομένα της FIGARO-DKD για τον πληθυσμό της άδειας κυκλοφορίας δεν ήταν προκαθορισμένος και ήταν αμφισβητήσιμος από στατιστικής άποψης. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, αν και η FIDELIO-DKD που ήταν η βασική κλινική μελέτη, ήταν κατάλληλη, περαιτέρω

κλινικά στοιχεία από την FIGARO-DKD και την FIDELITY θα ήταν επίσης κατάλληλα για λήψη αποφάσεων.

Τα εύρη eGFR στην άδεια κυκλοφορίας είναι κατάλληλα

3.7 Ο πληθυσμός των αδειών κυκλοφορίας που υποβλήθηκε από την εταιρεία περιελάμβανε ασθενείς με XNN σταδίου 3 και 4 με eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m². Αυτό είναι πιο στενό από τον ορισμό του σταδίου- 3 και 4 XNN που χρησιμοποιείται από το NHS, το οποίο είναι eGFR από 15 έως 60 ml/min/1,73 m². Οι ειδικοί εξήγησαν ότι στην πράξη, κάθε μείωση του eGFR εξετάζεται ξεχωριστά και όχι ως στάδια XNN. Επιπλέον ανέφεραν ότι από την πλευρά του ασθενή, το ποσοστό της νεφρικής λειτουργίας είναι το κύριο μέλημα. Επομένως ήταν ικανοποιημένοι με τα στάδια XNN που ορίστηκαν για την εξουσιοδότηση προώθησης. Η ERG σημείωσε μια ασάφεια σχετικά με τη χρήση της φινερενόνης όταν ο eGFR είναι μεταξύ 15 και 25 ml/min/1,73 m² επειδή τα άτομα αυτής της κατηγορίας έχουν XNN σταδίου 4, και η εταιρεία δεν περιέλαβε ανάλυση αυτού του πληθυσμού. Η εταιρεία εξήγησε ότι η μελέτη περιέλαβε μόνο άτομα με eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m², και όχι το 2,4% των ατόμων στην μελέτη που είχαν eGFR κάτω από αυτό. Η επιτροπή σημείωσε ότι η έγκριση προώθησης δεν συνιστά την έναρξη της φινερενόνης με eGFR < 25 ml/min/1,73 m², αλλά:

- επιτρέπει τη συνέχιση εάν ο eGFR πέσει κάτω από αυτό,
- εάν ο eGFR είναι ≥ 15 ml/min/1,73 m², η χρήση της φινερενόνης μπορεί να συνεχιστεί με προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με το κάλιο του ορού,
- εάν ο eGFR πέσει < 15 ml/min/1,73 m², δηλ. στο τελικό στάδιο της XNN, η φινερενόνη θα πρέπει να διακοπεί λόγω περιορισμένων δεδομένων.

Η άδεια κυκλοφορίας της Φινερενόνης προσδιορίζει ότι οι ασθενείς πρέπει να έχουν λευκωματουρία, την οποία η εταιρεία όρισε ως τουλάχιστον 3 mg/mmol [27 mg/g] λευκωματίνης ούρων, γιατί αυτό ήταν το cut-off που χρησιμοποιήθηκε στο FIDELIO-DKD. Όμως ο βαθμός της λευκωματουρίας δεν επηρεάζει τη χρήση

της φινερενόνης. Οι ειδικοί σχολίασαν ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός λευκωματουρίας, τόσο μεγαλύτερο είναι το δυνητικό όφελος ενός ατόμου που θα έχει από πρόσθετες θεραπείες. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, αν και ο πληθυσμός για την άδεια κυκλοφορίας που υπέβαλε η εταιρεία δεν κάλυπτε όλο το στάδιο 3 και 4 της XNN όπως ορίζεται από το NHS, ο eGFR που καθορίζεται από την εταιρεία ήταν κατάλληλος για πιθανή χρήση της φινερενόνης.

Το πρωταρχικό σύνθετο αποτέλεσμα είναι κατάλληλο, αλλά περαιτέρω στοιχεία από το FIGARO-DKD θα βοηθούσαν στη συμπλήρωση των δεδομένων

3.8 Τα συστατικά του πρωτεύοντος σύνθετου αποτελέσματος της FIDELIO-DKD (βλ. παράγραφο 3.5) ήταν XNN (και τα υποσυστατικά της: τελικό στάδιο XNN και παρατεταμένη μείωση του eGFR σε επίπεδα < 15 ml/min/1,73 m²), παρατεταμένη μείωση eGFR 40% ή περισσότερο από την αρχική τιμή, και θάνατος από νεφρικά αίτια. Η ERG δέχθηκε ότι το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν κλινικά κατάλληλο. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο της FIDELIO-DKD είναι κλινικά σχετικό, αλλά περαιτέρω στοιχεία από την FIGARO-DKD θα βοηθούσε στη συμπλήρωση των δεδομένων.

Πρόσθετα στοιχεία από την FIGARO-DKD υποστηρίζουν τα αποτελέσματα του πρωταρχικού σύνθετου καταληκτικού σημείου, αλλά έχουν περιορισμούς

3.9 Η εταιρεία τόνισε ότι ο πληθυσμός στην FIGARO-DKD περιελάμβανε ορισμένα άτομα με λιγότερο έντονη λευκωματουρία (ακόμη και στο ίδιο επίπεδο eGFR) από ότι στην FIDELITY. Έτσι, είπε ότι συμπεριλαμβάνοντας αυτό τον πληθυσμό θα μειωναν το αποτέλεσμα που φαίνεται στην FIDELIO-DKD. Αλλά η επιτροπή σημείωσε ότι τα άτομα και στις δύο δοκιμές είχαν κάποιο βαθμό λευκωματουρίας, σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας της

Φινερενόνης. Οι κλινικοί εμπειρογνώμονες τόνισαν ότι, στην πρακτική στο το NHS, οι Ιατροί θα ήθελαν να προσφέρουν την φινερενόνη σε άτομα που καλύπτουν οποιονδήποτε από τους 2 ορισμούς της λευκωματουρίας. Έτσι η επιτροπή έκρινε ότι τα καλύτερα στοιχεία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της φινερενόνης στην πράξη θα ήταν τα συγκεντρωτικά δεδομένα από άτομα στην FIDELIO-DKD και στην FIGARO-DKD που πληρούσαν τα κριτήρια της άδειας κυκλοφορίας. Η ERG σημείωσε ότι η παρουσίαση δεδομένων από την FIDELITY ήταν περιορισμένη και ελλιπής σε διαφάνεια, αποτρέποντας τη σαφή αξιολόγηση της ανάλυσης του σεναρίου αποτελέσματος. Συμφώνησε με την άποψη της εταιρείας ότι αυτή η ανάλυση σεναρίου υπόκεινται σε περιορισμούς (βλ. ενότητα 3.6).

Αποτελέσματα από τη μοντελοποίηση της τυπικής αγωγής (συμπ. των αναστολέων SGLT2) με και χωρίς φινερενόνη είναι αβέβαια

3.10 Η εταιρεία παρείχε αναλύσεις σεναρίων για εκτίμηση της οικονομικής αποδοτικότητας της φινερενόνης ως πρόσθετο στην τυπική αγωγή συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων SGLT2. Χρησιμοποίησε στοιχεία αποτελεσματικότητας ενός αναστολέα SGLT2 (δαπαγλιφλοζίνη) στην καθυστέρηση μετάβασης στο τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου, στην αιμοκάθαρση και σε καρδιαγγειακό συμβάν. Υπολόγισε πώς θα επηρεάζονταν αυτά τα αποτελέσματα στην FIDELIO-DKD και στην FIGARO-DKD για το ποσοστό των ατόμων που λάμβαναν αναστολείς SGLT2. Αυτό επέτρεψε την εκτίμηση των αποτελεσμάτων σε έναν πληθυσμό στον οποίο το 100% των ανθρώπων λάμβαναν αναστολείς SGLT2 και φινερενόνη. Η εταιρεία υπέθεσε ότι η οι επιδράσεις της φινερενόνης και των αναστολέων SGLT2 είναι ανεξάρτητες και αθροιστικές. Αυτό βασίστηκε σε στοιχεία από την FIDELIO-DKD, τα οποία υποδήλωναν ότι η χρήση αναστολέων SGLT2 δεν μείωσε το όφελος της φινερενόνης. Η ERG εξήγησε ότι, αν και υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι ο συνδυασμός φινερενόνης και αναστολέων SGLT2 μπορεί να παρέχει περισσότερο όφελος από τους αναστολείς SGLT2 μόνους

τους (ένα «πρόσθετο» αποτέλεσμα), αυτό δεν είναι απαραίτητα το ίδιο με την περίπτωση το συνδυασμένο όφελος να είναι το άθροισμα και των δύο ανεξάρτητων οφελών («αθροιστικό» αποτέλεσμα). Η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μοντελοποίηση της τυπικής αγωγής, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων SGLT2 με και χωρίς φινερερόνη ήταν αβέβαιη.

Η υπερκαλιαιμία είναι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη Φινερερόνη, αλλά συνολικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι ανησυχητικές

3.11 Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια στη FIDELIO-DKD που σχετίζεται με τη φινερερόνη ήταν η υπερκαλιαιμία. Η επιτροπή αναγνώρισε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις φαινόταν να είναι ήπια. Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν απροσδόκητες και σημειώθηκε ότι στο πρωτόκολλο FIDELIO-DKD η φινερερόνη και το εικονικό φάρμακο διακόπηκαν όταν τα επίπεδα καλίου στον ορό ήταν μεγαλύτερα από 5,5 mmol/λίτρο. Αλλά συμφώνησαν ότι στην κλινική πράξη, το επίπεδο του καλίου θα επιτρεπόταν να πάει ελαφρώς πάνω από αυτό το όριο, σε ορισμένες περιπτώσεις. Τα ποσοστά νοσηλείας ήταν περίπου 1% υψηλότερα στο σκέλος της φινερερόνης από ό,τι στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, αλλά οι ειδικοί δεν θεωρούν ότι αυτό είναι μια σημαντική ανησυχία εάν αυτές οι νοσηλείες ήταν σύντομης διάρκειας. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υπερκαλιαιμία είναι μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια που πρέπει να ληφθεί υπόψη, αλλά συνολικά τα αποτελέσματα ανεπιθύμητων ενεργειών από την FIDELIO-DKD δεν ήταν ιδιαίτερα ανησυχητικά.

Κόστος-αποτελεσματικότητα

Η Δομή του μοντέλου της εταιρείας είναι κατάλληλη για λήψη αποφάσεων

3.12 Η εταιρεία παρουσίασε ένα μοντέλο Markov σε επίπεδο κοόρτης, βαθμιαίας μετάβασης για να υπολογίσει τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας της φινερερόνης επιπλέον της τυπικής αγωγής σε

σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συν την τυπική αγωγή. Μια αντιπροσωπευτική θεραπεία από κάθε κατηγορία θεραπείας στην τυπική αγωγή χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο, στη μέγιστη δόση της. Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τυπικές του NHS αλλά συμφώνησαν επίσης με τα σχόλια των ενδιαφερομένων μερών ότι ορισμένες από τις δόσεις ήταν χαμηλότερες από τις αναμενόμενες. Τα στάδια υγείας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν XNN στάδιο 1 ή 2, XNN στάδιο 3, XNN στάδιο 4, XNN στάδιο 5 χωρίς αιμοκάθαρση, αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση και θάνατος. Όλα τα στάδια διπλασιάστηκαν σε 2 υπομοντέλα για πριν και μετά από κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν. Το μοντέλο είχε διάρκεια κύκλου 4 μηνών στη σειρά, με συλλογή δεδομένων στη δοκιμή και διάρκεια 34,2 ετών. Αρχικά, τα βοηθητικά προγράμματα που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο ήταν τιμές 5 επιπέδων EQ-5D (EQ-5D-5L) από τη δοκιμή που αντιστοιχίστηκαν στο EQ-5D-3L. Η επιτροπή σημείωσε ότι το μοντέλο έδειξε πιθανά μεγάλα άλματα στην εξέλιξη, για παράδειγμα από το στάδιο 3 της XNN στο στάδιο 5, και από την XNN στάδιο 3 έως την αιμοκάθαρση ή την μεταμόσχευση. Οι ειδικοί θεώρησαν ότι αυτό είναι πιθανό επειδή στην κλινική πράξη, άτομα με XNN που σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2 μπορούν να παρουσιάζουν τέτοια άλματα στην κατάσταση της υγείας τους παρά να προχωρούν γραμμικά. Η επιτροπή σημείωσε ότι ένα μικρότερο μήκος κύκλου μπορεί να έδειχνε περισσότερες ενδιάμεσες καταστάσεις. Συνολικά, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δομικά, το μοντέλο της εταιρείας ήταν κατάλληλο για λήψη αποφάσεων.

Οι μοντελοποιημένες πιθανότητες μετάβασης της κατάστασης υγείας είναι επισφαλείς

3.13 Οι επιμέρους καταστάσεις υγείας στο μοντέλο βασίστηκαν εμπειρικά στην FIDELIO-DKD και εφαρμόστηκαν ως 4μηνιαία πιθανότητα για το σύνολο του μοντέλου. Έτσι, η πιθανότητα μετάβασης από μια κατάσταση σε άλλη επαναλαμβανόταν κατά τη διάρκεια του μοντέλου. Η ERG ανησυχούσε για αυτό υποθέτοντας ότι σταθερές πιθανότητες μετάβασης με την πάροδο του χρόνου μπορεί να ήταν μια υπεραπλούστευση. Πρόσθεσε ότι το μεγάλο σύνολο δεδομένων FIDELIO-DKD

θα μπορούσε να επιτρέψει πιο σύνθετες μεταβάσεις στο μοντέλο. Η εταιρεία συμφώνησε, αλλά εξήγησε ότι οι εμπειρογνώμονές της την είχαν συμβουλευτεί να μην γίνει αυτή η προσέγγιση. Η εταιρεία διευκρίνισε ότι λογιστικοποιούνται οι χρονικά μεταβαλλόμενοι κίνδυνοι επειδή ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με την πάροδο του χρόνου ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Η εταιρεία χρησιμοποίησε αυτή την προσέγγιση για να ελαχιστοποιήσει τις παρεμβολές στα δοκιμαστικά δεδομένα και επειδή οι οικονομολόγοι της υγείας και οι κλινικοί ιατροί της είχαν συμβουλευτεί ότι η μέθοδος της επικύρωσης της προόδου ήταν λογική. Πρόσθεσε ότι η συμβουλή από κλινικούς εμπειρογνώμονες ήταν ότι το τρέχον επίπεδο eGFR είναι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη, έτσι εφαρμόστηκαν τα ίδια ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων για όλους τους ανθρώπους με την ίδια κατάσταση XNN. Η θνησιμότητα υπολογίστηκε επίσης ξεχωριστά λόγω ανταγωνιστικών κινδύνων. Η ERG θεώρησε ότι το μοντέλο απλοποιήθηκε υπερβολικά. Για να επικυρώσει την προσέγγισή της, η εταιρεία συνέκρινε το μοντέλο της με τη Μελέτη Καρδιάς και Νεφρικής Προστασίας (SHARP)-CKD-CVD μοντέλο Markov. Αυτή η επικύρωση συνέκρινε τις αθροιστικές πιθανότητες ανά 1.000 συμμετέχοντες στα 5 και 10 έτη, με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% γύρω από τα αποτελέσματα του εταιρικού μοντέλου και τα εύρηματα από το μοντέλο SHARP-CKD-CVD. Η εταιρεία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα του μοντέλου ήταν εντός των ορίων που φαίνονται από το SHARP-CKD-CVD. Αλλά η ERG εξήγησε ότι αν και τα αποτελέσματα του μοντέλου της εταιρείας μπορεί να ήταν εντός των ορίων του μοντέλου SHARP-CKD-CVD, αυτά τα εύρηματα ήταν ακραία παρά τα διαστήματα εμπιστοσύνης. Η ERG τόνισε ότι ήταν σημαντικό να εξεταστεί πώς προέκυψαν τα αποτελέσματα. Σημείωσε ότι τα στενά διαστήματα εμπιστοσύνης που παρατηρήθηκαν γύρω από τα αποτελέσματα του μοντέλου της εταιρείας στη διασταυρούμενη επικύρωση ήταν λόγω των πιθανοτήτων χρονικά αμετάβλητης μετάβασης που χρησιμοποιήθηκαν. Η ERG σημείωσε ότι αν και το μοντέλο SHARP-CKD-CVD θα μπορούσε να επιβεβαιώσει

ορισμένα μέρη του μοντέλου της εταιρείας, αυτό ήταν περιορισμένο γιατί κατασκευάστηκε για διαφορετικό σκοπό και οι πληθυσμοί δεν μπορούσαν να αντιστοιχηθούν ακριβώς. Η ERG εξήγησε ότι η επίδραση των χρονικά αμετάβλητων μεταβάσεων στα αποτελέσματα του μοντέλου ήταν επισφαλής. Αυτό έγινε γιατί δεν ήταν δυνατό να αξιολογηθεί η ΧΝΝ με την πάροδο του χρόνου. Η επιτροπή έκρινε ότι τα αποτελέσματα της χρήσης χρονικά αμετάβλητων πιθανοτήτων μετάβασης ήταν επισφαλής. Ειδικότερα, η επιτροπή θα ήθελε να δει προβλέψεις μοντελοποίησης στον χρόνο σε διάφορα γεγονότα, για παράδειγμα καρδιαγγειακά ή νεφρικά συμβάντα θεραπείας υποκατάστασης, σε σύγκριση με την εμπειρική Kaplan–Meier καμπύλη από τους σχετικούς πληθυσμούς σε FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πιθανότητες της μοντελοποιημένης κατάστασης υγείας-μετάβασης ήταν επισφαλείς.

Οι επικαιροποιημένες πιθανότητες κατάστασης υγείας-μετάβασης είναι επίσης επισφαλείς

3.14 Κατά τη διάρκεια της διαβούλευσης, η εταιρεία ενημέρωσε τις πιθανότητες μετάβασης για τον βραχίονα φινερενόνης εφαρμόζοντας αναλογίες κινδύνου στην τυπική αγωγή πιθανότητες μετάβασης που αντιστοιχούν στο «CKD5 χωρίς αιμοκάθαρση» και στάδια υγείας «ΧΝΝ5 χωρίς αιμοκάθαρση έως αιμοκάθαρση». Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι επικαιροποιημένες πιθανότητες μετάβασης ήταν επίσης επισφαλείς.

