

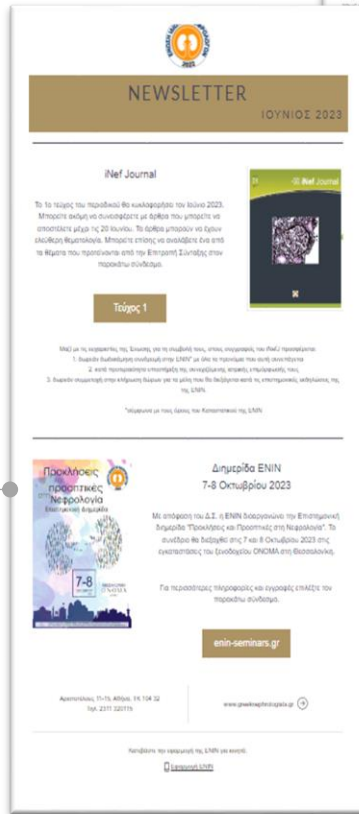




ηλεκτρονικές εκδόσεις



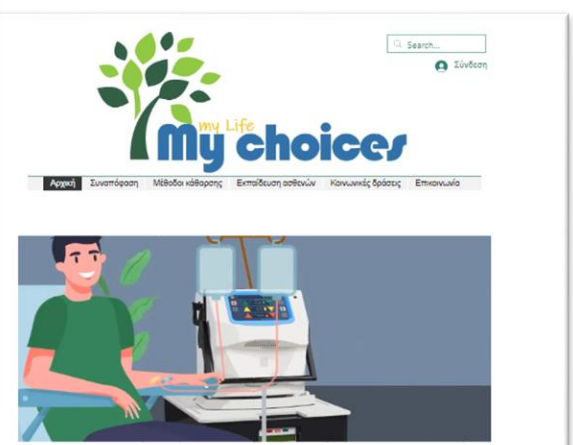
Η κεντρική ιστοσελίδα



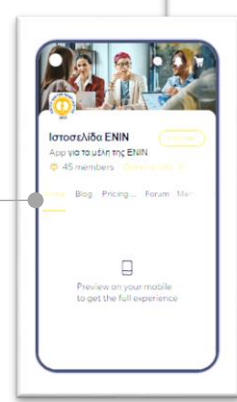
Το διμηνιαίο newsletter



Η ιστοσελίδα της εκπαίδευσης των νεφροπαθών



Η εφαρμογή της ENIN για κινητά



MY CHOICES
Ενημέρωση και εκπαίδευση νεφροπαθών

Μάθε τις επιλογές σου για τη θεραπεία της νεφρικής νόσου. Σε ένα μέρος, τώρα βρίσκεις την πιο έγκυρη πληροφόρηση για τις εναλλακτικές θεραπείες που πρέπει να γνωρίζεις πριν αποφασίσεις. Με την φροντίδα και την εγγύηση των ειδικών.

Γιατί έχεις λόγο στην επιλογή της θεραπείας σου.

Εσύ επιλέγεις για τη ζωή σου!
mychoices.gr

Περιεχόμενα

Εκ της Σύνταξης	5
Editorial	7
Οδηγίες	
Βουδεσονίδη σταδιακής αποδέσμευσης για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς IgA νεφροπάθειας	9
Αντιμετώπιση των ασθενών με ηπατίτιδα C πριν και μετά τη νεφρική μεταμόσχευση	14
Ανασκοπήσεις	
Εξελίξεις στην Καρδιονεφρολογία	21
Σακχαρώδης Διαβήτης και Νεφροπροστασία	28
Quiz	33
Περιστατικά	34
Επαγγελματικά	37
Κοινωνικά	42
Θέσεις εργασίας	44

Εικόνα εξωφύλλου:

Αναπαράσταση κατ' οίκον αιμοκάθαρσης (από το ενημερωτικό σποτ της EN.I.N. για την Παγκόσμια ημέρα Νεφρού 2024).

Συντμήσεις τεύχους:

ΑΑΔ: αντιικά άμεσης δράσης, HDF: αιμοδιαδιήθηση, ΑΚ: αιμοκάθαρση, ΚΟΚ: κατ' οίκον κάθαρση, ΠΚ: περιτοναϊκή κάθαρση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος, ΧΝΝΤΣ: Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, KDIGO: Kidney disease improving global outcomes, NICE: National Institute for Health and Care Excellence (U.K.), NHS: National Health System (Εθνικό Σύστημα Υγείας Ηνωμένου Βασιλείου)

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
- Άλλα



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

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

- δωρεάν δωδεκάμηνη συνδρομή στην ENIN* με όλα τα προνόμια που αυτή συνεπάγεται
- κατά προτεραιότητα υποστήριξη της συνεχιζόμενης ιατρικής επιμόρφωσής τους
- Honoraria στους συγγραφείς με χορηγό

*σύμφωνα με τους όρους του Καταστατικού της ENIN

iNef Journal

ISSN: 2945-2139



ΕΠΙΣΗΜΟ ΟΡΓΑΝΟ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗ
ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΙΔΙΩΤΩΝ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΩΝ

Αριστοτέλους 11-15
Αθήνα, 104 32

OFFICIAL JOURNAL
OF THE HELLENIC ASSOCIATION
OF INDEPENDENT NEPHROLOGISTS

11-15 Aristotelous street
Athens, 104 32, Greece
©2023 HASIN

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Διευθυντής: Δ. Κιρμιζής
Αναπλ. Διευθυντής: Γ. Βέργουλας
Συμβούλιο:

Ε. Ευθυμίου, Σ. Κελλίδα,
Β. Κολοβός, Γ. Μυσερλής, Β. Ράϊκου
Τόπος έκδοσης: Αθήνα

EDITORIAL BOARD:

Editor: D. Kirmizis
Deputy Editor: G. Vergoulas
Editorial Board:

E. Efthymiou, S. Kellidou,
V. Kolovos, G. Myserlis, V. Raïkou
Published in Athens, Greece

Το Δ.Σ. της ΕΝΙΝ 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.

ΕΚ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ' αυτό το τεύχος

Το 3ο τεύχος που βλέπετε στις οθόνες σας είναι γεγονός. Το Editorial αναφέρεται στις τελευταίες ανησυχητικές επαγγελματικές εξελίξεις στον τομέα της Νεφρολογίας στη χώρα μας, που καθιστούν επιτακτική τη συλλογική δράση για την προστασία του επαγγέλματός μας και της ίδιας της ειδικότητάς μας.

Στος τεύχος αυτό υπάρχουν επίσης θέματα πάνω στη νεφρική μεταμόσχευση, που αποτελεί πεδίο κεντρικού ενδιαφέροντος για όλους τους Νεφρολόγους. Και στο τεύχος αυτό δίνεται βάρος στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, αυτή τη φορά πάνω στην αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C σε ασθενείς πριν και μετά τη μεταμόσχευση, όπως και στη χρήση της Βουδεσονίδης βραδείας αποδέσμευσης στην θεραπεία της IgA νεφροπάθειας.

Ακολουθούν δύο εξαιρετικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας πάνω σε θέματα που έχουν καταστεί ιδιαίτερα επίκαιρα προσφάτως, δηλ. στην Καρδιονεφρολογία και τη νεφροπροστασία στο σακχαρώδη διαβήτη. Τέλος, στη στήλη «Επαγγελματικά», και στα πλαίσια της απόλυτης διαφάνειας που έχει καθιερώσει η ΕΝ.Ι.Ν., θα δημοσιεύονται επιστολές που αποστέλλει ή δέχεται το Δ.Σ. καθώς και άλλες επιστολές και έγγραφα σημαντικού επαγγελματικού ενδιαφέροντος, προς ενημέρωση των αναγνωστών. Τέλος, σ' αυτό το τεύχος θα βρείτε τις πρώτες ανακοινώσεις για το επόμενο ετήσιο συνέδριο της ΕΝ.Ι.Ν. «Προκλήσεις και προ-

οπτικές στη Νεφρολογία» που θα διοργανωθεί στις 14 και 15 Σεπτεμβρίου 2024 στην Αθήνα.

Η επιτροπή Σύνταξης ευχαριστεί τους συγγραφείς και τους κριτές των εργασιών που συνέβαλαν στην επιτυχία του iNef Journal κατά το πρώτο έτος της ίδρυσής του, και προσκαλεί όλους τους Νεφρολόγους και άλλους επαγγελματίες του ευρύτερου τομέα της Νεφρολογίας να συμμετάσχουν ενεργά στα επόμενα τεύχη του περιοδικού.

5

Πιστοποιητικό Επαγγελματικής Ανάπτυξης

Τι είναι;

Το ΠΕΑ είναι πρόγραμμα ετήσιας πιστοποίησης της επιστημονικής δραστηριότητας του υγειονομικού προσωπικού, κατ' αντιστοιχία με ανάλογα Προγράμματα που είναι καθιερωμένα σε υγειονομικά προηγμένες χώρες. Κύριος στόχος του είναι η παροχή κινήτρου αφενός στα μέλη της ENIN για συμμετοχή σε επιστημονικές εκδηλώσεις αναγνωρισμένου κύρους, αφετέρου στους εργοδότες για την υποστήριξη των εργαζομένων τους να συμμετέχουν στις εκδηλώσεις αυτές. Η επιτυχής συμμετοχή των εργαζομένων τους στο Πρόγραμμα ΠΕΑ θα αποτελεί κριτήριο για την αξιολόγηση των ίδιων των επιχειρήσεων που θα ξεκινήσει από το 2025.

Πώς λειτουργεί;

Η EN.I.N. καταρτίζει ενόψει κάθε νέου έτους λίστα με εγκεκριμένες επιστημονικές εκδηλώσεις που μοριοδοτεί κατά την κρίση της Επιστημονικής Επιτροπής της, καθώς και τα απαιτούμενα μόρια για την λήψη του ΠΕΑ την ερχόμενο έτος. Περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να βρείτε online στο <https://www.enin-online.gr/pea>

Τα μέλη που θα εγγραφούν στο Πρόγραμμα ΠΕΑ θα ενημερώνουν την EN.I.N. για τις επιστημονικές εκδηλώσεις στις οποίες συμμετέχουν κατά τη διάρκεια κάθε ημερολογιακού έτους ξεκινώντας από το 2024. Εφόσον με το τέλος του ημερολογιακού έτους έχουν συμπληρώσει τα απαραίτητα μόρια, αυτομάτως θα λαμβάνουν το ΠΕΑ για το έτος που προηγήθηκε. Για το ημερολογιακό έτος 2024 τα απαιτούμενα μόρια για τη λήψη ΠΕΑ είναι δέκα, και πρέπει να συμπληρωθούν μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 2024. Από το 2025 απαραίτητη προϋπόθεση για τη λήψη του ΠΕΑ θα είναι επιπλέον και η ολοκλήρωση της βασικής ηλεκτρονικής εκπαίδευσης των μελών.

Στου Κασίδη το κεφάλι

Δημήτριος Κιρμιζής

Το 2024 επιφύλαξε πολλές δυσάρεστες εκπλήξεις για τους ιδιώτες Νεφρολόγους. Μόλις 2 ημέρες πριν την πρωτοχρονιά, μεσούσης της εορταστικής περιόδου, και κατά την μεταβατική περίοδο μεταξύ του πρώην και του νυν Υπουργού Υγείας, εκδόθηκε η Υπουργική απόφαση Γ5α/Γ.Π.οικ.67509 (ΦΕΚ Β/7495/29-12-2023) που υπογράφουν η Αναπλ. Υπουργός κα Αγαπηδάκη και ο Υφυπουργός κος Θεμιστοκλέους, και η οποία με ένα κείμενο μόλις μισής σελίδας προβλέπει την πιστοποίηση Παθολόγων και Καρδιολόγων στην Αιμοκάθαρση, ουσιαστικά χωρίς καμία προϋπόθεση και χωρίς καμία προδιαγραφή που να διασφαλίζει αφενός την ασφάλεια των ασθενών και αφετέρου την διασφάλιση των επαγγελματικών συμφερόντων των Νεφρολόγων.

Ακολουθώντας, μέσα στον Απρίλιο ψηφίστηκε ο νόμος που προβλέπει τη δυνατότητα των ιατρών του Ε.Σ.Υ. να ασκούν ιδιωτικό έργο, με τα προσχηματικά επιχειρήματα της «ενίσχυσης του Ε.Σ.Υ.» καθώς και της «προσαρμογής της ελληνικής νομοθεσίας στις καλές πρακτικές των ευρωπαϊκών χωρών»! Οι υπεύθυνοι της πολιτείας ξεκινούν μάλλον αντίστροφα την παραπάνω προσπάθεια, που λογικά θα έπρεπε να ξεκινήσει από την οικονομική ενίσχυση, οργάνωση και εξυγίανση της λειτουργίας του ΕΣΥ καθώς και την ποιοτική αναβάθμισή του σύμφωνα με τις πρακτικές των ευρωπαϊκών χωρών. Δυστυχώς, όπως σε κάθε άλλο τομέα έτσι και στην Υγεία, ο μακροχρόνιος σχεδιασμός πάνω στη βάση της διεθνούς γνώσης και εμπειρίας και με συναίνεση των πολιτικών παρατάξεων και των κοινωνικών φορέων, βασικά στοιχεία της χάραξης πολιτικής στις προηγμένες υγειονομικά Δυτικές χώρες, είναι άγνωστη λέξη για τους Έλληνες πολιτικούς. Ακόμη χειρότερα, η βιασύνη της παρούσας κυβέρνησης να αλλάξει συθέμελα το υγειονομικό σύστημα, με επινοήσεις «στου Κασίδη το κεφάλι», αδιαφορώντας για τις συνέπειες που αυτές θα επιφέρουν σε μεγάλη μερίδα του πληθυσμού, εγείρει υπόνοιες εξυπηρέτησης επιχειρηματικών και άλλων συμφερόντων. Οι υπεύθυνοι του Υπουργείου Υγείας, που επιδίδονται σε αμετροεπείς διακυρήξεις περί στήριξης του ΕΣΥ και brain gain, επιδεικνύουν απίστευτη αδυναμία να κατανοήσουν ότι η αλλοπρόσβαλη πολιτική τους θα επιδεινώσει με μαθηματική ακρίβεια τα προβλήματα που καλείται να επιλύσει. Αφενός θα καταστήσει το Ε.Σ.Υ. ακόμη λιγότερο ελκυστικό στους ιατρούς, καθώς η πολιτική αυτή επιβεβαιώνει την εντύπωση ότι τίποτε δεν γίνεται

προγραμματισμένα και σοβαρά στην χώρα και θα ήταν ανοησία να επενδύσει κάποιος την καριέρα του σε ένα σύστημα Υγείας που δεν εμπνέει καμία εμπιστοσύνη. Αφετέρου τα αναπόφευκτα αντικρουόμενα συμφέροντα των ιατρών του Ε.Σ.Υ. που θα ασκούν παράλληλα ιδιωτικό επάγγελμα θα αποδυναμώσουν τις υπηρεσίες του Ε.Σ.Υ., κοστίζοντας πολύ ακριβά στην στέπη των ελλήνων ασθενών. Δυστυχώς, κάποιοι συνάδελφοι του ΕΣΥ ή Πανεπιστημιακοί, με επιρροή στον σχεδιασμό της «πολιτικής» Υγείας, όπως φαίνεται, θυσιάζουν χωρίς δισταγμό τον εθνικό στόχο της στήριξης του Ε.Σ.Υ. για δικούς τους λόγους.

Το μέλλον στον ιδιωτικό τομέα θα πρέπει να προβληματίζει όλους τους συναδέλφους που έχουν επενδύσει την καριέρα τους στον ιδιωτικό τομέα, καθώς όλο και περισσότερο η πολιτεία τους γυρνάει την πλάτη της, η οποία αντί να χαράζει εθνική πολιτική υγείας ευνοεί προκλητικά τα μεγάλα επιχειρηματικά και ιατρικά συμφέροντα.

«Αισιόδοξος είναι εκείνος που δεν έχει μάθει τα νέα»

Είναι προφανές ότι οι ιδιώτες Νεφρολόγοι βάλονται από παντού,. Ο μόνος τρόπος αντίδρασης και προάσπισης του επαγγέλματός μας είναι η συστράτευση όλων των ιδιωτών Νεφρολόγων σε κοινή δράση. Όσοι συνάδελφοι αρνούνται να δουν την πραγματικότητα σίγουρα αιφνιδιάστηκαν από τις δυσμενείς αυτές εξελίξεις όπως και από τις επόμενες εξελίξεις που έρχονται και που μόνο ευοιόνες δεν προοιωνίζονται. Η αισιοδοξία ορισμένων συναδέλφων ότι οι εξελίξεις δεν θα θίξουν τους ίδιους είναι μάλλον αφελής. Είναι πλέον οφθαλμοφανής η διάθεση της κυβέρνησης να ευνοήσει τα ολιγοπώλια, εκχωρώντας την ιδιωτική υγεία στους μεγάλους ομίλους και τους μεγαλογιατρούς του Ε.Σ.Υ., οδηγώντας σε οικονομικό μαρασμό τους ελεύθερους επαγγελματίες ιατρούς και τα μικρά ιδιωτικά εργαστήρια. Η δρομολογούμενη ανεξέλεγκτη εισαγωγή αθέμιτου ανταγωνισμού και η κατάργηση του υγειούς ανταγωνισμού στον ιδιωτικό χώρο της Υγείας θα οδηγήσει αναπόφευκτα σε επαγγελματική υποβάθμιση των ιδιωτών ιατρών αλλά και της ίδιας της ειδικότητας της Νεφρολογίας, η οποία συχνά βάλλεται εν των έσω. Ακόμη πιο ανησυχητικό είναι ότι, σε αντιδιαστολή με τις προηγμένες κοινωνίες, είναι πλέον καθεστώς στη χώρα μας η κουλτούρα του παρασκηνίου, της αδιαφάνειας, και της κατάχρησης εξουσίας όχι μόνο στους πολιτικούς κύκλους, αλλά ακόμη και σε επιστημονικούς κύκλους.

Η EN.I.N. είναι ο μόνος Νεφρολογικός φορέας που αντέδρασε επίσημα στις αλλαγές που γνωστοί κύκλοι επιχειρούν να περάσουν με τρόπο αυθαίρετο και ανεύθυνο. Ήδη, το Δ.Σ. της EN.I.N. έχει ξεκινήσει επαφές σε όλα τα επίπεδα για την τροποποίηση της Υπουργικής απόφασης κατά τρόπο που να προασπίζει τα επαγγελματικά μας δικαιώματα και συμφέροντα αλλά και την ίδια την ειδικότητάς μας. Δυστυχώς, το απερχόμενο Δ.Σ. της Ε.Ν.Ε δεν ανταποκρίθηκε στην πρόσκληση της EN.I.N για συντονισμένη δράση προς το Υπουργείο Υγείας και τους λοιπούς φορείς, για λόγους που οι ίδιοι γνωρίζουν. Ευελπιστώ ότι, πριν τη λήξη της θητείας του, το απερχόμενο Δ.Σ. θα φροντίσει να καθησυχάσει τα μέλη της Ε.Ν.Ε. ότι κανένα από τα μέλη του απερχόμενου Δ.Σ. δεν ενεπλάκη στις παραπάνω νομοθετικές ρυθμίσεις που στρέφονται ευθέως κατά του συλλογικού συμφέροντος της πλειοψηφίας των μελών της Ε.Ν.Ε.

Προκειμένου για επαγγελματικά θέματα ζωτικής σημασίας για τα μέλη μας, κανείς δεν πρέπει να παρερμηνεύει την αρχή της πολιτικής ουδετερότητας. Η EN.I.N. θα αναζητήσει υποστήριξη σε όλο το πολιτικό φάσμα, στην προσπάθειά της να αναστρέψει την καταστροφική αυτή υγειονομική πολιτική της κυβέρνησης. Πιστεύουμε ότι η στάση των πολιτικών παρατάξεων στα θέματα που έχουν ήδη τεθεί στο τραπέζι θα πρέπει να αποτελέσει βασικό κριτήριο για τους ιδιώτες Νεφρολόγους στις επικείμενες εκλογικές διαδικασίες. Πειπλέον, καλούμε τους ιδιώτες Νεφρολόγους να είναι πολύ προσεκτικοί στους υποψηφίους που θα επιλέξουν να στηρίξουν με την ψήφο στις επικείμενες εκλογές της Ε.Ν.Ε. Ελπίζουμε ότι το επόμενο Δ.Σ. της Ε.Ν.Ε. θα επιδείξει ουσιαστικό ενδιαφέρον και ευαισθησία για τα θέματα των ιδωτών Νεφρολόγων, θα αποφύγει τις μονομερείς ενέργειες και θα ανταποκριθεί στην πρόσκληση της EN.I.N για συντονισμένη δράση.

Απέναντι στην περιρρέουσα ατμόσφαιρα του παρασκηνίου, της αδιαφάνειας και της συντήρησης, η EN.I.N έχει καθιερώσει απόλυτα δημοκρατικές και διαφανείς εσωτερικές διαδικασίες διαλόγου και λήψης αποφάσεων προς όφελος του συλλογικού συμφέροντος. Παράλληλα, η EN.I.N. προτείνει συγκεκριμένες δράσεις που θα αναβαθμίσουν επαγγελματικά τους ιδιώτες Νεφρολόγους και γενικότερα το επίπεδο των νεφρολογικών υπηρεσιών. Στα πλαίσια αυτά, και στα πρότυπα των προηγμένων υγειονομικά χωρών, από φέτος καθιερώνει το Πιστοποιητικό Επαγγελματικής Ανάπτυξης (Π.Ε.Α.), λεπτομέρειες του οποίου θα βρείτε σε καταχώρηση αυτού του τεύχους και online στην ιστοσελίδα της EN.I.N. Η πρωτοβουλία αυτή αποτελεί κίνητρο και επιβράβευση στους συναδέλφους με ενεργή επιστημονική δραστηριότητα, αλλά και ευκαιρία να αναβαθμίσουν τα επαγγελματικά τους

προσόντα μέσα από έναν ετήσιο κύκλο συνεχιζόμενης εκπαίδευσης, μεταξύ άλλων σε επίκαιρα και καινοτόμα επιστημονικά και επαγγελματικά θέματα, που είναι απαραίτητα με βάση τα σημερινά διεθνή δεδομένα της ιατρικής πρακτικής. Το Π.Ε.Α. θα είναι υποχρεωτικό στους συναδέλφους που θα θελήσουν να συμμετέχουν στις κοινές επαγγελματικές δράσεις που προγραμματίζει η EN.I.N. από το 2025 και οι οποίες θα παρουσιαστούν αναλυτικά στο συνέδριο του Σεπτεμβρίου στην Αθήνα. Στα ίδια πλαίσια ποιοτικής αναβάθμισης των νεφρολογικών υπηρεσιών, από το 2025 η EN.I.N. καθιερώνει πρόγραμμα αξιολόγησης και διαπίστευσης των ιδιωτικών Μονάδων Αιμοκάθαρσης, κατά τα διεθνή πρότυπα, που επίσης αποτελεί κίνητρο και επιβράβευση για τις Μονάδες που πληρούν τις προδιαγραφές, αλλά και πιστοποίηση της ποιότητάς τους. Καλούμε όλους τους ιδιώτες Νεφρολόγους και τις ιδιωτικές Μονάδες να συμμετέχουν στα προγράμματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης και διασφάλισης της ποιότητας των νεφρολογικών υπηρεσιών με ενθουσιασμό και αίσθημα ευθύνης.

Οδηγίες

NICE Recommendations

Βουδεσονίδη σταδιακής αποδέσμευσης για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς IgA νεφροπάθειας

Μετάφραση: Ευδοκία Ευθυμίου¹, Δημήτριος Κιρμιζής²

¹M.X.A. Φροντίς Κερασινίου

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

Η IgA νεφροπάθεια (IgAN) είναι μια προοδευτική χρόνια νεφρική νόσος (XNN). Προκαλείται από τα αντισώματα IgA που συσσωρεύονται στο νεφρό προκαλώντας φλεγμονή και ουλές, που μπορεί να οδηγήσουν σε ΧΝΝΤΣ. Στην πρωτοπαθή IgAN δεν υπάρχει προφανής έναρξη ή υποκείμενη αιτία, αλλά γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έκθεση σε τοξίνες, θεωρείται ότι συμβάλλουν σε ορισμένες περιπτώσεις. Η εξέλιξη της νόσου ορίζεται από τα στάδια ΧΝΝ που βασίζονται στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR). Η εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ συνήθως συμβαίνει σε πολύ μικρότερη ηλικία στην IgAN σε σχέση με άλλους τύπους νεφροπάθειας, αν και η πρόοδος της νόσου μπορεί να ποικίλει σημαντικά. Στην πλειοψηφία των ασθενών, η IgAN εξελίσσεται σε ΧΝΝΤΣ εντός 10 έως 15 ετών από τη διάγνωση, με την υψηλότερη πρωτεϊνουρία να αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για ταχύτερη εξέλιξη. Ο βαθμός πρωτεϊνουρίας συνήθως ορίζεται από την αναλογία πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων (UPCR).

Επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής

Η IgAN μπορεί να έχει τεράστιες επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η IgAN

μπορεί να έχει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων όπως πόνος στα οστά και τις αρθρώσεις, κόπωση και μυϊκή αδυναμία. Καθώς η κατάσταση εξελίσσεται, η ΧΝΝ και οι σχετικές λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε νοσηλεία ή έκτακτες επισκέψεις στο ιατρείο. Σε άτομα με IgAN έχει επίσης αναφερθεί υψηλός κίνδυνος ορισμένων συννοσηροτήτων, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου μελλοντικής ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Η IgAN επηρεάζει επίσης την ψυχική υγεία και τη συναισθηματική ευεξία, ιδιαίτερα επειδή δεν υπάρχουν επί του παρόντος θεραπείες τροποποίησης της νόσου για να επιβραδύνουν ή να αποτρέψουν την αναπόφευκτη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα άτομα με IgAN που καταλήγουν σε ΧΝΝΤΣ και χρειάζονται θεραπεία χρόνιας αιμοκάθαρσης έχουν σημαντικά περιορισμένη δυνατότητα να παραμείνουν εργασιακά ενεργά, να διατηρήσουν τις κοινωνικές τους σχέσεις και να εκπληρώσουν τις καθημερινές τους υποχρεώσεις χωρίς υποστήριξη. Η μεταμόσχευση νεφρού είναι μια επιλογή για άτομα με IgAN, αλλά αυτή είναι μια εξαιρετικά επεμβατική διαδικασία που αφενός δεν είναι θεραπευτική, αφετέρου μπορεί να μην είναι εφικτή για όλους τους ασθενείς. Στα πλαίσια αυτά, η πρόληψη της εξέλιξης της νόσου και

η καθυστέρηση της ανάγκης για αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση νεφρού είναι ιδιαίτερα σημαντικά, και μια νέα θεραπευτική επιλογή θα ήταν ιδιαίτερα ευπρόσδεκτη. Συμπερασματικά, η IgAN προκαλεί σημαντική επιβάρυνση στους ασθενείς και μπορεί να επηρεάσει ουσιαστικά τόσο τις σωματικές όσο και τις ψυχολογικές πτυχές της ποιότητας ζωής, καθώς ακόμη και με την τρέχουσα βέλτιστη πρακτική, η νόσος μπορεί συχνά να εξελιχθεί σε ΧΝΝΤΣ.

Κλινική διαχείριση

Η τυπική φροντίδα ως θεραπεία σύγκρισης

Οι ασθενείς και οι κλινικοί ειδικοί τόνισαν ότι έως τώρα δεν υπήρχε διαθέσιμη θεραπεία για την IgAN και ότι υπάρχουν μόνο περιορισμένες φαρμακολογικές επιλογές για την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου. Οι κλινικοί ειδικοί εξήγησαν ότι οι διαθέσιμες θεραπείες στοχεύουν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και στη μείωση της πρωτεϊνουρίας για την επιβράδυνση του ρυθμού μείωσης της νεφρικής λειτουργίας σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO του 2021 για τη διαχείριση των σπειραματικών νοσημάτων και τη βελτίωση της νεφρικής νόσου. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

(AMEA) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB), που είναι και οι δύο τύποι αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RASi), αποτελούν έως σήμερα την τυπική φροντίδα της IgAN και μπορούν να επιβραδύνουν τον ρυθμό εξέλιξης της νόσου. Σύμφωνα με τις παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO, αλλαγές του τρόπου ζωής στους ενήλικες με IgAN αποτελούν επίσης μέρος της τυπικής φροντίδας, συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών παρεμβάσεων. Η επιτροπή σημείωσε ότι ενώ οι στατίνες και οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην IgAN, η χρήση τους αποσκοπεί στον έλεγχο του καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με την πάθηση. Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι η βουδεσονίδη σταδιακής αποδέσμευσης (ΒΣΑ) θα μπορούσε να χρησιμοποιείται σε συγκεκριμένους ασθενείς με IgAN επιπρόσθετα της τυπικής φροντίδας, συμπεριλαμβανομένης της βελτιστοποιημένης θεραπείας RASi και των αναστολέων SGLT2. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ήταν σκόπιμο να συγκριθεί η ΒΣΑ ως πρόσθετο στην τυπική φροντίδα της IgAN.

Κορτικοστεροειδή

Συστηματικά κορτικοστεροειδή, όπως η πρεδνιζολόνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία του IgAN, αλλά οι κλινικοί ειδικοί εξήγησαν ότι αυτά χρησιμοποιούνται σπάνια στο Ηνωμένο Βασίλειο επειδή έχουν αρνητικό προφίλ κινδύνου προς όφελος. Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή σχετίζονται με παρενέργειες που μπορεί να έχουν ουσιαστική επίδραση στην ποιότητα ζωής και ότι τα περισσότερα άτομα με IgAN είναι πολύ πρόθυμα να τα αποφύγουν. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να αποτελούν επιλογή μόνο σε άτομα με IgAN που συνεχίζουν να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου παρά τη βελτιστοποιημένη τυπική φροντίδα και δεν υπάρχει διαθέσιμη κλινική δοκιμή που θα μπορούσε να προσφέρει εναλλακτική επιλογή θεραπείας. Το προφίλ κινδύνου προς όφελος των συστηματικών κορτικοστεροειδών καταδεικνύει ότι αυτά είναι κατάλληλα μόνο για άτομα με τα πιο σοβαρά συμπτώματα, και οι περισσότεροι νεφρολόγοι στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν τα χρησιμοποιούν για τη θεραπεία της IgAN. Οι κατευ-

θυντήριες οδηγίες του KDIGO υπογραμμίζουν το σημαντικό κίνδυνο τοξικότητας από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ενώ το κλινικό όφελος των συστηματικών κορτικοστεροειδών στην IgAN δεν έχει τεκμηριωθεί. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κάποιο συστηματικό κορτικοστεροειδές, η πρεδνιζολόνη θα ήταν το προτιμώμενο.

ΒΣΑ και σχετικοί συγκριτές

Η επιτροπή γνωρίζει ότι η ΒΣΑ είναι ένας τύπος κορτικοστεροειδούς, που έχει σχεδιαστεί με την προσδοκία ότι απελευθερώνεται κυρίως στον τελικό ειλεό, μειώνει την παραγωγή IgA σε αυτό το σημείο και δεν απορροφάται συστηματικά στον ίδιο βαθμό με την πρεδνιζολόνη. Η επιτροπή σημείωσε ότι η βουδεσονίδη στοχευμένης αποδέσμευσης αναμένεται να έχει το ίδιο φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών με την πρεδνιζολόνη, αν και σε χαμηλότερη συχνότητα. Οι κλινικοί ειδικοί εξήγησαν ότι έμμεσες εκτιμήσεις υποδηλώνουν ότι η ποσότητα ΒΣΑ που απορροφάται συστηματικά ισοδυναμεί με 5 έως 7 mg πρεδνιζολόνης, ενώ η πρεδνιζολόνη συνήθως χορηγείται σε δόση 40 έως 60 mg στην IgAN. Για το λόγο αυτό, οι κλινικοί ειδικοί πρότειναν ότι οι σοβαρές παρενέργειες της πρεδνιζολόνης, όπως η απώλεια οστικής πυκνότητας, δεν αναμένονται με τη ΒΣΑ, αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η επιτροπή σημείωσε ότι υπάρχουν και άλλα σκευάσματα ΒΣΑ διαθέσιμα για διαφορετικές καταστάσεις όπως η νόσος του Crohn, τα οποία απελευθερώνονται σε διαφορετικά τμήματα του εντέρου. Οι κλινικοί ειδικοί δήλωσαν ότι αυτά τα σκευάσματα δεν χρησιμοποιούνται εκτός ετικέτας (off label) στην IgAN επειδή δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους για αυτή την πάθηση. Οι ειδικοί δήλωσαν ότι όλα τα σκευάσματα έχουν διαφορετικά μοτίβα απελευθέρωσης του φαρμάκου στον οργανισμό και ότι το πού απελευθερώνεται το φάρμακο είναι κρίσιμο για την κλινική του αποτελεσματικότητα και το προφίλ των παρενεργειών. Είναι σε γνώση της επιτροπής επίσης ότι το ανοσοκατασταλτικό mycophenolate mofetil (MMF) σπάνια χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη στο Ηνωμένο Βασίλειο λόγω έλλειψης δεδομένων για την αποτελεσματικότητά του στην IgAN. Η επιτροπή δέχεται ότι το

MMF δεν ήταν μέρος της τυπικής φροντίδας και επομένως δεν ήταν σχετικός συγκριτής, αλλά η πρεδνιζολόνη μπορούσε να θεωρηθεί ως σχετικός συγκριτικός παράγοντας επειδή χρησιμοποιείται περιστασιακά. Η επιτροπή επανέλαβε το συμπέρασμά της ότι η τυπική φροντίδα ήταν ο σχετικός συγκριτής για τη ΒΣΑ, αλλά αποδέχτηκε ότι για ορισμένα άτομα η πρεδνιζολόνη θα μπορούσε επίσης να είναι σχετικός συγκριτής. Κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι άλλα σκευάσματα ΒΣΑ δεν είναι σχετικά συγκρίσιμα. Ωστόσο, ένα μέλος της επιτροπής ανέφερε μια μικρή αναδρομική μελέτη παρατήρησης της γαστροανθεκτικής βουδεσονίδης (Budenofalk) που έγινε στη Ρουμανία, και η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτή ήταν πιο αποτελεσματική από τα συστηματικά στεροειδή σε άτομα με IgAN για 24 μήνες θεραπείας (Ismail et al. 2020). Η επιτροπή συμφώνησε ότι είναι κλινικά εύλογο ότι άλλα σκευάσματα ΒΣΑ θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά στην IgAN και ότι περαιτέρω έρευνα για αυτό θα ήταν πολύτιμη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Βασική κλινική δοκιμή

Τα κύρια κλινικά στοιχεία στην υποβολή της εταιρείας ήταν από την μελέτη NeflgArd Nef-301 (n=197). Αυτή ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή, πολυκεντρική κλινική δοκιμή που συνέκρινε το συνδυασμό ΒΣΑ και καθιερωμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της μέγιστης ανεκτής θεραπείας RASi με αναστολέα MEA ή ARB, με το συνδυασμό τυπικής φροντίδας και εικονικού φαρμάκου. Η δοκιμή σχεδιάστηκε να έχει 2 σκέλη: το Α σκέλος περιλάμβανε μια περίοδο θεραπείας 9 μηνών με παρακολούθηση 3 μηνών, ενώ το Β σκέλος περιλάμβανε μια επιπλέον περίοδο παρακολούθησης χωρίς θεραπεία 12 μηνών. Η NeflgArd Nef-301 περιλάμβανε άτομα με πρωτεϊνουρία 1 g/ημέρα ή περισσότερο ή UPCr 0,8 g/g ή περισσότερο (90 mg/mmol ή περισσότερο). Οι συμμετέχοντες είχαν eGFR μεταξύ 35 και 90 ml/min/1,73 m². Η IgAN έπρεπε να είναι σταθερή υπό θεραπεία με τη μέγιστη ανεκτή δόση ενός αναστολέα MEA ή ARB για 3 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση, εκτός εάν αντενδείκνυται ιατρικά. Ο πληθυσμός ενδιαφέροντος στην υποβολή στοιχείων της εταιρείας ήταν μια υποομάδα ατόμων με αρχική τιμή UPCr 1,5 g/g ή περισσότερο,

που αντικατοπτρίζει εκείνους που κινδυνεύουν από ταχεία εξέλιξη της νόσου. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη δοκιμή ήταν η αλλαγή στο UPCR από την αρχική τιμή στους 9 μήνες θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αλλαγή στο eGFR από την αρχική τιμή στους 9 και 12 μήνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο και χρησιμοποιήθηκε στο οικονομικό μοντέλο της εταιρείας. Η επιτροπή γνώριζε ότι η εταιρεία παρείχε δεδομένα έως και 12 μηνών από το A σκέλος της NeflgArd Nef-301 κατά την υποβολή αποδεικτικών στοιχείων. Μεγαλύτερα δεδομένα παρακολούθησης έως 24 μήνες από το B σκέλος της δοκιμής, το οποίο περιελάμβανε επίσης περισσότερα άτομα, παρασχέθηκαν κατά την τεχνική επεξεργασία της αίτησης. Τα αποτελέσματα της δοκιμής είναι εμπιστευτικά και δεν μπορούν να αναφερθούν εδώ. Συνολικά, όμως, η ΒΣΑ έδειξε όφελος στο UPCR και το eGFR στους 9 μήνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και το όφελος αυτό διατηρείται μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η επιτροπή συμφώνησε ότι η υποομάδα ατόμων με βασικό UPCR 1,5 g/g ή περισσότερο ήταν κατάλληλη για τη λήψη της απόφασής της, επειδή αντικατοπτρίζει τον αδειοδοτημένο πληθυσμό για ΒΣΑ, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ΒΣΑ έδειξε κλινικό όφελος για αυτήν την υποομάδα. Η επιτροπή σημείωσε ότι στη δοκιμή η ΒΣΑ χρησιμοποιήθηκε ως πρόσθετο στην τυπική φροντίδα και ότι η απόφασή της θα εξαρτηθεί από τη χρήση της με αυτόν τον τρόπο στην κλινική πράξη.

Γενικευσιμότητα των αποδείξεων

Η επιτροπή υπενθύμισε ότι τα άτομα στο NeflgArd Nef-301 υποβάλλονταν σε θεραπεία με τη μέγιστη ανεκτή RASi είτε με αναστολέα MEA είτε με ARB. Αναφέρθηκε ότι 6 άτομα στην υποομάδα με αρχική τιμή UPCR 1,5 g/g ή περισσότερο δεν είχαν καμία από αυτές τις θεραπείες, αυτό όμως είναι σύμφωνο με τα κριτήρια εισαγωγής στη δοκιμή εάν αυτά τα φάρμακα δεν είναι καλά ανεκτά. Σημειώθηκε εντούτοις ότι τα στοιχεία από το NeflgArd Nef-301 ενδέχεται να μην ισχύουν για τον πληθυσμό που θα εμφανιζόταν στην κλινική πρακτική του Ηνωμένου Βασιλείου που δεν υποβάλλεται σε θεραπεία με RASi. Αυτό συμβαίνει επειδή 6 άτομα είναι πολύ λίγα για να βγάλουν

βάσιμα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ΒΣΑ σε αυτόν τον πληθυσμό. Η εταιρεία και οι κλινικοί ειδικοί εξήγησαν ότι τα άτομα με IgAN που δεν μπορούν να ανεχθούν τη θεραπεία με RASi έχουν πολύ περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Οι κλινικοί ειδικοί συμφώνησαν ότι για μερικούς ανθρώπους αυτές οι θεραπείες δεν είναι καλά ανεκτές, αλλά ότι στην πράξη όλα τα άτομα με IgAN θα υποβάλλονταν σε θεραπεία με RASi εάν μπορούν να την ανεχθούν. Επίσης, ο αριθμός των ατόμων με IgAN που δεν κάνουν θεραπεία με RASi είναι πολύ χαμηλός, εκτιμάται ότι είναι της τάξης του 1%. Οι κλινικοί ειδικοί πρόσθεσαν ότι δεν υπάρχει λόγος να υποπτευόμαστε ότι η ΒΣΑ δεν θα ήταν εξίσου αποτελεσματική στον πολύ μικρό πληθυσμό που δεν κάνει θεραπεία με RASi, επειδή οι μηχανισμοί δράσης για τις 2 θεραπείες είναι πολύ διαφορετικοί. Η επιτροπή υπενθύμισε ότι η ΒΣΑ θα χρησιμοποιείται πάντα ως πρόσθετη θεραπεία με τη μέγιστη ανεκτή θεραπεία με RASi, ενώ περιστασιακά η θεραπεία με RASi μπορεί να μην είναι ανεκτή.

Γενικευσιμότητα του πληθυσμού δοκιμής

Η εταιρεία εξήγησε ότι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά ασθενειών του πληθυσμού της δοκιμής αντικατοπτρίζουν σε γενικές γραμμές τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού στόχου του Ηνωμένου Βασιλείου και αυτό επιβεβαιώθηκε από τους κλινικούς εμπειρογνώμονες του Ηνωμένου Βασιλείου. Η εταιρεία υποστήριξε περαιτέρω τον ισχυρισμό της με αναφορά σε δεδομένα δημογραφικών και χαρακτηρι-στικών ασθενειών από τη βάση δεδομένων του Εθνικού Μητρώου Σπάνιων Νεφρικών Νόσων (RaDaR) του Ηνωμένου Βασιλείου. Η επιτροπή συμφώνησε ότι ο πληθυσμός της δοκιμής ήταν ικανοποιητικά αντιπροσωπευτικός, τόνισε ωστόσο ότι υπήρχε κάποια έλλειψη λεπτομερειών σε σημαντικές μεταβλητές στη σύγκριση της εταιρείας με τα δεδομένα RaDaR και ότι μόνο ορισμένες από τις μεταβλητές συγκρίθηκαν. Ένα μέλος της επιτροπής σημείωσε ότι η αναφερόμενη αναλογία ανδρών προς γυναίκες με IgAN έδειξε γεωγραφική μεταβλητότητα. Ένας κλινικός εμπειρογνώ-μονας επιβεβαίωσε ότι στις Δυτικές χώρες η αναλογία ανδρών προς

είναι περίπου 2 προς 1, ενώ στις ανατολικές χώρες τείνει να υπάρχει ίσος αριθμός ανδρών και γυναικών με την πάθηση. Αλλά οι κλινικοί ειδικοί εξήγησαν ότι ο πληθυσμός NeflgArd Nef-301 είχε τα ίδια χαρακτηριστικά με τον πληθυσμό που παρατηρήθηκε στην κλινική πρακτική του Ηνωμένου Βασιλείου και ότι τα επίπεδα πρωτεϊνουρίας κατά την έναρξη είναι τα ίδια και στους δύο πληθυσμούς. Σχολίασαν περαιτέρω ότι το φύλο και η εθνικότητα δεν θεωρούνται παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της ΒΣΑ. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εκτιμήσεις κλινικής αποτελεσματικότητας με βάση το NeflgArd Nef-301 μπορούσαν να γενικευτούν στον γενικό πληθυσμό.

Έμμεση σύγκριση θεραπειών

Η επιτροπή υπενθύμισε την εξέταση των σχετικών συγκριτών για τη ΒΣΑ. Επειδή δεν υπήρχαν άμεσες ενδείξεις για ΒΣΑ σε σύγκριση με τα συστηματικά κορτικοστεροειδή και άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, η εταιρεία έκανε μια έμμεση σύγκριση θεραπειών (ΕΣΘ) η οποία παρασχέθηκε κατά την τεχνική εμπλοκή. Η επιτροπή θεώρησε ότι η εταιρεία δεν είχε παράσχει επαρκείς λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο αναγνώρισης των δοκιμών, επομένως ήταν δύσκολο να γνωρίζουμε εάν όλες οι σχετικές μελέτες περιλαμβάνονταν στην ΕΣΘ. Η επιτροπή υπενθύμισε ότι τα συστηματικά κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται σπάνια στην IgAN, αλλά συμφώνησε ότι θα εξετάσει τα αποτελέσματα της ΕΣΘ. Η επιτροπή γνώριζε επίσης ότι οι διάφορες παρενέργειες της ΒΣΑ και των συστηματικών κορτικοστεροειδών θα ήταν σημαντικό να ληφθούν υπόψη, αλλά ότι αυτές δεν παρουσιάστηκαν ως μέρος της ΕΣΘ της εταιρείας. Η επιτροπή συμφώνησε ότι τα αποτελέσματα της ΕΣΘ ήταν κατάλληλα για λήψη αποφάσεων και ότι τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι, τόσο για το UPCR όσο και για το eGFR, η ΒΣΑ μπορεί να είναι ανώτερη από την πρεδνιζολόνη και άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, αλλά αυτά τα αποτελέσματα ήταν αβέβαια.

Οικονομικό μοντέλο

Προσέγγιση μοντελοποίησης της εταιρείας

Η εταιρεία ανέπτυξε ένα οικονομικό μοντέλο υγείας για να αξιολογήσει τη σχέση κόστους-

αποτελεσματικότητας της ΒΣΑ επιπρόσθετα της τυπικής φροντίδας σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα μόνο στα άτομα με IgAN. Το μοντέλο βασίστηκε στα στάδια της ΧΝΝ (συμπεριλαμβανομένων των σταδίων 3α και 3β), με πρόσθετα στάδια την αιμοκάθαρση, και τη μεταμόσχευση νεφρού και πρόσθετη κατάσταση τον θάνατο. Τα στάδια της ΧΝΝ συμπληρώθηκαν χρησιμοποιώντας τη βασική κατανομή των καταστάσεων ΧΝΝ από το σκέλος A της NeflgArd Nef-301. Η επιτροπή θεώρησε ότι η συνολική δομή του μοντέλου της εταιρείας ήταν λογική, αλλά είχε ανησυχίες σχετικά με την εγκυρότητα της υπόθεσης που επέτρεπε σε άτομα με στάδιο ΧΝΝ 1 στο 4 στη μετάβαση σε βελτιωμένες γειτονικές καταστάσεις υγείας. Η εταιρεία απάντησε ότι αυτή η υπόθεση επικυρώθηκε με κλινικούς εμπειρογνώμονες και ότι η δομή του μοντέλου ήταν ευθυγραμμισμένη με αυτήν που χρησιμοποιείται στις οδηγίες της NICE για τη δαπαγλιφλοζίνη στη θεραπεία της ΧΝΝ. Η εταιρεία εξήγησε ότι τα άτομα με ΧΝΝ σταδίου 4 δεν ήταν κατάλληλα για συμμετοχή στην δοκιμή NeflgArd Nef-301, επομένως η πιθανότητα μετάβασης από το στάδιο 4 της ΧΝΝ στο στάδιο 5 της ΧΝΝ στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου και της τυπικής φροντίδας ενημερώθηκε χρησιμοποιώντας πραγματικές αποδείξεις από άτομα με IgAN και UPCR 1,5 g/g ή περισσότερο από τη βάση δεδομένων RaDaR του Ηνωμένου Βασιλείου. Η επιτροπή δέχτηκε ότι αυτή ήταν μια λογική προσέγγιση και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η δομή του μοντέλου της εταιρείας ήταν κατάλληλη.

Υποθέσεις σχετικά με την επανάληψη της θεραπείας

Η πορεία της θεραπείας με ΒΣΑ είναι 9 μήνες. Η άδεια κυκλοφορίας αναφέρει ότι η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξεταστεί κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, αλλά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επανάληψης θεραπείας με ΒΣΑ δεν έχει τεκμηριωθεί. Η εταιρεία συμβουλευτήκε 2 κλινικούς εμπειρογνώμονες σε τεχνικά καθήκοντα για να λάβει συμβουλές σχετικά με τον αριθμό και την αποτελεσματικότητα των επόμενων κύκλων θεραπείας και ποσοστό των ατόμων που αναμένεται να τα έχουν:

- Για τον αριθμό των κύκλων της θεραπείας, οι 2 κλινικοί εμπειρογνώμονες της εταιρείας συμφώνησαν ότι τα άτομα με IgAN μπορούν

να έχουν 2 κύκλους θεραπείας, υπό την προϋπόθεση ότι διατηρείται ένα αποδεκτό επίπεδο ανεκτικότητας. Οι κλινικοί εμπειρογνώμονες που ήταν παρόντες στη συνεδρίαση της επιτροπής αξιολόγησης του NICE επιβεβαίωσαν ότι πιθανότατα θα χρειαζόνταν πολλαπλοί γύροι επανάληψης θεραπείας και ότι ο πληθυσμός με IgAN τείνει να είναι αρκετά νέος σε σύγκριση με άλλους τύπους ΧΝΝ. Σημείωσαν επίσης ότι επειδή πρόκειται για έναν πολύ ετερογενή πληθυσμό, η επανάληψη της θεραπείας πιθανότατα θα εξεταζόταν κατά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη το προφίλ κινδύνου οφέλους για το άτομο, όπως γίνεται με άλλα κορτικοστεροειδή.

- Για το ποσοστό των ατόμων που θα έκαναν επανάληψη θεραπείας, οι κλινικοί εμπειρογνώμονες υπολόγισαν ότι είτε το 50% είτε το 100% των ατόμων που ολοκλήρωσαν την αρχική τους θεραπεία με ΒΣΑ και εξακολουθούσαν να ταξινομούνται ως με ΧΝΝ σταδίων 1 έως 3β αναμένεται να έχουν επανάληψη θεραπείας κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η εταιρεία σημείωσε περαιτέρω ότι το μοντέλο υπέθεσε ότι τα άτομα των οποίων το IgAN δεν είχε ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία δεν θα λάμβαναν εκ νέου θεραπεία με ΒΣΑ.

- Για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η εταιρεία εφάρμοσε το 90% του θεραπευτικού αποτελέσματος από τον πρώτο κύκλο βουδεσονίδης στοχευμένης αποδέσμευσης. Η εταιρεία εξήγησε ότι αυτό δεν βασίστηκε σε συμβουλές κλινικών ειδικών, αλλά επιλέχθηκε ως συντηρητική τιμή, λαμβάνοντας υπόψη ότι υπάρχει κάποια κλινική αβεβαιότητα. Οι κλινικοί εμπειρογνώμονες εξήγησαν ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η ΒΣΑ θα ήταν λιγότερο αποτελεσματική στους επόμενους γύρους θεραπείας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι άλλα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται επανειλημμένα για πολλά χρόνια για μια ποικιλία διαφορετικών καταστάσεων (για παράδειγμα, άσθμα) και δεν θεωρείται ότι τέτοιες θεραπείες γίνονται λιγότερο αποτελεσματικές μέσω επαναλαμβανόμενης χρήσης. Η επιτροπή εξέφρασε ανησυχίες για την πιθανότητα αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών με περισσότερους κύκλους θεραπείας. Σημείωσε ότι δεν είχε παρουσιαστεί κανένα στοιχείο σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα της επανάληψης της θεραπείας ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες

που σχετίζονται με την επαναλαμβανόμενη δόση, επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, αν και σημείωσε ότι μια δοκιμή αξιολόγησης της επαναλαμβανόμενης θεραπείας βρισκόταν σε εξέλιξη. Όσον αφορά το ζήτημα του αντίκτυπου στο κόστος από την επανάληψη της θεραπείας, η επιτροπή δήλωσε ότι στο μοντέλο οι πρόσθετοι κύκλοι θεραπείας σήμαιναν ότι η ΒΣΑ εξοικονομεί περισσότερο κόστος. Αυτό συνέβη επειδή οι άνθρωποι παρέμειναν σε πρωιμότερα στάδια ΧΝΝ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και αποφεύχθηκε η εξέλιξη της ΧΝΝ σε προχωρημένα στάδια και της ανάγκης για αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση που σχετίζονται με πολύ υψηλότερο κόστος θεραπείας. Η επιτροπή σημείωσε ότι υπήρχαν μόνο στοιχεία από την κλινική δοκιμή για έναν κύκλο θεραπείας με ΒΣΑ, ενώ υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τα οφέλη για την υγεία και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των επαναλαμβανόμενων κύκλων επαναθεραπείας, σημείωσε δε τις ανησυχίες της σχετικά με τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι πρόσθετοι κύκλοι θεραπείας φαίνεται να βελτιώνουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της ΒΣΑ.