Τα αποτελέσματα της θεραπείας πέραν των 4 ετών είναι αβέβαια

3.15 Στο μοντέλο, η εταιρεία υπέθεσε ότι οι άνθρωποι θα σταματούσαν να παίρνουν φινερενόνη με τον ρυθμό που παρατηρείται στο FIDELIO-DKD. Η εταιρεία δεν διερεύνησε την εξασθένηση του αποτελέσματος της θεραπείας επειδή ισχυρίστηκε ότι στη μελέτη η επίδραση της φινερενόνης ήταν σχεδόν σταθερή για 4 χρόνια. Επίσης υπέθεσε ότι στην κλινική πράξη, η φινερενόνη θα σταματούσε (βλ. παράγραφο

3.16) εάν δεν υπήρχε αποτέλεσμα της θεραπείας. Οι ειδικοί θεώρησαν ότι το όφελος από τη φινερενόνη είναι πιθανό να διατηρηθεί στον χρόνο. Πρόσθεσαν ότι σε πιο προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, χρειάζονται λιγότερα επεισόδια για να γίνει μετάβαση στην αιμοκάθαρση, με μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Έτσι μπορεί να υπάρχει μεγαλύτερο απόλυτο όφελος από τη φινερενόνη σε πιο προχωρημένη ΧΝΝ. Κατά τη διάρκεια της διαβούλευσης, η εταιρεία παρείχε αναλύσεις σεναρίων υποθέτοντας ότι η επίδραση της φινερενόνης μειώνεται σε διάστημα 16 ετών, ότι δηλαδή αν μειώνεται κατά 25% κάθε 4 χρόνια μέχρι να χαθεί στα 16 χρόνια. Παρείχε 2 περαιτέρω αναλύσεις σεναρίων. Αυτά υπέθεσαν ότι η φινερενόνη θα διακοπεί μετά από 7 χρόνια, με βάση τη διάμεση τιμή των 7,5 ετών στα στάδια 3 και 4 ΧΝΝ (Wilson et al. 2012) και στα 9 έτη, με βάση τον μέσο χρόνο χωρίς θεραπεία υποκατάστασης στο οικονομικό μοντέλο. Αν και η ERG θεώρησε αυθαίρετη υπόθεση το σενάριο της 16ετούς ύφεσης, τόνισε ότι τα σενάρια διακοπής της φινερενόνης (στα 7 και 9 έτη) ήταν δυνητικά ενημερωτικά. Η Επιτροπή αναγνώρισε ότι η αβεβαιότητα σχετικά με το αποτέλεσμα της θεραπείας μειώνεται πέρα από τη περίοδο της μελέτης. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προσπάθεια πρόβλεψης αποτελεσμάτων της θεραπείας πέραν των 4 ετών που παρατηρήθηκαν στη δοκιμή ήταν επισφαλής, αλλά ότι η εταιρεία είχε κάνει μια λογική προσπάθεια να το διερευνήσει.

Η φινερενόνη διακόπτεται μετά την έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης

3.16 Στο μοντέλο της εταιρείας, η φινερενόνη διακόπηκε μετά την έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Η ERG δεν είχε προτίμηση για το αν η φινερενόνη θα πρέπει να διακόπτεται ή να συνεχίζεται μετά την έναρξη της νεφρικής υποκατάστασης. Οι ειδικοί δήλωσαν ότι η φινερενόνη θα διακοπτόταν εάν ο eGFR ενός ατόμου έπεφτε κάτω από 15 ml/min/1,73 m² (βλ. ενότητα 3.7), το οποίο θα εμφανιζόταν πριν από την έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η φινερενόνη θα διακοπτόταν μετά την έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.

Η μοντελοποίηση προηγούμενης καρδιαγγειακής νόσου παραμένει μια περιοχή εξαιρετικά επισφαλής

3.17 Η ERG εξήγησε ότι κάποια άτομα στο FIDELIO-DKD θα είχαν τουλάχιστον 1 προηγούμενο καρδιαγγειακό συμβάν. Αυτό συμβαίνει γιατί, αν και οι άνθρωποι αποκλείστηκαν εάν είχαν εμφανίσει καρδιαγγειακά επεισόδια τις τελευταίες 30 ημέρες πριν από την επίσκεψη διαλογής, το κριτήριο αποκλεισμού δεν κάλυπτε καρδιαγγειακά συμβάντα που είχαν συμβεί πριν από αυτό. Η ERG και η εταιρεία συμφώνησαν ότι το 45,9% των ατόμων μπήκαν στην μελέτη με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η εταιρεία προτίμησε να μοντελοποιήσει αυτή την ατόμων από την στιγμή εισόδου στη FIDELIO-DKD (δηλαδή χρησιμοποιώντας μια απλοποιημένη υπόθεση ότι κανένας ασθενής δεν είχε παρουσιάσει καρδιαγγειακό συμβάν πριν από την είσοδο στη μελέτη), ενώ το ERG προτίμησε να το μοντελοποιήσει χρησιμοποιώντας το συνολικό ιστορικό του ασθενούς. Η εταιρεία εξήγησε ότι η μελέτη ήταν δομημένη με τέτοιο τρόπο που αν περιελάμβανε το σύνολο του καρδιαγγειακού ιστορικού, ένα σημαντικό μέρος οποιουδήποτε καρδιαγγειακού προστατευτικού οφέλους από την φινερενόνη θα χανόταν. Το ERG πρότεινε ότι θα ήταν ιδανικό να υπάρχουν 3 υπομάδες, που να αντικατοπτρίζουν:

- άτομα χωρίς καρδιαγγειακό ιστορικό
- άτομα που εισέρχονται στη μελέτη με καρδιαγγειακό ιστορικό αλλά δεν έχουν ακόμη βιώσει περαιτέρω καρδιαγγειακό επεισόδιο
- άτομα που παρουσίασαν καρδιαγγειακό συμβάν στην μελέτη.

Η επιτροπή συμφώνησε ότι στις 2 υπομάδες της εταιρείας, η εταιρεία και το ERG είχαν βάσιμους λόγους να υποστηρίζουν τις διαφορετικές προσεγγίσεις και ότι καμία προσέγγιση δεν ήταν βέλτιστη. Συμφώνησε ότι δεν θα ήταν δίκαιο να χαθεί κανένα καρδιαγγειακό όφελος της φινερενόνης, αλλά σημείωσε ότι αυτό το όφελος δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη μελέτη. Η επιτροπή έκρινε ότι η προσέγγιση της εταιρείας πιθανότατα οδήγησε σε αισιόδοξα αποτελέσματα

κόστους-αποτελεσματικότητας και συνέστησε την αναδιάρθρωση του μοντέλου σε 3 υπομάδες, το οποίο θα μείωνε την αβεβαιότητα. Η εταιρεία θεώρησε ότι η προσέγγιση των 3 υπομάδων που πρότεινε η επιτροπή δεν θα ήταν ενημερωτική. Παρόλα αυτά, δημιούργησε τις υπομάδες και παρέιχε τα αποτελέσματα ως αναλύσεις σεναρίων. Η ERG τόνισε ότι η εταιρεία δεν ευθυγραμμίστηκε με το αίτημα της επιτροπής γιατί στην προσέγγιση της εταιρείας δεν παρακολουθούσαν τους ασθενείς στην πάροδο του χρόνου σε καθένα από τις τρεις υπομάδες, αλλά αντ' αυτού μοντε-λοποίησαν 3 ανεξάρτητους πληθυσμούς. Η ERG δεν θεώρησε αυτές τις αναλύσεις σεναρίων σχετικές με τη λήψη αποφάσεων. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μοντελοποίηση προηγούμενων καρδιαγγειακών παθήσεων παραμένει ένας εξαιρετικά επισφαλής τομέας.

Οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιούνται στο ενημερωμένο μοντέλο της εταιρείας είναι κατάλληλες

3.18 Η εταιρεία αρχικά χρησιμοποίησε εμπειρικά δεδομένα από το FIDELIO-DKD για ενημέρωση τα βοηθητικά προγράμματα στο μοντέλο του επειδή βασίζονταν σε δοκιμαστικές εφαρμογές και εξέτασε να είναι συντηρητικοί. Κατά τη διάρκεια της διαβού-λευσης η εταιρεία ενημέρωσε τις τιμές χρησιμότητας του μοντέλου για την αιμοκάθαρση, την μεταμόσχευση νεφρού και τα καρδιαγγειακά συμβάντα για να αντικατοπτρίζουν εκείνα στο NG28. Το ERG αποδέχτηκε τις ενημερωμένες τιμές χρησιμότητας. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι τιμές χρησιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν στο ενημερωμένο μοντέλο της εταιρείας ήταν κατάλληλες.

Οι ενημερωμένες αναλύσεις ευαισθησίας θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή

3.19 Η ERG περιέγραψε τις αναλύσεις ευαισθησίας της εταιρείας με πολύπλευρα ζητήματα. Αυτά περιελάμβαναν ζητήματα ομαδοποίησης παραμέτρων, με ευρεία όρια παραμέτρων, δειγματοληψία παραμέτρων με

προκαθορισμένα όρια από τον χρήστη και την υπερεκτίμηση της αβεβαιότητας στις τιμές χρησιμότητας. Η επιτροπή επανήλθε στις ανησυχίες του ERG τόσο για την αρχική όσο και για τις ενημερωμένες προσεγγίσεις για την εκτίμηση πιθανότητας μετάβασης και ότι μόνο η τελευταία προσέγγιση επέτρεπε αβεβαιότητα παραμέτρων στις αναλύσεις πιθανολογικής ευαισθησίας (βλ ενότητα 3.14). Θεώρησε ότι, αν και η επικαιροποιημένη προσέγγιση για τις αναλύσεις ευαισθησίας ήταν μια βελτίωση, τα αποτελέσματα αυτών παρέμειναν αβέβαια. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα της επικαιροποίησης για τις αναλύσεις ευαισθησίας θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Εκτιμήσεις κόστους-αποτελεσματικότητας

Η Φινερενόνη είναι οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με την τυπική αγωγή

3.20 Η επιτροπή εξέτασε τις εκτιμήσεις κόστους-αποτελεσματικότητας για την φινερενόνη σε σύγκριση με την τυπική αγωγή. Αναγνώρισε ότι, από την πρώτη συνεδρίαση της επιτροπής, η εταιρεία είχε προσπαθήσει να μειώσει την αβεβαιότητα όσον αφορά τα κλινικά στοιχεία και τα στοιχεία κόστους-αποτελεσματικότητας. Σημείωσε όμως τα παρακάτω σημεία αβεβαιότητας:

- λείπει η σύγκριση της χρήσης φινερενόνης με τους αναστολείς SGLT2 (βλ. παράγραφο 3.4)
- εκτίμηση των πιθανοτήτων μετάβασης (βλ. ενότητα 3.13 και ενότητα 3.14)
- φθίνουσα πορεία της θεραπευτικής επίδρασης της φινερενόνης (βλ. παράγραφο 3.15)
- μοντελοποίηση προηγούμενης καρδιαγγειακής νόσου (βλ. ενότητα 3.17)
- αποτελέσματα αναλύσεων ευαισθησίας (βλ. ενότητα 3.19).

Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η φινερενόνη είναι μια οικονομικά αποδοτική χρήση των πόρων του NHS σε σύγκριση με την τυπική αγωγή με ή χωρίς αναστολείς SGLT2.

Συμπέρασμα

Η Φινερενόνη συνιστάται ως προσθήκη στη βελτιστοποιημένη τυπική αγωγή που περιλαμβάνει τους αναστολείς MEA ή τους ARB και τους αναστολείς SGLT2, εκτός αν οι τελευταίοι είναι ακατάλληλοι.

3.22 Για την ΧΝΝ που σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2, η φινερενόνη είναι κλινικά αποτελεσματική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και βελτιώνει τα αποτελέσματα όταν προστίθεται στην τυπική αγωγή (με ή χωρίς αναστολείς SGLT2). Παρά την αβεβαιότητα στην οικονομική μοντελοποίηση, η επιτροπή συμφώνησε ότι το πιο εύλογο ICER για την φινερενόνη συν την τυπική αγωγή σε σύγκριση με την τυπική αγωγή μόνο, ήταν εντός του εύρους που το NICE συνήθως θεωρεί ότι γίνεται οικονομικά αποτελεσματική χρήση των πόρων του. Έλαβε επίσης υπόψη ότι η φινερενόνη δεν είχε συγκριθεί με τους αναστολείς SGLT2, επομένως δεν θα μπορούσε να συστηθεί αντί αυτών. Έτσι η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η φινερενόνη συνιστάται για ΧΝΝ σταδίου 3 και 4 (με λευκωματουρία) που σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 2 μόνο ως πρόσθετο στην βελτιστοποιημένη τυπική αγωγή, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA ή των ARB, και των αναστολέων SGLT2, εκτός εάν αυτοί είναι ακατάλληλοι.

Η ευθύνη σας

Οι συστάσεις σε αυτές τις οδηγίες αντιπροσωπεύουν την άποψη του NICE, το οποίο κατέληξε σε αυτές μετά από προσεκτική εξέταση των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων. Η Επιτροπή Σύνταξης του iNefJ δεν φέρει καμία ευθύνη για οποιαδήποτε ανακρίβεια στη μετάφραση του πρωτότυπου κειμένου ή οπιοσδήποτε επιπλοκές παρουσιαστούν από την εφαρμογή των οδηγιών αυτών στην κλινική πράξη. Οι επαγγελματίες υγείας, κατά την κρίση τους, αναμένεται να λάβουν πλήρως υπόψιν τους αυτές τις συστάσεις, παράλληλα με τις εξατομικευμένες ανάγκες, προτιμήσεις και ιδιαιτερότητες των ασθενών τους. Η εφαρμογή των συστάσεων σε αυτές τις οδηγίες είναι στη διακριτική ευχέρεια των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών τους και δεν παρακάμπτουν την ευθύνη των επαγγελματιών υγείας να λαμβάνουν αποφάσεις κατάλληλες για τις περιστάσεις του κάθε ασθενή, κατόπιν συνεννόησης με τον ασθενή και/ή τον φροντιστή ή τον κηδεμόνα του. Όλα τα προβλήματα (ανεπιθύμητες ενέργειες) που σχετίζονται με ένα φάρμακο ή ιατρική συσκευή που χρησιμοποιείται για θεραπεία ή σε ιατρική διαδικασία θα πρέπει να αναφέρονται στον ΕΟΦ συμπληρώνοντας την Κίτρινη Κάρτα. (<https://www.kitrinikarta.gr>)

Συντμήσεις:

ARB: αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης

ERG: ομάδα αξιολόγησης αποδεικτικών στοιχείων

MEA: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου

NHS: Εθνικό Σύστημα Υγείας του Η.Β.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

SGLT2: συμμεταφορέας-2 νατρίου-γλυκόζης

Βιβλιογραφία αναφοράς

www.nice.org.uk/guidance/ta877

Διάγνωση και Θεραπεία των νεφρικών νόσων που συνδέονται με την ηπατίτιδα C

Μετάφραση: Ιωάννης Δρούλιας¹

¹ Ευγενίδειο Θεραπευτήριο, ΕΚΠΑ, Αθήνα

Η ηπατίτιδα C εκτός από την χρόνια ηπατική νόσο είναι υπεύθυνη και για εξωνεφρικές εκδηλώσεις όπως είναι η νεφρική νόσος και η μικτή κρουσφαιριναιμία. Αν και η χρόνια ηπατίτιδα C αναγνωρίζεται ως σημαντική αιτία διαμεσοσωληναριακής βλάβης - επιβεβαιούμενο και από μεγάλη μελέτη, η σπειραματική νόσος είναι ο πιο συχνός τύπος νεφρικής νόσου που σχετίζεται με ηπατίτιδα C. Η σπειραματοπάθεια από τον ιό της ηπατίτιδας C λαμβάνει χώρα με αυξημένη συχνότητα στην μικτή κρουσφαιριναιμία από ηπατίτιδα C που είναι μία συστηματική αγγειίτιδα που χαρακτηρίζεται από προσβολή των μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγείων. Αξίζει να τονιστεί ότι παρατηρείται επίσης σε νοσήματα συνδετικού ιστού, σε λοιμώδη και λεμφουπερπλαστικά νοσήματα που περιλαμβάνονται στην κατηγορία «δευτεροπαθής μικτή κρουσφαιριναιμία». Ο ιός της ηπατίτιδας C έχει ταυτοποιηθεί ως η αιτία στο 80-90% των περιπτώσεων ιδιοπαθούς μικτής κρουσφαιριναιμίας. Σε γενικές γραμμές, ο ιός της ηπατίτιδας C ευθύνεται κυρίως για την μικτή κρουσφαιριναιμία τύπου II (κρουσφαιρίνες που αποτελούνται από πολυκλωνική IgG και μονοκλωνική IgM με δραστηριότητα ρευματοειδούς παράγο-ντα), στην δε απουσία ταυτοποίησης συγκεκριμένης αιτιολογίας (<10%) η κρουσφαιριναιμία χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής.

Η μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (ΜΥΣΝ) αποτελεί το πιο συχνό νεφρικό νόσημα που συνδέεται με την χρόνια ηπατίτιδα C. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε μία μελέτη 188 ασθενών με ηπατίτιδα C οι συχνότητες της ΜΥΣΝ ήταν 11%, της μεμβρανώδους (ΜΝ) 2%, της μεσαγγειο-υπερπλαστικής ΣΝ 17% αντιστοίχως.

5.1 Συστήνουμε να γίνεται βιοψία νεφρού σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από ηπατίτιδα C και εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις νεφρικής νόσου (όχι διαβαθμισμένο)

5.2: Συστήνουμε ότι οι ασθενείς με σπειραματική νόσο από τον ιό της ηπατίτιδας C να θεραπεύονται για την ηπατίτιδα C (1A)

5.2.1: Συστήνουμε ότι οι ασθενείς με σπειραματική νόσο από τον ιό της ηπατίτιδας C που έχουν σταθερή νεφρική λειτουργία ή/και μη νεφρωσικού εύρους πρωτεϊνουρία να ξεκινούν την θεραπεία τους με αντιικό αμέσου δράσης (ΑΑΔ) (1C)

5.2.2: Συστήνουμε ότι οι ασθενείς με υποτροπή κρουσφαιριναιμίας, νεφρωσικού συνδρόμου ή ταχεία έκπτωση νεφρικής λειτουργίας να θεραπεύονται εκτός από ΑΑΔ και με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή/και συνεδρίες πλασμαφαίρεσης (1C)

5.2.3: Συστήνουμε ότι οι ασθενείς με ιστολογικά ενεργή σπειραματική νόσο από τον ιό της ηπατίτιδας C όταν δεν απαντούν θεραπευτικά στην αντιική αγωγή να λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, κυρίως οι ασθενείς με κρουσφαιριναιμική νεφρική νόσο (1B)

5.2.3.1: Συστήνουμε να λαμβάνουν rituximab ως ανοσοκατασταλτικό πρώτης γραμμής (1C)

Ερμηνεία

5.1: Συστήνουμε να γίνεται βιοψία νεφρού σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από ηπατίτιδα C και εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις νεφρικής νόσου (όχι διαβαθμισμένο)

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της σπειραματικής νόσου από τον ιό της ηπατίτιδας C περιλαμβάνουν την μικροσκοπική αιματουρία, την πρωτεϊνουρία με ή χωρίς ελάτωση του GFR. Παραμένει ασαφές γιατί μία μειοψηφία των ασθενών με ηπατίτιδα C έχουν νεφρικές εκδηλώσεις. Η σπειραματική νόσος από ηπατίτιδα C μπορεί να εκδηλωθεί με παρουσία ή απουσία ηπατικής νόσου ενώ σχεδόν πάντα ανιχνεύονται RNA του ιού στον ορό αυτών των ασθενών.

Οι κύριες αιτίες για να γίνει βιοψία σε ασθενείς με ηπατίτιδα C και κλινικά σημεία σπειραματικής νόσου δεν διαφέρουν από τις αιτίες που ισχύουν γενικότερα για τους ασθενείς με σπειραματοπάθεια. Η βιοψία νεφρού δεν μπορεί να δώσει επαρκείς πληροφορίες για το αν οι ιστολογικές βλάβες σχετίζονται απόλυτα με την ηπατίτιδα C ενώ κάποιες σπειραματονεφρίτιδες όπως η διαβητική νεφροπάθεια δεν σχετίζονται με ηπατίτιδα C. Επιπλέον, η βιοψία νεφρού θα περιέχει μία εκτίμηση των ενεργών ή υπερ-ενεργών βλαβών που απαιτούν επείγουσα ανοσοκατασταλτική αγωγή εν αντιθέσει με τις χρόνιες βλάβες που δεν μπορούν να αναστραφούν με την ίδια αγωγή.