Εκτιμήσεις κόστους-αποτελεσματικότητας

Η επιτροπή εξέτασε τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της ΒΣΑ επιπρόσθετα της τυπικής φροντίδας σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα μόνο σε άτομα με αρχική τιμή UPCR 1,5 g/g ή περισσότερο. Στο ενημερωμένο μοντέλο της εταιρείας, ο αυξητικός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας για τη ΒΣΑ συν την τυπική φροντίδα σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα ήταν £4.672 ανά έτος ζωής προσαρμοσμένης ποιότητας (QALY). Η επιτροπή συμφώνησε με τις αναθεωρημένες παραδοχές της εταιρείας μετά από τεχνική δέσμευση. Η επιτροπή σημείωσε ότι η χρήση δεδομένων στο Β σκέλος της NeflgArd Nef-301 έδειξε ότι η χρήση ΒΣΑ επιπρόσθετα της τυπικής φροντίδας είναι λιγότερο δαπανηρή και πιο αποτελεσματική από την τυπική φροντίδα μόνο. Αναγνώρισε ότι η τυπική φροντίδα στο μοντέλο της εταιρείας δεν περιελάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή. Συνολικά, για το μικρό ποσοστό των ατόμων που θα έπαιρναν συστηματικά κορτικοστεροειδή, η επιτροπή θεώρησε ότι η ΒΣΑ αναμένεται να

είναι εξίσου κλινικά αποτελεσματική αλλά πιθανώς με λιγότερες παρενέργειες.

Συμπέρασμα

Η επιτροπή δέχθηκε ότι η ΒΣΑ που λαμβάνεται ως πρόσθετο στη βελτιστοποιημένη τυπική φροντίδα ήταν πιθανό να είναι μια οικονομικά αποδοτική χρήση των πόρων του NHS σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα μόνο. Θεώρησε ότι υπάρχουν επί του παρόντος περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επαναλαμβανόμενη χρήση ΒΣΑ, αλλά η επαναλαμβανόμενη θεραπεία ήταν απίθανο να την καταστήσει οικονομικά αναποτελεσματική στην κλινική πράξη. Η επιτροπή σημείωσε επίσης την αβεβαιότητα της μη συμπερίληψης της πρεδνιζολόνης στο μοντελοποιημένο σκέλος τυπικής φροντίδας για ένα μικρό ποσοστό ατόμων. Επομένως, η ΒΣΑ συνιστάται ως πρόσθετη στην τυπική φροντίδα με τη μέγιστη ανεκτή θεραπεία RASi για τη θεραπεία του πρωτογενούς IgAN όταν υπάρχει κίνδυνος ταχείας εξέλιξης της νόσου σε ενήλικες με UPCR 1,5 g/g ή περισσότερο.

Σύσταση

Η ΒΣΑ συνιστάται ως επιλογή για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς IgAN όταν υπάρχει κίνδυνος ταχείας εξέλιξης της νόσου σε ενήλικες με αναλογία πρωτεΐνης ούρων προς κρεατινίνη (PCR) 1,5 g/g ή περισσότερο. Η ΒΣΑ συνιστάται μόνο εάν αυτή είναι ένα πρόσθετο στη βελτιστοποιημένη τυπική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της υψηλότερης ανεκτής εγκεκριμένης δόσης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτεν-σίνης (MEA) ή αναστολέων των υποδο-χέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), εκτός εάν αυτά αντενδείκνυνται.

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 υπόψη 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>)

Προτότυπο: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta937>

Αντιμετώπιση των ασθενών με ηπατίτιδα C πριν και μετά τη νεφρική μεταμόσχευση

Μετάφραση: Γρηγόριος Μυσερλής¹, Δημήτριος Κιρμιζής²

¹Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ.Ν., Θεσσαλονίκη

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

Η λοίμωξη από HCV παραμένει πιο διαδεδομένη σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Αν και η ίδια η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται σε σπειραματική νόσο που σχετίζεται με λοίμωξη από HCV, οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού μπορεί επίσης να έχουν αποκτήσει λοίμωξη από HCV μέσα στη Μονάδα αιμοκάθαρσης ή μπορεί να έχουν μολυνθεί μετά από μια προηγούμενη μεταμόσχευση ή μετά από μετάγγιση αίματος κατά την περίοδο πριν από την καθιέρωση του συστηματικού ελέγχου για HCV. Λόγω των επιβλαβών επιπλοκών της λοίμωξης από HCV στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, είναι ζωτικής σημασίας η αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και της ανάγκης για αντιική θεραπεία.

4.1.1: Συνιστούμε τη μεταμόσχευση νεφρού ως την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, ανεξαρτήτως της παρουσίας λοίμωξης από HCV (1A).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεταμό-

σχευση νεφρού είναι η καλύτερη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η επιβίωση είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού σε σύγκριση με εκείνους που παρέμειναν στη λίστα αναμονής, ανεξάρτητα από την ηλικία και/ή τις συννοσηρότητες του λήπτη. Όπως και στον μη μολυσμένο πληθυσμό, στους ασθενείς με τον HCV, έχει επίσης αποδειχθεί ξεκάθαρα ότι η επιβίωση είναι σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση από ό,τι σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Επιπλέον η έγκριση των αντιικών άμεσης δράσης (ΑΑΔ) για τη θεραπεία της λοίμωξης HCV σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση νεφρού επιτρέπει την επιτυχή κάθαρση του HCV σχεδόν σε όλους ασθενείς πριν ή μετά τη μεταμόσχευση. Σε ασθενείς που επιτυγχάνουν εμμένουσα ιολογική απόκριση πριν από τη μεταμόσχευση, η λοίμωξη δεν υποτροπιάζει μετά τη μεταμόσχευση, παρά τη χρήση ισχυρών ανοσοκατασταλτικών φάρμακα. Επομένως, οι επιλέξιμοι ασθενείς θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για μεταμόσχευση νεφρού ανεξάρτητα από την κατάστασή τους HCV.

Πριν από την εποχή της θεραπείας με ΑΑΔ, η επιβίωση των ασθενών με επίμονη ιαιμία HCV μετά από μεταμόσχευση νεφρού ήταν κατώτερη σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς χωρίς HCV, αλλά ακόμα υψηλότερη από ό,τι αν είχαν παραμείνει αιμοκάθαρση. Η επιβίωση του μοσχεύματος είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία για HCV σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν μολυνθεί με HCV. Αν και η εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού θετικούς για HCV RNA ποικίλλει, έχει αναφερθεί η ανάπτυξη τόσο κίρρωσης όσο και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Καθώς ο ΗΚΚ αναπτύσσεται τυπικά μόνο σε ασθενείς με λοίμωξη HCV με ίνωση σταδίου 3 ή 4, στους ασθενείς με εκτεταμένη ίνωση θα πρέπει να γίνεται τακτική επιτήρηση για ΗΚΚ. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι παραπάνω συσχετίσεις μεταξύ της λοίμωξης HCV και της μειωμένης επιβίωσης του νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών παρατηρήθηκαν την εποχή πριν από την εμφάνιση των ΑΑΔ για τη θεραπεία της λοίμωξης από HCV.

4.1.2: Προτείνουμε όλοι οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού με HCV να αξιολογούνται για τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου και παρουσία πυλαίας υπέρτασης πριν από την αποδοχή για μεταμόσχευση νεφρού (2D).

- **4.1.2.1: Συνιστούμε στους ασθενείς με HCV, αντιρροπούμενη κίρρωση και χωρίς πυλαία υπέρταση όπως υποβάλλονται σε μεμονωμένη μεταμόσχευση νεφρού και ότι οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση (δηλ. διαβάθμιση ηπατικής φλεβικής πίεσης $\geq 10\text{mmHg}$ ή ένδειξη πυλαίας υπέρτασης στην απεικόνιση ή εξέταση) υποβάλλονται σε ταυτόχρονη ήπαρ-νεφρό μεταμόσχευση (1B). Θεραπεία όσων έχουν ήπια έως μέτρια πυλαία υπέρταση θα πρέπει να είναι καθορίζεται κατά περίπτωση.**
- **4.1.2.2: Συνιστούμε την παραπομπή ασθενών με HCV και μη αντιρροπούμενη κίρρωση για συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού (1B).**

Ασθενείς θετικοί για HCV RNA που είναι υποψήφιοι για νεφρό η μεταμόσχευση θα πρέπει να αξιολογηθεί για την παρουσία κίρρωση χρησιμοποιώντας είτε μη επεμβατική μέθοδο σταδιοποίησης ίνωσης ή, κατά περίπτωση, βιοψία ήπατος. Απουσία κισρών στην ενδοσκόπηση και πυλαία κλίση πίεσης $<10\text{ mmHg}$ υποδηλώνει ότι η κίρρωση είναι αντιρροπούμενη. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση (δηλαδή, ασθενείς με κλίση ηπατικής φλεβικής πίεσης $\geq 10\text{ mmHg}$ ή ένδειξη πυλαίας υπέρτασης σε απεικονιστική εξέταση, π.χ. ύπαρξη ασκίτη, κισρών οισοφάγου, παράπλευρων αγγείων στην απεικόνιση), συνιστάται μεμονωμένη μεταμόσχευση νεφρού. Η κάθαρση του ιού HCV μετά από θεραπεία σταματά την εξέλιξη της ηπατικής νόσου και μπορεί ακόμη και να προκαλέσει αναστροφή της ηπατικής ίνωσης. Η Επιτροπή των Ειδικών για την Ταυτόχρονη Μεταμόσχευση Ηπατος-Νεφρού πρότεινε ότι η συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού θα πρέπει να γίνεται εάν οι ασθενείς έχουν μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης HCV σε ασθενείς

με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σχετίζεται με αυξημένους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών, κατά τρόπο που οι κίνδυνοι από την ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού αντισταθμίζουν τυχόν οφέλη από αυτήν. Η Ομάδα συνεργασίας για την πυλαία υπέρταση δήλωσε ότι η κλίση της ηπατικής φλεβικής πίεσης μπορεί να προδικάσει την επερχόμενη απώλεια της κλινικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση. Ασθενείς με κίρρωση που, παρότι έχουν επιτύχει EIA, έχουν σοβαρές ηπατικές επιπλοκές όπως ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή επιδείνωση της ηπατοκυτταρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται για συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού. Δεδομένου ότι οι πρακτικές κατανομής των οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης οργάνων από δότες που έχουν μολυνθεί με HCV, ποικίλλουν ανά χώρα, ο προτιμότερος χρόνος για την χορήγηση της αντιικής θεραπείας σε υποψήφιους για συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού θα πρέπει να καθορίζεται από την μεταμοσχευτική ομάδα.

- **4.1.3: Ο χρόνος χορήγησης της θεραπείας έναντι της λοίμωξης HCV σε σχέση με τη μεταμόσχευση νεφρού (δηλ. πριν ή μετά τη μεταμόσχευση) θα πρέπει να βασίζεται στον τύπο του δότη (δηλ. ζων ή πτωματικός δότης), στο χρόνο αναμονής στη λίστα, στην πολιτική του κέντρου που διέπει την αξιοποίηση νεφρών από πτωματικούς δότες με λοίμωξη HCV, και στη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης (Μη βαθμολογημένη).**
- **4.1.3.1: Συνιστούμε σε όλους τους υποψήφιους για μεταμόσχευση νεφρού με λοίμωξη HCV να αξιολογούνται για θεραπεία με AAD, είτε πριν είτε μετά τη μεταμόσχευση (1A).**
- **4.1.3.2: Προτείνουμε υποψήφιοι για νεφρική μεταμόσχευση από ζώντα δότη οι οποίοι πάσχουν από λοίμωξη HCV να αξιολογούνται για χορήγηση αντιικής θεραπείας πριν ή λίγο μετά τη μεταμόσχευση, ανάλογα με τον αναμενόμενο χρόνο της μεταμόσχευσης (2B).**

Η χρήση των AAD έχει αλλάξει ριζικά τη θεραπεία της λοίμωξης HCV πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Τα AAD μπορούν

με ασφάλεια να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση καθώς και μετά τη μεταμόσχευση, με ποσοστά ίασης ($>95\%$) παρόμοια με αυτά στον ευρύτερο πληθυσμό με λοίμωξη HCV. Το κύριο ζήτημα, επί του παρόντος, είναι ο χρόνος της θεραπείας του HCV σε σχέση με τη μεταμόσχευση. Άλλοι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για τον προγραμματισμό της θεραπείας περιλαμβάνουν τον τύπο του δότη (δηλ. ζων ή πτωματικός δότης), τον χρόνο αναμονής στη λίστα για μεταμόσχευση, την πολιτική για την αποδοχή οργάνων από πτωματικούς δότες με λοίμωξη HCV και τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης. Άλλοι παράγοντες όπως η ευαισθητοποίηση των υποψηφίων και οι προτιμήσεις του ασθενούς μπορούν επίσης να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή του χρόνου της θεραπείας. Σε ασθενείς με λοίμωξη HCV που επιλέγουν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση πριν από τη θεραπεία με AAD, η θεραπεία με AAD κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, προτείνεται προκειμένου να εξαλειφθεί γρήγορα ο HCV και να αποφευχθούν οι επιβλαβείς επιπλοκές της επίμονης ιαιμίας από HCV.

Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση, εάν η μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη αναμένεται χωρίς μεγάλη καθυστέρηση, η θεραπεία έναντι της λοίμωξης HCV μπορεί να αναβληθεί μέχρι μετά τη μεταμόσχευση λόγω ανησυχιών για πιθανές φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις περιμεταμοσχευτικά. Αν η μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη είναι πιθανό να καθυστερήσει περισσότερο από 24 εβδομάδες, τότε η θεραπεία με HCV μπορεί να προσφερθεί πριν ή μετά τη μεταμόσχευση, καθώς αυτό θα επιτρέψει 12 εβδομάδες θεραπείας και 12 εβδομάδες παρακολούθησης για επιβεβαίωση της EIA. Υποψήφιοι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με λοίμωξη HCV και αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση, οι οποίοι εντάσσονται σε λίστα πτωματικού νεφρικού μοσχεύματος σε κέντρο που μπορεί να διαθέσει χωρίς μεγάλη αναμονή νεφρικά μοσχεύματα από δότες που έχουν μολυνθεί με HCV, μπορούν να αναβάλουν την αντιική θεραπεία για να μπορέσουν να λάβουν

μόσχευμα από δότη μολυσμένο με HCV. Αυτή η απόφαση πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με ηπατολόγο για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής δεν διατρέχει αυξημένο κίνδυνο προοδευτικής ηπατικής νόσου εξαιτίας της αναβολής της θεραπείας. Ο υποψήφιος λήπτης, παρότι είναι ήδη μολυσμένος με HCV, χρειάζεται να παρέχει γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση για τη λήψη νεφρού από δότη με λοίμωξη HCV. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε περιοχές όπου νεφροί από μολυσμένους με HCV δότες μεταμοσχεύονται σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες, η αυξημένη χρήση νεφρών από μολυσμένους με HCV δότες έχει μειώσει το πλεονέκτημα του χρόνου αναμονής το οποίο μπορεί να είχαν οι θετικοί για HCV λήπτες που έλαβαν μόσχευμα από δότες μολυσμένους με HCV. Αντίθετα, όταν ο αναμενόμενος χρόνος αναμονής για νεφρικό μόσχευμα νεφρού από έναν δότη που έχει μολυνθεί με HCV είναι μακρύς, ο ασθενής πρέπει να λάβει θεραπεία έναντι της λοίμωξης HCV πριν από τη μεταμόσχευση. Η παρακολούθηση για ΗΚΚ ενδείκνυται δύο φορές το χρόνο σε κάθε ασθενή με κίρρωση ανεξάρτητα από την αιτία. Αξιολόγηση για επιπλοκές της κίρρωσης ενδείκνυται ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής λαμβάνει αντιική θεραπεία ή όχι.

4.2. Αξιοποίηση νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV

4.2.1: Συνιστούμε να ελέγχονται όλοι οι δότες νεφρών για μόλυνση από HCV τόσο με ανοσοδοκιμασία όσο και με μοριακή δοκιμασία για HCV RNA εάν αυτή είναι διαθέσιμη (1A).

Το 1991, οι Pereira et al. έδειξαν ότι ο ιός HCV μεταδίδεται με τη μεταμόσχευση οργάνων. Ακολούθησαν αρκετές δημοσιεύσεις που επιβεβαίωσαν χωρίς αμφιβολία την μετάδοση της λοίμωξης HCV από το νεφρικό μόσχευμα. Για το λόγο αυτό οι οργανισμοί μεταμοσχεύσεων και οι κατευθυντήριες οδηγίες διεθνώς συστήνουν ανεπιφύλακτα ότι όλοι οι δότες οργάνων πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη HCV. Η υποψία λοίμωξης από HCV σε δότες οργάνων τεκμηριώνεται με την ανίχνευση αντισωμάτων αντι-HCV με ενζυμική ανοσοπροσοφνητική δοκιμασία (ELISA). Εάν η δοκιμασία για HCV RNA είναι διαθέσιμη,

όλοι οι υποψήφιοι πτωματικοί δότες θα πρέπει να ελέγχονται για HCV RNA πριν από την λήψη του μοσχεύματος. Μοσχεύματα από αντι-HCV θετικούς δότες με αρνητικό HCV RNA μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης HCV, αν και είναι συνετό μετά τη μεταμόσχευση να ελέγχονται οι λήπτες για HCV RNA για να επιβεβαιώνεται η απουσία μετάδοσης του HCV.

4.2.2: Μετά από την αξιολόγηση για ηπατική ίνωση, οι υποψήφιοι ζώντες δότες νεφρικού μοσχεύματος που έχουν λοίμωξη HCV αλλά όχι κίρρωση θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία έναντι της λοίμωξης HCV πριν από τη δωρεά εάν η ο λήπτης είναι μη μολυσμένος με HCV. Οι δότες αυτοί μπορούν να γίνουν δεκτοί για δωρεά εάν επιτύχουν EIA και παραμένουν κατά τα άλλα επιλέξιμοι ως δότες (Μη βαθμολογημένη).

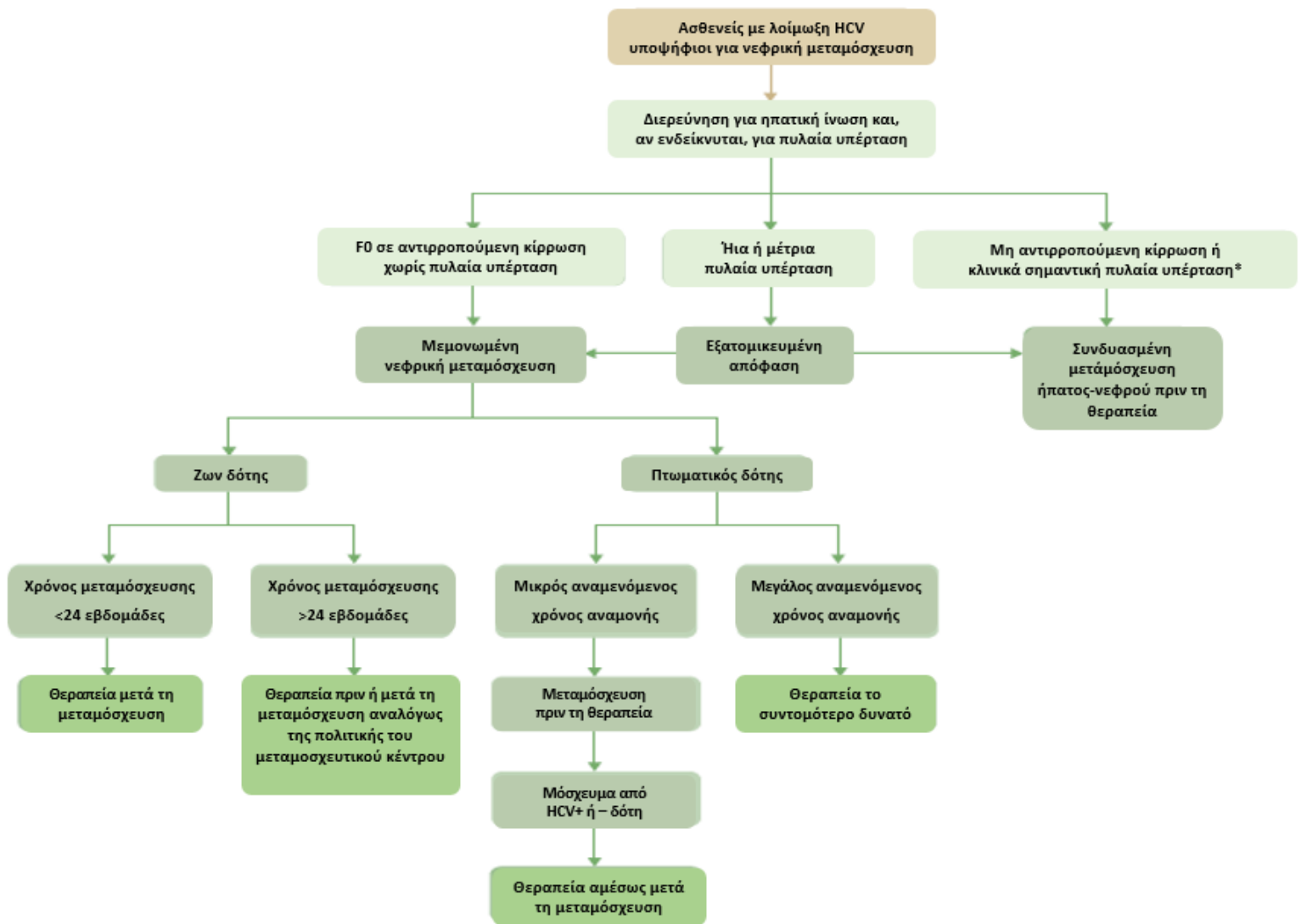
Οι υποψήφιοι ζώντες δότες με λοίμωξη από HCV θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για τη λοίμωξη HCV και να αξιολογούνται για ηπατική ίνωση, όπως ο γενικός πληθυσμός. Η νεφρική λειτουργία τους και τυχόν πρωτεϊνουρία θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με AAD. Σε απουσία σοβαρής ηπατικής ίνωσης ή νεφρικής νόσου, η δωρεά κρίνεται εφικτή. Εάν τόσο ο δότης όσο και λήπτης έχουν μολυνθεί με HCV, η θεραπεία του δότη μπορεί να καθυστερήσει εάν η έγκαιρη μεταμόσχευση έχει οφέλη για τον λήπτη (π.χ. αποφυγή αιμοκάθαρσης σε λήπτη με περιορισμένη αγγειακή πρόσβαση), με ελάχιστες αναμενόμενες επιδράσεις για τον δότη. Εάν ο λήπτης είναι μη μολυσμένος με HCV, η θεραπεία του δότη θα πρέπει να λάβει χώρα πριν από μεταμόσχευση προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι για τον λήπτη, και το πρόσθετο κόστος της θεραπείας αμφοτέρων.

4.2.3: Συνιστούμε τα νεφρικά μοσχεύματα από δότες που έχουν μολυνθεί με HCV να λαμβάνονται υπόψη και να αξιολογούνται ανεξάρτητα από τυχόν λοίμωξη με HCV του υποψήφιου λήπτη (1C).

4.2.4: Κατά τη μεταμόσχευση νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες, το μεταμοσχευτικό κέντρο πρέπει να διασφαλίζει ότι οι ασθενείς εκπαιδεύονται και συμμετέχουν σε συζήτηση με επαρκείς πληροφορίες για την παροχή ενημερωμένης συγκατάθεσης. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για τους κινδύνους και τα οφέλη της μεταμόσχευσης με νεφρό μολυσμένο με HCV, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για θεραπεία AAD (Μη βαθμολογημένη).

4.2.5: Κατά τη μεταμόσχευση νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες, το μεταμοσχευτικό κέντρο θα πρέπει να επιβεβαιώσει τη διαθεσιμότητα θεραπείας με AAD κατά την πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο (Μη βαθμολογημένη).

Πριν από το 2014, οι νεφροί από δότες που είχαν μολυνθεί με HCV μεταμοσχεύονταν σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV. Αυτό οφειλόταν στις περιορισμένες επιλογές θεραπείας του HCV, παρά τον αυξημένο κίνδυνο θανάτου και απώλειας του μοσχεύματος σε σύγκριση με HCV+ λήπτες που λάμβαναν νεφρικό μόσχευμα από μη μολυσμένους με HCV δότες. Ωστόσο, με την εμφάνιση της θεραπείας με AAD και την ταχεία αύξηση του αριθμού των μολυσμένων από HCV πτωματικών δοτών σε ορισμένα μέρη του κόσμου λόγω της επιδημίας των οπιοειδών, τα νεφρικά μοσχεύματα από ασθενείς με HCV λοίμωξη ολοένα και περισσότερο μεταμοσχεύονται σε μη μολυσμένους με HCV ασθενείς. Οι πρώτες 2 προοπτικές μελέτες μεταμόσχευσης νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες δημοσιεύτηκαν το 2017 και το 2018, η καθεμία με 10 συμμετέχοντες. Στη μελέτη THINKER, χρησιμοποιήθηκαν νεφρικά μοσχεύματα από δότες με γονότυπο 1 ή 4 του ιού HCV, και χορηγήθηκε AAD την τρίτη ημέρα μετά τη μεταμόσχευση, ενώ στη μελέτη EXPANDER, από δότες με οποιονδήποτε γονότυπο, οι λήπτες ξεκίνησαν AAD μόλις πριν από τη χειρουργική επέμβαση της μεταμόσχευσης. Και στις δύο μελέτες, επιτεύχθηκε ίση από τον HCV σε όλους τους ασθενείς. Έκτοτε έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV σε λήπτες μη μολυσμένους με HCV. Οι δημο-



Σχήμα 1. Προτεινόμενη στρατηγική διαχείρισης σε υποψήφιο μόσχευμα νεφρού με μολυσμένο ιό της ηπατίτιδας C (HCV). *Η κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση ορίζεται ως η διαβάθμιση της ηπατικής φλεβικής πίεσης ≥ 10 mm Hg ή ένδειξη πυλαίας υπέρτασης κατά την απεικόνιση ή την εξέταση, π.χ. ασκίτης, κίρσοι οισοφάγου, παράπλευρα στοιχεία στην απεικόνιση. F0, χωρίς ουλές ή ίνωση. SKLT, ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού-ήπατος.