Ο πιο συχνός τύπος σπειραματονεφρίτιδας από ηπατίτιδα C είναι η ανοσοσυμπλεγμα-

τική ΜΥΣΝ συνήθως στο πλαίσιο της κρουσφαιριναιμίας τύπου II. Η κρουσφαιριναιμική ΣΝ χαρακτηρίζεται από ενδοσπειραματικές εναποθέσεις υπενδοθηλιακά όπου μερικές φορές αποφράσσεται ο αυλός των σπειραματικών τριχοειδών (ενδοαυλικός θρόμβος). Τα σπειράματα εμφανίζουν υπερκυτταρικότητα λόγω διήθησης των σπειραματικών τριχοειδών από μονοκύτταρα και πολυμορφοκύτταρα, η δε σπειραματική βασική μεμβράνη εμφανίζει το φαινόμενο της διπλής παρυφής λόγω της εναπόθεσης των μονοκυττάρων ανάμεσα στην βασική μεμβράνη και το ενδοθήλιο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο βλέπουμε μεγάλες υπενδοθηλιακές εναποθέσεις ενώ η αγγείτιδα των μικρών νεφρικών αγγείων είναι παρούσα στο 30% των δειγμάτων. Να σημειωθεί ότι ιστολογικοί τύποι εξιδρωματικής ή λοβιακής ΜΥΣΝ μπορούν να εκφραστούν κλινικά με νεφρωσικό ή/και νεφριτικό σύνδρομο ήτοι με φυσιολογική νεφρική λειτουργία -μεμονωμένη λευκωματουρία ή/και μικροσκοπική αιματουρία. Κάποιοι μελετητές αναφέρουν περιπτώσεις σπειραματονεφρίτιδας από ηπατίτιδα C όπου ιστολογικά, κλινικά και εργαστηριακά δεν διαφέρουν καθόλου από την κλασική ιδιοπαθή ανοσοσυμπλεγματική ΜΥΣΝ. Σε όλους τους τύπους της σπειραματονεφρίτιδας από τον ιό της ηπατίτιδας C, ο ανοσοφθορισμός δείχνει πίο συχνά εναποθέσεις IgM, IgG και C3 στο μεσάγγειο και τα σπειραματικά τριχοειδή.

Η μεμβρανώδης νεφροπάθεια επίσης παρατηρείται σχετιζόμενη με χρόνια ηπατίτιδα C χωρίς να είναι σαφές αν είναι πραγματική σχέση ή να είναι απλή σύμπτωση. Η κλινική εικόνα, πρόγνωση και ιστολογική εικόνα δεν διαφέρουν από αυτές της ιδιοπαθούς μεμβρανώδους νεφροπάθειας. Στο οπτικό μικροσκόπιο, το χαρακτηριστικό εύρημα είναι η διάχυτη και ολική πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης χωρίς μεσαγγειακή ή ενδοθηλιακή υπερπλασία, ο δε ανοσοφθορισμός δείχνει εναπόθεση διάχυτων και κοκκιδωτών εναποθέσεων IgG IgA και C3. Άλλες σπειραματοπάθειες που έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με χρόνια ηπατίτιδα C -αν και δεν είναι απόλυτα σαφής- είναι η οξεία υπερπλαστική ΣΝ, η

εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, η IgA νεφροπάθεια, η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, η ινιδιακή ΣΝ και η ανοσοστακτοειδής ΣΝ.

Η παθογένεση της σπειραματικής νόσου που συνδέεται με λοίμωξη από ηπατίτιδα C δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Φαίνεται ότι ο ιός της ηπατίτιδας C συδέεται και διεισδύει στα κύτταρα του νεφρικού παρεγχύματος μέσω των CD81 και SR-B1 υποδοχέων. Έχει ανιχνευτεί RNA του ιού στά μεσαγγειακά, σωληναριακά, επιθηλιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των σπειραματικών και σωληναριακών τριχοειδών. Η εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν πρωτεΐνες του ιού της ηπατίτιδας C στην σπειραματική βασική μεμβράνη ενέχεται στην παθογένεση της μεμβρανώδους νεφροπάθειας από ηπατίτιδα C. Στην ΜΥΣΝ από ηπατίτιδα C έχουν επίσης παρατηρηθεί κοκκώδεις εναποθέσεις πρωτεϊνών στο μεσάγγειο που πιθανόν σχετίζονται με σοβαρή λευκωματουρία. Πρέπει να τονιστεί ότι τα ιικά αντιγόνα εντοπίζονται με ανοσοισοχημεία ή με in situ υβριδισμό.

5.2: Συστήνουμε ότι οι ασθενείς με σπειραματική νόσο από ηπατίτιδα C να λαμβάνουν θεραπεία για τον ιό της ηπατίτιδας C (1A)

Εξετάζοντας τον ρόλο της ηπατίτιδας C στην κρουσφαιριναιμική ΣΝ, η αντιική θεραπεία έχει βρεθεί ότι επιτυγχάνει κάθαρση του ιού της ηπατίτιδας C και εξουδετέρωση της νεφρικής βλάβης. Οι κλινικές μελέτες παραμένουν λίγες, η ένδειξη της επίδρασης της αντιικής αγωγής στην θεραπεία της σπειραματικής νόσου από τον ιό της ηπατίτιδας C ήταν μέχρι πρόσφατα περιορισμένη και περιλάμβανε ανέκδοτες αναφορές και μελέτες παρατήρησης μικρού εύρους (πίνακες S18-S19). Οι αρχικές μελέτες μιλούσαν για μονοθεραπεία με συμβατική ιντερφερόνη (IFN) αλλά στην πορεία αντικαταστάθηκε από την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (πεγκυλιωμένη IFN και ριμπαβιρίνη (RBV)). Με τις αφίξεις των ΑΑΔ, τα σκευάσματα ιντερφερόνης θεωρούνται σήμερα πλέον ξεπερασμένα, οπότε οι παραπάνω μελέτες

χρήσης των αντιικών σκευασμάτων έδωσαν πολύτιμο φως στον αιτιολογικό ρόλο του ιού της ηπατίτιδας C στην παθογένεση της σχετιζόμενης μ' αυτόν σπειραματονεφρίτιδας. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που υποστηρίζουν την χρήση της αντιικής θεραπείας της σπειραματικής νόσου από ηπατίτιδα C με μετα-ανάλυση από μελέτες σύγκρισης της αντιικής θεραπείας έναντι των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση της σπειραματικής νόσου από ηπατίτιδα C. Πάντως, ακόμη και με επισκόπηση αποτελεσμάτων μελετών, φαίνεται ότι το αποτέλεσμα της ιντερφερόνης έναντι της κορτικοθεραπείας όσον αφορά την ελάτωση της πρωτεϊνουρίας είναι πολύ ανακριβές (OR 1.92 95% CI : 0,39-9,57). Σε μία μετα-ανάλυση υψηλής ευαισθησίας που περιλαμβάνουν μόνο μελέτες ελέγχου που χρησιμοποιούν συγκεκριμένες δόσεις ιντερφερόνης το OR ήταν 3,86 (95% CI: 1,44-10,3). Να σημειωθεί ότι η κάθαρση του RNA του ιού της ηπατίτιδας C συμβαίνει στο τέλος της αντιικής θεραπείας. Σε μία άλλη μετα-ανάλυση, η αντιική θεραπεία που βασίζεται στην ιντερφερόνη ελάτωσε την πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με ΧΝΝ και ηπατίτιδα C. Στο τέλος της αντιικής θεραπείας, η μέση ελάτωση της πρωτεϊνουρίας ήταν 2,71 g/24h (95% CI: 1,38-4,04). Η κρεατινίνη ορού δεν ελατώθηκε σημαντικά με την αντιική θεραπεία αν και παρατηρήθηκε σταθεροποίησή της. Επίσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης κατόρθωσαν υψηλότερο ρυθμό ιικής κάθαρσης σε σχέση με αυτούς που έκαναν μονοθεραπεία με ιντερφερόνη. Σύμφωνα με επικαιροποιημένη ανασκόπηση, έχει καταχωρηθεί ένα σύνολο 36 δημοσιεύσεων με 47 ασθενείς. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών είχε βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας γεγονός που πιστοποιεί τον σημαντικό ρόλο του ιού στην παθογένεση της νεφρικής νόσου. Μία μελέτη έδειξε αυτόματη ελάτωση των σπειραματικών βλαβών. Υπάρχουν επίσης ελεγχόμενες κλινικές πληροφορίες για την αντιική θεραπεία της σπειραματονεφρίτιδας από την ηπατίτιδα C σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, μεταμόσχευση ήπατος, μεταμόσχευση ήπατος/νεφρού και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Έχουν καταγρα-

φεί βέβαια και περιπτώσεις όπου η θεραπεία με ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη αναζοπτυρώνει την πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με υποκείμενες σπειραματονεφρίτιδες.

Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν περιορισμοί στην αντιική θεραπεία της σπειραματονεφρίτιδας από ηπατίτιδα C ανεξάρτητα της αγωγής Πρώτον, η επίδραση της αντιικής θεραπείας στην μακροχρόνια πρόγνωση της νεφρικής νόσου είναι άγνωστη, δεύτερον το κλινικό όφελος σε ασθενείς που κατόρθωσαν παρατεταμένη ιολογική απάντηση (ΠΙΑ) μπορεί να είναι μικρό ή/και να υπάρχει δυσαρμονία μεταξύ ιικής και νεφρικής απάντησης.

5.2.1: Συστήνουμε ότι οι ασθενείς με σπειραματική νόσο από ηπατίτιδα C που έχουν σταθερή νεφρική λειτουργία ή/και μη νεφρωσικού εύρους πρωτεϊνουρία μπορούν αρχικά να θεραπευτούν με AAD (1C)

Η ανάπτυξη της νεφρικής νόσου στους ασθενείς με μικτή κρουσφαιριναιμία έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή υπάρχει φτωχή πρόγνωση. Κλινικά, η μικτή κρουσφαιριναιμία από ηπατίτιδα C χαρακτηρίζεται από την τριάδα πορφυρικό εξάνθημα, αρθραλγίες και μυϊκή αδυναμία. Η φυσική ιστορία της νόσου ποικίλλει: κάποιοι ασθενείς έχουν πολύ ήπια εικόνα, ενώ άλλοι αναπτύσσουν αγγειοιδικές βλάβες σε διάφορα όργανα π.χ στους νεφρούς. Οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν νευροπάθεια, ηπατομε-γαλία, συμμετοχή του ΚΝΣ και του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ η πνευμονική συμμετοχή είναι λιγότερο συχνή. Αν και οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις της κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας προηγούνται των νεφρικών, με την πάροδο των ετών συνυπάρχουν στο 29% των περιπτώσεων. Η νεφρική νόσος λαμβάνει χώρα στο 8 έως 58% των ασθενών με μικτή κρουσφαιριναιμία όντας η πρώτη κλινική εκδήλωση της μικτής κρουσφαιριναιμίας. Οι ασθενείς με κρουσφαιριναιμική σπειραματοπάθεια εμφανίζουν νεφριτικό σύνδρομο, ασυμπτωματική μη νεφρωσικού εύρους πρωτεϊνουρία ή/και αιματοουρία και ελάτωση του GFR. Το οξύ νεφρωσικό και νεφριτικό σύνδρομο εμφανίζεται στο 20%

και 25% των περιπτώσεων αντιστοίχως. Η αρτηριακή υπέρταση είναι συχνή (πάνω από 50% των ασθενών την στιγμή της διάγνωσης), συχνά ανθεκτική στα αντιυπερτασικά, η δε σοβαρότητα της υπέρτασης αντικατοπτρίζει την σοβαρότητα της νεφρικής νόσου.

Η μικτή κρουσφαιριναιμία τύπου II είναι πιο συχνή στην τέταρτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής και συνήθως χαρακτηρίζεται από εξωνεφρικές εκδηλώσεις που εναλλάσσονται με περιόδους ύφεσης, η δε αναζοπτύρωση των εξωνεφρικών εκδηλώσεων συνδέεται με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή μπορεί να συμβεί και ανεξάρτητα. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν φτωχή πρόγνωση λόγω της υψηλής επίπτωσης λοιμώξεων, ηπατικής νόσου τελικού σταδίου και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Με την χρήση της αντιικής θεραπείας με AAD στην σπειραματοπάθεια από ηπατίτιδα C εκτός από κάθαρση του RNA του ιού της ηπατίτιδας C επιτυγχάνεται ταυτόχρονη ύφεση της αιματοουρίας, πρωτεϊνουρίας και μείωση του GFR. Συνεπώς τα αντιικά σκευάσματα- με βάση τα παραπάνω- αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής ενώ πρέπει να χορηγούνται και αντιπρωτεϊνουρικά σκευάσματα όπως αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, αναστολείς αγγειοτασίνης II, ως επίσης διουρητικά και αντιυπερτασικά για την επίτευξη των τιμών-στόχων της αρτηριακής πίεσης που πρέπει να έχουν οι ασθενείς με ΧΝΝ.

5.2.2: Συστήνουμε ότι οι ασθενείς με υποτροπή κρουσφαιριναιμίας, νεφρωσικού συνδρόμου ή ταχεία έκπτωση νεφρικής λειτουργίας να θεραπεύονται εκτός από AAD και με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή/και συνεδρίες πλασμαφαίρεσης (1C)

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρές- απειλητικές για την ζωή επιπλοκές της μικτής κρουσφαιριναιμίας όπως ΜΥΣΝ, νευροπάθεια σοβαρού βαθμού ή εκτεταμένη δερματική νόσο. Χορηγήθηκε κυκλοφωσφαμίδη για να βελτιώσει την νεφρική νόσο μέσω ελάτωσης διέγερσης των Β λεμφοκυττάρων και της σύνθεσης της κρουσφαιρίνης, οι ώσεις κορτικοειδών που χορηγούνται για να θεραπεύσουν την

σπειραματική φλεγμονή και η πλασμαφαίρεση για να απομακρύνει τις κυκλοφορούσες κρουσφαιρίνες από το πλάσμα ελατώνοντας την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στους νεφρούς.

Σε ασθενείς με νεφρωσικού εύρους πρωτεϊνουρία ή/και ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια ή/και οξεία υποτροπή της κρουσφαιριναιμίας, ο έλεγχος της νόσου να γίνεται με τα ανοσοκατασταλτικά με ή χωρίς πλασμαφαίρεση (3 λίτρα πλάσματος τρεις φορές την εβδομάδα για 2-3 εβδομάδες) πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη των AAD. Περιλαμβάνονται επίσης το rituximab (375 mg.m2 εβδομαδιαία για 4 εβδομάδες) ή κυκλοφωσφαμίδη (2mg/kg/ημέρα για 2-4 μήνες) μαζί με ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 0,5 έως 1 g/ημέρα για 3 ημέρες. Συνιστάται στίς περισσότερες περιπτώσεις αρχική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά μαζί με AAD.

Σε μία αναδρομική μελέτη, εκτιμήθηκε η κλινική έκβαση 105 ασθενών με κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα με νεφρική συμμετοχή σε μία παπρακολύθηση μέσου χρονικού διαστήματος 72 μηνών από την στιγμή που έγινε βιοψία νεφρού. Το 85% των ασθενών ήταν θετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C ενώ περίπου το 80% υπεβλήθη σε θεραπεία με από του στόματος ή με ώσεις ενδοφλεβίως κορτικοειδών ή/και κυτταροτοξικών, το δε 67% εκανε συνεδρίες πλασμαφαίρεσης. Παρόλη την παραπάνω θεραπευτική αγωγή, η 10ετής επιβίωση των ασθενών ήταν 49% και μόνο το 14% των ασθενών είχαν μακροχρόνια ύφεση. Άλλες μελέτες έδειξαν κλινική βελτίωση μετά απο θεραπεία κορτικοειδών με αντιικά (ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη) ή με συγχορήγηση κορτικοειδών, rituximab και συνεδριών πλασμαφαίρεσης.

5.2.3: Συστήνουμε ότι οι ασθενείς με ιστολογικά ενεργή σπειραματική νόσο από τον ιό της ηπατίτιδας C όταν δεν απαντούν θεραπευτικά στην αντιική αγωγή να λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, κυρίως οι ασθενείς με κρουσφαιριναιμική νεφρική νόσο (1B)

5.2.3.1: Συστήνουμε να λαμβάνουν rituximab ως ανοσοκατασταλτικό πρώτης γραμμής (1C)

Υπάρχουν περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα για την χρήση των ΑΑΔ στην σπειραματική νόσο από ηπατίτιδα C. Σε μία μελέτη, 9 ασθενείς με μικτή κρουοσφαιριναιμία από ηπατίτιδα C (7 με ΜΥΣΝ) ήταν σε τριπλή αντιική θεραπεία (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη,ριμπαβιρίνη και μποσεπρεβίρη (n=5) ή τελαπρεβίρη (n=2) ή σοφοσμπουβίρη (n=2). Όλοι οι ασθενείς είχαν αυξημένη ΠΙΑ με μία πάντως μερική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Η ΜΥΣΝ υποτροπίασε σε 3 ασθενείς που ήταν σε θεραπεία με κορτικοειδή ή με κορτικοειδή και rituximab. Σε μία άλλη μελέτη που περιλαμβάνει 44 ασθενείς με μικτή κρουοσφαιριναιμία από ιό της ηπατίτιδας C, είχαν νεφρική συμμετοχή. Η θεραπεία με ΑΑΔ και σοφοσμπουβίρη ήταν υψηλά αποτελεσματική (ΠΙΑ 12,100%) και ασφαλής με κάποια βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι τα σκευάσματα χωρίς ιντερφερόνη μπορούν να δώσουν υψηλές ιολογικές και κλινικές απαντήσεις στην συγκεκριμένη δυσθεράπτευτη νόσο. Ειδικότερα οι ΠΙΑ κυμαίνονται μεταξύ 83% και 100% που είναι συγκρίσιμοι με ΠΙΑ12 που αναφέρονται σε παρόμοιες θεραπείες ασθενών με μη κρουοσφαιριναιμική νόσο αν και χρειάζονται περισσότερες και καλύτερες κλινικές μελέτες. Δεν πρέπει να παραλειφθεί ότι η παραπάνω θεραπεία (ΑΑΔ μαζί ή όχι με κορτικοειδή και rituximab έχει κλινικά οφέλη και για την κρουοσφαιριναιμική αγγειίτιδα.

Εκτός από την χρήση των συμβατικών ανοσοκατασταλτικών, υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα και για το rituximab ένα εξανθρωποποιημένο χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το αντιγόνο CD20 της επιφάνειας των Β λεμφοκυττάρων που παρεμβαίνει στην σύνθεση των κρουοσφαιρινών της μονοκλωνικής IgM και στην εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων στον νεφρό. Ένας σημαντικός παθογενετικός μηχανισμός της μικτής κρουοσφαιριναιμίας είναι η χρόνια διέγερση των Β λεμφοκυττάρων από τον ιό της ηπατίτιδας C και η εκτεταμένη σύνθεση αυτο-αντισωμάτων λόγω του ουδού της κυτταρικής ενεργοποίησης που προκαλείται από τον συγκεκριμένο ιό. Δύο αναδρομικές μελέτες

έχουν δείξει την υπεροχή της μονοθεραπείας με rituximab έναντι των συμβατικών ανοσοκατασταλτικών (κορτικοειδών, αζαθειοπρίνης, κυκλοφωσφαιδής, μεθοτρεξάτης και πλασμαφαίρεσης) στην θεραπεία της κρουοσφαιριναιμικής αγγειίτιδας από ηπατίτιδα C, σε ασθενείς στους οποίους η προηγούμενη θεραπεία απέτυχε να ελαττώσει την υποτροπή της ή σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με ιντερφερόνη. Το rituximab ήταν καλώς ανεκτό και αποτελεσματικό στο 71,4% έως 83% των συγκεκριμένων ασθενών. Οι πιο συχνές υποτροπές συνέβαιναν μετά το πέρας της θεραπείας με rituximab αν και οι επαναλαμβανόμενες εγχύσεις rituximab αυξάνουν τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.

Ένα σημείο που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής είναι ότι το rituximab που εκλεκτικά διεγείρει τα Β λεμφοκύτταρα συνδέεται με λοιμώξεις επιπλοκές όπως την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας C ή πιο συχνά αυτού της ηπατίτιδας Β, οι δε λοιμώξεις μετά από θεραπεία με rituximab σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αλλά και σε μη μεταμοσχευμένους. Πάντως οι παραπάνω λοιμώξεις παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς που είναι σε πολλαπλή ανοσοκατασταλτική αγωγή. Οι λοιμώξεις συμβαίνουν πιο συχνά σε μία συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών (ηλικία >70 ετών, GFR<60ml/min/1,73m², συνυπάρχουσα χορήγηση κορτικοειδών όντας μοιραία σε κάποιους από αυτούς. Επίσης έχει παρατηρηθεί ηπατική χολόσταση μετά την χορήγηση rituximab λόγω επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας C σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως το MMF όπου τα προκαταρκτικά δεδομένα έδειξαν ότι μπορεί να είναι αποτελεσματικό στην θεραπεία συντήρησης της κρουοσφαιριναιμικής σπειραματονεφρίτιδας από ηπατίτιδα C. Συνοψίζοντας, μία βιοψία νεφρού πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ηπατίτιδα C και κλινικές ενδείξεις σπειραματικής νόσου. Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια σπειραματονεφρίτιδα από ηπατίτιδα C με σταθερή νεφρική λειτουργία ή/και μη νεφρωσικού εύρους πρωτεинуρία πρέπει αρχικά να

θεραπεύονται με ΑΑΔ σκεύασμα. Οι ασθενείς με σοβαρή κρουοσφαιριναιμία ή σπειραματική νόσο από ηπατίτιδα C (ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεинуρία νεφρωσικού εύρους) πρέπει να θεραπεύονται με ανοσοκατασταλτικά (rituximab ως θεραπεία πρώτης γραμμής) ή/και πλασμαφαίρεση μαζί με την χορήγηση αντιικών. Οι ασθενείς που δεν απαντούν θεραπευτικά στα αντιικά πρέπει να θεραπεύονται με ανοσοκατασταλτικά. Εξυπακούεται ότι με την επίτευξη του ΠΙΑ μετά την αντιική θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας, της πρωτεинуρίας και οι παρενέργειες της αντιικής θεραπείας. Επίσης, πρέπει να χορηγούνται αντιπρωτεϊνουρικά σκευάσματα όπως οι αναστολείς μεταπρεπτικού ενζύμου ή/και αναστολείς αγγειοτασίνης II, ενώ αν απαιτείται πρέπει να χορηγούνται διουρητικά και αντιυπερτασικά για την επίτευξη των τιμών στόχων της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Σημεία για περαιτέρω έρευνα :

- Η μη εμφανής λοίμωξη από ηπατίτιδα C (ανιχνεύσιμο RNA του ιού της ηπατίτιδας C ,ή/και παρουσία μονοπυρήνων στον ορό μετά φυγοκέντρηση) μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της σπειραματικής νόσου αν και χρειάζονται πολλές και μεγάλες μελέτες προς επιβεβαίωση των παραπάνω.

- Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των αντιικών θεραπειών ή/και ανοσοκατασταλτικά σκευάσματα για την θεραπεία της σπειραματικής νόσου από ηπατίτιδα C πρέπει να εκτιμηθεί κατά προτίμηση με μεγάλες κλινικές μελέτες ελέγχου που να περιλαμβάνουν μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης.

- Η θεραπευτική προσέγγιση της σπειραματικής νόσου από ηπατίτιδα C με αντιικά φαίνεται ότι βελτιώνεται με χορήγηση σκευασμάτων που δεν περιέχουν ιντερφερόνη ή ριμπαβιρίνη. Πάντως, αρκετά από αυτά τα φάρμακα δεν ενδείκνυνται σε ασθενείς με ελατωμένο GFR, οπότε σαφώς χρειάζονται μελέτες για τα διάφορα ΑΑΔ για αυτούς τους ασθενείς όταν βρίσκονται σε ΧΝΝ προ-τελικού ή τελικού σταδίου.

Τυπικά, οι ασθενείς με σπειραματική νόσο από ηπατίτιδα C εκτός από αντιικά λαμβάνουν ταυτόχρονα και άλλα φάρμακα όπως κυτταροτοξικά οπότε πρέπει να εκτιμώνται και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων ,γεγονός που αποτελεί σοβαρή πρόκληση για κάθε κλινικό

- Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών στήν θεραπεία της επιθετικής σπειραματικής νόσου από ηπατίτιδα C (νεφρωσικό σύνδρομο,ταχεία έκπτωση GFR) θα πρέπει να εξεταστεί υπό το πρίσμα της ταχείας αντιικής δράσης από τα ΑΑΔ σκευάσματα.

- Παραμένει ένας σημαντικός αριθμός ερωτημάτων για την χρήση του rituximab στην σπειραματική νόσο από ηπατίτιδα C. Για παράδειγμα,ποιά είναι η ιδανική χρονική στιγμή έναρξης, ποιά η δοσολογία των περιοδικών εγχύσεων στίς περιπτώσεις που υπάρχει υποτροπή,και ποιός ο ρόλος του φαρμάκου στήν θεραπεία (πρώτης γραμμής ή διάσωσης) που σαφώς πρέπει να καθοριστεί.

- Τέλος, υπάρχει αυξημένος αριθμός σοβαρών λοιμώξεων που συνήθως συμβαίνουν μετά από θεραπεία με rituximab σε ασθενείς με ηλικία άνω των 50, έχουν νεφρική νόσο, που λαμβάνουν ταυτόχρονα υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Ασφαλώς,υπάρχει η ανάγκη να γίνουν μελλοντικές μελέτες για να διευκρινιστεί πως να μπορέσουμε κατά το καλύτερο δυνατό να αποφευχθούν οι λοιμώξεις που συνδέονται με την χρήση των ανοσοκατασταλτικών σκευασμάτων.

Η ευθύνη σας

Οι συστάσεις σε αυτές τις οδηγίες αντιπροσωπεύουν την άποψη του KDIGO, το οποίο κατέληξε σε αυτές μετά από προσεκτική εξέταση των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων. Η Επιτροπή Σύνταξης του iNefJ δεν φέρει καμία ευθύνη για οποιαδήποτε ανακρίβεια στη μετάφραση του πρωτότυπου κειμένου ή οπιοσδήποτε επιπλοκές παρουσιαστούν από την εφαρμογή των οδηγιών αυτών στην κλινική πράξη. Οι επαγγελματίες υγείας, κατά την κρίση τους, αναμένεται να λάβουν πλήρως υπόψιν τους αυτές τις συστάσεις, παράλληλα με τις εξατομικευμένες ανάγκες, προτιμήσεις και ιδιαιτερότητες των ασθενών τους. Η εφαρμογή των συστάσεων σε αυτές τις οδηγίες είναι στη διακριτική ευχέρεια των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών τους και δεν παρακάμπτουν την ευθύνη των επαγγελματιών υγείας να λαμβάνουν αποφάσεις κατάλληλες για τις περιστάσεις του κάθε ασθενή, κατόπιν συνεννόησης με τον ασθενή και/ή τον φροντιστή ή τον κηδεμόνα του. Όλα τα προβλήματα (ανεπιθύμητες ενέργειες) που σχετίζονται με ένα φάρμακο ή ιατρική συσκευή που χρησιμοποιείται για θεραπεία ή σε ιατρική διαδικασία θα πρέπει να αναφέρονται στον ΕΟΦ συμπληρώνοντας την Κίτρινη Κάρτα. (<https://www.kitrinikarta.gr>)

Βιβλιογραφία αναφοράς

<https://kdigo.org/guidelines/hepatitis-c-in-ckd/>
(2018)

Υγειονομικά συστήματα

ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ

Μετάφραση: Δημήτριος Κιρμιζής¹

¹Department of Nephrology, Colchester General Hospital, U.K.



Η Πορτογαλία έχει πάνω από ένα εκατομμύριο ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πριν από το 2008, οι ιδιώτες πάροχοι αιμοκάθαρσης στην Πορτογαλία αποζημιώνονταν με βάση το τέλος της υπηρεσίας με ένα σταθερό ποσό σε ευρώ ανά θεραπεία που πραγματοποιούνταν. Ο δημόσιος τομέας ήταν υπεύθυνος για την αγγειακή πρόσβαση, τη φαρμακευτική αγωγή και τις εργαστηριακές υπηρεσίες. υψηλότερο βαθμό οικονομικής προβλεψιμότητας και συγκράτησης του κόστους, οι αρχές υγειονομικής περίθαλψης καθιέρωσαν το 2008, σε συμφωνία με τους παρόχους, ένα μοντέλο κεφαλαιοποιημένης αποζημίωσης, στο οποίο οι ιδιώτες πάροχοι λάμβαναν μια σταθερή αμοιβή ανά εβδομάδα ασθενή, συμπεριλαμβανομένης της ευθύνης για τη διαχείριση φαρμάκων και τις εργαστηριακές υπηρεσίες. Καθιερώθηκαν επίσης οι βασικοί δείκτες απόδοσης (key performance indicators, KPI) των ιατρικών αποτελεσμάτων για την παρακολούθηση της απόδοσης της λειτουργίας των ιδιωτών παρόχων.

Το 2011 συμπεριλήφθηκε η ευθύνη αγγειακής πρόσβασης στο πακέτο των προσφερόμενων υπηρεσιών από τους ιδιώτες παρόχους. Το 2014, η Diaverum πρόσθεσε στο πακέτο των υπηρεσιών αιμοκάθαρσης τον Συντονισμό Φροντίδας Ασθενών (PCC), ως πρωτοβουλία για τον καλύτερο έλεγχο της συνολικής κατάστασης της υγείας των ασθενών της, εισάγοντας την ιδέα της ολοκληρωμένης περίθαλψης αιμοκάθαρσης. Αυτή η μετάβαση από την τυπική περίθαλψη αιμοκάθαρσης στην ολοκληρωμένη περίθαλψη αιμοκάθαρσης έχει αποφέρει απτά οφέλη για όλους τους ενδιαφερόμενους, όπως:

Για τις αρχές της υγειονομικής περίθαλψης: το μοντέλο κεφαλαιοποιημένης αποζημίωσης επιτρέπει τη μείωση του συνολικού κόστους περίθαλψης, τη βελτίωση της προβλεψιμότητας του οικονομικού σχεδιασμού, την απλοποίηση της διαχείρισης, και τη

σαφέστερη εποπτεία των ιδιωτών παρόχων μέσω των KPI.

Για τους ασθενείς: βελτιωμένα ιατρικά αποτελέσματα, απλοποίηση του συντονισμού της περίθαλψης και, κατ' επέκταση, τη σταδιακή βελτίωση της συνολικής ικανοποίησης των ασθενών.

Για τον ιδιώτη πάροχο (Diaverum): μεγαλύτερος βαθμός ευθύνης και λογοδοσίας της συνολικής εξυπηρέτησης των ασθενών, και επομένως κίνητρο για παροχή καλύτερης φροντίδας με χαμηλότερο συνολικό κόστος.

Αυτή η έκθεση αξιολογεί την ανταπόκριση και την απόδοση της Diaverum Portugal σε αυτές τις αλλαγές, με την εισαγωγή του ολοκληρωμένου μοντέλου περίθαλψης αιμοκάθαρσης, αξιοποιώντας κλινικά και λειτουργικά δεδομένα καθώς και πληροφορίες από συνεντεύξεις που πραγματοποιήθηκαν με το κλινικό προσωπικό και τη διοίκηση.

Γιατί αποφάσισε η Πορτογαλική κυβέρνηση να αλλάξει το μοντέλο χορήγησης αιμοκάθαρσης;

A. Πλαίσιο για υπηρεσίες νεφρικής φροντίδας πριν από το 2008

- **Αυξανόμενος αριθμός ασθενών με ΧΝΝ:** Η Πορτογαλία έχει ένα από τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού του σταδίου 5 ΧΝΝ στην Ευρώπη που καταλήγει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) και αιμοκάθαρση.
- **Η αιμοκάθαρση είναι θεραπεία αυξημένης χρήσης πόρων και δαπανηρή για το σύστημα υγείας:** Η ΧΝΝ είναι μια πολύ περίπλοκη νόσος. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ηλικιωμένοι με πολλές συννοσηρότητες και ένα σύνθετο ψυχολογικό και μερικές φορές κοινωνικό περιβάλλον. Πρέπει να ακολουθούν αυστηρό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης 3 θεραπειών ανά εβδομάδα (4 ώρες το καθένα).
- **Μετά την οικονομική κρίση του 2008, η Πορτογαλία είχε στόχο να μειώσει δημόσιες δαπάνες για την υγεία:** Σε συνέχεια της παγκόσμιας ύφεσης του 2008 η οικονομική κατάσταση της Πορτογαλίας βρισκόταν σε ύφεση. Η κυβέρνηση προσπαθούσε να εφαρμόσει μέτρα λιτότητας και να μειώσει τις δημόσιες δαπάνες με μία από τις στοχευμένες προσπάθειες συμπεριλαμβανομένης της υγειονομικής περίθαλψης.

B. Παράδοση και αποζημίωση υπηρεσιών νεφρικής φροντίδας πριν από το 2008

Η πρώτη θεραπεία αιμοκάθαρσης παρέχεται στο δημόσιο νοσοκομείο ενώ λόγω περιορισμών χωρητικότητας στο δημόσιο σύστημα οι επόμενες θεραπείες αιμοκάθαρσης ανατίθενται κυρίως με υπεργολαβία στον ιδιωτικό τομέα χρησιμοποιώντας δημόσιους πόρους. Στον ιδιωτικό τομέα, με βάση τις παραπομπές των ιατρών του Πορτογαλικού Εθνικού Συστήματος Υγείας, οι ασθενείς παραπέμπονται σε συγκεκριμένη κλινική η οποία λειτουργεί από έναν από τους τρεις μεγαλύτερους διεθνείς παρόχους (Diaverum, DaVita, NephroCare), ή από κάποιον μικρότερο τοπικό πάροχο.

Πριν το 2008 αποζημιώνονταν οι ιδιώτες πάροχοι χωριστά για τις νεφρολογικές ιατρικές υπηρεσίες και τις θεραπείες αιμοκάθαρσης θεραπείες. Τα φάρμακα και άλλες υπηρεσίες (π.χ. εξετάσεις) που συνταγογραφούνται από τον νεφρολόγο αλλά εκτελούνται από τον δημόσιο τομέα, χωρίς ευθύνη του ιδιώτη παρόχου, και το κόστος επιβαρύνει τον δημόσιο τομέα.

2008

Αλλαγή πολιτικής που αφορά τις ιδιωτικές Μονάδες Αιμοκάθαρσης

Το 2008, προκειμένου να μειωθεί το συνολικό κόστος, το Υπουργείο Υγείας άλλαξε την αποζημίωση σε κεφαλοποιημένη αποζημίωση ανά ασθενή ανά εβδομάδα με επανασχεδιασμένους δείκτες ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών. Η κεφαλοποιημένη αποζημίωση των παρόχων ανά ασθενή ανά εβδομάδα συμπεριλάμβανε την θεραπεία αιμοκάθαρσης, τις εργαστηριακές εξετάσεις και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Πολύ σημαντικό, η νέα πολιτική προέβλεπε την καταγραφή και παρακολούθηση των εξής δεικτών ποιότητας θεραπείας: Κt/V, συχνότητα και διάρκεια θεραπείας, ιατρικοί δείκτες απόδοσης, ποιότητα νερού, καθώς και δείκτες νοσηλείας και θνησιμότητας, θέτοντας στόχους για κάθε ιδιώτη πάροχο, ως εξής:

- **Στόχος eKt/V:** ≥ 1.2 σε $>75\%$ των ασθενών
- **Στόχος συχνότητας θεραπείας:** Θεραπεία αιμοκάθαρσης τρεις εβδομαδιαίως σε $>90\%$ των ασθενών
- **Στόχος διάρκειας θεραπείας:** $\geq 12h$ ανά εβδομάδα σε $>90\%$ των ασθενών
- **Στόχος Hb:** ≥ 10 g/dl και ≤ 13 g/dl σε $\geq 70\%$ των ασθενών
- **Στόχος Φερίτινης:** ≥ 200 και ≤ 800 ng/ml σε $\geq 80\%$ των ασθενών
- **Στόχος Φωσφόρου:** ≥ 3.5 και ≤ 5.5 mg/dl σε $\geq 50\%$ των ασθενών
- **Στόχος ποιότητας του νερού:** αποτελέσματα ελέγχων συμβατά με τις κατευθυντήριες οδηγίες σε $\geq 90\%$
- **Στόχος νοσηλείων:** < 1 εισαγωγή στο νοσοκομείο ανά έτος ανά ασθενή
- **Στόχος ετήσιας θνητότητας:** $\leq 20\%$

2011

Συμπεριλήφθηκε στο νοσήλειο η επέμβαση αγγειακής προσπέλασης

Η οικονομική ύφεση ώθησε το Υπουργείο Υγείας να επιβάλει σοβαρή μείωση του ποσοστού αποζημίωσης της αιμοκάθαρσης, κατά 6%. Μετά από διαπραγμάτευση με τους ιδιώτες παρόχους, η μείωση της αποζημίωσης περιορίστηκε σε 2%, αλλά συμπεριλήφθηκε στο πακέτο των υπηρεσιών η επέμβαση αγγειακής προσπέλασης.

Η Diaverum επέλεξε να αναθέσει τη επέμβαση αγγειακής προσπέλασης σε εξωτερικούς συνεργάτες, με την επιφύλαξη σαφών κατευθυντήριων γραμμών και ελέγχου των αποτελεσμάτων στο πλαίσιο μιας συμφωνίας κεφαλαιοποιημένης αποζημίωσης έναντι των παρεχόμενων υπηρεσιών. Τελικά, επέμβαση αγγειακής προσπέλασης συμπεριλήφθηκε στο πακέτο των υπηρεσιών το 2011 μαζί με μείωση 2% στην αποζημίωση. Το αποτέλεσμα ήταν το 2017, το ποσοστό ασθενών με AVF στους ασθενείς της Diaverum (80%) ήταν υψηλότερο από την εθνικό ποσοστό (73%).