σιευμένες μελέτες ποικίλλουν στο χρησιμοποιούμενο σχήμα AAD, τον χρόνο έναρξης της θεραπείας με AAD (που κυμαίνεται από πριν από τη μεταμόσχευση έως >90 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση) και τη διάρκεια της θεραπείας (που κυμαίνεται από εξαιρετικά σύντομη διάρκεια, π.χ. 4 ημέρες, έως θεραπεία 12 εβδομάδων). Έχουν δημοσιευθεί 16 μελέτες με τουλάχιστον 10 συμμετέχοντες στις οποίες νεφροί από δότες μολυσμένους με HCV μεταμοσχεύθηκαν σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες. Μεταξύ των 525 μη μολυσμένων με HCV ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν με νεφρικό μόσχευμα από δότη μολυσμένο με HCV, ακολουθού-μενο από AAD θεραπεία, η συνολική ίαση του HCV (EIA 12 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση ή EIA12) το ποσοστό ήταν 97,7% (95% CI:

96,3%– 98,8%). Τα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση ήταν εξαιρετικά με 98% μονοετή επιβίωση ασθενούς και μοσχεύματος. Ωστόσο, οι μελέτες ήταν ως επί το πλείστον μη συγκριτικές και μελέτες έκβασης. Οι ηπατικές επιπλοκές που ανα-φέρθηκαν ήταν σπάνιες, αν και οι αναδρομικές μελέτες δεν περιλάμβαναν επίσημη διαπίστωση ανεπιθύμητων ενεργειών ή/και προκαθορισμένους ορισμούς της ηπατικής βλάβης. Σε 12 μελέτες με αναφερόμενη ηπατική βλάβη, αναφέρθηκαν 3 περιπτώσεις ινωτικής χολοστατικής ηπατίτιδας. Όλα αυτά συνέβησαν σε ασθενείς με έναρξη AAD περισσότερο από 30 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Οι άλλες επιπλοκές είναι σύμφωνες με ό,τι αναμένεται στους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Τα δημοσιευμένα δεδομένα για τη

μεταμόσχευση νεφρών από μολυσμένους με HCV δότες σε λήπτες μη μολυσμένους με HCV δείχνουν ότι η πρακτική μπορεί να συσχετιστεί με τα ποσοστά ίασης του HCV που ισοδυναμούν με αυτά ασθενών με χρόνια λοίμωξη HCV, με άριστα αποτελέσματα τον 1ο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Αυτά τα δεδομένα επομένως αποδεικνύουν ότι οι νεφροί από δότες μολυσμένους με HCV μπορούν να προσφέρονται σε δυνητικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ανεξάρτητα από τυχόν λοίμωξη τους με HCV εφόσον οι εθνικοί και περιφερειακοί νόμοι και κανονισμοί επιτρέπουν αυτή την πρακτική.

Ωστόσο, αυτή η σύσταση συνδέεται με αρκετές επιφυλάξεις. Πρώτον, τα δημοσι-

ευμένα στοιχεία επικεντρώθηκαν σε βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα με τα δεδομένα πέραν του 1ου έτους να είναι περιορισμένα. Μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε μετά από συστηματική ανασκόπηση των κατευθυντήριων οδηγιών ανέφερε ότι η μέση 5ετής επιβίωση νεφρικού μοσχεύματος δεν ήταν στατιστικά διαφορετική μεταξύ μοσχευμάτων από δότες που ήταν θετικοί στο HCV-RNA έναντι αυτών που δεν ήταν. Δεύτερον, υπήρξαν αναφορές μεγαλύτερης του αναμενόμενου αιμιάς από κυτταρομεγα-λοϊό και BK virus σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες νεφρού από HCV μολυσμένους δότες, εύρημα που χρήζει περαιτέρω μελέτης. Τρίτον, όλοι οι ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί με HCV έλαβαν επίσημη εκπαίδευση σχετικά με τους γνωστούς κινδύνους από τη μεταμόσχευση νεφρού από έναν δότη που έχει μολυνθεί με HCV, και αυτή η πρακτική, μαζί με μια επίσημη διαδικασία ενημέρωσης και συναίνεσης, πρέπει να αποτελεί μέρος οποιουδήποτε πρωτοκόλλου που περιλαμβάνει μεταμόσχευση νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV σε μη μολυσμένους με HCV ασθενείς. Καθώς οι μόνες περιπτώσεις ινωτικής χολοστατικής ηπατίτιδας που αναφέρθηκαν στο πλαίσιο μεταμόσχευσης νεφρών από μολυσμένους με HCV δότες σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες συνδυάστηκαν με καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας (σε δύο από τις περιπτώσεις >80 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση), η θεραπεία με AAD θα πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν νωρίτερα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να προσδιοριστεί ο ακριβής χρόνος στο οποίο θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία με AAD (π.χ. λίγο πριν στη μεταμόσχευση, 3 ή 7 ή 28 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση). Αλλά λόγω των πιθανών καθυστερήσεων ή και απόρριψης της έγκρισης της θεραπείας με AAD από τους ασφαλιστικούς φορείς, καθώς η χρήση τους στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης νεφρών από μολυσμένους με HCV δότες σε λήπτες που δεν έχουν μολυνθεί με HCV συχνά είναι εκτός των επίσημων ενδείξεων (off label), είναι κρίσιμο οποιοδήποτε κέντρο πραγματοποιεί τέτοιες μεταμοσχεύσεις να έχει ένα σχέδιο που να διασφαλίζει την έγκαιρη χορήγηση της θεραπείας με AAD ώστε να αποφευχθούν τυχόν νεφρικές ή ηπατικές επιπλοκές. Τέλος,

αν και υπήρξαν έρευνες για θεραπεία εξαιρετικά σύντομης διάρκειας (δηλαδή, 1 εβδομάδα ή λιγότερο), περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για να καθοριστεί εάν αυτές οι σύντομες θεραπείες πετυχαίνουν παρόμοια ποσοστά ίασης του HCV, και αυτή τη στιγμή συνιστάται στους ασθενείς να υποβάλλονται σε πλήρη θεραπεία με AAD, όπως προτείνεται από τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικάνικης Ένωσης για τη Μελέτη των Ηπατικών Παθήσεων (AASLD) και της Εταιρείας Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής (IDSA).

4.3 Χρήση ανοσοκατασταλτικού σχήματος συντήρησης

• 4.3.1: Συνιστούμε στους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού που υποβάλλονται σε θεραπεία με AAD να αξιολογούνται για την ανάγκη για προσαρμογής της δόσης των ανοσοκατασταλτικών (1C).

Η θεραπεία με AAD είναι εξαιρετικά αποτελεσματική και ο βαθμός ανοσοκαταστολής δεν έχει συσχετιστεί με μειωμένη πιθανότητα θεραπείας της HCV. Τα AAD δρουν απευθείας στον αντιγραφικό μηχανισμό του ιού, σε αντίθεση με την ιντερφερόνη (IFN), η οποία βασιζόταν εν μέρει στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Το πρωταρχικό μέλημα που σχετίζεται με την ανοσοκαταστολή και τη θεραπεία του HCV είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφορετικών AAD και της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η κύρια αλληλεπίδραση είναι μεταξύ της κυκλοσπορίνης και της θεραπείας με AAD. Ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων της καλσινευρίνης (CNI) και των AAD απαιτεί στενή παρακολούθηση και μείωση της δόσης δεδομένου ότι τα AAD συχνά μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα ανοσοκατασταλτικών. Στις περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνονται ο συνδυασμός ombitasvir/paritaprevir με dasabunivir. Επιπλέον, τα επίπεδα των ίδιων των AAD μπορεί να αυξηθούν με τη χρήση κυκλοσπορίνης, όπως για παράδειγμα GLE/PIB και αυτό το σχήμα AAD μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του tacrolimus, καθιστώντας επιτακτική τη στενή παρακολούθηση και των επιπέδων του tacrolimus. Περισσότερες λεπτομέρειες μπορείτε να βρείτε στην ενότητα για τις φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις στις παρούσες οδηγίες, καθώς και στις πιο πρόσφατες οδηγίες της

AASLD/EASL και στην ιστοσελίδα του Πανεπιστημίου του Λίβερπουλ (www.hep-druginteractions.org)

4.4. Αντιμετώπιση επιπλοκών που σχετίζονται με την λοίμωξη HCV σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

• 4.4.1: Προτείνουμε ασθενείς που είχαν μολυνθεί στο παρελθόν με HCV και πέτυχαν EIA πριν από τη μεταμόσχευση να υποβάλλονται σε έλεγχο για HCV RNA 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ή εάν παρουσιάζεται ηπατική δυσλειτουργία (2D).

Τα αποτελέσματα της νεφρικής μεταμόσχευσης σε ασθενείς με HCV χωρίς εκτεταμένη ίνωση που αντιμετωπίζονται επιτυχώς πριν τη μεταμόσχευση είναι ισοδύναμα με εκείνες σε μη μολυσμένους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σε επίτευξη EIA12, η υποτροπή της λοίμωξης είναι εξαιρετικά απίθανη, αν και οι λήπτες μοσχευμάτων νεφρού με ανεξήγητη ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο HCV για να αποκλειστεί η υποτροπή της HCV.

4.4.2: Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με κίρρωση θα πρέπει να έχουν την ίδια παρακολούθηση της ηπατικής νόσου με τους μη μεταμοσχευμένους ασθενείς, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης για τη Μελέτη των Παθήσεων του Ήπατος (AASLD) (Μη βαθμολογημένη).

Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με κίρρωση απαιτούν επιτήρηση για επιπλοκές της ηπατικής τους νόσου, όπως ο ΗΚΚ, όπως περιγράφεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της AASLD/EASL για τη διαχείριση της κίρρωσης στο γενικό πληθυσμό, καθώς η χρόνια ηπατική νόσος είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

4.4.3: Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που έχουν μολυνθεί με HCV πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες για πρωτεϊνουρία (Μη βαθμολογημένη).

4.4.3.1: Προτείνουμε οι ασθενείς που αναπτύσσουν νέα εμφάνιση πρωτεϊνουρίας (αναλογία πρωτεΐνης ούρων-

κρεατινίνης > 1 g/g ή πρωτεΐνη ούρων 24 ωρών > 1 g σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις) να υποβάλλονται σε βιοψία του νεφρικού μοσχεύματος συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης με ανοσοφθορισμό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (2D).

4.4.4: Συνιστούμε θεραπεία με σχήμα AAD σε ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με HCV μετά τη μεταμόσχευση (1D).

Η λοίμωξη από HCV έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί τύποι σπειραματικών βλαβών που έχουν περιγραφεί μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς θετικούς για HCV RNA, συμπεριλαμβανομένης της υποτροπιάζουσας ή της de novo κρουσφαιριναιμικής ή μη κρουσφαιριναιμικής μεμβρανοπαραγωγικής σπειραματονεφρίτιδας, της μεμβρανώδους νεφροπάθειας, της σπειραματοπάθειας του μοσχεύματος, της σχετιζόμενης με την αντικαρδιολιπίνη θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, και της χρόνιας σπειραματοπάθειας του μοσχεύματος. Η μεμβρανοπαραγωγική σπειραματονεφρίτιδα και η μεμβρανώδης νεφροπάθεια είναι οι πιο συχνές βλάβες που σχετίζονται με λοίμωξη από HCV. Η συχνότερη εκδήλωση είναι η πρωτεϊνουρία με ή χωρίς μικροσκοπική αιματοουρία, και το νεφρωσικό σύνδρομο. Η παθογένεια των της μεμβρανοπαραγωγικής σπειραματονεφρίτιδας φαίνεται να σχετίζεται με την σπειραματική εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν HCV RNA. Αφού οι θετικοί σε HCV RNA ασθενείς υποβληθούν σε νεφρική μεταμόσχευση, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να κάνουν έλεγχο για πρωτεϊνουρία και μικροσκοπική αιματοουρία, αν και δεν υπάρχουν δεδομένα ως προς τον ακριβή χρόνο για τον έλεγχο αυτό. Στην περίπτωση που η αναλογία πρωτεΐνης-κρεατινίνης ούρων είναι >1 g/g ή η πρωτεΐνη

ούρων 24ώρου είναι >1g σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις, ενδείκνυται βιοψία του μοσχεύματος. Η παθολογοανατομική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει ανοσοφθορισμό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Στην περίπτωση υποψίας σπειραματοπάθειας μοσχεύματος, είναι υποχρεωτική η μελέτη με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο για να γίνει η διαφορική διάγνωση από την σχετιζόμενη με την HCV μεμβρανοπαραγωγική σπειραματονεφρίτιδα. Για τη σπειραματική νόσο που σχετίζεται με την HCV, ενδείκνυται θεραπεία με AAD. Σε σοβαρή κρουσφαιριναιμία που σχετίζεται με την σχετιζόμενη με την HCV μεμβρανοπαραγωγική σπειραματονεφρίτιδα, εκτός από την αντιική θεραπεία με AAD, ενδείκνυται επίσης το rituximab και σε σοβαρές περιπτώσεις και η πλασμαφαίρεση.

Ερευνητικές συστάσεις

- Ο βέλτιστος χρόνος χορήγησης της αντιικής θεραπείας σε υποψήφιους για νεφρική μεταμόσχευση μένει να διευκρινιστεί. Καθώς ο χρόνος της πτωματικής μεταμόσχευσης είναι απρόβλεπτος, η καθυστέρηση της θεραπείας συνεπάγεται μεγαλύτερους αγγειακούς και μεταβολικούς κινδύνους καθώς και κινδύνους κακοήθειας και φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με τους CNI μετά τη μεταμόσχευση. Ως εκ τούτου, η θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση μπορεί να είναι πιο κατάλληλη. Ωστόσο, σε περιοχές όπου ο επιπολασμός των αντι-HCV θετικών δοτών είναι υψηλός, η θεραπεία μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι επίσης μια επιλογή.
- Απαιτούνται μελέτες για τον προσδιορισμό του μακροπρόθεσμου αποτελέσματος από τη μεταμόσχευση μολυσμένων από HCV μοσχευμάτων σε λήπτες που δεν έχουν μολυνθεί με HCV. Τα Εθνικά Ινστιτούτα της Υγείας χρηματοδότησαν την πολυκεντρική δοκιμή THINKER- NEXT μεταμόσχευσης νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV σε λήπτες

μη μολυσμένους με HCV (NCT04075916) που είναι σε εξέλιξη και μελετά:

(i) Τα ποσοστά θεραπείας του HCV με υψηλή ακρίβεια. (ii) την μακροπρόθεσμη νεφρική λειτουργία μετά τη μεταμόσχευση. (iii) το όφελος στην επιβίωση σε λήπτες που λαμβάνουν νεφρικό μόσχευμα μολυσμένο με HCV; (iv) τον κίνδυνο λοίμωξης με κυτταρομεγαλοϊό μετά τη μεταμόσχευση, και (v) παθολογικά δεδομένα χρόνιας νεφρικής νόσου στα νεφρικά μοσχεύματα από μολυσμένους με HCV δότες.

- Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για να καθοριστεί ο προτιμώμενος χρόνος θεραπείας με AAD μετά από μεταμόσχευση με μολυσμένο με HCV νεφρικό μόσχευμα, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των ωφελειών μετά από προηγούμενη θεραπεία με AAD (π.χ. πριν ή αμέσως μετά τη μεταμόσχευση) και τους κινδύνους καθυστερημένης θεραπείας (π.χ. πέραν των 4 εβδομάδων μετά τη μεταμόσχευση). Η γνώση αυτή θα ρίξει φως στο ερώτημα πόσο καιρό μπορεί να καθυστερήσει με ασφάλεια η θεραπεία με AAD.

- Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας βραχείας διάρκειας με AAD, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας πρόληψης του HCV. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν την εξέταση των πολιτικών εφαρμογής των υγειονομικών πρωτοκόλλων.

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 οποιεσδήποτε 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>)

Σύσταση

4.1 Αξιολόγηση και διαχείριση των υποψηφίων λήπτων νεφρικού μοσχεύματος σχετικά με τη λοίμωξη από HCV

4.1.1: Συνιστούμε τη μεταμόσχευση νεφρού ως την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, ανεξαρτήτως παρουσίας λοίμωξης από HCV (1A).

4.1.2: Προτείνουμε όπως όλοι οι υποψήφιοι λήπτες για νεφρικού μοσχεύματος με HCV να αξιολογούνται για τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου και την παρουσία πυλαίας υπέρτασης πριν από την αποδοχή τους για μεταμόσχευση νεφρού (2D).

4.1.2.1: Συνιστούμε στους ασθενείς με HCV, αντιρροπούμενη κίρρωση και χωρίς πυλαία υπέρταση όπως υποβάλλονται σε μεμονωμένη μεταμόσχευση νεφρού και ότι οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση (δηλ. κλίση ηπατικής φλεβικής πίεσης ≥ 10 mmHg ή ένδειξη πυλαίας υπέρτασης στην απεικονιστική εξέταση) να υποβάλλονται σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού (1B). Η θεραπευτική αντιμετώπιση όσων έχουν ήπια έως μέτρια πυλαία υπέρταση θα πρέπει να καθορίζεται κατά περίπτωση.

4.1.2.2: Συνιστούμε την παραπομπή ασθενών με HCV και μη αντιρροπούμενη κίρρωση για συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού (1B).

4.1.3: Ο χρόνος χορήγησης της θεραπείας έναντι της λοίμωξης HCV σε σχέση με τη μεταμόσχευση νεφρού (δηλ. πριν ή μετά τη μεταμόσχευση) θα πρέπει να βασίζεται στον τύπο του δότη (δηλ. ζων ή πτωματικός δότης), στο χρόνο αναμονής στη λίστα για μεταμόσχευση, στην πολιτική του κέντρου που διέπει την χρήση νεφρών από πτωματικούς δότες με λοίμωξη HCV, και στη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης (Μη βαθμολογημένη).

4.1.3.1: Συνιστούμε σε όλους τους υποψήφιους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με λοίμωξη HCV όπως λαμβάνεται υπόψη η θεραπεία με Αντιικά Αμεσης Δράσης (ΑΑΔ), είτε πριν είτε μετά τη μεταμόσχευση (1A).

4.1.3.2: Προτείνουμε οι υποψήφιοι λήπτες για νεφρική μεταμόσχευση από ζώντα δότη οι οποίοι πάσχουν από λοίμωξη HCV να αξιολογούνται για χορήγηση αντιικής θεραπείας πριν ή λίγο μετά τη μεταμόσχευση, ανάλογα με τον αναμενόμενο χρόνο για μεταμόσχευση νεφρού (2B).

4.2 Αξιοποίηση νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV

4.2.1: Συνιστούμε να ελέγχονται όλοι οι δότες νεφρών για μόλυνση από HCV τόσο με ανοσοδοκιμασία όσο και με δοκιμασία RNA (εάν είναι διαθέσιμη) (1A).

4.2.2: Μετά από την αξιολόγηση για ηπατική ίνωση, οι υποψήφιοι ζώντες δότες νεφρικού μοσχεύματος που έχουν λοίμωξη HCV αλλά όχι κίρρωση θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία έναντι της λοίμωξης HCV πριν από τη δωρεά εάν ο αντίστοιχος λήπτης είναι μη μολυσμένος με HCV. Οι δότες αυτοί μπορούν να γίνουν δεκτοί για δωρεά εάν επιτύχουν Εμμένουσα Ιολογική Απόκριση (ΕΙΑ) και παραμένουν κατά τα άλλα επιλέξιμοι ως δότες (Μη βαθμολογημένη).

4.2.3: Συνιστούμε τα νεφρικά μοσχεύματα από δότες που έχουν μολυνθεί με HCV να αξιολογούνται και να λαμβάνονται υπόψη ανεξάρτητα από τυχόν λοίμωξη με HCV του υποψήφιου λήπτη (1C).

4.2.4: Κατά τη μεταμόσχευση νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες, το μεταμοσχευτικό κέντρο πρέπει να διασφαλίζει ότι οι ασθενείς εκπαιδεύονται και συμμετέχουν σε συζήτηση με επαρκείς πληροφορίες για την παροχή ενημερωμένης συγκατάθεσης. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για τους κινδύνους και τα οφέλη της μεταμόσχευσης με νεφρό μολυσμένο με HCV, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για θεραπεία με ΑΑΔ (Μη βαθμολογημένη).

4.2.5: Κατά τη μεταμόσχευση νεφρών από δότες μολυσμένους με HCV σε μη μολυσμένους με HCV λήπτες, το μεταμοσχευτικό κέντρο θα πρέπει να επιβεβαιώσει τη διαθεσιμότητα θεραπείας με ΑΑΔ κατά την πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο (Μη βαθμολογημένη).

4.3 Χρήση ανοσοκατασταλτικού σχήματος συντήρησης

4.3.1: Συνιστούμε στους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ΑΑΔ να αξιολογούνται για την ανάγκη για προσαρμογές της δόσης των ανοσοκατασταλτικών (1C).

4.4 Αντιμετώπιση επιπλοκών που σχετίζονται με την λοίμωξη HCV σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

4.4.1: Προτείνουμε ασθενείς που είχαν μολυνθεί στο παρελθόν με HCV και πέτυχαν ΕΙΑ πριν από τη μεταμόσχευση να υποβάλλονται σε έλεγχο για HCV RNA 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ή εάν παρουσιάζεται ηπατική δυσλειτουργία (2D).

4.4.2: Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με κίρρωση θα πρέπει να έχουν την ίδια παρακολούθηση της ηπατικής νόσου με τους μη μεταμοσχευμένους ασθενείς, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης για τη Μελέτη των Παθήσεων του Ήπατος (AASLD) (Μη βαθμολογημένη).

4.4.3: Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που έχουν μολυνθεί με HCV πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες για πρωτεϊνουρία (Μη βαθμολογημένη).

4.4.3.1: Προτείνουμε οι ασθενείς που αναπτύσσουν νέα εμφάνιση πρωτεϊνουρίας (αναλογία πρωτεΐνης ούρων-κρεατινίνης > 1 g/g ή πρωτεΐνη ούρων > 24 ωρών) σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις να υποβάλλονται σε βιοψία νεφρικού μοσχεύματος συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης με ανοσοφθορισμό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (2D).

4.4.4: Συνιστούμε θεραπεία με σχήμα ΑΑΔ σε ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με HCV μετά τη μεταμόσχευση (1D).

Ανασκοπήσεις

Εξελίξεις στην Καρδιονεφρολογία

Δημήτριος Μπάκουλης^{1,2}

¹ Νεφρολογική Κλινική – Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

² Πρότυπο Νεφρολογικό Κέντρο Χαλάνδριου & Γαλασίου

Η Εξειδίκευση της Καρδιονεφρολογίας είναι ο τομέας εκείνος της Ιατρικής επιστήμης που έχει ως αντικείμενο την μελέτη της φυσιολογικής σύνδεσης μεταξύ των νεφρών και της καρδιάς καθώς και την κατηγοριοποίηση, διάγνωση και θεραπεία των καρδιονεφρικών συνδρόμων [1]. Η πορεία της μεταξύ των διαφόρων Ειδικοτήτων είναι κάθε άλλο παρά σύντομη: ξεκίνησε το 2008 με τον C. Ronco (από τη νεφρολογική σκοπιά) ο οποίος πρώτος συστηματοποίησε τα καρδιονεφρικά σύνδρομα σε διακριτές μορφές [2] ενώ το 2019 η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) ενσωμάτωσε πλήρως τα καρδιονεφρικά σύνδρομα στην καρδιολογική βιβλιογραφία, τα κατηγοριοποίησε και πρότεινε θεραπείες [3]. Γιατί όμως θεωρείται τόσο σημαντική η Καρδιονεφρολογία;

Η ίδια η Στατιστική επιβάλλει την προσοχή μας επί της καρδιονεφρικής σύνδεσης: ποσοστό μεγαλύτερο του 20% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια θα παρουσιάσουν οξεία νεφρική βλάβη ενώ ένας στους δύο ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει και χρόνια νεφρική νόσο [4]. Οι νεφροπαθείς ασθενείς παρουσιάζουν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% τουλάχιστον 20 φορές υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με τους έχοντες φυσιολογική νεφρική λειτουργία ενώ η συνύπαρξη χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και χρόνιας νεφρικής νόσου αυξάνει στατιστικά τη διάρκεια κάθε νοσοκομειακής νοσηλείας, τη συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο καθώς και τη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια [5]. Η

ταυτόχρονη παρουσία συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας με δομικές ή λειτουργικές διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας οδηγεί στη διάγνωση των καρδιονεφρικών συνδρόμων. Πόσα είναι ωστόσο τα καρδιονεφρικά σύνδρομα;

Τα καρδιονεφρικά σύνδρομα διαχωρίζονται σε 5 κατηγορίες:

- το οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο,
- το χρόνιο καρδιονεφρικό σύνδρομο,
- το οξύ νεφροκαρδιακό σύνδρομο,
- το χρόνιο νεφροκαρδιακό σύνδρομο και
- τα δευτεροπαθή καρδιονεφρικά σύνδρομα [6].