2014

H Diaverum ανέπτυξε και εισήγαγε το πρόγραμμα Συντονισμού Φροντίδας Ασθενών

Η Diaverum έδωσε έμφαση στη φροντίδα με επίκεντρο τον ασθενή εισάγοντας το πρόγραμμα Συντονισμού Φροντίδας Ασθενών, δημιουργώντας έτσι μια πραγματικά ολοκληρωμένη ιδέα περίθαλψης αιμοκάθαρσης. Μέσω του Προγράμματος συντονισμού της φροντίδας των ασθενών η Diaverum προσπάθησε να αντιμετωπίσει την αυξανόμενη ετερογένεια του ιατρικού προφίλ των ασθενών τους με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας, και την ικανοποίηση των ασθενών, με παράλληλη μείωση των νοσηλείων, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Για το σκοπό αυτό δημιουργήθηκαν ομάδες διεπιστημονικής φροντίδας, αποτελούμενες από νεφρολόγους, νοσηλευτές, κοινωνικούς λειτουργούς, φαρμακοποιούς και διατροφολόγους. Οι κλινικές λειτουργίες της Diaverum αναδιαρθρώθηκαν, απαιτώντας από τους γιατρούς να προσαρμοστούν στην παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας, με έμφαση στην κοινή λήψη αποφάσεων και την εκπαίδευση των ασθενών. Η πολιτική αυτή είχε ως

Οι μεταβολές στο σύστημα αποζημίωσης των ιδιωτικών παρόχων αιμοκάθαρσης και η βελτίωση των δεικτών ποιότητας θεραπείας με την πάροδο του χρόνου.

Summary of changes to service scope and reimbursement from 2008 to 2014

LSE

POLICY CHANGE	FEE-FOR-SERVICE	CAPITATION	INCLUSION OF VASCULAR ACCESS	PATIENT CARE COORDINATION
Date	Pre-2008	2008 ¹	2011	2014
Instigator of change	–	Ministry of Health	Ministry of Health	Diaverum
Objective	–	Reduce health expenditure, improve forecasting of future expenditure	Reduce health expenditure, improve forecasting of future expenditure	Improve quality of patient care, reduce unwarranted variation
SUPPLY-SIDE INPUTS				
Medicines & lab tests	Ministry of Health	Diaverum	Diaverum	Diaverum
Human resources	Nephrologists, general practitioners, nurses & administrative staff	Addition of pharmacists	Unchanged (outsourced)	Addition of integrated care teams including nutritionists, social workers & pharmacists
Vascular access surgery	Ministry of Health	Ministry of Health	Diaverum	Diaverum
Blood transfusions	Ministry of Health	Ministry of Health	Diaverum	Unchanged
Transportation	Ministry of Health	Unchanged	Unchanged	Unchanged
REIMBURSEMENT LEVEL				
Average reimbursement per patient per week (€)	344.37 ²	547.94	537.25 ³	Unaffected

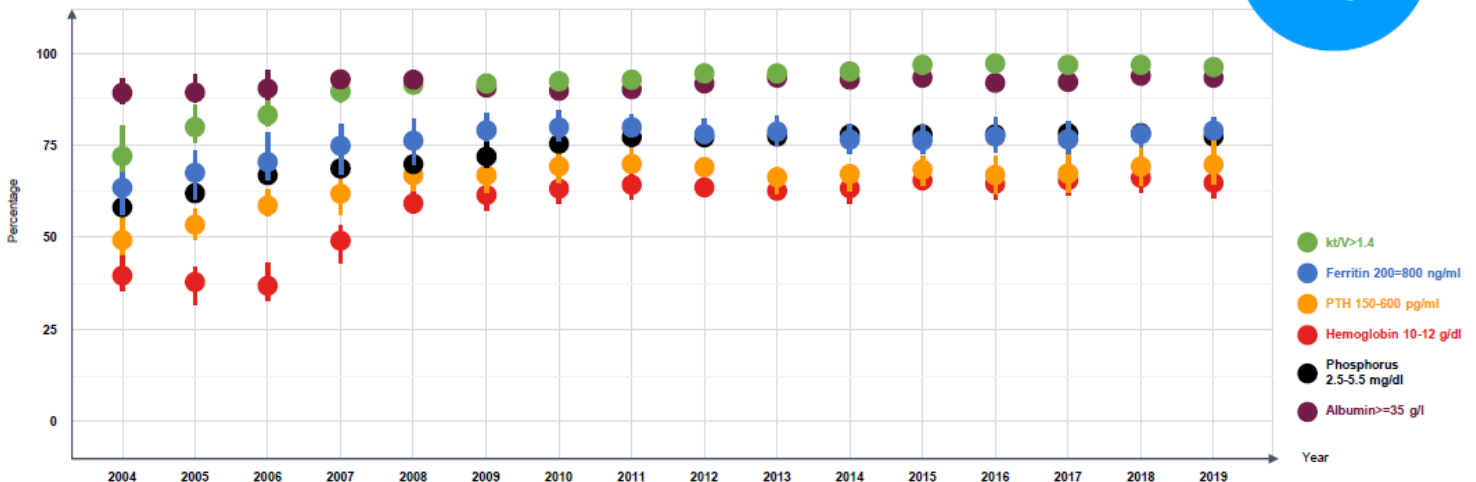
Medical outcome KPIs continued to improve during the transformation to integrated dialysis care

LSE

3 KPIs were improving over time due to improved nephrological care. Measures taken by Diaverum to adapt to the introduction of capitated services and integrated dialysis care have not adversely affected the quality of care provided to patients.

Medical KPIs improved despite increase in multimorbidity and age

Diaverum Portugal – Key performance indicators



αποτέλεσμα σημαντικές λειτουργικές και κλινικές αλλαγές με βελτιώσεις για την ικανοποίηση των ασθενών και την βελτιωμένη αποτελεσματικότητα.

Η ικανοποίηση των ασθενών βελτιώθηκε

Η ικανοποίηση των ασθενών ήταν ήδη υψηλή το 2013 με βαθμολογία 90 στα 100 μέγιστα επιτεύξιμα σημεία και συνεχίστηκε να βελτιώνεται στα επόμενα πέντε χρόνια μετά την εισαγωγή της ολοκληρωμένης περίθαλψης αιμοκάθαρσης. Κατά την περίοδο από το 2013 - 2018 οι ασθενείς βαθμολόγησαν την ποιότητα της περίθαλψης, της εκπαίδευσης και τη δέσμευση του προσωπικού ως εξαιρετικά υψηλή σε όλες τις Μονάδες της Diaverum. Κατά τη διάρκεια των έξι ετών, η μέση ικανοποίηση ασθενών ήταν αρχικά 90.8 και αυξήθηκε σε 94.59 έως το 2018. Συνολικά, υπήρξε θετική τάση βελτίωσης για καθένα από τους έξι δείκτες.

Όφελος για τους ασθενείς

Ως αποτέλεσμα των ομαδοποιημένων υπηρεσιών αιμοκάθαρσης βελτιώθηκε η ποιότητα φροντίδας. Συγκεκριμένα:

- Βελτιώθηκε η καλύτερη διαχείριση των φαρμάκων αναθεώρηση φαρμάκων με ασθενείς, διαχείριση φαρμακευτικές στρατηγικές με άλλες συννοσηρότητες, και αυξημένη συμμόρφωση με τη θεραπεία πρωτόκολλα.

- Βελτιωμένο σύστημα πληροφορικής που επέτρεψε το καλύτερο επικοινωνία μεταξύ των εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης και ομάδες φροντίδας. Αυτό συνέβαλε στη μείωση περιττές εξετάσεις και αυξημένος ασθενής εμπιστοσύνη στους παρόχους και στα σχέδια θεραπείας.

- Επακόλουθη ένταξη φροντίδας αγγειακής πρόσβασης αύξησε το ποσοστό των ασθενών με AVF επιτρέποντας καλύτερα ιατρικά αποτελέσματα και χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας και θνησιμότητας.

Ως αποτέλεσμα της ολοκληρωμένης φροντίδας αιμοκάθαρσης (συμπεριλαμβανομένης της Φροντίδας Ασθενούς:

- Αναφέρθηκε αύξηση της ικανοποίησης των ασθενών για τα περισσότερα χρόνια από την εισαγωγή της Φροντίδας Ασθενών Συντονισμού.

- Μεγαλύτερη συμμετοχή σε κοινές αποφάσεις καθιστώντας τις στρατηγικές θεραπείας μεγαλύτερες ειδικότητα των συστατικών για τους ασθενείς ως αποτέλεσμα της εστίασης των ομάδων διεπιστημονικής φροντίδας σε φάρμακα, διατροφή, πρόσληψη υγρών, σωματική δραστηριότητα και γενική ευημερία.

- Φαρμακοποιοί σε κλινικές διαχειρίζονταν φάρμακα στρατηγικές, μείωση της μη συμμόρφωσης και μετάδοση πληροφοριών στην ομάδα φροντίδας.

- Ενισχυμένα εκπαιδευτικά προγράμματα για ασθενείς και αύξηση της ικανότητας και της λογοδοσίας για θεραπεία.

Όφελος για τον δημόσιο τομέα και την κυβέρνηση

Η νέα πολιτική:

1. Έδωσε τη δυνατότητα στο Υπουργείο Υγείας να προβλέψει αξιόπιστα τις μελλοντικές δαπάνες για τη δημόσια υγεία.

2. πέτυχε χαμηλότερο συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης μέσω μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας στις προμήθειες και στη χρηματοδότηση για φάρμακα και υπηρεσίες:

- η προτυποποίηση των προμηθευτών, μαζικές αγορές, διαπραγματεύσεις τιμών και προμήθεια γενόσημων από τους ιδιωτικούς παρόχους αιμοκάθαρσης εξοικονόμησαν στον δημόσιο τομέα τόσο διοικητικούς πόρους όσο και χρήματα.

- ο περιορισμός της σπατάλης των φαρμάκων και η διασφάλιση της συμμόρφωσης με τις ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες οδήγησαν στη μειωμένη χρήση φαρμάκων.

3. Τα παραπάνω οδήγησαν στη συνέχεια σε απελευθέρωση πόρων του δημόσιου τομέα που διατίθενται σε άλλους ασθενείς και τμήματα του συστήματος υγείας.

Συμπερασματικά

Με τη νέα πολιτική, οι ιδιώτες πάροχοι κατάφεραν:

1. Να μειώσουν το συνολικό κόστος για το υγειονομικό σύστημα, πετυχαίνοντας βελτιωμένα ιατρικά αποτελέσματα και συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.

2. Να βελτιώσουν τους βασικούς δείκτες απόδοσης των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία, αναλαμβάνοντας την ευθύνη για όλο το πακέτο υπηρεσιών που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση

3. Να διατηρήσουν σταθερά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας, παρά την αυξανόμενη ηλικία και συννοσηρότητα των ασθενών.

4. Οι ασθενείς αντιλαμβάνονται το όφελος της ολοκληρωμένης περίθαλψης αιμοκάθαρσης, που εκφράζεται σε αυξανόμενη ικανοποίησή τους, γεγονός που σημαίνει καλύτερη υπηρεσία προς τον δημόσιο τομέα χωρίς κανένα επιπλέον κόστος.

5. Παρείχε στις αρχές υγειονομικής περίθαλψης την ευκαιρία να καταστήσουν τους ιδιωτικούς παρόχους πλήρως υπεύθυνους μέσω διαφανών βασικών δεικτών απόδοσης (KPI).

Βιβλιογραφία αναφοράς

[Department of Health Policy, April 2020](#)

Περιστατικά

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο: η διαγνωστική θέση της βιοψίας νεφρού

Saad Ahmed¹, Meryl Griffiths², Dimitrios Kirmizis¹

¹Department of Nephrology, Colchester General Hospital, U.K.,

²Department of Histopathology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, U.K.

Εισαγωγή

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) περιλαμβάνει την κλινική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) και της υποτροπιάζουσας αγγειακής θρόμβωσης και της νοσηρότητας της εγκυμοσύνης. Τα κλινικά κριτήρια για το APS αποτελούν τουλάχιστον ένα από τα κλινικά κριτήρια και ένα από τα εργαστηριακά κριτήρια [1]. Τα κλινικά κριτήρια περιλαμβάνουν επιβεβαιωμένη φλεβική, αρτηριακή ή θρόμβωση μικρών αγγείων ή επιπλοκές εγκυμοσύνης που μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια πλακούντα, όπως απώλεια εγκυμοσύνης ή πρόωρο τοκετό. Τα εργαστηριακά κριτήρια αποτελούνται από θετική εργαστηριακή δοκιμή για aPL σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις με διαφορά 12 εβδομάδων ή περισσότερο. Το APS μπορεί περιστασιακά να είναι μέρος ενός αστερισμού με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA). Η TMA είναι μια παθολογική διάγνωση που γίνεται με βιοψία ιστού, τυπικά μια βιοψία νεφρού, και περιγράφει μια συγκεκριμένη παθολογική βλάβη στην οποία ανωμαλίες στο τοίχωμα των αγγείων των αρτηριδίων και των τριχοειδών οδηγούν σε μικροαγγειακή θρόμβωση. Ωστόσο, συνήθως συνάγεται από την παρατήρηση της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (ΜΑΗΑ) και της θρομβοπενίας στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο. Απαιτείται υψηλή κλινική υποψία για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του APS, καθώς η εμφάνισή του μπορεί να είναι ανεπαίσθητη

και τα επίπεδα πλάσματος του aPL δεν αντικατοπτρίζουν πάντα τη σοβαρότητα των ιστολογικών βλαβών, όπως αποκαλύπτεται στην περίπτωση που παρουσιάζουμε εδώ. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ παραμένουν ο βασικός άξονας της θεραπείας για τους περισσότερους ασθενείς με APS και φαίνονται ανώτεροι από τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά. Ο πιθανός ρόλος των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών στη διαχείριση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου δεν έχει τεκμηριωθεί αλλά τυγχάνει αυξημένης προσοχής.

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 46 ετών εισήχθη με κόπωση, έντονη νυκτουρία, ναυτία και περιστασιακό έμετο την τελευταία εβδομάδα. Κατά την εισαγωγή, βρέθηκαν επίσης σοβαρή υπέρταση, οξεία νεφρική βλάβη, θρομβοπενία και αυξημένη LDH και ALT (πίνακας 1). Δεν έχει αναφερθεί πόνος στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, διάρροια, πονοκέφαλοι, διαταραχές της όρασης ή της ακοής, θωρακικά συμπτώματα, αιμόπτυση, επίσταξη, πόνος στην κοιλιά ή στα πλευρά ή δερματικό εξάνθημα. Το ιατρικό της ιστορικό ήταν αξιοσημείωτο για μια αποβολή πριν από 18 χρόνια και την αμυγδαλεκτομή πριν από 37 χρόνια. Πριν από επτά χρόνια, σε ηλικία 39 ετών, ο ασθενής διαγνώστηκε με υπέρταση και είχε ένα σύντομη θεραπεία με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη, ωστόσο αυτή δεν συνεχίστηκε ούτε και παρακολούθηθηκε από τον οικογενειακό ιατρό της. Σε εκείνο το σημείο η κρεατινίνη της ήταν 78 μmol/L, αλλά δεν υπήρξαν περαιτέρω εξετάσεις της νεφρι-

κής λειτουργίας έκτοτε. Η ασθενής δεν ήταν καπνίστρια ούτε συστηματική χρήστης αλκοόλ. Κατά την παρουσίαση, η ασθενής φαινόταν αφυδατωμένη. Η ΑΠ ήταν 232/144 mmHg, ο καρδιακός ρυθμός 112 παλμοί ανά λεπτό, ο ρυθμός αναπνοής 18 το λεπτό και η θερμοκρασία και ο κορεσμός του οξυγόνου εντός φυσιολογικών ορίων. Δεν υπήρχε ίκτερος, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία ή άλλα αξιόλογα ευρήματα κατά τη φυσική εξέταση. Οι μετρήσεις των αερίων του φλεβικού αίματος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Η περαιτέρω διερεύνηση έδειξε ενδείξεις υπερτασικής βλάβης τελικών οργάνων (υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με διατηρημένη συστολική λειτουργία στο καρδιακό ECHO, παρουσία σκληρών βαμβακόμορφων εξιδρωμάτων του αμφιβληστροειδούς, σύμφωνη με υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια). Οι ηπατικές εξετάσεις ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, και το υπερηχογράφημα της κοιλιάς έδειξε λιπώδη διήθηση ήπατος. Οι δοκιμές πήξης ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους, ενώ το φιλμ του περιφερικού αίματος έδειξε την παρουσία στοματοκυττάρων, λεπτών θραυσμάτων RBC, υπερτμηματοποιημένων ουδετερόφιλων και περιστασιακή πολυχρωμασία. Τόσο ο έλεγχος μυελώματος και αγγειίτιδας, όσο και ο έλεγχος λύκου ήταν αρνητικοί. Η δραστηριότητα του ADAMTS13 βρέθηκε εντός φυσιολογικού εύρους, στα 83,5 IU/dL (κανονικό εύρος 60-146 IU/dL). Οι κατεχολαμίνες και οι μετανεφρίνες ούρων και ορού ήταν επίσης εντός φυσιολογικών ορίων. Η ανάλυση ούρων έδειξε την παρουσία σημαντικής πρωτεϊνουρίας [(PCR: 202 (1,23g/L· ACR 140,3 (0,89 g/L))] χωρίς αιμα-

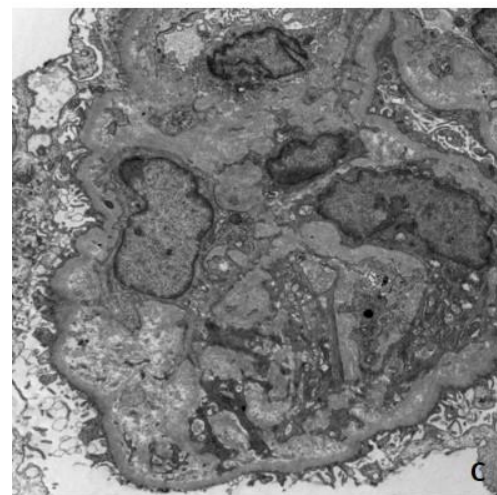
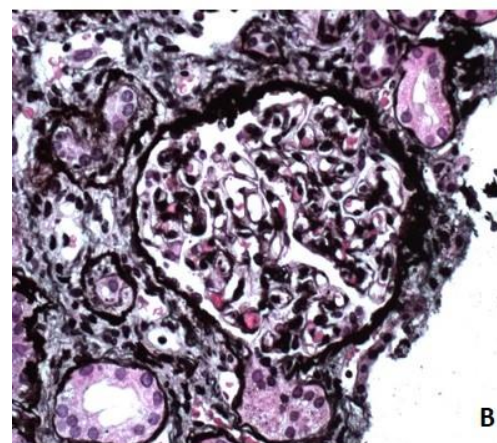
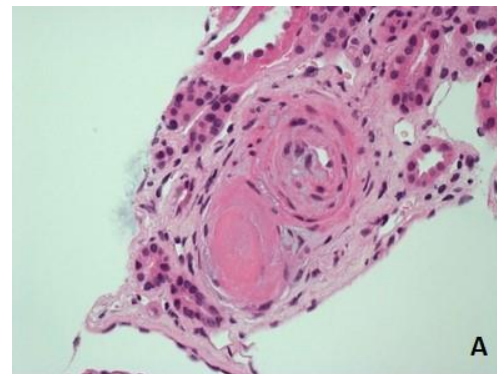
τουρία. Περαιτέρω έρευνα δεν έδειξε παρουσία εγκυμοσύνης ή λοίμωξης ή Shiga-toxin, ή οποιαδήποτε υποκείμενη κακοήθεια. Το υπερηχογράφημα των νεφρών έδειξε υπερηχητική υφή και αξιοσημείωτη απώλεια της διαφοροποίησης του μυελού του φλοιού και στους δύο νεφρούς, περισσότερο στον δεξιό παρά στον αριστερό. Η MRA αγγειογραφία έδειξε τον αριστερό νεφρό 9,6 cm και τον δεξιό νεφρό 11,6 cm μήκος και καμία ένδειξη στένωσης νεφρικής αρτηρίας. Η βιοψία νεφρού έδειξε χαρακτηριστικά ενδοθηλιακής βλάβης (διαχωρισμός ενδοθηλίου και αναδιπλασιασμός της BM) και θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (δέρμα και θρόμβωση αρτηριακού κρεμμυδιού και οίδημα του εσωτερικού χιτώνα και θρόμβωση των μικρών αρτηριών) (Εικ. 1) Αν και η κακοήθης υπέρταση μπορεί να προκαλέσει παρόμοιες αλλαγές σε κάποιο βαθμό, η ευρεία φύση των σπειραματικών και αρτηριακών αλλαγών θεωρήθηκε ότι υποδηλώνει πρωτογενή ενδοθηλιακή βλάβη, όπως θα συνέβαινε στο APS, αντί για τις πιο επικίνδυνες ισχαιμικές αλλαγές που συνήθως συνδέονται με την υπέρταση.

Ο ασθενής υποβλήθηκε αρχικά σε θεραπεία με ενδοφλέβια υγρά και συμπλήρωμα KCl, καθώς και με έγχυση τρινιτρικού γλυκεριλίου για τις πρώτες 72 ώρες, και στη συνέχεια με αμλοδιπίνη, ραμιπρίλη, δοξαζοσίνη και κλονιδίνη, επιτυγχάνοντας σύντομα ικανοποιητικό έλεγχο της ΑΠ (μέσες μετρήσεις 125/85mmHg). Λόγω της χαμηλής νεφρικής της λειτουργίας και καθώς η πρόγνωση της ήταν αβέβαιη, είχε και εκπαίδευση αιμοκάθαρσης. Κατά το πρώτο δεκαπενθήμερο τα αιμοπετάλια και η LDH της ασθενούς ομαλοποιήθηκαν, αλλά ο eGFR της παρέμεινε στατικός. Στη συνέχεια, και με βάση τα ευρήματα της βιοψίας που υποδηλώνουν TMA και APS, ο ασθενής άρχισε να παίρνει βαρφαρίνη με στόχο INR 2,5. Μόλις μερικές εβδομάδες αργότερα, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις μετρήσεις της ΑΠ, που απαιτούσε τη διακοπή της κλονιδίνης και της αμλοδιπίνης και τη μείωση της δόσης της Ramipril, παράλληλα με μια βελτίωση στη νεφρική της λειτουργία, η οποία συνεχίστηκε για τους επόμενους μήνες. Ο eGFR ακολούθησε σταδιακά αυξητική πορεία από 10mL/min κατά την παρουσίαση σε 20mL/min δέκα μήνες αργότερα, όταν χάσαμε την παρακολούθηση καθώς η ασθενής μετακόμισε στο εξωτερικό. Αξίζει να σημειωθεί ότι και τα δύο

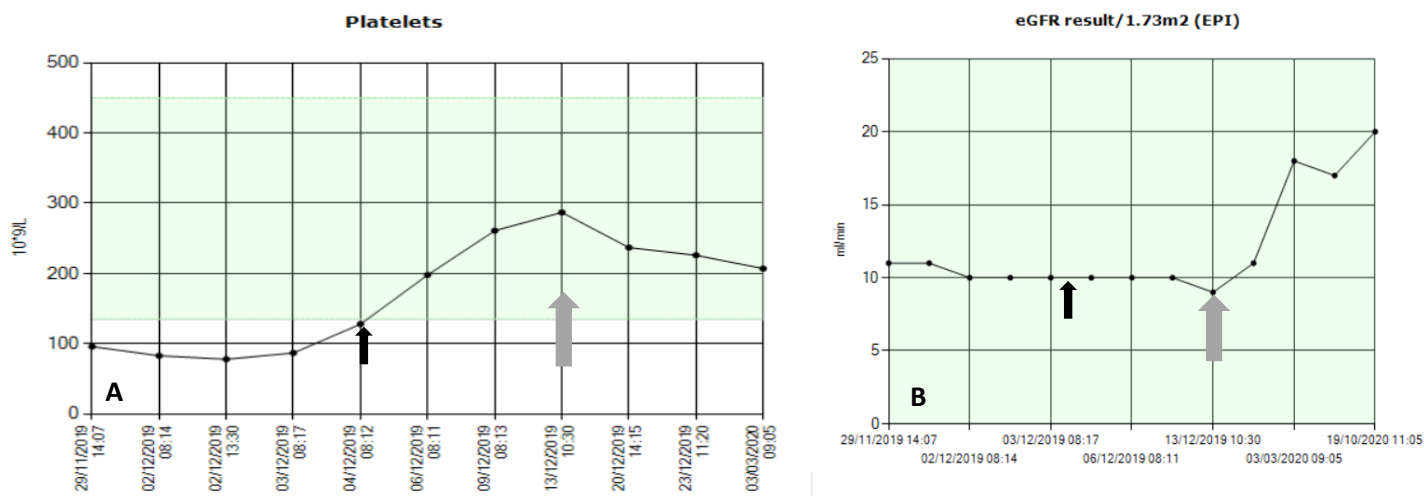
αντισώματα καρδιολιπίνης συνέχισαν να αυξάνονται σε όλη αυτή την περίοδο, ενώ δεν απομονώθηκαν β2 γλυκοπρωτεΐνες ή αντιπηκτικό του Λύκου.

Συζήτηση

Το APS περιλαμβάνει την κλινική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (aPL) και της υποτροπιάζουσας αγγειακής θρόμβωσης και της νοσηρότητας της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης Sapporo ή Sydney που δημοσιεύθηκαν το 2006, θα πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον ένα από τα κλινικά κριτήρια και ένα από τα εργαστηριακά κριτήρια για να υποστηρίξει η διάγνωση του APS [1]. Τα κλινικά κριτήρια περιλαμβάνουν επιβεβαιωμένη φλεβική, αρτηριακή ή θρόμβωση μικρών αγγείων ή επιπλοκές εγκυμοσύνης που μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια πλακούντα, όπως απώλεια εγκυμοσύνης ή πρόωρο τοκετό. Τα εργαστηριακά κριτήρια αποτελούνται από θετική εργαστηριακή δοκιμή για aPL σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις με διαφορά 12 εβδομάδων ή περισσότερο. Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα είναι μια ετερογενής ομάδα αντισωμάτων που παρατηρείται σε μια σειρά παθολογικών καταστάσεων καθώς και σε υγιείς πληθυσμούς [2]. Οι κλινικά πιο σημαντικές υποομάδες του aPL είναι τα αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης (aCL) και τα αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης 1 (b2-GP1), ενώ η εξέταση με αντιπηκτικό λύκου (LA) είναι μια τροποποιημένη δοκιμή μερικής θρομβοπλαστίνης που ανιχνεύει έμμεσα την aPL [3]. Παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση του APS. Ωστόσο, δεν αναπτύσσονται όλοι οι ασθενείς με αυτά τα αντισώματα κλινικά χαρακτηριστικά του APS, υποδηλώνοντας ότι εμπλέκονται και πρόσθετοι παράγοντες. Ως εκ τούτου, το aPL μπορεί να ανιχνευθεί σε ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου χωρίς ενδείξεις νεφρικής νόσου που σχετίζεται με το APS. Δεν είναι σαφές ποιοί ασθενείς με aPL θα αναπτύξουν θρόμβωση. Γενικά, το LA είναι πιο ειδικό τεστ για το APS, ενώ το aCL είναι πιο ευαίσθητο τεστ. Η συσχέτιση μεταξύ aPL και θρόμβωσης είναι ισχυρότερη με το LA παρά με το aCL [4]. Το TMA μπορεί να είναι μία από τις εκδηλώσεις του APS και μπορεί να επηρεάσει τα αγγεία σε διάφορα συστήματα του σώματος, με αποτέλεσμα ισχαιμία και οργανική ανεπάρκεια. Η κλινική



Εικ.1: **A.** H&E X400: Αρτηριοαρτηρική θρόμβωση και υπερτροφία έως χιτώνα; **B.** Silver stain x400: Αναδιπλασιασμός σπειραματικής βασικής μεμβράνης. **C.** Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο X7000: Διαχωρισμός σπειραματικού ενδοθηλίου από την βασική μεμβράνη.



Εικόνα 2. Χρονοδιάγραμμα των αιμοπεταλίων και του eGFR. Το ευρύ γκρι βέλος δείχνει πότε ξεκίνησε η θεραπεία με βαρφαρίνη, ενώ το λεπτό μαύρο βέλος δείχνει πότε έγινε η βιοψία νεφρού.

εικόνα εξαρτάται από το μέγεθος και τον τύπο του προσβεβλημένου αγγείου και από το όργανο που εμπλέκεται. Όταν προσβάλλονται τριχοειδή αγγεία, αρτηρίδια ή φλεβίδια, τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά είναι σχεδόν πανομοιότυπα με εκείνα της TMA που προκύπτουν από άλλα αίτια, όπως η θρομβωτική θρομβοπεπτική πορφύρα και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο.

Ο νεφρός αντιπροσωπεύει ένα κύριο όργανο-στόχο που επηρεάζεται από το APS, δευτερογενώς στη θρόμβωση που εμφανίζεται εντός του νεφρικού αγγείου. Το φάσμα των νεφρικών βλαβών μπορεί να είναι ποικίλο, ανάλογα με το μέγεθος, τον τύπο και τη θέση του εμπλεκόμενου αγγείου και περιλαμβάνει RAS/νεφρική υπέρταση, νεφρικό έμφραγμα, νεφροπάθεια APS, θρόμβωση νεφρικής φλέβας και αυξημένη αγγειακή θρόμβωση αλλομοσχεύματος, ενώ μη θρομβωτική παθήσεις, όπως η σπειραματονεφρίτιδα, έχουν επίσης περιγραφεί. Επιπλέον, άλλες υποκείμενες νεφρικές παθολογίες, τις περισσότερες φορές η πολλαπλασιαστική νεφρίτιδα του λύκου, μπορεί επίσης να συνυπάρχουν. Η υπέρταση, από την άλλη πλευρά, παρουσιάζει στενή σχέση με το APS [5]. Η υπέρταση είναι εξαιρετικά συχνή και στην πραγματικότητα θεωρείται ως ένας ευαίσθητος δείκτης νεφροπάθειας του APS [6]. Σε αυτό το πλαίσιο, η υπέρταση μπορεί να είναι σοβαρή/κακοήθης [7,8]. Ως εκ τούτου, συνιστάται οι ασθενείς με APS και υπέρταση να διερευνώνται για μια υποκείμενη νεφρική παθολογία. Η διερεύνηση θα

πρέπει να περιλαμβάνει απεικόνιση των νεφρικών αρτηριών για να αποκλειστεί η στένωση της νεφρικής αρτηρίας (RAS) ή η θρόμβωση, η οποία έχει αποδειχθεί ότι ανταποκρίνεται καλά στην αντιπηκτική αγωγή με ή χωρίς διαδερμική αγγειοπλαστική με μπαλόνι, που οδηγεί σε αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και επιστροφή στη φυσιολογική αρτηριακή πίεση [9,10].

Στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, η διάγνωση του APS βασίστηκε στη βιοψία και όχι στα ορολογικά ευρήματα. Αντίθετα, οι τίτλοι aCL στο πλάσμα παρέμειναν πολύ κάτω από 40 gp/ml, που σύμφωνα με τις συστάσεις της EULAR είναι το οριακό επίπεδο για να θεωρούνται οι τίτλοι aCL μεσαίου προς υψηλό [11]. Η γρήγορη και συνεχιζόμενη ανταπόκριση της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς στην αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσε να θεωρηθεί ως επιβεβαίωση της διάγνωσης, παρά τους χαμηλούς τίτλους aCL. Η επιμονή του aCL, ωστόσο, στην αύξηση των τίτλων με την πάροδο του χρόνου είναι επίσης σύμφωνη με τις διαγνωστικές απαιτήσεις. Πιστεύουμε επίσης ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ κακοήθους υπέρτασης και APS είναι ενδιαφέρουσα, αλλά ασαφής. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ασθενή μας η ΑΠ της βελτιώθηκε δραματικά και πολύ σύντομα με θεραπεία, παράλληλα με τη βελτίωση της νεφρικής της λειτουργίας. Θα ήταν δελεαστικό να υποθέσουμε ότι η υπέρταση είναι απλώς ιδιοπαθής, αλλά θα μπορούσε να είναι εύλογο να υποθεθεί ότι μπορεί να είναι δευτεροπαθής λόγω της υποκείμενης

ενδονεφρικής θρόμβωσης συνεπεία του APS. Είναι επίσης σημαντικό να συνειδητοποιηθεί ότι συνήθως ο χρόνος έναρξης του APS δεν είναι γνωστός εκ των υστέρων, και είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι η φυσική πορεία της νόσου είναι η σταδιακή εξέλιξη για αρκετό καιρό πριν φτάσει στην προς την τελική καταστροφική φάση και μπορέσει να διαγνωστεί τελικά.

Συμπερασματικά, η περίπτωση που παρουσιάζουμε εδώ υποδηλώνει ότι τα ευρήματα της βιοψίας νεφρού είναι κρίσιμα για τη σωστή διάγνωση του APS και τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει αντιπηκτική αγωγή για ασθενείς με επιβεβαιωμένο APS. Εάν η βιοψία νεφρού δεν γινόταν έγκαιρα στον ασθενή μας, η αντιπηκτική αγωγή δεν θα είχε ξεκινήσει έγκαιρα, πιθανώς καθόλου, καθώς οι τίτλοι aCL πλάσματος από μόνοι τους δεν θα πληρούσαν τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια του APS. Έχει προταθεί προηγουμένως ότι καθώς ο νεφρός αντιπροσωπεύει μείζον όργανο στόχο στο APS, η νεφροπάθεια του APS να συμπεριληφθεί στα κριτήρια ταξινόμησης του APS [12,13,14]. Δεδομένης, ωστόσο, της μεγάλης ποικιλίας των νεφρικών παθολογιών που εμπíπτουν σε αυτή τη διάγνωση, οι οποίες δεν απαιτούν όλες την ίδια θεραπευτική προσέγγιση [15], προτείνουμε αντ' αυτού η βιοψία νεφρού, όποτε κρίνεται ασφαλής, να θεωρείται ουσιαστική διαγνωστική τη διάγνωση της ΑΠΣ, ειδικά σε ασθενείς με ΜΑΗΑ που σχετίζεται με την υπέρταση.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
2. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A299–A304
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–763.
4. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827–1832
5. Hughes GR. The Prosser-White oration 1983. Connective tissue disease and the skin. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 535–544
- Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507–518
6. Cacoub P, Wechsler B, Piette JC, et al. Malignant hypertension in antiphospholipid syndrome without overt lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 479–485
7. Sirvent AE, Enriquez R, Antolin A, et al. Malignant hypertension and antiphospholipid syndrome. *Nephron* 1996; 73: 368–369
8. Godfrey T, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid syndrome and renal artery stenosis. *QJM* 2000; 93: 127–129
9. Rossi E, Sani C, Zini M, et al. Anticardiolipin antibodies and renovascular hypertension. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1180–1181
10. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296–1304.
11. Daugas E, Nochy D, Huong DL, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus 2002; 13: 42–52
12. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2569–2579
13. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 509–522
14. Tektonidou M. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol*. 2018; doi.org/10.3389/fimmu.2018.01181

Αναφορά: Saad A, et al. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο: η διαγνωστική θέση της βιοψίας νεφρού. *iNefJ* 2023; 01; 27-30

Σπαρσεντάνη σε ασθενείς με νεφροπάθεια IgA

Μετάφραση: Ευδοκία Ευθυμίου¹, Σοφία Κελλίδου², Δημήτριος Κιρμιζής³

¹M.X.A. Φροντίς Κερασινίου

²M.X.A Medialyse Πυλαίας

³Department of Nephrology, Colchester General Hospital, U.K.

Περισσότερα από 50 χρόνια μετά την περιγραφή της IgA νεφροπάθειας (IgAN) ως νόσος του Berger, το 20-40% των ασθενών με τη νόσο εξακολουθούν να εξελίσσονται σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) εντός 10-20 ετών από τη διάγνωση, με αρνητικές επιπτώσεις στο προσδόκιμο της ζωής. Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να σταματήσουν την εξέλιξη σε ορισμένους ασθενείς αλλά σπάνια αποτρέπουν την τελική ανάπτυξη της ΧΝΝΤΣ, και οι παρενέργειες περιορίζουν την ένταση και τη διάρκεια της θεραπείας. Μια πρόκληση για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας στην IgAN είναι η συνήθως μακρά πορεία των παραδοσιακών τελικών σημείων αποτελεσματικότητας, δηλ. του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, της ΧΝΝΤΣ ή του θανάτου. Μια σημαντική ανακάλυψη ήταν η Πρωτοβουλία για την υγεία των νεφρών (Kidney Health Initiative, KHI) που, με βάση τις δημοσιευμένες δοκιμές, αξιολόγησαν και επιβεβαίωσαν την προγνωστική αξία της μείωσης της πρωτεϊνουρίας στην επίτευξη του συνδυαστικού αποτελέσματος. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη σύσταση του KHI για τη χρήση της μείωσης της πρωτεϊνουρίας ως υποκατάστατο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις διαδικασίες ταχείας έγκρισης νέων θεραπειών για την IgAN από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA). Από τότε, ένας αυξανόμενος αριθμός νέων θεραπειών βρίσκονται υπό διερεύνηση για την IgAN. Πρόσφατα, η θεραπεία διάρκειας 9 μηνών με βουδεσονίδη στοχευμένης αποδέσμευσης εγκρίθηκε ως η πρώτη συγκεκριμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία της IgAN.