Στο οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (ή το καρδιογενές shock) προκαλούν οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που μεταφέρουν τη βλάβη από την καρδιά στους νεφρούς είναι: η φλεβική συμφόρηση, η νεφρική ιστική υποάρδευση, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και η συστηματική φλεγμονή [7]. Στο χρόνιο καρδιονεφρικό σύνδρομο η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί χρόνια νεφρική νόσο την οποία διαπιστώνουμε μέσω της μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κάτω από τα 60 ml/min/1.73m² ή λόγω της παρουσίας αλβουμινουρίας [8]. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν την καρδιά με τους νεφρούς είναι: η νευροορμονική ενεργοποίηση, το οξειδωτικό stress, η ίνωση και η συστηματική φλεγμονή. Τι γνωρίζουμε για την μετάδοση της βλάβης από τους νεφρούς στην καρδιά;

Στο οξύ νεφροκαρδιακό σύνδρομο

η οξεία νεφρική βλάβη προκαλεί οξεία καρδιακή νόσο μέσω ηλεκτρολυτικών διαταραχών (κυρίως του καλίου), μεταβολικής οξέωσης, υπερφόρτωσης όγκου υγρών, οξειδωτικού stress και διαταραχής της μιτοχονδριακής λειτουργίας [9]. Στο χρόνιο νεφροκαρδιακό σύνδρομο η μετάδοση της βλάβης από τους νεφρούς στην καρδιά γίνεται μέσω: αθηροσκλήρωσης των αρτηριών, αντίστασης στην ινσουλίνη και διαταραχής του μεταβολισμού των λιπιδίων, νευροορμονικών διαταραχών και σε έδαφος νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της επακόλουθης ουραιμικής μυοκαρδιοπάθειας [10]. Στα δευτεροπαθή καρδιονεφρικά σύνδρομα μια συστηματική διαταραχή προσβάλλει ταυτόχρονα την καρδιά και τους νεφρούς ή η προσβολή είναι πολυσυστηματική και αφορά σε περισσότερα όργανα. Τέτοιες καταστάσεις είναι: η αμυλοείδωση, τα αυτοάνοσα νοσήματα με προεξάρχοντα τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, η σήψη, ο ιός Covid19 και η μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος με τα ηπατονεφρικά σύνδρομα που τη συνοδεύουν [11]. Ποιοι είναι οι μηχανισμοί που μεταφέρουν τη βλάβη από το ένα όργανο στο άλλο και προκαλούν αυτές τις διαταραχές;

Οι λεγόμενοι καρδιονεφρικοί συνδέτες είναι: οι αιμοδυναμικοί παράγοντες, η νευροορμονική διέγερση, η διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου, η συστηματική φλεγμονή και οι αγγειοδραστικοί παράγοντες. Η μειωμένη καρδιακή παροχή είναι ο πιο προφανής μηχανισμός: προκαλεί νεφρική ιστική υποάρδευση που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος RAAS και του συμπαθητικού

νευρικού συστήματος που προκαλούν κατακράτηση νατρίου και ύδατος που οδηγούν σε αύξηση του προφορτίου και περαιτέρω επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας [12]. Περισσότερο επηρεάζεται ο νεφρικός μυελός λόγω της πτωχής οξυγόνωσης του ενώ προοδευτικά μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και εκπίπτουν οι σκληροσυστατικές λειτουργίες. Εκτός της μειωμένης καρδιακής παροχής και η φλεβική συμφόρηση σε έδαφος δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας παίζει ρόλο: η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση ή η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση συμβάλλουν στη νεφρική δυσλειτουργία. Σύμφωνα με την έρευνα ESCAPE η αιμοδυναμική παράμετρος σε καρδιοπαθείς ασθενείς που συνδέεται στατιστικά περισσότερο με την τιμή της κρεατινίνης είναι η πίεση του δεξιού κόλπου [13]. Επίσης, η κεντρική φλεβική πίεση > 6 mmHg σε έδαφος νεφρικής νόσου σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα ενώ αντίθετα η χρήση διουρητικών και η προκαλούμενη αποσυμφόρηση οδηγούν σε μείωση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων, μείωση της τιμής της κρεατινίνης και βελτίωση των καρδιαγγειακών παραμέτρων. Πέραν όμως από τους προφανείς αιμοδυναμικούς μηχανισμούς, ποιοι άλλοι μηχανισμοί συμβάλλουν στα καρδιονεφρικά σύνδρομα;

Ο ενεργός ιστός που συνδέει όλα τα όργανα του ανθρωπίνου σώματος μεταξύ τους είναι το ενδοθήλιο. Σε έδαφος καρδιονεφρικής νόσου παρατηρούνται: μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, αυξημένο οξειδωτικό stress, αυξημένη κυτταρική απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, αύξηση της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, αλλαγή φαινοτύπου στα λεία μυϊκά κύτταρα και αγγειακό remodeling καθώς και μειωμένη δραστηριότητα των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων [14]. Η ουσία που αναστέλλει τις βιολογικές λειτουργίες του μονοξειδίου του αζώτου είναι η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA). Η ADMA προάγει τη νεφρική ισχαιμία, προκαλεί ίνωση και σπειραματική σκλήρυνση και προκαλεί καρδιαγγειακή νόσο [15], και θα μπορούσε να γίνει στόχος μελλοντικών θεραπειών των καρδιονεφρικών συνδρόμων, μέσω της μείωσης της παραγωγής ή του αποκλεισμού της δράσης της. Πολλοί σημαντικοί παράγοντες

για την εύρυθμη λειτουργία του ενδοθηλίου είναι οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί αυξητικοί παράγοντες (VEGF). Μεταξύ αυτών ο VEGFA σε φυσιολογικές συνθήκες συμβάλλει στην ακεραιότητα και λειτουργική-κότητα του ενδοθηλίου ενώ σε συνθήκες οξειδωτικού stress και φλεγμονής προκαλεί αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταρο-κινών και των ινωτικών παραγόντων όπως ο TGFβ1 και ο CTGF, όπως συμβαίνει στη γενικευμένη αγγειοπάθεια του σακχαρώδη διαβήτη [16]. Η στόχευση στους VEGF θα μπορούσε να αποτελεί μελλοντική θεραπεία των καρδιονεφρικών συνδρόμων. Τα αγγεία και το ενδοθήλιο υποφέρουν και από το αυξημένο οξειδωτικό stress. Τι γνωρίζουμε σχετικά;

Η αυξημένη περιεκτικότητα της καρδιάς και των νεφρών σε μιτοχόνδρια για παραγωγή ενέργειας γίνεται μειονέκτημα στα καρδιονεφρικά σύνδρομα. Παρατηρείται αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη φλεγμονή μέσω IL-6 και TNF, βλάβη στο DNA, στα λιπίδια, στις πρωτεΐνες και στους υδατάνθρακες της καρδιάς και των νεφρών ενώ το τελικό αποτέλεσμα είναι: υπερχρόνια του μυοκαρδίου, αυξημένη πιθανότητα εμφράγματος και αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας [17]. Ποιο άλλο όργανο συμμετέχει στην παθολογική καρδιονεφρική σύνδεση;

Όλο και περισσότερο αθροίζονται αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία για τη συμμετοχή του εντέρου και του μικροβιώματος σε διάφορα χρόνια νοσήματα όπως είναι και τα καρδιονεφρικά σύνδρομα. Εδώ εισέρχεται η έννοια της δυσβίωσης, της ανάπτυξης επιβλαβών μικροβίων στο έντερο δηλαδή. Η δυσβίωση οφείλεται και στη χρόνια νεφρική νόσο μιας και το έντερο αναλαμβάνει σε κάποιο ποσοστό την αποβολή της ουρίας στη θέση των ανεπαρκούντων νεφρών [18]. Η αυξημένη αποβολή ουρίας στο έντερο ωστόσο οδηγεί στην ανάπτυξη ουρεάση-θετικών μικροβίων. Παράλληλα, στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, το οίδημα του εντερικού σωλήνα οδηγεί σε διάσπαση του επιθηλίου του, απορρόφηση λιποπολυσακχαριτών και αντιδραστική παραγωγή IL-1, IL-6 και TNF-α. Τέλος, η ανάπτυξη των μικροβίων οδηγεί σε υπερπαραγωγή ουσιών με ουραιμική δράση όπως p-cresyl sulfate και indoxyl sulfate που προάγουν την ίνωση και τη συστηματική φλεγμονή. Ποια όμως είναι τα

εργαλεία της πρώιμης διάγνωσης των καρδιονεφρικών συνδρόμων;

Εδώ εισέρχεται η έννοια των βιοδεικτών, ουσιών δηλαδή που ανιχνεύουν πρώιμα την καρδιακή ή τη νεφρική βλάβη. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει αναφορά σε καρδιακούς βιοδείκτες και σε νεφρικούς βιοδείκτες, κάποιοι από τους οποίους έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί σε εμπορικά kit [19]. Αυτό που χρειαζόμαστε στο προσεχές μέλλον είναι: καρδιονεφρικούς βιοδείκτες. Οι περισσότεροι χρησιμοποιούμενοι καρδιακοί βιοδείκτες είναι οι τροπονίνες T και I: δείχνουν τον βαθμό καρδιακής συμφόρησης αλλά έχουν ελλιπή συσχέτιση μεταξύ της τιμής τους και της προόδου της καρδιακής συμφόρησης ενώ δεν πρέπει να ξεχνάμε πως στην οξεία και στη χρόνια νεφρική νόσο παρατηρούνται αυξημένες στάθμες των τροπονινών. Οπωσδήποτε ωστόσο μια αυξημένη τιμή τροπονίνης σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη χρόνια νεφρική νόσο [20]. Τα νατριουρητικά πεπτιδία αποτελούν επίσης καρδιακούς βιοδείκτες, μάλιστα ο λόγος NT-Pro BNP/BNP σχετίζεται με την εξέλιξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου τύπου I ενώ η μείωσή του με βελτίωση της πρόγνωσης. Λοιποί βιοδείκτες με χρησιμότητα στα καρδιονεφρικά σύνδρομα είναι: η Galactin-3, που σχετίζεται με την προαγωγή της ίνωσης στην καρδιά και στους νεφρούς, ο λόγος PDGF/sFLT-1 που σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή νόσο, το sST2 που σχετίζεται με τη θνητότητα στην οξεία και στη χρόνια καρδιακή νόσο και η προκαλιπονίνη η οποία ως δείκτης φλεγμονής σχετίζεται με τη συχνότητα νοσοκομειακών νοσηλείων και τη θνητότητα στη χρόνια καρδιακή νόσο [21]. Αυτοί είναι συνοπτικά οι πιο μελετημένοι καρδιακοί βιοδείκτες. Τι ισχύει όμως για τους νεφρικούς βιοδείκτες;

Οι νεφρικοί βιοδείκτες είναι ουσίες που χρησιμοποιούνται για την όσο πιο πρώιμη και ειδική διάγνωση νεφρικής βλάβης. Έχουν θέση στα νεφρικά νοσήματα, τι ισχύει ωστόσο για τα καρδιονεφρικά; Η κρεατινίνη θεωρείται μη ιδανικός δείκτης καρδιονεφρικής λειτουργίας μιας και περισσότεροι από 20% των καρδιακών ασθενών είναι σαρκοπενικοί με αποτέλεσμα ελλιπή παραγωγή κρεατινίνης. Στη θέση της

χρησιμοποιήθηκε η συστατίνη-C που εξαρτάται λιγότερο από την ηλικία, τη σίτιση και το BMI και η αύξηση της τιμής της σχετίζεται με την πρόγνωση και τη θνητότητα της καρδιακής ανεπάρκειας [22]. Ωστόσο και αυτής η αξιοπιστία περιορίζεται σε έδαφος θυρεοειδικής νόσου, παχυσαρκίας, φλεγμονωδών νοσημάτων και λήψης κορτικοστεροειδών. Σημαντικός βιοδείκτης καρδιοεμφρικής βλάβης είναι η παρουσία αλβουμίνης στα ούρα μιας και αποτελεί ένδειξη γενικευμένης ενδοθηλιακής βλάβης ενώ τόσο η μικρο- όσο και η μακρο-αλβουμινουρία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας [23]. Λοιποί βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί είναι: η IL-18 που σχετίζεται τόσο με διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης όσο και με μυοκαρδιακή ισχαιμία μέσω νέκρωσης – φλεγμονής, το NAG που σχετίζεται με πρόγνωση οξείας και χρόνιας νεφρικής βλάβης και καρδιακής ανεπάρκειας, το KIM-1 που σχετίζεται με πρώιμη διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και με πρόγνωση νοσηλείας και θανάτου στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και τέλος το NGAL που αποτελεί πρώιμο δείκτη σωληναριακής βλάβης αλλά και προγνωστικό δείκτη θνητότητας στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [24]. Έχουμε και αναπτύσσουμε τα εργαλεία διάγνωσης της καρδιοεμφρικής νόσου, τι ισχύει ωστόσο για τη θεραπεία τους;

Εδώ θα αναλυθούν φαρμακευτικές αγωγές που υποστηρίζονται από καρδιο-νεφρική βιβλιογραφία [25]. Αυτή είναι ακόμα περιορισμένη, τα συμπεράσματα που ήδη έχουμε στα χέρια μας ωστόσο είναι τα εξής: τα διουρητικά φάρμακα αποτελούν μια λύση δεκαετιών στη χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αντιμετωπίζοντας τη συμφορηση του καρδιοαναπνευστικού άξονα βελτιώνουμε τα συμπτώματα. Σε έδαφος καρδιοεμφρικών συνδρόμων η χρήση διουρητικών βελτιώνει τη συμπτωματολογία των ασθενών αλλά δεν τροποποιεί την πιθανότητα και τη διάρκεια της νοσοκομειακής νοσηλείας, ούτε τη θνητότητα των ασθενών [26]. Παράλληλα, παρατηρείται συχνά το φαινόμενο της αντίστασης στα διουρητικά. Η αντίσταση αυτή οφείλεται στη συνυπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που προκαλεί ελλιπή σωληνα-

ριακή έκκριση των διουρητικών αλλά και στην αντιδραστική ενεργοποίηση του RAAS με αποτέλεσμα αυξημένη απορρόφηση νατρίου και ύδατος από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Ο συνδυασμός διουρητικών που δρουν σε διαφορετικά νεφρικά σωληνάρια αντιμετωπίζει την αντίσταση. Τέτοιος συνδυασμός είναι η χρήση διουρητικών της αγκύλης με διουρητικά του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (φουροσεμίδη + μετολαζόνη) [27]. Μέσα από την καρδιοεμφρική έρευνα προέκυψε η έννοια της επάρκειας διουρητικών: ορίζεται ως ο παραγόμενος όγκος ούρων προς τα mg φουροσεμίδης και σχετίζεται με την πρόγνωση των συνδρόμων. Υπάρχει καλύτερη αποϊδημα-τική λύση;

Η μονήρης υπερδιήθηση αφαιρεί όγκους υγρών από τους συμφορημένους καρδιοεμφρικούς ασθενείς χωρίς ωστόσο να ενεργοποιεί νευροορμονικούς μηχανισμούς: η μέθοδος αφαιρεί ισότονους όγκους υγρών συγκριτικά με το πλάσμα ενώ μπορεί να απομακρύνει και μικρομοριακές ενώσεις [28]. Μία σειρά ερευνών υποστηρίζει την υπεροχή της υπερδιήθησης έναντι των διουρητικών: σύμφωνα με τη RAPID-CHF έχει ισχυρότερο αποϊδηματικό αποτέλεσμα ενώ σύμφωνα με την UNLOAD επιτυγχάνεται μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους αλλά και μικρότερη πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο για λόγους συμφορησης. Η αφαίρεση υγρών από τον οργανισμό του καρδιοεμφρικού ασθενούς ενίοτε ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης. Τι ισχύει με τη φαρμακευτική καταστολή του;

Οι αναστολές του RAAS (αναστολές του μεταρπεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης – αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης) αποτελούν φάρμακα εγνωσμένης αξίας στην Καρδιολογία. Βελτιώνουν τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας ενώ αναστρέφουν το remodeling της αριστερής κοιλίας. Βελτιώνουν την πρόγνωση των καρδιοπαθών ασθενών αλλά όταν χρησιμοποιούνται σε καρδιο-νεφροπαθείς ασθενείς παρατηρούνται αντικρουόμενα αποτελέσματα στις έρευνες. Αυτό οφείλεται στο ότι η χρήση τους μπορεί να επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία η οποία με τη σειρά της επιδρά στην πρόγνωση των ασθενών. Ιδίως αυτό το αποτέλεσμα, η ελλι-

πής προστασία του ρυθμού σπειραματικής διήθησης δηλαδή, έχει παρατηρηθεί στη χρήση των ACEIs σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης [29]. Αντιθέτως, ο συνδυασμός αποκλειστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης με αναστολές της neprilysin (ARNIs) βελτιώνει την καρδιαγγειακή πρόγνωση σε ασθενείς με οξεία/χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης προστατεύοντας παράλληλα τη νεφρική λειτουργία καλύτερα από τους παραδοσιακούς ACEIs και ARBs [30]. Η neprilysin είναι ένα ένζυμο το οποίο καταβολίζει τα νατριουρητικά πεπτιδία. Η φαρμακευτική αναστολή της αυξάνει τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων, προκαλεί αγγειοδιαστολή, νατρι-ούρηση και διούρηση ενώ μειώνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Το ζητούμενο στην Καρδιοεμφρολογία είναι η χρήση φαρμάκων που να επιβραδύνουν και να σταθεροποιούν την προοδευτική εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου σε χειρότερα στάδια. Υπάρχουν σε χρήση τέτοια φάρμακα;

Οι αναστολές του συμμεταφορέα νατρίου – γλυκόζης (SGLT2Is) είναι το πρώτο φάρμακο με ικανότητα να επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η δράση τους είναι στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ως γλυκοζου-ρητικό φάρμακο του σακχαρώδη διαβήτη. Σύντομα ωστόσο φάνηκε η ισχυρή καρδιοπροστασία που ασκούν με αποτέλεσμα η πρόοδος των ερευνών (CANVAS – DECLARE TIMI – EMPA REG OUTCOME) να οδηγήσει στη χρήση τους και από μη διαβητικούς ασθενείς που πάσχουν από καρδιοεμφρικό σύνδρομο (έρευνα CVD – REAL και κατοπινές) [31]. Τα αποτελέσματα δείχνουν: μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας, μείωση της πιθανότητας νοσηλείας στο νοσοκομείο και της διάρκειας της νοσηλείας, επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου και δραστηριότητα ασχέτως ύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη. Οι μηχανισμοί της ισχυρής καρδιοπροστασίας είναι πολλαπλοί: διουρητική δράση μέσω αναστολής της απορρόφησης νατρίου και γλυκόζης, μεταβολική δράση λόγω της γλυκοζουρίας, μείωση της νευροορμονικής διέγερσης, μείωση των ενδοσπειραματικών πιέσεων και

ενεργοποίηση της σωληναριοσπειραματικής ανάδρασης, αύξηση της συστηματικής διάθεσης οξυγόνου μέσω αυξημένης παραγωγής ερυθροποιητίνης και ενεργοποίηση του μηχανισμού της sirtuin-1 με αποτέλεσμα μείωση της υποξικής βλάβης του μυοκαρδίου [32]. Ο συνδυασμός αντιυπερτασικών του RAAS με SGLTIs μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ και βελτιώνει τις καρδιαγγειακές παραμέτρους. Φαίνεται ωστόσο πως η συγχρόνησή τους αφήνει έναν εμμένοντα κίνδυνο στην καρδιοεμφρική πρόγνωση [33]. Ποιο είναι το φάρμακο που μπορεί να τον καλύψει και αυτόν;

Υποδοχείς αλδοστερόνης βρίσκονται στα αθροιστικά σωληνάκια, στις παρασπειραματικές συσκευές, στα ποδοκύτταρα, στα μυοκαρδιακά κύτταρα, στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, στα λιποκύτταρα, στα μακροφάγα, στους ινοβλάστες καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων [34]. Η επιβλαβής ενεργοποίηση της αλδοστερόνης στα καρδιοεμφρικά κύτταρα προκαλεί κατακράτηση νατρίου, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, σπειραματοσκλήρυνση, ίνωση του σωληναριοδιάμεσου χώρου του νεφρού, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σκλήρυνση των αρτηριών, υπερτροφία και ίνωση του μυοκαρδίου καθώς και μείωση της ροής στη στεφανιαία κυκλοφορία [35]. Η Φινερενόνη είναι ειδικός μη-στεροειδής ανταγωνιστής του υποδοχέα της αλδοστερόνης. Έχει ένδειξη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο και παρουσία λευκωματουρίας, ωστόσο σύντομα θα χρησιμοποιείται στα καρδιοεμφρικά σύνδρομα [36]. Ήδη, οι έρευνες που υποστηρίζουν τη χρησιμότητά της δείχνουν τον δρόμο: σύμφωνα με τη FIDELIO-DKD παρατηρείται επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου κατά 18% ενώ σύμφωνα με τη FIGARO-DKD ο κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακά αίτια μειώνεται κατά 29%. Ίσως η συγχρόνηση στο προσεχές μέλλον φαρμάκων του RAAS με SGLTIs και Φινερενόνη να οδηγήσει στην πολυπύθητη αναστολή της εξέλιξης της ΧΝΝ ή και στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, πέρα από την ισχυρή καρδιοεμφροπροστασία που ασκούν.

Συμπεράσματα

Η Καρδιοεμφρολογία αξίζει μιας επίσημης αναγνώρισης ως σημαντική εξειδίκευση ενώνοντας την Καρδιολογία με τη Νεφρολογία και σπάζοντας τα στεγανά μεταξύ των δύο Ειδικότητων. Χρειάζεται περισσότερη έρευνα πάνω στους καρδιακούς και νεφρικούς βιοδείκτες ώστε στο μέλλον να έχουμε στα χέρια εύχρηστα και γρήγορα εργαλεία για την πρώιμη διάγνωση της καρδιοεμφρικής νόσου. Απαιτείται επίσης περισσότερη έρευνα πάνω στη φαρμακευτική της αντιμετώπιση: πέραν από την εύρεση του καταλληλότερου συνδυασμού των φαρμάκων που ήδη έχουμε στο φαρμακευτικό μας οπλοστάσιο ίσως τα επόμενα καρδιοεμφρο-προστατευτικά φάρμακα να δουλεύουν πάνω στους μηχανισμούς φλεγμονής – οξειδωσης – αγγειοδρα-στικών παραγόντων [37].

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. New Insight in Cardiorenal Syndrome: From Biomarkers to Therapy Giovanna Gallo, Oreste Lanza, Carmine Savoia Int J Mol Sci. 2023 Mar 7;24(6):5089. doi: 10.3390/ijms24065089
2. Cardiorenal syndrome Claudio Ronco, Mikko Haapio, Andrew A House, Nagesh Anavekar, Rinaldo Bellomo, J Am Coll Cardiol. 2008 Nov 4;52(19):1527-39)
3. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association, originally published Mar 2019, Circulation. 2019;139: e840–e878)
4. Histamine provides an original vista on cardiorenal syndrome, Pierre-Louis Tharau, BIOLOGICAL SCIENCES, March 2, 2020
5. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) European Heart Journal, Volume 27, Issue 10, May 2006, Pages 1216–1222
6. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review Sul A Lee 1, Martina Cozzi 2, Errol L Bush 3, Hamid Rabb 4 Am J Kidney Dis 2018 Dec;72(6):846-856. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.028
7. Cardiorenal Syndrome Omar Kousa; Ryan Mullane; Ahmed Aboeata May 22, 2023 Stat Pearls Publishing LLC. National Library of Medicine

8. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group Open Access

9. Clementi A, Virzi GM, Brocca A, Ronco C. Advances in the Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 3. Oxid Med Cell Longev 2015;148082. doi: 10.1155/2015/148082.

10. Minciunescu A, Genovese L, DeFilippo CSN. Cardiovascular Alterations and Structural Changes in the Setting of Chronic Kidney Disease: A Review of Cardiorenal Syndrome Type 4. SN Compr Clin Med 2023;5:15. doi:10.1007/s42399-022-01347-2

11. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. Diagnostics (Basel) 2022;12(4): 773. doi: 10.3390/diagnostics12040773.

12. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellicori P, et al. The prognostic role of different renal function phenotypes in patients with acute heart failure. Int J Cardiol 2019;276:198-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.108.

13. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness the ESCAPE Trial JAMA. 2005;294:1625-33. doi: 10.1001/jama.294.13.1625.

14. Tsigkou V, Oikonomou E, Anastasiou A, et al. Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure Int J Mol Sci 2023; 24: 4321; doi: 10.3390/ijms24054321.

15. Landim MBP, Filho AC, Chagas ACP. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Endothelial Dysfunction: Implications for Atherosclerosis Clinics (Sao Paulo). 2009;64:471-8. doi: 10.1590/s1807 59322009000500015.

16. Zhang J, Chu M. Differential roles of VEGF: Relevance to tissue fibrosis. J Cell Biochem 2019; 120: 10945–10951. doi: 10.1002/jcb.28489.

17. Liu Y, Liu, Y, Liu X; et al. Apocynin Attenuates Cardiac Injury in Type 4 Cardiorenal Syndrome via Suppressing Cardiac Fibroblast Growth Factor-2 with Oxidative Stress Inhibition. J Am Heart Assoc. 2015;4:e001598. doi: 10.1161/JAHA.114.001598.

18. Mishima E, Fukuda S, Kanemitsu Y; Et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. Am J Physiol Renal Physiol. 2018;315:F824-F833. doi: 10.1152/ajprenal.00314.2017

19. Fu S, Zhao S, Ye P, Luo, L. Biomarkers in Cardiorenal Syndromes. Biomed Res Int. 2018 Mar 5;2018:9617363. doi: 10.1155/2018/9617363.

20. Palazzuoli A, Masson S, Ronco C, Maisel A. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: The role of natriuretic peptides and troponin. Heart Fail Rev. 2014 Mar;19(2):267-84. doi: 10.1007/s10741-013-9391-x.