Η ιδέα της δοκιμής των ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης Α (ETA) στην IgAN, επιπλέον του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), πρέκυψε από την κατανόηση για το πώς συμβάλλει η ενεργοποίηση της ενδοθηλίνης-1 στον παθογενετικό μηχανισμό της IgAN. Αυτός περιλαμβάνει την μεσαγγειακή υπερπλασία, τη δυσλειτουργία των ποδοκυττάρων, μικροαγγειακές βλάβες, τη χρόνια φλεγμονή και τη διάμεση ίνωση. Πρόσφατα, η μελέτη της σπαρσεντάνης, ενός μορίου που δεσμεύεται τόσο στους υποδοχείς ETA όσο και στους υποδοχείς αγγειοτενσίνης II (AT1), στην εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε σύγκριση με ιρβεσαρτάνη. Ένα βασικό μέλημα ασφάλειας για τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ETA είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης οιδήματος, που παρατηρήθηκε σε δοκιμές με ασθενείς με διαβήτη. Στο Lancet, οι HJL Heerspink και συν. ανέφεραν τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης της μελέτης PROTECT, μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης μελέτης φάσης 3 της σπαρσεντάνης έναντι της ιρβεσαρτάνης σε ασθενείς με IgAN με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 30 mL/min/1,73 m² και πρωτεϊνουρία ≥ 1 g/ημέρα, επιπλέον της χρήσης του βέλτιστου αποκλεισμού RAS. Συνολικά 404 ενήλικες ασθενείς εγγράφηκαν (μέση ηλικία 46.0 έτη). Το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το αλλαγή από την αρχική αναλογία πρωτεΐνης/κρεατινίνης

ούρων με βάση δείγμα ούρων 24 ωρών την εβδομάδα. Τελικό καταληκτικό σημείο ήταν το αλλαγή από την αρχική αναλογία πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων με βάση δείγμα ούρων 24 ωρών την 36^η εβδομάδα. Κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, συνολικά 189 (93%) από τους 202 συμμετέχοντες έλαβαν σπαρσεντάνη και 194 (96%) από τους 202 συμμετέχοντες που έλαβαν ιρβεσαρτάνη τιτλοποιήθηκαν σε δόση-στόχο των 400 mg και 300 mg, αντίστοιχα. Η ανάλυση των δεδεμένων πραγματοποιήθηκε στο τέλος μιας περιόδου θεραπείας 36 εβδομάδων, οπότε 263 από τους προγραμματισμένους 280 ασθενείς είχαν πλήρη εργαστηριακά δεδομένα. Το μέσο ποσοστό μεταβολής από την αρχική τιμή της αναλογίας πρωτεΐνης/κρεατινίνης στα ούρα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα σπαρσεντάνης (-49,8%) από την ομάδα της ιρβεσαρτάνης (-15,1%), με αποτέλεσμα α σχετική διαφορά μεταξύ των ομάδων 41%. Υψηλότερα ποσοστά των πλήρης (<0,3 g/ημέρα, 42 [21%] έναντι 16 [8%] συμμετεχόντων) και μερική (<1 g/ημέρα, 142 [70%] έναντι 89 [44%]) ύφεση πρωτεϊνουρίας παρατηρήθηκαν στην ομάδα της σπαρσεντάνης σε σύγκριση με την ομάδα της ιρβεσαρτάνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αριθμητικά πιο συχνές στην ομάδα σπαρσεντάνης σε σύγκριση με την ομάδα της ιρβεσαρτάνης, συμπεριλαμβανομένων των μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (οίδημα σε 29 [14%] έναντι 19 [9%] συμμετέχοντες, υπόταση σε 28 [14%] έναντι 12 [6%] συμ-

μετέχοντες και ζάλη σε 27 [13%] έναντι 11 [5%] συμμετέχοντες. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε 26 (13%) συμμετέχοντες που έλαβαν σπασρεντάνη και σε 19 (9%) συμμετέχοντες που λάμβαναν ιρβεσαρτάνη απαιτήθηκε μείωση της δόσης μετά την τιτλοποίηση. Ωστόσο, δε σημειώθηκε καμία διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κατακράτηση υγρών. Στην τελική ανάλυση που αναμένεται, θα είναι σημαντικό να προσδιορισθεί εάν αυξάνεται ο κίνδυνος κατακράτησης υγρών με τις χαμηλότερες τιμές eGFR σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

Η επίδραση της σπασρεντάνης στη μείωση της πρωτεϊνουρίας, σε συνδυασμό με το αποδεκτό προφίλ ασφαλείας της, έχει ήδη οδηγήσει στο επιτάχυνση της έγκρισης του FDA της σπασρεντάνης για θεραπεία της IgAN. Η συνεχιζόμενη διπλή τυφλή φάση της θεραπείας για έως 110 εβδομάδες θα επιτρέψει την ανάλυση της επίδρασης του φαρμάκου στην επιβρά-δυνση της εξέλιξης του eGFR, που απαιτείται για την παραδοσιακή έγκριση FDA. Όταν σχεδιάστηκε αυτή η μελέτη, οι αναστολείς SGLT2 είχαν δεν έχει ακόμη καθιερωθεί για τη θεραπεία μη διαβητικών ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και χρήση του SGLT2 αναστολείς απαγορεύτηκε κατά τη διάρκεια της διπλής τυφλής φάση θεραπείας. Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των αναστολέων SGLT2 σχετικά με τα νεφρικά αποτελέσματα στη χρόνια νεφρική νόσο γενικά εν τω μεταξύ άλλαξε την κλινική πρακτική. Αυτό το θέμα έχει αντιμετωπιστεί από την επέκταση της προγραμματισμένης μελέτης της σπασρεντάνης. Σ'αυτή, η πρόσθετη θεραπεία με αναστολείς SGLT2 θα επιτρέ-

πεται σε μια υποομάδα των ασθενών, γεγονός που θα παρέχει πολύτιμη κλινική εικόνα στις πιθανές αθροιστικές επιδράσεις στην πρωτεϊνουρία. Ο συνδυασμός θα μπορούσε επίσης να βοηθήσει στην πρόληψη της κατακράτησης υγρών, όπως φαίνεται σε μια αναδρομική ανάλυση της δοκιμής SONAR σε διαβητικούς ασθενείς με XNN. Η τελική δημοσίευση θα περιλαμβάνει και πληροφορίες σχετικά με προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία στον πληθυσμό της μελέτης καθώς και τα ιστολογικά ευρήματα σε οι βιοψίες νεφρού

ταξινομημένες με βαθμολογία MEST-C. Και τα δυο θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την ανταπόκριση στη σπασρεντάνη. Εάν η τελική ανάλυση της δοκιμής PROTECT επιβεβαιώσει την επιβράδυνση της μείωσης του eGFR, μελλοντικές κλινικές δοκιμές στην IgAN θα πρέπει πιθανώς να συμπεριλάβουν τους αποκλειστές RAS, τους αναστολείς SGLT2 και τους ανταγωνιστές υποδοχέα ETA ως βασική θεραπεία. Ωστόσο, ο ρόλος της σπασρεντάνης στους ασθενείς με IgAN σε πιο προχωρημένα στάδια XNN (eGFR <30 mL/min ανά 1.73 m²). Ο ρόλος των ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδών σε αυτό το σκηνικό παραμένει επίσης ασαφές, παρά το αποδεδειγμένα νεοπροστατευτικά αποτελέσματα σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών με XNN. Είναι ακόμη άγνωστο αν η ύφεση της πρωτεϊνουρίας μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή οποιουδήποτε από αυτά τα φάρμακα. Επιπλέον, χρειάζεται να μελετηθούν περαιτέρω τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα των ανταγωνιστών των υποδοχέων ETA, ιδανικά μέσω επαναβιοψίας και με μελέτες βιοδεικτών.

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα αυτής της ενδιάμεσης ανάλυσης δημιουργούν την προσδοκία ότι η σπασρεντάνη θα είναι μια πολύτιμη θεραπεία επιλογή για ασθενείς με IgAN και υψηλή κίνδυνο προοδευτικής νεφρικής νόσου. Με την αύξηση του αριθμού των εναλλακτικών θεραπευτικών λύσεων, συμπεριλαμβανομένων των νέων αναστολέων του συμπληρώματος, η πρόκληση στο μέλλον θα είναι η σωστή διαστρωμάτωση ασθενών με IgAN σύμφωνα με τον μηχανισμό της νόσου και η ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών για την εφαρμογή περισσότερο εξατομικευμένης θεραπείας.

Βιβλιογραφία αναφοράς

1. Lundberg S, Bergen K. We can go further in non-immunosuppressive treatment of IgA nephropathy. *Lancet* 2023; 401: 1548-1550

Προοπτικές

Ανασκόπηση

Φορητή αιμοκάθαρση: είναι το μέλλον ή επιστημονική φαντασία;

Βασίλειος Κολοβός¹, Δημήτριος Κιρμιζής²

¹M.X.A. Φροντίς Αθηνών

²Department of Nephrology, Colchester General Hospital, U.K.

Η αιμοκάθαρση δεν έχει αλλάξει ριζικά από τις αρχές της δεκαετίας του 1960. Τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται στα κέντρα αιμοκάθαρσης, και τα οποία φιλτράρουν το αίμα με τη χρήση πολυμερών μεμβρανών, ζυγίζουν πάνω από 100 κιλά και απαιτούν παροχή 120–180 λίτρων νερού ανά ασθενή και συνεδρία, ενώ κατά τεκμήριο η αιμοκάθαρση που παρέχεται στα κέντρα αιμοκάθαρσης είναι ένα φτωχό υποκατάστατο της λειτουργίας των φυσικών νεφρών. Η διαλείπουσα αιμοκάθαρση ανά δύο ημέρες συνεπάγεται μεγάλες διακυμάνσεις στη βιοχημεία του αίματος με σημαντικές συνέπειες στον οργανισμό, αντί για το σταθερό, συνεχές φιλτράρισμα των φυσικών νεφρών. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι κάτω από 50% — χειρότερα και από ορισμένους τύπους καρκίνου. Η βέλτιστη λύση θα ήταν η νεφρική μεταμόσχευση για όλους τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση, αλλά προφανώς αυτό δεν είναι εφικτό για πολλούς λόγους.

Εμφυτεύσιμος τεχνητός νεφρός

Έτσι, εδώ και 20 χρόνια οι προσπάθειες της ομάδας που ηγείται ο Shuno Roy, βιομηχανικός στο UCSF και τεχνικός διευθυντής του Kidney Project, και ο William Fissell, νεφρολόγος στο Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο Vanderbilt στο Νάσβιλ, του Τενεσί των ΗΠΑ και ιατρικός διευθυντής του Kidney Project, έχουν στραφεί στη δημιου-

ργία μιας εμφυτεύσιμης συσκευής που θα μιμείται με ακρίβεια τους φυσιολογικούς νεφρούς. Το Kidney Project είναι ένα μοναδικό πρόγραμμα καθώς προσπαθεί να αντικαταστήσει τη συμβατική αιμοκάθαρση με φορητούς ή εμφυτεύσιμους τεχνητούς νεφρούς, που αναμένεται να βελτιώσουν την επιβίωση και την ποιότητα της ζωής των ασθενών. Το πρόγραμμα υποστηρίζεται από το βραβείο KidneyX, μια συνεργασία μεταξύ του Υπουργείου Υγείας των Η.Π.Α και της Αμερικανικής Νεφρολογικής Εταιρείας. Η κύρια πρόκληση είναι η κατά το δυνατόν ακριβέστερη μίμηση της δραστηριότητας των νεφρών χωρίς τον τεράστιο όγκο νερού που χρησιμοποιείται στη συμβατική αιμοκάθαρση.

Οι ερευνητές ανέπτυξαν ένα μοντέλο με βάση τη μεμβράνη πυριτίου, με τεχνικές λιθογραφίας που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή τσιπ υπολογιστών. Κατά τους ερευνητές, το φίλτρο πυριτίου είναι πιο αποτελεσματικό από τις πολυμερείς μεμβράνες που χρησιμοποιούνται στη συμβατική αιμοκάθαρση. Με πάχος περί τα 400 νανόμετρα, είναι αρκετά λεπτό ώστε η αρτηριακή πίεση του οργανισμού να μπορεί να κυκλοφορεί το αίμα, χωρίς την ανάγκη για εξωτερική αντλία και τη σχετική

πηγή ενέργειας. Το φίλτρο πυριτίου έχει επίσης στενές σχισμές, αντί για τις χονδρές κυλινδρικές οπές πολυμερών μεμβρανών. Οι κυλινδρικές οπές μπορεί να διαφέρουν σε σχήμα, μέγεθος και θέση αλλά το μέγεθος και η τοποθέτηση των σχισμών μπορεί να γίνουν πιο ομοιόμορφα. Αυτό δίνει το φίλτρο καλύτερη επιλεκτικότητα, ώστε να μπορεί να είναι διαπερατό από μόρια ουρίας και άλλων τοξινών που πρέπει να αποβληθούν αλλά όχι από τα κύτταρα του αίματος.

Το πυρίτιο είναι επίσης επικαλυμμένο με υλικά, όπως π.χ η πολυαιθυλενογλυκόλη, που εμποδίζει τη συσσώρευση των πρωτεϊνών στην επιφάνεια ή το σχηματισμό θρόμβων αίματος. Στο φίλτρο είναι προσαρτημένος ένας βιοαντιδραστήρας, με επένδυση με νεφρικά κύτταρα. Τα κύτταρα διατηρούν τις φυσιολογικές τους λειτουργίες όπως η προσρόφηση νατρίου και νερού. Και επειδή οι πόροι στο φίλτρο είναι πολύ μικροί για να επιτρέψουν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού να εισέλθουν στον βιοαντιδραστήρα, η συσκευή μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς φόβο ανοσολογικής διέγερσης, το οποίο αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα έναντι των μεταμοσχεύσεων νεφρού, που απαιτούν από τους ανθρώπους να λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Φορητός τεχνητός νεφρός

Άλλοι ερευνητές επικεντρώνονται σε φορητές εξωτερικές συσκευές αιμοκάθαρσης. Ο Jonathan Himmelfarb, νεφρολόγος στο Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον Ιατρική Σχολή στο Σιάτλ και ο Buddy Ratner, χημικός μηχανικός και βιομηχανικός στο Κέντρο Καινοτομίας Αιμοκάθαρσης του Πανεπιστημίου, αναπτύσσουν έναν τεχνητό νεφρό που ανακυκλώνει το προϊόν της διάλυσης αντί να χρησιμοποιεί δεκάδες λίτρα νερού για να το ξεπλύνει. Η συσκευή είναι εξοπλισμένη με μονάδα αναγέννησης, μέσω της οποίας ρέει το προϊόν διάλυσης. Στο εσωτερικό, υπεριώδες φως διασπά την απορροφούμενη ουρία σε άζωτο και διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο στη συνέχεια εξαερώνεται στο αέρα πριν το προϊόν διάλυσης επιστραφεί για επαναχρησιμοποίηση. Η συσκευή θα μπορούσε να ζυγίζει περίπου 14 κιλά, είναι δηλ. αρκετά ελαφριά ώστε να την έχει ο ασθενής μαζί του στο γραφείο ή σε ένα ταξίδι. Οι ερευνητές οραματίζονται τελικά να πετύχουν μακρύτερη, πιο αργή αιμοκάθαρση, ίσως και συνεχή, κατά μίμηση της λειτουργίας των φυσικών νεφρών.

Ομοίως, ο Ira Kurtz, νεφρολόγος στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια στο Λος Άντζελες εργάζεται με την αμερικανική εταιρεία νεφρολογικής έρευνας στο Roseville της Καλιφόρνια, για την κατασκευή συσκευής σε μέγεθος βαλίτσας, που θα μπορούσε να τοποθετηθεί σε ένα γραφείο στη δουλειά ή δίπλα στο κρεβάτι ενώ ο ασθενής κοιμάται. Ελπίζουν ότι οι μελλοντικές εκδόσεις της συσκευής μπορεί να είναι αρκετά μικρές ώστε να φοριούνται ή ακόμα και να είναι εμφυτεύσιμες. Η συσκευή χρησιμοποιεί διάφορα επίπεδα φίλτραρίσματος καθώς και άλλες ενέργειες που αναπαράγουν σθενά τη λειτουργία του φυσικού νεφρού, χωρίς τη χρήση ζωντανών κυττάρων. Η συσκευή του Kurtz, την οποία αναπτύσσει σε συνεργασία με ερευνητές του Πανεπιστημίου του Αρκάνσας στο Fayetteville, ξεκινά με μια μονάδα υπερδιήθησης που περιέχει μεμβράνη με βάση την κυτταρίνη. Η μεμβράνη αυτή φιλτράρει πολύ περισσότερο όγκο ανά επιφάνεια έκτασης από ό,τι οι υπάρχουσες πολυμερείς μεμβράνες, επιτρέποντας τη διέλευση νερού, ουρίας και ηλεκτρολυτών μέσω αλλά μπλοκάρει τα κύτταρα και τις πρωτεΐνες του αίματος.

Η ροή στη συνέχεια φτάνει σε ένα νανοφίλτρο, με πολύ μικρότερους πόρους, που εμποδίζουν τη διόδο των μορίων γλυκόζης, η οποία παραμένει μέσα την κυκλοφορία του αίματος. Ακολουθεί η μονάδα απιονισμού, που χρησιμοποιεί ηλεκτρικά φορτία για να πετύχει την διατήρηση εντός των επιθυμητών ορίων των επιπέδων στο αίμα μορίων όπως το νάτριο, το κάλιο, το χλώριο και το ασβέστιο. Τέλος, μια αντίστροφη όσμωση χρησιμοποιείται για την επαναρόφηση ύδατος εντός υοθδιαμερίσματος του αίματος. Αυτό διασφαλίζει ότι η ποσότητα του νερού που απομακρύνεται από το σώμα εξισορροπείται από την ποσότητα που πίνεται (αυτό είναι είτε προγραμματισμένο εκ των προτέρων με βάση τον μέσο όρο κατανάλωσης ή επιλεγμένο από τον ασθενή). Οι ερευνητές ελπίζουν ότι το δικό τους μοντέλο θα είναι έτοιμο για δοκιμές σε ζώα σε ένα ή δύο χρόνια, ακολουθούμενες από κλινικές δοκιμές σε τέσσερα ή πέντε χρόνια. Μεταξύ των φορητών (wearable) ή φορητών (portable) συσκευών κάθαρσης που βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο, δύο συσκευές έχουν υποβληθεί σε κλινικές δοκιμές. Η περιτοναϊκή κάθαρση AWAK (AWAK PD) (AWAK Technologies, Σιγκαπούρη) χρησιμοποιεί έναν τυπικό καθετήρα περιτοναϊκής κάθαρσης ενός αυλού και χρησιμοποιεί σχετικά υψηλή ροή περιτοναϊκής διύλισης με εφαρμογή περιτοναϊκής κάθαρσης παλιρροϊκού τύπου. Καθώς η ροή του διαλύματος είναι διαλείπουσα, η συσκευή χρησιμοποιεί έναν επιπλέον αποθηκευτικό χώρο πέραν της φύσιγγας προσρόφησης (sorbent). Η συσκευή διαθέτει μια μονάδα αφαίρεσης φυσαλίδων για την αφαίρεση του διοξειδίου του άνθρακα που παράγεται από τη μετατροπή της ουρίας σε αμμωνία και CO₂, καθώς και έναν αισθητήρα αμμωνίας για τον προσδιορισμό του πότε πρέπει να αλλάξει το φυσιγγίο προσρόφησης. Καθώς οι συγκεντρώσεις γλυκόζης και διπτανθρακικών θα είναι χαμηλότερες στο υπόλειμμα διαπίδυσης, τότε, μετά την δίοδο του μέσα από την φύσιγγα προσρόφησης, το αναγεννημένο προϊόν διάλυσης θα χρειαστεί στη συνέχεια να ανανεωθεί με την προσθήκη γλυκόζης και διπτανθρακικών. Αυτή η συσκευή χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε 14 ασθενείς

για διάστημα μεταξύ 3,5 και 6 ωρών. Σε αυτό το σύντομο χρονικό διάστημα, αποδείχθηκε κάθαρση ουρίας, κρεατινίνης και καλίου, αλλά το 71% παραπονήθηκε για κοιλιακό άλγος και το 36% κοιλιακό φούσκωμα, και ινώδες προϊόν διαπίδυσης παρατηρήθηκε στο 36%. Επί του παρόντος, η συσκευή απαιτεί αποστράγγιση του περιτοναϊκού υγρού και, στη συνέχεια, επανεκκίνηση κάθε φορά που ανταλλάσσεται το φυσιγγίο ροφητή. Η δεύτερη συσκευή, ο φορητός τεχνητός νεφρός (WAK) (Blood Purification Technologies Inc, Los Angeles, CA, USA) χρησιμοποιεί έναν κεντρικό φλεβικό καθετήρα διπλού αυλού για πρόσβαση στο αίμα και μια ειδικά σχεδιασμένη μίνι αντλία με μπαταρία διπλού θαλάμου που αντλεί αίμα και διύλιση σε αντίθετες κατευθύνσεις. Τα απόβλητα της διαπίδυσης αντλούνται μέσω μιας σειράς προσροφητικών φύλλων. Οι μικροφυσαλίδες CO₂ που δημιουργούνται από τη μετατροπή της ουρίας με τη δράση της ουρεάσης εξαερίζονται μέσω διαπερατών από αέρια πλαστικών σωλήνων του κυκλώματος διύλισης. Εκτός από τον αισθητήρα ανίχνευσης αμμωνίας, το σύστημα διαθέτει πολυάριθμους συναγερμούς που έχουν σχεδιαστεί για να ανιχνεύουν οποιαδήποτε διαρροή αίματος ή διαλύματος αιμοκάθαρσης, καθώς και πληθώρα μίνι αντλιών τόσο για την ανανέωση του αναγεννημένου διαλύματος διαπίδυσης με ξεχωριστές εγχύσεις διπτανθρακικών και ηλεκτρολυτών όσο και για την έγχυση κλασσικής ηπαρίνης στο κύκλωμα. Η συσκευή δοκιμάστηκε με επιτυχία για τη θεραπεία ασθενών για έως και 6 ώρες και στη συνέχεια, για έως και 24 ώρες. Μέχρι στιγμής, η συσκευή έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και καθαρίζει αποτελεσματικά τόσο μικρού και μεσαίου μεγέθους διαλυμένες ουσίες όσο και ελέγχει την όξινη βάση, χωρίς κόπωση μετά την επεξεργασία.