21. Mockel M, Searle J, Maisel A. The role of procalcitonin in acute heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2017; 4: 203-208. doi: 10.1002/ehf2.12189
22. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: Incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):595-603. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027.
23. Medic B, Rovcanin B, Vujovic KS; et al. Evaluation of Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury: The possibilities and Limitations. *Curr Med Chem.* 2016;23(19):1981-97. doi: 10.2174/0929867323666160210130256.
24. Jungbauer CG, Birner C, Jung, B. et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-d- glucosaminidase in chronic heart failure: Possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1104–1110.
25. Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, et al. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens—From a Cardiologist’s View. *J Clin Med* 2022; 11:7041. doi: 10.3390/jcm11237041.
26. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 1964-1975. doi: 10.1056/NEJMr1703100
27. Palazzuoli A, Ruocco G, Severino P, et al. Effects of Metolazone Administration on Congestion, Diuretic Response and Renal Function in Patients with Advanced Heart Failure *Clin Med.* 2021; 10: 4207.
28. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Bart Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(6): 675-83. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.073.
29. Lumbers ER, Head R, Smith GR, et al. The interacting physiology of COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system: Key agents for treatment. *Pharmacol Res Perspect.* 2022; 10: e00917. doi: 10.1002/prp2.917
30. Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition-implications for ARNIs. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 171–186.
31. Wong ND, Blaha MJ. CVD-REAL Study: A Real-World Look at the Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors. Dec 04, 2017; Διαθέσιμο στο: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/12/04/12/15/the-cvd-real-study>
32. Packer M. Mutual Antagonism of Hypoxia-Inducible Factor Isoforms in Cardiac, Vascular, and Renal Disorders. *JACC Basic Transl Sci.* 2020; 5(9):961-968. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.05.006
33. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117-127.
34. Ferrario CM, Schiffrin EL. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2015; 116: 206-13. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302706.
35. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, et al. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis.* 2022; 80: 658-666. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.04.016.
36. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43: 474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.
37. Verma D, Firoz A, Garlapati SKP, et al. Emerging Treatments of Cardiorenal Syndrome: An Update on Pathophysiology and Management *Cureus.* 2021; 13: e17240. doi: 10.7759/cureus.17240.



14 & 15 Σεπτεμβρίου 2024

www.enin-seminars.gr



Επιστημονική Διημερίδα
**ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ
ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ
ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ**

- 6 Στρογγυλές Τράπεζες
- 6 παράλληλες συνεδρίες
- Πάνω από 40 ομιλίες
- Πάνω από 35 εκλεκτοί ομιλητές
- Συνεδρία poster
- Πρακτική άσκηση στην παρακέντηση της φίστουλας
- Δημιουργία ερευνητικής πλατφόρμας
- Επιχειρηματικές ευκαιρίες

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

Θεματολογία συνεδριάσεων:

- Νεότερες θεραπείες στη ΧΝΝ
- Καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο
- Καρδιαγγειακή πρόληψη στη ΧΝΝ
- Συστηματικά νοσήματα
- Προσπελάσεις
- Συνεδρία αναρτημένων ανακοινώσεων

**ΕΝΑΡΞΗ ΕΓΓΡΑΦΩΝ
1 ΙΟΥΝΙΟΥ 2024**

Για εγγραφή πιέστε εδώ

Εγγραφή

2ο Φροντιστήριο στις κατ' οίκον μεθόδους Πρακτική άσκηση στην παρακέντηση της φίστουλας (προπλάσματα)

Εγγραφές: στο www.enin-seminars.gr

Χορηγίες & κρατήσεις δωματίων: μέσω του Οργανωτικού Γραφείου EVENTURE, Κολοκοτρώνη 11, Νέα Ιωνία, Αθήνα, ΤΚ: 14232, +30 216 07 02 929, +30 694 54 54 165, info@eventure.gr



14 & 15 Σεπτεμβρίου 2024



14 Σεπτεμβρίου 2024

2^ο Κλινικό Φροντιστήριο στις κατ' οίκον μεθόδους

ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

- Συνταγογράφηση & παρακολούθηση ασθενών
- Μοντελοποίηση
- Επιλογή και εκπαίδευση ασθενών
- Λειτουργία και συναγερμοί μηχανημάτων
- Τύποι PET και κλινική ερμηνεία τους
- Ανεπάρκεια ΠΚ
- Λοιμώξεις στην ΠΚ
- Διαλύματα και βιοσυμβατότητα
- Υποβοηθούμενη ΠΚ
- Ο ρόλος των υγειονομικών δικτύων
- Η σημασία της συν-απόφασης
- Case studies

ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

- Συνταγογράφηση και παρακολούθηση
- Ωφέλη και περιορισμοί
- Επιπλοκές και ασφάλεια ασθενών
- Μηχανήματα & τεχνικές προδιαγραφές

**Πρακτική άσκηση στην παρακέντηση της φίστουλας
(προπλάσματα)**

**ΕΝΑΡΞΗ ΕΓΓΡΑΦΩΝ
1 ΙΟΥΝΙΟΥ 2024**

Για εγγραφή πιέστε εδώ

[Εγγραφή](#)

Εγγραφές: στο www.enin-seminars.gr

Χορηγίες & κρατήσεις δωματίων:

Οργανωτικό Γραφείο EVENTURE

Κολοκοτρώνη 11, Νέα Ιωνία, Αθήνα, ΤΚ: 14232,

Τηλ. +30 216 07 02 929, +30 694 54 54 165, info@eventure.gr

Σακχαρώδης Διαβήτης και Νεφροπροστασία

Βαΐα Ραΐκου¹, Σωτήριος Γαβριήλ²

¹Τμήμα Δημόσιας και Κοινωνικής Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.

¹Νεφρολογικό Τμήμα και ²Χειρουργικό Τμήμα, Doctor's General Clinic, Αθήνα

Περίληψη

Η νεφρική νόσος παραμένει μια κατάσταση με αυξανόμενη επίπτωση, υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με καρδιαγγειακά συμβάντα. Η επίπτωση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου αναμένεται να αυξηθεί. Παρά την τεχνική βελτίωση, η αιμοκάθαρση δεν πέτυχε ποτέ πλήρη κάθαρση του αίματος. Η διαβητική νεφρική νόσος είναι η κύρια αιτία της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Ο αναστολέας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ο αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) έδειξαν αποτελεσματικότητα έναντι της διαβητικής νεφροπάθειας. Ωστόσο, η εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας δεν έχει ελεγχθεί πλήρως. Ως εκ τούτου, η ανάγκη για νέα νεφροπροστατευτικά μέτρα δεν ήταν ποτέ μεγαλύτερη. Εδώ, αναφέρουμε τρέχουσες αλλά και νέες μελλοντικές στρατηγικές για την πρόληψη της νεφρικής βλάβης στο σακχαρώδη διαβήτη.

Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι η κατάσταση κατά την οποία η νεφρική λειτουργία μειώνεται βαθμιαία στην πορεία του χρόνου. Είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για πολλές άλλες σοβαρές καταστάσεις, όπως την καρδιαγγειακή νόσο, το τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου και για πρόωρο θάνατο. Οι εφαρμοζόμενες μέθοδοι αιμοκάθαρσης ποτέ δεν εξασφάλισαν πλήρη

κάθαρση του αίματος, αν και είναι ιδιαίτερα βελτιωμένες τα τελευταία χρόνια. Η XNN καθορίζεται από την παρουσία συγκεκριμένων κριτηρίων περιλαμβάνοντας δομικές ή λειτουργικές διαταραχές, όπως τον εκτιμημένο ρυθμό σπεραματικής διήθησης (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m², την αλβουμινουρία (urine albumin excretion rate > 30 mg/24 h ή urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) > 30 mg/g), το παθολογικό ίζημα ούρων και διαταραχές της σωληναριακής λειτουργίας των νεφρών για περισσότερο από 3 μήνες [1,2].

Ο επιπολασμός της XNN είναι αυξημένος στις ανεπτυγμένες χώρες και αυτό αντανακλά στο οικονομικό κόστος, το οποίο πρέπει να καλύπτεται από την κοινωνία. Στη Γερμανία το 2013 έχουν καταγραφεί 109.031 περιπτώσεις έναντι 60.451 περιπτώσεις το 2003. Σύμφωνα με τα δεδομένα του 2021, η εκτιμημένη επίπτωση της XNN στις Η.Π.Α είναι 15% (37.000.000 ενήλικες) [3]. Η XNN συχνά υποδιαγιγνώσκεται και παρατηρείται μειωμένη ενημέρωση των ασθενών από τους γιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας. Στην μελέτη ADD-CKD περιλαμβάνοντας ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2D), οι γιατροί πρωτοβάθμιας φροντίδας ταυτοποίησαν μόνο το 22% των ασθενών, οι οποίοι έπασχαν από XNN σταδίου 3-5, ότι έχουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [4]. Επιπλέον, η σπουδαιότητα και των δύο χαρακτηριστικών της XNN (μειωμένο eGFR και αλβουμινουρία) ως ξεχωριστοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της

XNN, ανάπτυξη ΧΝΝΤΣ, καρδιαγγειακή νόσο και αυξημένη θνητότητα είναι υποεκτιμημένη [5]. Επομένως, νέες νεφροπροστατευτικές στρατηγικές απαιτούνται.

Η νεφρική καταστροφή είναι πολύπλοκη και συχνά πολυπαράγοντική. Σημαντική κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νεφρικής καταστροφής θα μπορούσε να εξασφαλισθεί από τα βασικά σημεία της οξείας και της χρόνιας νεφρικής βλάβης [6]. Η οξεία νεφρική νόσος συνδέεται κυρίως με την πρωτοπαθή βλάβη, ενώ στην χρόνια νεφρική βλάβη επεμβαίνουν πολύπλοκοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνοντας μεταβολικές, αιμοδυναμικές διαταραχές και φάρμακα σε συνδυασμό με γενετική προδιάθεση προάγουν την ενεργοποίηση προ-οξειδωτικών, προ-φλεγμονωδών και προ-ινωτικών μηχανισμών [7, 8, 9]. Αυτή η διαδικασία έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένες εναποθέσεις εξωκυττάριας ουσίας στους νεφρούς, πάχυνση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης μαζί με αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας. Τελικά, επέρχεται σπειραματική σκλήρυνση και διαμεσοσωληναριακή ίνωση. Στοιχεία από κλινικές και πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η νεφρική φλεγμονή συμβάλλει στην παθογένεση και την εξέλιξη της διαβητικής νεφρικής νόσου και ότι οι αντιφλεγμονώδεις θεραπείες μπορεί να έχουν νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα στη διαβητική νεφρική νόσο. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και τα μόνιμα νεφρικά κύτταρα που ενεργοποιούν την έμφυτη ανοσία παίζουν κρίσιμους ρόλους

στην πυροδότηση και τη διατήρηση της φλεγμονής σε αυτό το περιβάλλον [10].

Νεφροπροστατευτικές στρατηγικές στον ΣΔ

Οι νεφρικές διαταραχές είναι συχνές στον T2D και μία ανάλυση από το US Diabetes Collaborative Registry ανακάλυψε ότι 20% των ανθρώπων με T2D παρουσίαζαν ΧΝΝ [11]. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η συχνότερη αιτία του τελικού σταδίου νεφρικής νόσου στις Η.Π.Α και υπολογίζεται στο 35% των ασθενών που εντάσσονται σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης. 63% των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [12].

Η υπέρταση είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για νεφρική νόσο και είναι συχνή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στρατηγικές για την αναχαίτηση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνουν την ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας και τον αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Τα τελευταία 20 χρόνια, οι μόνες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων κατάλληλες για ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση με ή χωρίς T2D ήταν οι αναστολείς του μετατρέποντος ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) κυρίως με στόχο την μείωση της αλβουμινουρίας που προκαλείται από την μείωση της σπειραματικής υπέρτασης με την χρήση αυτών των φαρμάκων [2]. Ο διαιτητικός περιορισμός του νατρίου συχνά παραβλέπεται, αλλά μπορεί να βελτιώσει την αρτηριακή πίεση ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν τα παραπάνω αναφερόμενα φάρμακα. Το αποτέλεσμα των διουρητικών στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα έχει ήδη θεμελιωθεί. Θεραπεία με χλωροθαλιδόνη βελτίωσε τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε 12 εβδομάδες σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ και αρρυθμιστή υπέρταση [13]. Ωστόσο, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία και υπερουρικαιμία παρατηρήθηκαν συχνότερα συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία με χλωροθαλιδόνη, αν και η υποκαλιαιμία είναι μια επιθυμητή κατάσταση στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Σε μεγάλες μελέτες επιβίωσης υπολογίζοντας τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης σε ασθενείς

με T2D, η εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας ήταν περίπου 15-27% σε 2 χρόνια εξαρτώμενη από το επίπεδο του αρχικού κινδύνου [14]. Οι ασθενείς με T2D μάλλον παραμένουν σε αυξημένο κίνδυνο για εξέλιξη της ΧΝΝ παρόλο τον αυστηρό έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, της υπέρτασης και την χρήση ανταγωνιστών του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στη θεραπεία τους [15]. Προτείνονται ορισμένα φάρμακα ως πιθανές θεραπείες για τη χρόνια νεφρική νόσο, παρόλο που αρχικά αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία άλλων ασθενειών. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) αναστολείς, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με T2D, είναι παράδειγμα τέτοιων φαρμάκων. Οι αναστολείς SGLT2 μείωσαν τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής έκβασης (παρατεταμένη απώλεια νεφρικής λειτουργίας, μείωση του eGFR, εξέλιξη ή επιδείνωση της λευκωματουρίας, νέο τελικό στάδιο νεφρικής νόσου και θάνατο από νεφρικά αίτια) εκτός από την σημαντική μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας ότι οι αναστολείς SGLT2 σχετίζονται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, λόγω κυρίως της μείωσης της σπειραματικής υπέρτασης και της υπερδιήθησης [16]. Τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα έχουν αναφερθεί ως ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικής βλάβης, η οποία θα μπορούσε να μειωθεί χρησιμοποιώντας ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor, MR) [17].

Η νεφρική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη ενεργοποίηση, εξασθενημένη αγγειοδιαστολή και ίνωση προκλήθηκαν από την ενεργοποίηση MR. Σαν αποτέλεσμα, η προκαλούμενη σπειρα-ματοσκλήρυνση μπορεί να μειώσει την ικανότητα παροχής οξυγόνου στα τριχοειδή, η οποία θα μπορούσε τελικά να οδηγήσει σε ισχαιμικές νεφρικές βλάβες. Αναφέρθηκε ότι οι αναστολείς των αλατοκορτικοειδών (σπιρονολακτόνη και επλερενόνη) εξασθένησαν την περαιτέρω μείωση του eGFR και τη σοβαρότητα των ιστοπαθολογικών βλαβών με αποτέλεσμα την τελική προστασία των ασθενών από πιθανές ισχαιμικές νεφρικές

βλάβες και πρωτεϊνουρία. Νέοι, εκλεκτικοί, μη στεροειδικοί ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών (finerenone, esaxerenone) έχουν δείξει να έχουν θεραπευτική αποτελεσματικότητα όχι μόνο σε υπερτασικούς ασθενείς αλλά και σε εκείνους με T2D και μικρολευκωματουρία και καθιστούν τα φάρμακα αυτά σημαντική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με τους στεροειδικούς ανταγωνιστές MR [18-20]. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο αποκλεισμός της αλδοστερόνης με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), όπως τα ARBs, είναι νεφροπροστατευτικός μειώνοντας τη λευκωματουρία ανεξάρτητα από τον έλεγχο της υπέρτασης [21]. Μια άλλη νέα κατηγορία φαρμάκων, οι αναστολείς της συνθετάσης της αλδοστερόνης (ASi), που μειώνει την παραγωγή αλδοστερόνης αναστέλλοντας τη συνθετάση της αλδοστερόνης δείχνει πολλά υποσχόμενη για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης [22].

Κατά τη διάρκεια της νεφρικής βλάβης ενισχύεται η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και ελευθέρων ριζών αζώτου (RNS) και η ανισορροπία μεταξύ της δημιουργίας και της αποβολής ROS και RNS οδηγεί σε φλεγμονή, κυτταρικό θάνατο, ιστική βλάβη και εξέλιξη της νεφρικής νόσου [23]. Η δυσλιπιδαιμία και η εναπόθεση λιπιδίων στους νεφρούς με την πάροδο του χρόνου, η οποία πυροδοτεί τον καταρράκτη της φλεγμονής, έχει αποδειχθεί ότι επιδεινώνει τη λειτουργία των νεφρών προκαλώντας βλάβες στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα μεσαγγειακά κύτταρα και στα σπειραματικά ποδοκύτταρα [24]. Μελέτες δείχνουν ότι τα διαιτητικά πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να καθυστερήσουν την έναρξη της ΧΝΝ και περιορίζουν την εξέλιξη της καρδιαγγειακής και της νεφρικής νόσου [25]. Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να μειώσει τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με προ-τελικού σταδίου ΧΝΝ και σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, αλλά όχι σε εκείνους που βρίσκονται ήδη σε αιμοκάθαρση [26].

Ο ενεργοποιούμενος από τον πολλαπλασιασμό της υπεροξειδίας υποδοχέας άλφα (PPARα) είναι πυρηνικός ορμονικός υποδοχέας ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης, του οξειδωτικού stress και τον

μεταβολισμό των λιπιδίων [27]. Τα επίπεδα του PPARα είναι σημαντικά χαμηλότερα στους νεφρούς των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Οι φιμπράτες, οι οποίες είναι αγωνιστές PPARα, είναι θεραπευτικοί παράγοντες κατά της υπερτριγλυκεριδαϊμίας και ενδεχομένως κατά της XNN. Ωστόσο, οι συμβατικές φιμπράτες αποβάλλονται με νεφρική απέκκριση, περιορίζοντας τη χρήση τους σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Πρόσφατα, χρησιμοποιώντας ποντίκια με XNN, αποδείχθηκαν οι νεφροπροστατευτικές επιδράσεις της πεμαφιβράτης, ενός νέου εκλεκτικού ρυθμιστή PPARα που εκκρίνεται κυρίως στη χολή [28].

Επιπλέον, μελέτες έχουν αποδείξει ότι η βαριατρική χειρουργική καταστέλλει αποτελεσματικά την διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων εξ αιτίας του T2D, βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και αναστέλλει την συσσώρευση των προϊόντων του οξειδωτικού stress [29]. Ωστόσο, εάν η βαριατρική χειρουργική θα μπορούσε να βελτιώσει την διαβητική νεφροπάθεια, δεν έχει ακόμη θεμελιωθεί, αν και έχει αναφερθεί μείωση της αλβουμιουρίας 1 χρόνο μετά την βαριατρική χειρουργική [30]. Προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση μελατονίνης για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια είχε ευεργετικές επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο, την HDL-χοληστερόλη, τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα, τα επίπεδα γλουταθειόνης και τη γονιδιακή έκφραση του PPAR-γ [31].

Μια επιπρόσθετη νεφροπροστατευτική προσέγγιση της XNN που σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη θα ήταν η ρύθμιση της μεταβολικής οξέωσης, της υπερκαλιαιμίας και της υπερφωσφαταιμίας, κοινά χαρακτηριστικά σε αυτούς τους ασθενείς. Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αυξημένου φορτίου οξέων κατά την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα την ταχεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Ως εκ τούτου, η διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνες και η πρόσληψη πρωτεΐνης ιδιαίτερα από φυτικές πηγές, μπορεί να έχει ευεργετικές επιδράσεις στη μεταβολική οξέωση στη XNN και την προστασία των νεφρών [32], παρά το γεγονός ότι έχει επίσης αναφερθεί ότι η υψηλότερη πρόσληψη

ολικής πρωτεΐνης συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας [33]. Οι τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες είναι η κύρια φυσική πηγή πρόσληψης φωσφόρου, επειδή 1gr πρωτεΐνης περιέχει περίπου 13 mg φωσφόρου. Επομένως, η διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνη θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική για τη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας και την προστασία των νεφρών και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου ορού οδηγούν σε μειώσεις των επιπέδων της παραθορμόνης και του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF-23) με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της εξέλιξης της αγγειακής ασβεστοποίησης, την καθυστερημένη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και τη βελτίωση των καρδιαγγειακών εκβάσεων [34] (Πίνακας 1).

Μελλοντική νεφροπροστασία στον ΣΔ

NF-E2-related factor 2 activator: Αν και τρέχουσες θεραπείες, όπως οι αναστολείς RAAS και SGLT2, μπορούν μόνο να επιβραδύνουν την πτώση του GFR, ο ενεργοποιητής του παράγοντα 2 που σχετίζεται με τον NF-E2 (Nrf2) θα μπορούσε να είναι ένα νέο φάρμακο με τη δυνατότητα να βελτιώσει την νεφρική λειτουργία των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια [35]. Η μεθυλική βαρδοζολόνη είναι ένα τέτοιο φάρμακο που ενεργοποιεί το Nrf2, το οποίο είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που είναι υπεύθυνος για την αμυντική απόκριση στο οξειδωτικό στρες. Αρχικές μελέτες έγιναν από το 2011, αλλά διεκόπηκαν πρόωρα λόγω εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας [36]. Νεώτερες μελέτες παρατήρησαν μικρό κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας [37]. Επίσης, με τη χρήση της μεθυλικής βαρδοζολόνης αναφέρθηκε αυξημένη λευκωματουρία. Εάν αυτή η αύξηση σχετίζεται με τη σπειραματική υπερδιήθηση, η οποία είναι η παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας, πρέπει να εξεταστεί.

Ινκρετινικοί αγωγοί (glucagon-like peptide 1 receptor agonists & dipeptidyl peptidase-4 inhibitors): Τα φάρμακα της κατηγορίας των ινκρετινικών αγωγών (εξενατιδίδη, λιραγλουτιδίδη, σεμαγλουτιδίδη, ντουλαγλουτιδίδη, σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, αλογλιπτίνη, και λιναγλιπτίνη) λειτουργούν μιμούμενοι τις ορμόνες ινκρετίνης που συνήθως παράγει το σώμα φυσικά για να διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης ως απόκριση σε ένα γεύμα. Χρησιμοποιούνται

μαζί με διαίτα και άσκηση για τη μείωση του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2. Πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τη λευκωματουρία των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει διαμάχη για τη μείωση του GFR [38, 39]. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η λευκωματουρία συνδέεται στενά με τη μείωση του GFR στη διαβητική νεφροπάθεια, και επομένως, είναι πιθανό τα φάρμακα αυτά να είναι αποτελεσματικά στη διαβητική νεφροπάθεια μειώνοντας τη λευκωματουρία.

Αναστολέας της HIF προλυλ-υδροξυλάσης (HIF-PH): Στην πορεία της εξέλιξης της XNN, μείωση ή απώλεια της ροής του αίματος στα περισωληναριακά τριχοειδή εκδηλώνεται σε πολύ πρώιμο στάδιο. Η έκθεση των σωληναριακών κυττάρων σε υποξία λόγω της μειωμένης ροής αίματος στα περισωληναριακά τριχοειδή αγγεία οδηγεί στην επαγωγή της σωληναριακής κυτταρικής απόπτωσης και στην παραγωγή κυτοκινών, όπως ο TGF-β, οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους ινοβλάστες και αυξάνουν την παραγωγή της εξωκυττάριας ουσίας, με αποτέλεσμα τη σωληναριακή διάμεση ίνωση. Ο επαγόμενος από υποξία παράγοντας (HIF) είναι ένας βασικός μεταγραφικός παράγοντας στην απάντηση στην υποξία. Ο αναστολέας της HIF προλυλ υδροξυλάση (HIF-PH) εμποδίζει την αποδόμηση του HIF-α και τον ενεργοποιεί. Η ενεργοποίηση του HIF μπορεί να έχει νεφροπροστατευτική δράση επειδή διακόπτεται ο φαύλος κύκλος της χρόνιας υποξίας, ο οποίος έχει θεωρηθεί στο παρελθόν σε πολυάριθμα πειραματικά μοντέλα [40, 41].

Αναστολέας προχωρημένης τελικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end inhibitor): Τα προϊόντα της προχωρημένης τελικής γλυκοζυλίωσης (AGE) είναι προϊόντα μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων. Παράγεται από την υπεργλυκαιμία και το οξειδωτικό στρες και προκαλεί βλάβες σε διάφορα όργανα. Πράγματι, η συσσώρευση AGE έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται με την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας σε δείγματα ανθρώπινου νεφρού [42]. AGE, τόσο άμεσα όσο και μέσω του υποδοχέα των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης

Πιν.1.: Νεφροπροστατευτικές στρατηγικές στον ΣΔ.

1. Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης
2. Ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας
3. Ισορροπημένη διατροφή
4. Υγιεινός τρόπος ζωής
5. Αποφυγή της παχυσαρκίας
6. Ασκήση
7. Διακοπή του καπνίσματος
8. Περιορισμός του άλατος
9. Αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης
10. Αναστολείς SGLT2
11. Μη στεροειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών
12. Αναστολείς της συνθετάσης της αλδοστερόνης
13. Ρύθμιση των λιπιδίων
14. Βαριατρική χειρουργική?
15. Μελατονίνη
16. Ρύθμιση της μεταβολικής οξέωσης
17. Ρύθμιση της υπερκαλιαιμίας
18. Ρύθμιση της υπερφωσφαταιμίας

(RAGE), προκαλεί αυξημένο οξειδωτικό στρες, διέγερση της φλεγμονής με την επαγωγή του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ και προαγωγή της ίνωσης με την επαγωγή του TGF-β [43]. Η συσσώρευση AGE παίζει σημαντικό ρόλο στην μεταβολική μνήμη, και η αναστολή της εξακολουθεί να είναι μια ελκυστική θεραπεία. Αν και ορισμένες κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ότι οι αναστολείς AGE είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας, υπάρχει ακόμα χώρος για βελτίωση όσον αφορά τη καλύτερη χορήγηση αυτών των αναστολέων και τα μεγέθη των ενταγμένων στη μελέτη δειγμάτων. Μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη με βέλτιστη χορήγηση αναστολέων AGE αναμένεται να αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στη διαβητική νεφροπάθεια.

Επιγενετικός ρυθμιστής: Η επιγενετική είναι ένας ανεξάρτητος από την αλληλουχία DNA ρυθμιστικός μηχανισμός έκφρασης γονιδίων, που περιλαμβάνει μεθυλίωση DNA, τροποποίηση ιστόνης και μη κωδικοποιητικό RNA. Έχει αναφερθεί ότι η ανώμαλη μεθυλίωση του DNA σε μεσαγγειακά κύτταρα εμπλέκεται στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ σε ένα μοντέλο διαβητι-

κής νεφροπάθειας σε ποντικούς έχει παρατηρηθεί ανώμαλη μεθυλίωση του DNA μαζί με αλλοιωμένη ιστόνη στα σωληναριακά κύτταρα [44]. Επιπλέον, επιγενετικές αλλαγές, ακόμη και αυτές που προκαλούνται από παροδική υπεργλυκαιμία ή υποξία, είναι γνωστό ότι αποθηκεύονται ως κυτταρική μνήμη και προοδευτικά οδηγούν σε μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη [45]. Πράγματι, έχει αναφερθεί ότι στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα που εκτίθενται σε υπεργλυκαιμία συνεχίζεται να αυξάνεται το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή ακόμα και μετά την ομαλοποίηση της γλυκόζης του αίματος. Ο μηχανισμός της επιγενετικής φαίνεται να είναι σημαντικός στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας και συνεπώς διαφαίνεται η δυνατότητα ανάπτυξης καινοτόμων φαρμάκων που μπορούν να αναστρέψουν την εξέλιξη της ΧΝΝ στον σακχαρώδη διαβήτη με την περαιτέρω διευκρίνιση του ρόλου των επιγενετικών αλλαγών. Σημαντική έρευνα σχετικά με τους αναστολείς τροποποίησης ιστόνης προτείνει έντονα αυτή τη δυνατότητα και αναμένεται να αποδειχθεί σχετική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας στο μέλλον.

Συμπεράσματα

Η νεφροπροστασία στο σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζει ένα ευρύ πεδίο προσεγγίσεων, συμπεριλαμβανομένου του αυστηρού ελέγχου της υπεργλυκαιμίας, της αρτηριακής πίεσης και μιας ισορροπημένης διατροφικής θεραπείας. Στη σύγχρονη εποχή, αναπτύσσονται νέα διαγνωστικά μέσα χρησιμοποιώντας ακόμη και μεμονωμένα κύτταρα και νέες υποσχόμενες μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές όσον αφορά την νεφροπροστασία και τη μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου με αποτέλεσμα μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο νοσηρότητας ή/και θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

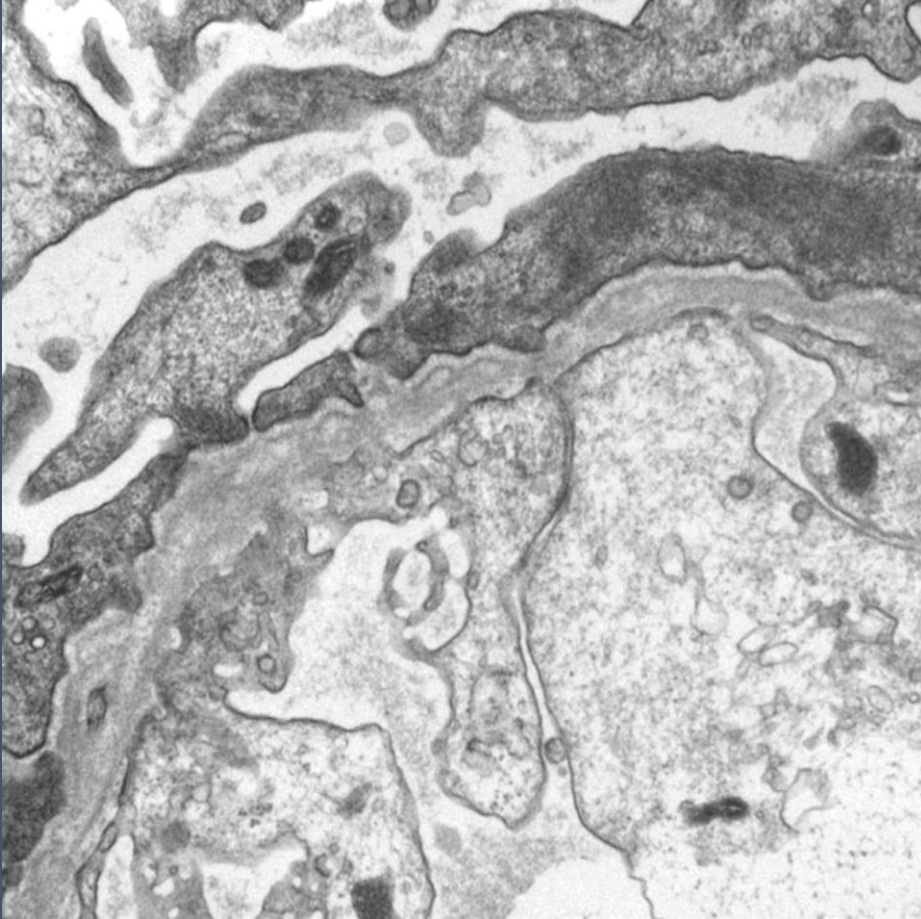
Βιβλιογραφία

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes WorkGroup. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2013: 1–150.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO. clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021 (99): S1–87.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease in the United States, 2021. <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publicationsresources/ckd-national-facts.html>. Accessed 17 Aug 2021.
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383:2219–29.
5. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43: 474–484.
6. Wan, N., Rahman, A. & Nishiyama, A. Esaxerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker (MRB) in hypertension and chronic kidney disease. *J. Hum. Hypertens.*, 2021; 35: 148–156.
7. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 2004 ; 66: 1–9.
8. Lenzini L, Zanotti G, Bonchio M, et al. Aldosterone synthase inhibitors for cardiovascular diseases: A comprehensive review of preclinical, clinical and in silico data. *Pharmacol Res.* 2021; 163: 105332.
9. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, et al. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal* 2016; 25: 119–146.
10. Raikou VD, Kyriaki D, Gavriil S. Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predicts Chronic Renal Disease in Patients without Diabetes Mellitus (STELLA Study). *J Cardiovasc Dev Dis.* 2020 ;7: 28.
11. Bunout D., Barrera G., Hirsch S., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 fatty acid supplement in patients with predialysis chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2021; 31: 64–72.
12. Thobani A, Jacobson TA. Dyslipidemia in Patients with Kidney Disease. *Cardiol Clin.* 2021; 39: 353–363.
13. Balakumar P, Arora MK, Singh M. Emerging role of PPAR ligands in the management of diabetic nephropathy. *Pharmacol Res* 2009; 60, 170–173.
14. Horinouchi Y, Murashima Y, Yamada Y, et al. Pemafibrate inhibited renal dysfunction and fibrosis in a mouse model of adenine-induced chronic kidney disease. *Life Sci* 2023; 321: 121590.

15. Vangoitsenhoven, R., Mulya, A., Mosinski, D., et al. Effects of gastric bypass surgery on expression of glucose transporters and fibrotic biomarkers in kidney of diabetic fatty rats. *Surg Obes Relat Dis* 2020; 16, 1242–1248.
16. Kiortsis DN, Christou MA. Management of obesity-induced kidney disease: a critical review of the literature. *Obes Facts* 2012; 5: 821–832.
17. Satari M, Bahmani F, Reiner Z, et al. Metabolic and Anti-inflammatory Response to Melatonin Administration in Patients with Diabetic Nephropathy. *Iran J Kidney Dis.* 2021; 1: 22-30.
18. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 27: 2164–2176.
19. Szczech LA, Stewart RC, Su H-L, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One* 2014; 9: e110535.
20. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020; 75:84–104.
21. Niendorf, T., Pohlmann, A., Arakelyan, K., et al. How bold is blood oxygenation level-dependent (BOLD) magnetic resonance imaging of the kidney? Opportunities, challenges and future directions. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 213: 19-38. doi: 10.1111/apha.12393.
22. Rabadi MM, Lee, HT. Adenosine receptors and renal ischaemia reperfusion injury. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 213: 222–231.
23. Persson P., Friederich-Persson M, Fasching A, et al. Adenosine A2a receptor stimulation prevents proteinuria in diabetic rats by promoting an anti-inflammatory phenotype without affecting oxidative stress. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 214: 311–318.
24. Neymeyer H, Labes R, Reverte V, et al. Activation of annexin A1 signalling in renal fibroblasts exerts antifibrotic effects. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 215:144–158.
25. Sydney C W Tang, Wai Han Yiu. Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 206-222.
26. Arnold SV, Kosiborod M, Wang J, et al. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes within the Diabetes Collaborative Registry. *Diabetes ObesMetab* 2018; 20: 2000–3.
27. Ruilope LM. Renoprotection and renin-angiotensin system blockade in diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 1997; 10: 325S-331S.
28. Crews DC. In advanced CKD with poorly controlled hypertension, chlorthalidone reduced BP at 12 wk. *Ann Intern Med.* 2022; 175: JC29.
29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
30. Kashiwagi A, Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2017; 8: 416–27
31. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:606–17.
32. Spencer S, Wheeler-Jones C, Elliott, J. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in renal injury: a potential therapeutic target in feline chronic kidney disease. *J Vet Pharmacol Ther* 2020; 43: 243-267.
33. Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, et al. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2020; 370: 2412.
34. Molina P, Molina MD, Pallardó LM, et al. Disorders in bone-mineral parameters and the risk of death in persons with chronic kidney disease stages 4 and 5: The PECERA study. *Journal of Nephrology* 2021; 34: 1189–1199.
35. Ito M, Tanaka T, Nangaku M. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 as a treatment target of kidney diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29: 128-35.
36. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2492-503.
37. Nangaku M, Kanda H, Takama H, et al. Randomized clinical trial on the effect of bardoxolone methyl on GFR in diabetic kidney disease patients (TSUBAKI Study). *Kidney Int Rep* 2020; 5: 879-90.
38. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-48.
39. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, openlabel, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605-17.
40. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 17-25.
41. Kramann R, Tanaka M, Humphreys BD. Fluorescence microangiography for quantitative assessment of peritubular capillary changes after AKI in mice. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1924-31.
42. Mallipattu SK, Uribarri J. Advanced glycation end product accumulation: a new enemy to target in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 547-54.
43. Saulnier PJ, Wheelock KM, Howell S, et al. Advanced glycation end products predict loss of renal function and correlate with lesions of diabetic kidney disease in American Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 3744-53.
44. Oba S, Ayuzawa N, Nishimoto M, et al. Aberrant DNA methylation of Tgfb1 in diabetic kidney mesangial cells. *Sci Rep* 2018; 8: 163.
45. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 327-

Quiz

Η παρακάτω εικόνα στη βιοψία νεφρού (ΗΜ) σε ποιά κατάσταση συναντάται?

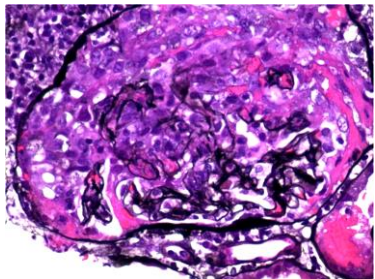


- α) Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- β) Μembranώδη νεφροπάθεια
- γ) Μembrανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
- δ) Κληρονομική νεφρίτιδα

Συμπλήρωσε τη σωστή απάντηση στον παρακάτω σύνδεσμο:

<https://www.surveymonkey.com/r/K3K5CHG>

Η σωστή απάντηση θα δημοσιευθεί στο Quiz του επόμενου τεύχους.



Quiz τεύχους Δεκεμβρίου 2023

Σωστή απάντηση:

- γ) Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα

Περιστατικά

Μικτή οξεία απόρριψη: αναζητώντας την ενδεικνυόμενη θεραπεία

Δημήτριος Κιρμιζής¹, Ajay Sharma², Ahmed Halawa²

¹Department of Nephrology, King's College Hospital, London, U.K.

²University of Liverpool, U.K.

Παρουσίαση περιστατικού

Άρρεν ασθενής 69 ετών, Αφρικανικής καταγωγής, λήπτης νεφρικού μοσχεύματος, παρουσιάστηκε με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη 5.7mg/dL- baseline 1.4 mg/dL). Προ 16 μηνών ο ασθενής είχε υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση με διπλό μόσχευμα από 71-χρονη οριακή DBD δότρια, με συμβατότητα 2-1-2 (anti-HLA τύπου-1 θετικά/ τύπου-2 αρνητικά). Αμφότεροι δότρια και λήπτης ήταν CMV θετικοί. Αν και ο λήπτης χρειάστηκε να υποβληθεί σε μια συνεδρία αιμοκάθαρσης μετεγχειρητικά, η κρεατινίνη του βελτιώθηκε μετεγχειρητικά σε 1.4 mg/dL μέσα σε διάστημα δύο εβδομάδες. Ο ασθενής ήταν σε τριπλή ανοσοκαταστολή, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του μεταμοσχευτικού κέντρου, με tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF) και πρεδνιζολόνη, καθώς και σε προφύλαξη με Valganciclovir. Μέσα στον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση ο ασθενής διαγνώσθηκε με αιμία BK και συνέχισε σε μειωμένες δόσεις ανοσοκατασταλτικών (επίπεδα-στόχος tacrolimus 5-8μg/L, MMF 250mg δις ημερησίως, πρεδνιζολόνη 5mg ημερησίως. Ο ασθενής είχε ιστορικό συστηματικού καπνίσματος για πολλά έτη, ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, XNN των ιθαγενών νεφρών συνεπεία ισχαιμικής και διαβητικής νεφροπάθειας, τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, υπερούριχαιμίας, ΑΕΕ προ 12 ετών, εντοπισμένης διάρρησης εντέρου προ διαιτίας, καθώς και σπονδυλοδισκίτιδας O5/11 προ

διαιτίας. Πριν τη μεταμόσχευση ο ασθενής υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση επί 2 έτη.

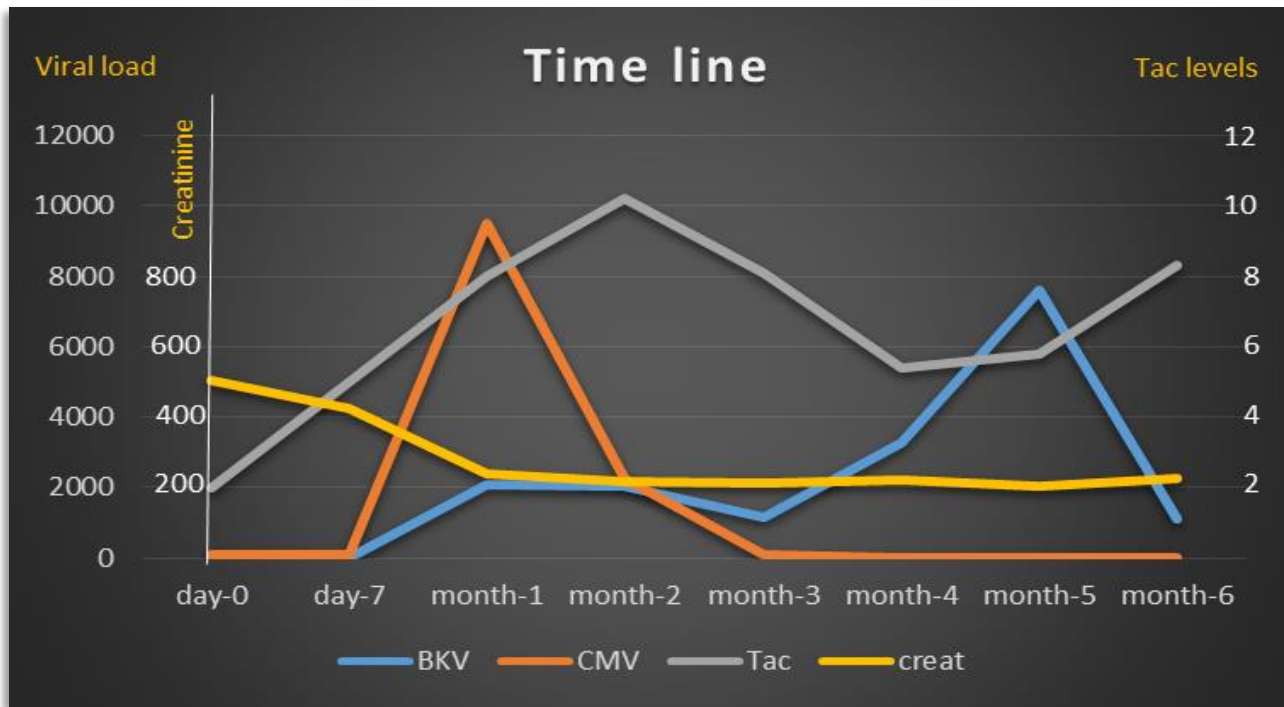
Κατά την εισαγωγή, ο ασθενής αποκάλυψε ότι κατά τις τελευταίες δύο εβδομάδες είχε διακόψει τη φαρμακευτική του αγωγή λόγω ταξιδιού του στην Αφρική. Ανέφερε φυσιολογική διούρηση, αλλά αύξηση του σωματικού του βάρους εμφάνιση περιφερικών οιδημάτων. Στην εξέταση, η ΑΠ ήταν 247/129mmHg. Ο ασθενής ανέφερε εμπύρετο φαρυγγίτιδα προ 2 εβδομάδων και συνεχιζόμενο ξηρό βήχα, αλλά δεν ανέφερε κεφαλαλγίες, οπτικές διαταραχές, αιματοουρία, κοιλιακό άλγος, διάρροια ή εμέτους. Η διερεύνηση ήταν αρνητική για αντισώματα κατά του δότη (DSA) και θετική για BK αιμία. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά με ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (Solumedrol 500mg) επί 3 ημέρες (**Σχ. 1**). Η πρώτη βιοψία του νεφρικού μοσχεύματος έδειξε ενδείξεις μικτού τύπου απόρριψης με χαρακτηρισες τόσο αντισωματικού τύπου (AMR) όσο και T-κυτταρικού τύπου (TCMR 1A) απόρριψης (**Εικ. 1**). Ακολούθως, ο ασθενής υποβλήθηκε σε 9 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης (PEX) και σε iv ανοσοσφαιρίνη (IVIG), ενώ και η ανοσοκαταστολή συντήρησης αυξήθηκε σε MMF 500 mg δις ημερησίως, πρεδνιζολόνη 20 mg και tacrolimus (επίπεδα-στόχος 8-10μg/L). Ένα μήνα αργότερα, ο ασθενής υποβλήθηκε σε δεύτερη βιοψία νεφρικού μοσχεύματος (**Εικ. 2**), η οποία έδειξε εγκατεστημένη σωληναριακή ατροφία και εκτεταμένη διάμεση ίνωση. Βάσει των νέων ιστολογικών ευρημάτων και της συνεχιζόμενης αιμίας, η

ανοσοκαταστολή συντήρησης καθορίστηκε σε MMF 500 mg δις ημερησίως, πρεδνιζολόνη 5mg και tacrolimus (επίπεδα-στόχος 5-8μg/L).

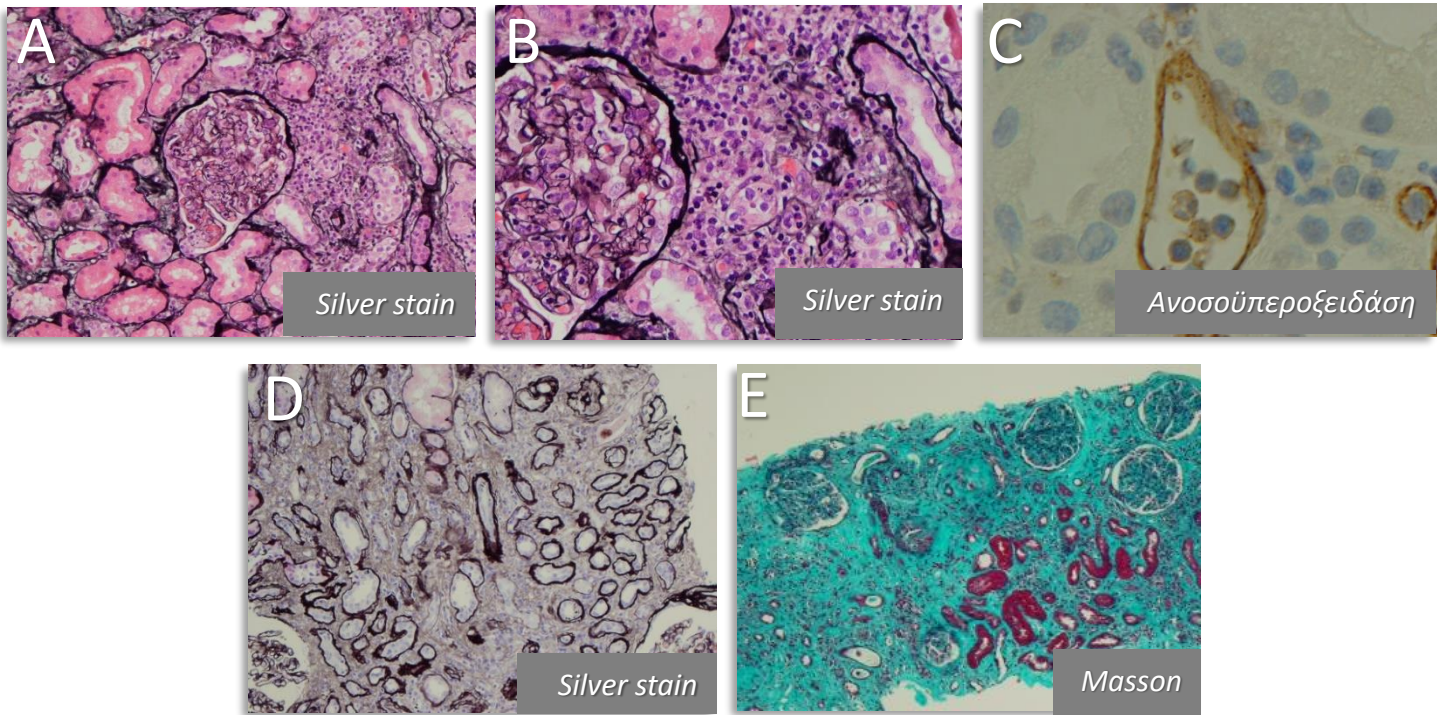
Συζήτηση

Παθογενετικά, η μικτή οξεία απόρριψη αποδίδεται τυπικά σε ανεπαρκή ανοσοκαταστολή ή στη μη συμμόρφωση του ασθενούς με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η ανεπαρκής δοσολογία MMF μπορεί να οδηγήσει σε μικτή οξεία απόρριψη, ειδικά σε ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής και υψηλού BMI. Ιστολογικά, η κατηγορία της μικτής οξείας απόρριψης περιλαμβάνει τουλάχιστον το 20%–30% των περιστατικών κυτταρικής διάμεσης σωληναριακής απόρριψης, το 40%–50% των περιστατικών ενδαρτηρίτιδας του μοσχεύματος, και το 60% των περιστατικών σπειραματίτιδας του μοσχεύματος [1]. Η μικτή οξεία απόρριψη είναι τυπικά C4d θετική και επίσης εκφράζει τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II του μείζονος συμπλέγματος στα σωληναριακά κύτταρα.

Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η κυτταρική απόρριψη μπορεί να είναι το διεγερτικό συμβάν που οδηγεί στην ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων έναντι του δότη (DSA), πιθανώς προκαλώντας αυξημένη έκφραση HLA στη μικροκυκλοφορία μέσω αυξημένων επιπέδων ιντερφερόνης-γ, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αλλοαναγνώρισης από τα Β-κύτταρα του λήπτη και επακόλουθης παραγωγής πλασματοκυττάρων που συνθέτουν DSA [2]. Η παρατετα-



Σχήμα 1. Χρονοδιάγραμμα της απόρριψης. Η θεραπεία διάσωσης με ώσεις στεροειδών, PEX και IVIG είχε ως αποτέλεσμα τη μερική αποκατάσταση της λειτουργίας του μοσχεύματος. Τα επίπεδα-στόχος του tacrolimus διατηρήθηκαν χαμηλά (5-8μg/L) λόγω της ιαμίας BK. (ci1).



Εικόνα 1 (A-C). Αρχική βιοψία μοσχεύματος. 3 από τα 35 σπειράματα ήταν πλήρως σκληρωμένα. Σπειράματα: βαριά σπειραματίτιδα (g3) (A), Πολυεστιακή σπειραματική τριχοειδική συμφόρηση με υποψία θρόμβου σε ένα από τα σπειράματα. Σωληνάρια: μέτριου βαθμού λεμφοκυτταρική σωληναρίτιδα (t2) (B). Απουσία ιογενών κυτταρικών βλαβών, ήπιου έως μέτριου βαθμού οξεία σωληναριακή βλάβη, καθώς και σωληναριακή ατροφία σε έως και το 15% του φλοιού (ct1) Διάμεσος ιστός: μέτριου βαθμού μονοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση (i2) (A, B), καθώς και λίγα ουδετερόφιλα και εωσινόφιλα, με εστιακό διάμεση οίδημα και δύο εστίες διάμεσης αιμορραγίας στον μυελό. Αιμοφόρα αγγεία: απουσία αρτηριίτιδας (v0), παρουσία ήπιου έως μέτριου βαθμού αρτηριοσκληρωσης (cv2), ήπιου βαθμού αρτηριολικής υαλίνωσης (ah1), και μέτριου βαθμού περισωληναριακής τριχοειδίτιδας (ptc2) (B, C). Ανοσοϋπεροξειδάση (C): CD31 θετική περισωληναριακή τριχοειδίτιδα, C4d αρνητική; SV40 για BK αρνητικό; CMV αρνητικό.

Εικόνα 2 (D-E). Επαναληπτική βιοψία μοσχεύματος. Εγκατεστημένη σωληναριακή ατροφία (A) και εκτεταμένη διάμεση ίνωση (B). Ο βαθμός της σπειραματικής σκλήρυνσης ήταν παρόμοιος της αρχικής βιοψίας. Απουσία σπειραματίτιδας. Χρώση C4d αρνητική (χ'ρονιες αλλοιώσεις). Ευρήματα οριακής οξείας TCMR (οξεία σωληναριακή βλάβη και μέτριου βαθμού λεμφοκυτταρική σωληναρίτιδα).