Προσαρμογή από:

1. Savage N. Nature 2023; 615: S12-S13.
2. Humes, H. D. et al. Kidney Int. 2004; 66: 1578-1588.
3. Clark, K. et al. ASAIO J. 2016; 62: 491-495.
4. Hestekin, C. N. et al. Commun Mater. 2020; 1: 20.
5. Basile C, et al. Artif Organs. 2021;45:175-182

Αναφορά: Κολοβός Β, Κιρμιζής Δ. Φορητή αιμοκάθαρση: είναι το μέλλον ή επιστημονική φαντασία; iNefJ 2023; 01; 33-34

ΕΙΚΟΝΕΣ

Ζώνες του Looser

Σοφία Κελλίδου¹, Δημήτριος Κιρμιζής¹

¹Μ.Τ.Ν., Κλινική Λ. Σαραφιάνας, Θεσσαλονίκη



Γυναίκα 54 ετών σε χρόνια αιμοκάθαρση ανέφερε αμφοτερόπλευρο πόνο στους μηρούς από 5ημέρου. Δεν προηγήθηκε τραυματισμός. Η ασθενής έπασχε από έλλειψη βιταμίνης D, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και οστεοπενία. Προ 4ετίας είχε υποβληθεί σε παραθυρεοειδεκτομή, μετά την οποία εμφάνισε ενδείξεις αδυναμικής οστικής νόσου (υποφωσφαιμία, Ca εντός φυσιολογικού εύρους και τιμές PTH περί τα 10pg/mL). Στην ακτινογραφία και την MRI παρατηρούνται αμφοτερόπλευρα οριζόντια προσανατολισμένα κατάγματα μέσω του έσω φλοιού του άνω μηριαίου οστού. Στα δεξιά, αυτό βρίσκεται ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα. Στα αριστερά, αυτό βρίσκεται περίπου 6,5 cm κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα. Παρατηρείται συνοδό οίδημα μυελού, φλοιού και περισοστικό οίδημα και στα δύο κατάγματα. Τα κατάγματα είναι μη μετατοπισμένα και επηρεάζουν μόνο τον έσω φλοιό. Οι εικόνες είναι συμβατές με αμφοτερόπλευρα έσω φλοιώδη κατάγματα μηριαίου οστού τα οποία, δεδομένου και του ιστορικού της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, αντιπροσωπεύουν ζώνες του Looser.

Οι ζώνες του Looser είναι ακτινοδιαφανείς γραμμές που βρίσκονται μόνο εντός του φλοιού των οστών και βρίσκονται κάθετα στον μακρύ άξονα του οστού. Συχνά είναι αμφοτερόπλευρες και όταν είναι πολλαπλές σε κάθε πλευρά το σύνδρομο ονομάζεται «σύνδρομο Milkman». Αποτελούν χαρακτηριστικό ακτινολογικό εύρημα στην οστεομαλακία και θα πρέπει να αναζητούνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για οστεομαλακία, όπως σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου μετά από παραθυρεοειδεκτομή. Υπερκαταστολή των παραθυρεοειδών με συμπληρώματα ή ανάλογα βιταμίνης D θα πρέπει να αποφεύγεται. Η ασθενής μας αντιμετώπιστηκε με επέμβαση τοποθέτησης ενδομυελικών ήλων και μακροχρόνια φυσιοθεραπεία, με παρατεταμένη αλλά πλήρη

Κελλίδου Σ, Κιρμιζής Δ. Ζώνες του Looser. *iNefJ* 2023; 01; 35.
dkirmizis@yahoo.co.uk

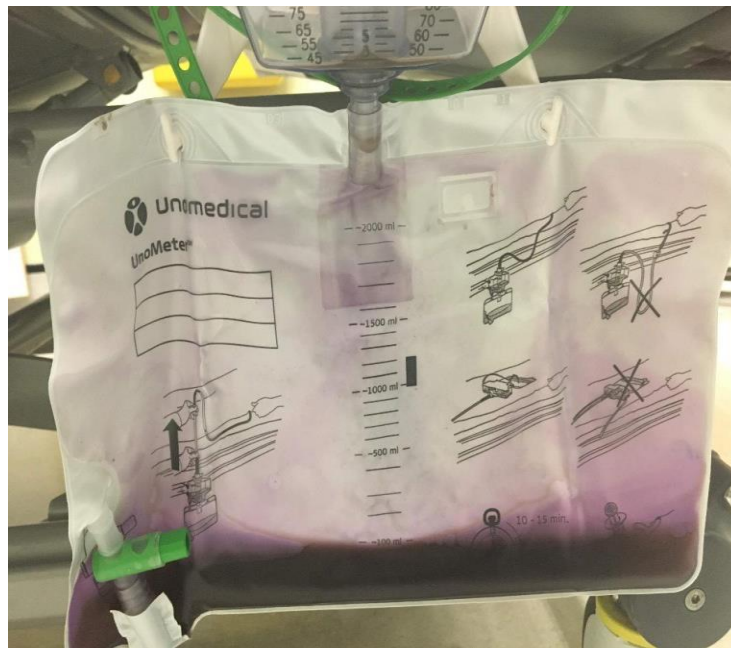
Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia in adults. *UpToDate* (10/07/2023)
2. Milkman LA. *Radiology*. 1952;58(1):120
3. Resnick D. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 4th edition. Vol 3

Σύνδρομο πορφυρού ουροποιητικού σάκκου

Δημήτριος Κιρμιζής¹

¹Department of Nephrology, Colchester General Hospital, U.K.,



Γυναίκα 65 ετών με ΧΝΝ 3ου σταδίου παρουσιάστηκε στα εξωτερικά ιατρεία με δυσχρωμία ούρων. Κατά την προσέλευση παρατηρήθηκαν μωβ ούρα στον ουροποιητικό σάκο της (Εικ). Ο ασθενής είχε κοιλιακό άλγος αλλά δεν είχε καυσουρία, πυρετό, ρίγος ή έμετο. Αρνήθηκε επίσης ασυνήθιστες διατροφικές αλλαγές ή οποιοσδήποτε πρόσφατες αλλαγές στο θεραπευτικό της σχήμα. Στην καλλιέργεια ούρων απομονώθηκαν *Escherichia coli* και *Proteus mirabilis* σε σημαντικές συγκεντρώσεις, και η ασθενής έλαβε αντιβιοτική θεραπεία βάσει αντιβιογράμματος, με αποκατάσταση του φυσιολογικού χρώματος των ούρων εντός 72 ωρών.

Το σύνδρομο πορφυρού ουροποιητικού σάκκου (PUBS) αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Barlow και Dickson το 1978.¹ Ο μικροοργανισμός που σχετίζεται συχνότερα με το PUBS είναι το *E coli*, ακολουθούμενο από μικτή βακτηριακή ανάπτυξη.² Συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με μακροχρόνια μόνιμους καθετήρες.³ Η παθογένεση οφείλεται στον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης από τα βακτήρια του εντέρου σε ινδόλη, η οποία αργότερα μετατρέπεται σε θειικό ινδοξύλιο (indican) στο ήπαρ με ηπατική σύζευξη. Αυτό απεκκρίνεται και διασπάται στα ούρα από βακτήρια που έχουν ένα ή και τα δύο ένζυμα φωσφατάση και σουλφατάση, τα οποία μετατρέπουν το indican σε ινδοξύλιο, το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται με οξειδωση στα ούρα σε ινδιουβίνη και ινδικό σε αλκαλικό περιβάλλον. το μείγμα αυτών των δύο χρωμάτων προκαλεί μωβ αποχρωματισμό όταν αντιδρά με την πλαστική σακούλα καθετήρα.⁴ Η διαχείριση του PUBS βασίζεται κυρίως στον εντοπισμό της υποκείμενης αιτίας και στη θεραπεία της.

Κιρμιζής Δ. Σύνδρομο πορφυρού ουροποιητικού σάκκου. *iNefJ* 2023; 01; 36
dkirmizis@yahoo.co.uk

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Barlow GB, Dickson JAS. Purple urine bags. *Lancet* 1978;311:220–1.
2. Saraireh M, Gharaibeh S, Araydah M, et al. Violet discoloration of urine: a case report and a literature review. *Ann Med Surg* 2021;68:102570.
3. Khan F, Chaudhry MA, Qureshi N, et al. Purple urine bag syndrome: an alarming hue? A brief review of the literature. *Int J Nephrol* 2011;1–3.
4. Kalsi DS, Ward J, Lee R, et al. Purple urine bag syndrome: a rare spot diagnosis. *Dis Markers* 2017;2017:9131872.

e-Seminars

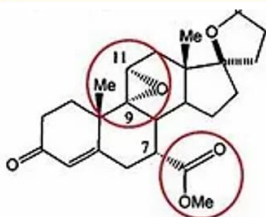
SGLT2is στη ΧΝΝ: Τι νεότερο;



Παρουσιάσεις:

1. Εφαρμογή των SGLT2i στη ΧΝΝ: κάλεσμα για δράση
2. Ποιά είναι τα δεδομένα για τη χρήση των SGLT2i στη ΧΝΝ?
3. Πότε και πώς πρέπει να δίνονται οι SGLT2i στη ΧΝΝ?
4. Οι SGLT2i ίσως προσφέρουν νεφροπροστασία ακόμη και με eGFR <30
5. Θεραπευτικοί στόχοι για ασθενείς με ΣΔ τ.2 και ΧΝΝ
6. Καρδιαγγειακά αποτελέσματα της καναλιφλοζίνης σε σύγκριση με τη φιναρερόνη

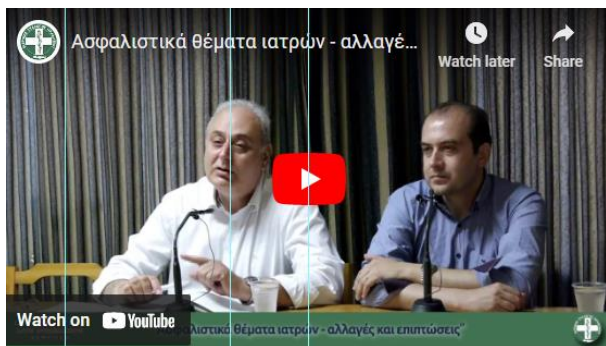
Ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών στη ΧΝΝ: Τι νεότερο;



Παρουσίαση:

1. Ωφέλη από τη χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών στη ΧΝΝ

Βίντεο



Εργασιακά: Φορολογικά θέματα

Ομιλία με θέμα «Φορολογικά θέματα ιατρών»

<https://www.greeknephrologists.gr/φορολογικά-θέματα>



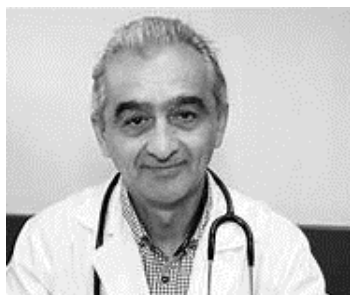
Εργασιακά: Ασφαλιστικά θέματα

Ομιλία με θέμα «Ασφαλιστικά/συνταξιοδοτικά θέματα υγειονομικών»

<https://www.greeknephrologists.gr/asfalisi-ygeias>

Γεώργιος Ντέτσκας**Γεώργιος Ντέτσκας**

Νεφρολόγος
Ρόδος
1968-2022



Με βαθιά θλίψη μάθαμε τον απροσδόκητο θάνατο του αγαπητού και εκλεκτού συναδέλφου Γιώργου Ντέτσκα. Ο Γιώργος, που έζησε και προσέφερε στην κοινωνία της Ρόδου, έφυγε ξαφνικά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τον Μάρτιο του 2022 σε ηλικία μόλις 53 ετών. Η ευγένεια της ψυχής του, η προσήνεια, το διαρκές χαμόγελο του, η αγάπη για την ιατρική επιστήμη και ειδικά τη νεφρολογία είναι μερικά από τα στοιχεία που τον χαρακτήριζαν. Ο Γιώργος είχε δείξει ενδιαφέρον για την συλλογική δράση των ιδιωτών και συμμετείχε στις online συνεδριάσεις μας. Δυστυχώς, αναχώρησε για το αιώνιο ταξίδι αναπάντεχα, ενώ είχε ακόμη πολλά να προσφέρει στην οικογένεια του, στη νεφρολογία, στην ιατρική επιστήμη και στην τοπική κοινωνία. Ο Θεός ας αναπαύσει την ψυχή του Γιώργου.

Γεννήθηκε το 1968 στο Κοράκι των Αγίων Σαράντα Αλβανίας.

Προπτυχιακές Σπουδές:

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Τιράνων (1992)
Αναγνώριση τίτλου στον ΔΟΑΤΑΠ (2007)

Ειδικότητα Νεφρολογίας:

Γ.Ν.Ν. Ρόδου (2011-2017)

Εργασία:

Κ. Υ. Έμπωνας (2009–2010)

Γ.Ν.Ν. Ρόδου (2017-2018)

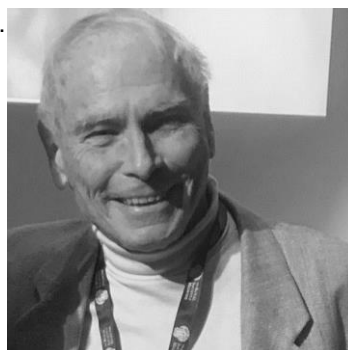
Ιδιωτικό Ιατρείο

Γεν. Κλινική Euromedica

Δωδεκανήσου

Prof. Stewart Cameron

Ομότιμος Καθηγητής Νεφρολογίας
Νοσοκομείο Guy's
Λονδίνο
07/07/1934 - 30/07/2023



Με θλίψη μάθαμε τον θάνατο του Καθηγητή J. Stewart Cameron. Ο καθ. Cameron ήταν εξέχουσα ηγετική μορφή της Νεφρολογίας και ένα πολύτιμο μέλος της διεθνούς Νεφρολογικής κοινότητας. Υποστήριξε τους ασκούμενους νεφρολογίας στην επιδίωξη της αριστείας μέσω του Βραβείου Επιστήμης Stewart Cameron, το οποίο απονέμεται κάθε χρόνο στο καλύτερο κλινικό ή βασικό επιστημονικό έργο που παρουσιάζεται στην Ημέρα Βραβείου του Προέδρου του Νεφρολογικού τμήματος της Βασιλικής Ιατρικής Εταιρείας RSM.

Ο καθηγητής Cameron ήταν Ομότιμος Καθηγητής Νεφρολογίας στο Νοσοκομείο Guy's του Λονδίνου, όπου έκανε την ιατρική του εκπαίδευση και πέρασε το μεγαλύτερο μέρος της καριέρας του. Πρωτοπόρος νεφρολόγος, έγινε Διοικητής του Τάγματος της Βρετανικής Αυτοκρατορίας (CBE) το 1998, «Για τις υπηρεσίες στη Νεφρολογία», και εξελέγη Μέλος του Βασιλικού Ιατρικού Κολλεγίου (FRCP). Διετέλεσε επίσης Πρόεδρος της Νεφρολογικής Εταιρείας του Ηνωμένου Βασιλείου, της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Νεφρολογίας και της Διεθνούς Εταιρείας Νεφρολογίας.

Πολλοί Νεφρολόγοι σε όλο τον κόσμο γαλουχηθήκαμε με το ξεχωριστό Oxford Textbook of Clinical Nephrology του οποίου υπήρξε ιδρυτικός Εκδότης για πολλά χρόνια. Επιπλέον, είναι γνωστή η υπέροχη υποστήριξή του και καθοδήγηση στους ασκούμενους νεφρολογίας μέσω του Βραβείου Επιστήμης Stewart Cameron.

Τα επιτεύγματά του αντικατοπτρίζουν τις εξαιρετικές του ικανότητες ως ιατρός, ερευνητής, κλινικός επικεφαλής και εκπαιδευτικός. Η κληρονομιά του θα συνεχίσει να εμπνέει γενιές στους τομείς της νεφρικής ιατρικής ενηλίκων και παιδιών.

Προσεχώς



27 - 30 NOVEMBER 2023
EUROPD2022
BRUGES Meeting
& Convention Centre




KIDNEY TRANSPLANTATION SYMPOSIUM
London, 7th and 8th Dec 2023

Update in kidney transplantation by international experts

- Challenges and Opportunities for Patients with HIV (Dr R. Hilton, UK)
- Post-transplant lymphoproliferative disorder (Pr R. Trappe, Germany)
- Personalization of immunosuppression (Dr N. Torpey, UK)
- Chronic Allograft Injury (Pr T. Dorling, UK)
- Bone disease post renal transplantation (Pr P. Evenepoel, Belgium)
- AI for the transplant nephrologist (Dr O. Aubert, Paris)
- And many others ..

Endorsed by



CPD

REGISTER NOW

Early bird fee register prior 7th Nov
Consultants £250 (in person) £85 (online)
Trainee £150 (in person) £75 (online)



<https://www.kcl.ac.uk/events/guys-hospital-kidney-transplantation-symposium-2023>



SAVE THE DATE

ISPD 40th Anniversary

ISPD 2024 Congress
26 - 29 September 2024
Dubai World Trade Center
Dubai, UAE



Peritoneal Dialysis - Achieving Equity through Universal Access



Αποστολή αλληλογραφίας
& αρθρογραφίας:

Μέσω email στο:
inefjournal@greeknephrologists.gr

Τις οδηγίες για τους συγγραφείς
μπορείτε να τις βρείτε online στην
ιστοσελίδα:
greeknephrologists.gr/inefj

Προκλήσεις
και
προοπτικές
στη
Νεφρολογία
Επιστημονική Διημερίδα



7-8

ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ
2023

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
ΟΝΟΜΑ
HOTEL