μένη μικροαγγειακή φλεγμονή (δηλαδή σπειραματίτιδα, περισωληνιακή τριχοειδίτιδα και αγγείιτιδα) οδηγεί τελικά σε προοδευτική ίνωση των ιστών (δηλαδή σπειραματοπάθεια μοσχεύματος, απώλεια περισωληνιακών τριχοειδών αγγείων, διάμεση ίνωση και σωληνιακή ατροφία [IFTA]) με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του μοσχεύματος.

Η ιδανική θεραπεία της μικτής οξείας απόρριψης παραμένει ασαφής. Συχνά δεν είναι εύκολο να σταθμιστεί η συμβολή κάθε σκέλους του ανοσοποιητικού συστήματος (κυτταρικό έναντι χυμικού) στη βλάβη του μοσχεύματος [3] και η συμβολή της ίδιας της AMR στη βλάβη του μοσχεύματος ποικίλλει σε διαφορετικούς τύπους μικτής οξείας απόρριψης. Επιπλέον, η σημασία της TCMR στη παθολογία της μικτής οξείας απόρριψης συχνά υποτιμάται, ενώ η συμβολή της στην βλάβη του μοσχεύματος μπορεί να είναι πολύ πιο σημαντική από ό,τι συνλληθως εκλαμβάνεται, ειδικά υπό το φως της παραπάνω θεωρίας για τον βασικό ρόλο της τοπικής κυτταρικής διέγερσης μοσχεύματος.

Η θετική C4d ανοσοχρώση των περισωλη-νιακών τριχοειδών αγγείων, σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα DSA του ορού, υποδηλώνουν ότι η AMR είναι η κύρια αιτία της βλάβης του μοσχεύματος και η θεραπεία με ώσεις στεροειδών, PEX, IVIG και εντατικοποίηση της ανοσοκαταστολής συντήρησης θα πρέπει πιθανώς να είναι η ραχοκοκαλιά της. Το αποτέλεσμα, εντούτοις, είναι απρόβλεπτο και η συνεχιζόμενη εκτεταμένη ίνωση που παρατηρήθηκε στην περίπτωση που αναφέρεται εδώ υποδηλώνει ξεκάθαρα ότι η θεραπεία κυρίως της AMR, αν και μπορεί να επιτύχει βραχυπρόθεσμη βελτίωση στη λειτουργία του μοσχεύματος, δεν είναι πάντα αρκετή για να αντιστρέψει το δυσμενές μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα της μικτής οξείας απόρριψης. Η προσθήκη αντι-CD20 (Rituximab) μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις κυτταρικής απόρριψης με κυριαρχία B κυττάρων (C4d αρνητικών) καθώς και σε αμιγή, θετική C4d, AMR [1].

Αντίθετα, τα χαμηλά επίπεδα DSA και η ελάχιστη ανοσοχρώση C4d υποδηλώνουν ότι ο τραυματισμός που προκαλείται από αντισώματα πιθανώς δεν είναι η κύρια αιτία βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων,

ειδικά όταν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις κυτταρικής απόρριψης [3]. Σε αυτό το πλαίσιο, εκτός από τον συνδυασμό tacrolimus και MMF [4], η χρήση ενός παράγοντα εξάντλησης των λεμφοκυττάρων για τη θεραπεία της μικτής οξείας απόρριψης θα φαινόταν λογική, καθώς θα στόχευε τόσο τα κυτταρικά όσο και τα χυμικά συστατικά της απόρριψης. Η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη κουνελίου (rATG) έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της μικτής οξείας απόρριψης, ειδικά όταν τα χαρακτηριστικά της TCMR κυριαρχούν στην ιστοπαθολογία. Μικρές, μη ελεγχόμενες μελέτες ανέφεραν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα με τη χρήση του αναστολέα του πρωτεασώματος bortezomib [5,6], ενώ πρόσφατες μελέτες συνέκριναν διάφορους συνδυασμούς των παραπάνω [6,7]. Τα ευρήματα των παραπάνω μελετών είναι μάλλον ασαφή και παραμένει αμφίβολο εάν οι μακροχρόνιες στρατηγικές θεραπείας με υψηλή δόση tacrolimus και MMF αποτελούν καλύτερη εναλλακτική λύση έναντι των βραχυπρόθεσμων σχημάτων με αντιλεμφοκυτταρικούς παράγοντες.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ανοσοϊστοχημικός χαρακτηρισμός της κύριας διεισδυτικής κυτταρικής γραμμής στη βιοψία μοσχεύματος μπορεί να είναι ένας χρήσιμος οδηγός για τη βέλτιστη θεραπεία, καθώς η θετική χρώση για τα κύτταρα CD20 υποδηλώνει απόρριψη από B-κύτταρα, που πιθανώς ανταποκρίνεται σε θεραπεία με rituximab ή το alemtuzumab, ενώ μια χρώση θετική για CD68 υποδηλώνει απόρριψη μονοκυττάρων που μπορεί να ανταποκριθεί σε υψηλές δόσεις ώσεων στεροειδών [8].

Συμπεράσματα

Η έκβαση της μικτής οξείας απόρριψης μπορεί να είναι ιδιαίτερα φτωχή. Η βέλτιστη θεραπεία παραμένει άγνωστη. Η βραχυπρόθεσμη βελτίωση της λειτουργίας του μοσχεύματος δεν προοιωνίζει απαραίτητα καλό μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα. Όπως αποδεικνύεται στην περίπτωση που αναφέρεται εδώ, όλα τα επεισόδια απόρριψης που περιλαμβάνουν αντισώματα δεν είναι ίσα. Όσον αφορά τους θεραπευτικούς στόχους που τίθενται σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να σταθμίζεται η συμβολή κάθε σκέλους του ανοσοποιητικού συστήματος (κυτταρικό έναντι χυμικού) στη βλάβη του μοσχεύματος. Η τυπική θεραπεία που στοχεύει κυρίως στην AMR δεν είναι πάντα επαρκής για την παράταση της μακροχρόνιας επιβίωσης του μοσχεύματος και η σημασία της TCMR δεν πρέπει να υποτιμάται.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Nicleit V, Andreoni K. The classification and treatment of antibody-mediated renal allograft injury: Where do we stand? *Kidney Int* 2007; 71: 7–11.
2. Fotheringham J, Angel C, Goodwin J, Harmer AW, McKane WS. Natural history of proteinuria in renal transplant recipients developing de novo human leukocyte antigen antibodies. *Transplantation* 2011; 91: 991–996.
3. Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 670–678.
4. Sun Q, Liu Z-H, Cheng Z, et al. Treatment of early mixed cellular and humoral renal allograft rejection with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Kidney Int* 2007; 71: 24–30.
5. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008; 86: 1754–1761.
6. Paterno F, Sadaka B, Shields A, et al. Comparison of Therapeutic Results with Anti-T Cell Antibody- and Proteasome Inhibitor-Based Regimens [abstract]. *Am J Transplant*. 2013; 13 (suppl 5).
7. Leino A, Lichvar A, Abu-Jawdeh B, et al. Randomized Controlled Trial of Mixed Acute Rejection Therapy in Renal Allografts: 3 Year Follow Up. [abstract]. *Am J Transplant*. 2016; 16 (suppl 3).
8. Chon J, Brennan DC. Acute renal allograft rejection: treatment. *UptoDate* (Accessed 1/8/2016)

Αναφορά: Κιρμιζής Δ, Sharma A, Halawa A.. Μικτή οξεία απόρριψη: αναζητώντας την ενδεικνυόμενη θεραπεία. *iNef* 2023; 03; 34-36.

Επαγγελματικά

Υπουργική απόφαση Γ5α/Γ.Π.οικ.67509 για "πιστοποίηση στην Αιμοκάθαρση" Παθολόγων και Καρδιολόγων (ΦΕΚ Β/7495/29-12-2023)



Α/Π: 7/2024

Αθήνα, 08/02/2024

ΠΡΟΣ:

Τον αξιότιμο Υπουργό Υγείας κο Άδωνι Γεωργιάδη

ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ:

Προς τους αξιότιμους

1. Αναπληρώτρια Υπουργό Υγείας κα Ειρήνη Αγαπηδόκη
2. Υφυπουργό Υγείας κο Δημήτριο Βαρτζόπουλο
3. Υφυπουργό Υγείας κο Μάριο Θεμιστοκλέους

ΘΕΜΑ: Διαμαρτυρία και προτάσεις ΕΝΙΝ για την Υπ. Απόφασης Γ5α/Γ.Π.οικ.67509 (ΦΕΚ Β/7495/29-12-2023), και της υπ' αριθμ. 1317/19-10-2023 απόφασης της Διοικούσας Επιτροπής του ΚΕ.Σ.Υ.

Αξιότιμε κύριε Υπουργέ,

Με μεγάλη έκπληξη και ιδιαίτερη απογοήτευση μάθαμε την έκδοση της πρόσφατης Υπ. Απόφασης Γ5α/Γ.Π.οικ.67509 (ΦΕΚ Β/7495/29-12-2023) που προβλέπει την θεσμοθέτηση της πιστοποίησης Παθολόγων και Καρδιολόγων στην Αιμοκάθαρση μετά από ταχύρρυθμη τρίμηνη εκπαίδευση. Με εξίσου μεγάλη έκπληξη μάθαμε ότι η απόφαση αυτή βασίστηκε στην υπ' αριθμ. 1317/19-10-2023 απόφασης της Διοικούσας Επιτροπής του ΚΕ.Σ.Υ. Η ρύθμιση αυτή επιτρέπει την αυτόνομη εργασία των πιστοποιημένων Παθολόγων και Καρδιολόγων σε Μονάδες Αιμοκάθαρσης στο κρατικό και στο ιδιωτικό σύστημα υγείας.

Ως το επίσημο επαγγελματικό και συνδικαλιστικό όργανο των ιδιωτών Νεφρολόγων, εκφράζουμε την έντονη διαμαρτυρία μας τόσο για το περιεχόμενο της ρύθμισης αυτής, **προηγούμενο της οποίας δεν γνωρίζουμε να υπάρχει διεθνώς**, χωρίς να προηγηθεί συζήτηση με το θεσμοθετημένο Όργανο των Νεφρολόγων που εργάζονται στις ιδιωτικές Μονάδες, των μόνων δηλ. επιστημόνων με σαφή και λεπτομερή γνώση των συνθηκών στις ιδιωτικές Μονάδες Αιμοκάθαρσης αλλά και της διεθνούς βιβλιογραφίας και πρακτικής. Σημειωτέον, η ΕΝ.Ι.Ν. με την επιστολή της από τις 31.03.2021 προς τον τότε Υπουργό Υγείας κο Κικίλια, είχε εκφράσει τις ενστάσεις της κατά της παρ. 2 του άρθρου 39 του νόμου 4771/2021 που προηγήθηκε της εν λόγω Υπουργικής απόφασης, ενστάσεις οι οποίες προφανώς αγνοήθηκαν κατά την διαδικασία της έκδοσης της εν λόγω Υπουργικής απόφασης.

Η ρύθμιση αυτή πέραν του ότι στρέφεται ευθέως κατά των επαγγελματικών συμφερόντων των ιδιωτών Νεφρολόγων, επίσης καταστρατηγεί θεμελιώδεις αρχές της ιατρικής εκπαίδευσης και ειδικά των ιατρικών ειδικοτήτων, και θέτει **σοβαρά ζητήματα ασφάλειας των ασθενών σε αιμοκάθαρση**, που όπως γνωρίζετε είναι ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για κάθε είδους επιπλοκές.



Προτείνουμε να ανακληθεί η εν λόγω απόφαση άμεσα, για τους κατωτέρω λόγους:

1. η εκχώρηση του επαγγελματικού πεδίου της Αιμοκάθαρσης, που είναι παγκοσμίως αυστηρώς αρμοδιότητα των ειδικών Νεφρολόγων, σε ιατρούς άλλως ειδικοτήτων, και μάλιστα χωρίς χρονικούς περιορισμούς, θίγει κατάφωρα τα επαγγελματικά δικαιώματα των ειδικών Νεφρολόγων, καθώς με τις ρυθμίσεις αυτές εμφανώς εισάγεται αθέμιτος ανταγωνισμός για τις ίδιες θέσεις εργασίας στις Μονάδες Αιμοκάθαρσης, που μαθηματικά θα οδηγήσει στην επαγγελματική υποβάθμιση των Νεφρολόγων. Αντίθετα, οι νομοθετικές ρυθμίσεις θα πρέπει να ευνοούν την λειτουργία υγιούς ανταγωνισμού μεταξύ των επιχειρήσεων μέσω της βελτιωμένης οικονομικής προσφοράς από τις επιχειρήσεις για να προσελκύσουν Νεφρολόγους.

2. η εν λόγω ρύθμιση είναι ασύμβατη με την ελληνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία περί ιατρικών ειδικοτήτων, καθώς εκχωρεί την ιατρική ευθύνη επί ενός εντελώς εξειδικευμένου αντικείμενου, όπως η Αιμοκάθαρση, από τους αρμόδιους ειδικούς Νεφρολόγους σε ιατρούς άλλων ειδικοτήτων.

3. η διαδικασία να κηρύσσεται άγνονη η προκήρυξη θέσεων εργασίας των ιδιωτικών Μονάδων Αιμοκάθαρσης ελλείψει ενδιαφερόμενων Νεφρολόγων μετά από απλή ανάρτηση των αντίστοιχων αγγελιών στην ιστοσελίδα της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας, είναι εντελώς αυθαίρετη και προσχηματική. Κι αυτό διότι:

- η ρύθμιση δεν διασφαλίζει ότι οι αγγελίες πράγματι έρχονται σε γνώση των πιθανών ενδιαφερόμενων, η δε η Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία (ENE) είναι Επιστημονική Εταιρεία χωρίς θεσμοθετημένη εκπροσώπηση των ιδιωτών Νεφρολόγων, χωρίς αρμοδιότητα στα επαγγελματικά θέματα των ιδιωτών Νεφρολόγων. Επίσης η ENE από τη φύση της δεν έχει τη δυνατότητα να γνωρίζει εάν πράγματι πληρούνται οι προϋποθέσεις έλλειψης ενδιαφερόμενων ιδιωτών Νεφρολόγων, καθώς δεν είναι καν σε θέση να τηρεί επικαιροποιημένο κατάλογο ιδιωτών Νεφρολόγων.
- η ρύθμιση δεν προβλέπει δικλίδες ασφαλείας που θα απέτρεπαν τη χρήση της διαδικασίας αυτής από τις ιδιωτικές Μονάδες για τεχνητή οικονομική υποβάθμιση των ιδιωτών Νεφρολόγων, όπως π.χ.
 - ο μηχανισμούς διαφάνειας στις αγγελίες, με την υποχρεωτική δημοσίευση σ' αυτές σημαντικών πληροφοριών για τις προκηρυσσόμενες θέσεις εργασίας, όπως οι εργασιακές υποχρεώσεις και οι οικονομικές απολαβές,
 - ο μηχανισμούς ελέγχου και εξακρίβωσης εάν κατόπιν της αρχικής αγγελίας υπήρξε πράγματι ενδιαφέρον από Νεφρολόγους,
 - ο ποινές σε περίπτωση που η διαδικασία πρόσληψης εγκαταλειφθεί από την ιδιωτική Μονάδα παρά το ενδιαφέρον από Νεφρολόγους.
 - ο χρονικός περιορισμός της εργασίας των Παθολόγων και Καρδιολόγων για ένα έτος, καις τη συνέχεια υποχρέωση επαναπροκήρυξης της θέσης εργασίας.
 - ο Περιορισμός στην αναλογία Παθολόγων/Καρδιολόγων προς Νεφρολόγους σε κάθε Μονάδα

4. η τρίμηνη εκπαίδευση και πιστοποίηση των Παθολόγων και Καρδιολόγων, με μοναδική απαίτηση την «καθημερινή παρουσία και συμμετοχή στις δραστηριότητες», χωρίς καμία αναφορά σε συγκεκριμένο πρόγραμμα εκπαίδευσης, χωρίς Βιβλιόριο Εκπαίδευσης Εκπαιδευόμενου και

2



χωρίς την προϋπόθεση επιτυχίας σε εξετάσεις, είναι εμφανώς ελλιπής και ασύμβατη με την ελληνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία περί ιατρικής εκπαίδευσης και ιατρικών ειδικοτήτων, και εμφανώς υπολείπεται των αντίστοιχων προϋποθέσεων εκπαίδευσης στην Αιμοκάθαρση που ισχύουν για τους Νεφρολόγους, δεδομένου ότι η αντίστοιχη προβλεπόμενη εκπαίδευση των Νεφρολόγων στην Αιμοκάθαρση στα πλαίσια της ειδίκευσής τους είναι εξάμηνης διάρκειας και μέρος εξαετούς εντατικής εκπαίδευσης στην ειδικότητα, η δε πιστοποίηση δίνεται κατόπιν επιτυχίας σε εξετάσεις (Υπ. Απόφαση Γ5α/Γ.Π.οικ. 42974/11-06-2019).

5. η ρύθμιση εκθέτει τις ίδιες τις ιδιωτικές Μονάδες που θα κάνουν χρήση της, καθώς αυτή δεν λειτουργεί προς την κατεύθυνση της αναβάθμισης της ποιότητας των υπηρεσιών τους και της διασφάλισης της ασφάλειας των ασθενών τους.

Για τους ανωτέρω λόγους προτείνουμε να ανακληθεί η εν λόγω απόφαση άμεσα, πριν προκύψουν θέματα ασφάλειας των ασθενών μας, και να ξεκινήσει διάλογος των εμπλεκόμενων με τη συμμετοχή της EN.I.N. για την διαμόρφωση ενός ασφαλούς πλαισίου λειτουργίας των ιδιωτικών Μονάδων. Οι προτάσεις της EN.I.N. για την διασφάλιση της ποιότητας των υπηρεσιών και της ασφάλειας των ασθενών σας κοινοποιούνται στην επόμενη επιστολή μας, και κινούνται από το πρώτο ενδιαφέρον μας για τους ασθενείς μας, αλλά και για την προστασία του κύρους τόσο των ιδίων των ιδιωτικών Μονάδων όσο και των αρμοδίων αρχών.

Προτείνουμε η όλη διαδικασία πρόσληψης/συνεργασίας των ειδικοτήτων αυτών να αναθεωρηθεί άμεσα, και πλέον να γίνεται υπό την στενή επίβλεψη των όρων και των προϋποθέσεων από την EN.I.N., ως αρμόδιο επαγγελματικό φορέα των επιστημονικά υπευθύνων ιδιωτικών Μονάδων. Η EN.I.N. έχει συγκεκριμένες προτάσεις με τις οποίες μπορεί να βοηθήσει στην εφαρμογή της εργασίας των Παθολόγων και Καρδιολόγων στις ιδιωτικές Μονάδες με τρόπο ισόρροπο και ασφαλή, που θα θέλαμε να φέρουμε προς συζήτηση με τα αρμόδια όργανα της πολιτείας.

Με γνώση και αίσθημα ευθύνης, ευελπίστούμε σε μια γόνιμη συνεργασία με το Υπουργείο σας.

Με εκτίμηση,

Για το Δ.Σ.,

Ο Πρόεδρος
Δημήτριος Κιρμιζής

Ο Γραμματέας
Βασίλειος Κολοβός

Νόμος 5102/2024 «Δράσεις δημόσιας υγείας - Ρυθμίσεις για την ενίσχυση του Εθνικού Συστήματος Υγείας»



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Αθήνα, 15 Απριλίου 2024

ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

Έλλειψη στόχευσης και αδυναμία ιεράρχησης διαπιστώνει ο ΠΙΣ μετά τη συζήτηση του πρόσφατου νομοσχεδίου στη Βουλή

Κατά τη συζήτηση του πρόσφατου νομοσχεδίου του υπουργείου Υγείας στην Ολομέλεια της Βουλής διαπιστώσαμε πως υπήρξαν **σοβαρές στρεβλώσεις των θέσεων του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου**, παρά τη σαφή και εμπειριστατωμένη τοποθέτηση του προέδρου του ΠΙΣ κ. Αθ. Εξαδάκτυλου στην Επιτροπή Κοινωνικών Υποθέσεων, αλλά και του γραπτού υπομνήματος που ο ΠΙΣ είχε καταθέσει στην πολιτική ηγεσία.

Συγκεκριμένα:

Σχετικά με το άρθρο 7 του νομοσχεδίου επαναλαμβάνουμε την ειλημμένη απόφαση της Γενικής Συνέλευσης του ΠΙΣ, η οποία επαναβεβαιώθηκε από την πρόσφατη Ολομέλεια των Προέδρων Ιατρικών Συλλόγων και το Διοικητικό Συμβούλιο του ΠΙΣ και η οποία αναφέρει ρητά:

«Ο ΠΙΣ τάσσεται υπέρ της πλήρους και αποκλειστικής απασχόλησης των γιατρών του ΕΣΥ, στους οποίους η πολιτεία οφείλει να αυξήσει σημαντικά τους μισθούς προκειμένου να στελεχωθούν οι δημόσιες δομές υγείας με επαρκή αριθμό προσλήψεων, ώστε να εκλείψουν φαινόμενα υπερεργασίας και να καλυφθούν με ποιοτικές υπηρεσίες υγείας οι πολίτες. Τυχόν χορήγηση δυνατότητας σε ιατρούς του ΕΣΥ να ασκούν ιδιωτικό έργο, όπως το περιγραφόμενο στο άρθρο 7, θα αποδιαιθρώσει τα Νοσοκομεία και ΚΥ του ΕΣΥ και ταυτόχρονα θα προκαλέσει συνθήκες αθέμιτου ανταγωνισμού με τους ιατρούς που δραστηριοποιούνται ως ελεύθεροι επαγγελματίες. Ο ΠΙΣ θεωρεί θεμελιώδη ανάγκη τη διατήρηση καθαρών σχέσεων ανάμεσα στο δημόσιο και το ιδιωτικό σύστημα υγείας και κυρίως ανάμεσα στον γιατρό και τον ασθενή

και προς αυτή την κατεύθυνση θα συνεχίσει να εκπληρώνει το θεσμικό του ρόλο».

Συνεπώς, είναι παντελώς αβάσιμη και προσχηματική η επίκληση του ΠΙΣ ως εισηγούμενου την τροπολογία της τελευταίας στιγμής που απέσυρε ο υπουργός Υγείας. Υποθέτουμε ότι το έπραξε προκειμένου να μην κατονομάσει και εκθέσει στην ιατρική κοινότητα εκείνους που όντως την εισηγήθηκαν, καταστρατηγώντας ανερυθρίαστα τις αποφάσεις της Γενικής Συνέλευσης.

Απεναντίας, θεωρούμε πως **ουδόλως εξυπηρετεί τη διαφάνεια η απόσυρση από τον υπουργό του άρθρου 35 που είχε εισηγηθεί ο ΠΙΣ και είχε εγκριθεί από το Υπουργικό Συμβούλιο και τη νομοπαρασκευαστική Επιτροπή.** Με τη συγκεκριμένη ρύθμιση **αίρονταν κάθε ακαταδίωκτο και ασυλία σε πειθαρχικές υποθέσεις για προέδρους και μέλη των Ιατρικών Συλλόγων και του ΠΙΣ,** ώστε ισότιμα προς κάθε άλλο γιατρό της χώρας να λογοδοτούν στα πειθαρχικά όργανα, όταν αυτό επιβάλλεται από τους νόμους και τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας.

Τέλος, στο ζήτημα των **απογευματινών χειρουργείων** που απασχόλησε μεγάλο μέρος της συζήτησης στη Βουλή, ο ΠΙΣ πιστεύει πως αποτελεί έλασσον ζήτημα η απασχόληση των γιατρών ΕΣΥ στον ελεύθερο χρόνο τους, ενώ μείζον ζήτημα αποτελεί αυτό που θα μπορούσαν να προσφέρουν στον εργάσιμο τακτικό χρόνο τους, όταν εξαιτίας της ελλιπούς στελέχωσης το 40% των χειρουργικών αιθουσών παραμένουν κλειστές.

Επιπλέον αποτελεί πρόκληση η νομοθέτηση της λύσης των συμβάσεων του ΕΟΠΥΥ με τα εργαστήρια τα οποία τυχόν θα κινητοποιηθούν, όταν το clawback που θα είχε καταργηθεί το 2018 φτάνει στο 50%.

Συμπερασματικά ο ΠΙΣ, μετά τη συζήτηση του πρόσφατου νομοσχεδίου στη Βουλή, διαπιστώνει έλλειψη στόχευσης στα μεγάλα ζητήματα που ταλανίζουν τους πολίτες και αδυναμία ιεράρχησης των αναγκών της ελληνικής κοινωνίας.

ΤΟ ΓΡΑΦΕΙΟ ΤΥΠΟΥ ΤΟΥ ΠΙΣ

Κοινωνικά

Παγκόσμια Ημέρα Νεφρού 14 Μαρτίου 2024



Η Ένωση ιδιωτών Νεφρολόγων συμμετείχε στον φετινό εορτασμό της Παγκόσμιας ημέρας Νεφρού με ενημερωτικό τηλεοπτικό σποτ που μεταδόθηκε από τους τηλεοπτικούς σταθμούς εθνικής εμβέλειας τον Μάρτιο 2024. Μπορείτε να δείτε το βίντεο στο <https://youtu.be/NltDwDRABRs?si=kpgc3LOhS7WTdASa>
Το δελτίο τύπου που συνόδευε το τηλεοπτικό σποτ έχει ως εξής:

“Η ημέρα Νεφρού είναι μια Παγκόσμια ενημερωτική εκστρατεία που έχει ως σκοπό την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του κοινού αλλά και των αρμόδιων αρχών για τη σημασία της δυνατότητας απρόσκοπτης πρόσβασης όλου του πληθυσμού στις νέες θεραπείες που υπόσχονται μεγάλα οφέλη για τους ασθενείς.

Η κατάλληλη και αντικειμενική ενημέρωση των ασθενών και η δυνατότητα για ελεύθερη πρόσβαση σε όλες τις νέες θεραπείες είναι βασική υποχρέωση της πολιτείας και των επαγγελματιών υγείας, και θα πρέπει να περιλαμβάνει επίσης τη δυνατότητα οι ασθενείς να επιλέγουν την μέθοδο κάθαρσης που τους ταιριάζει.

Η Ένωση ιδιωτών Νεφρολόγων έχει ξεκινήσει εκστρατεία ενημέρωσης του κοινού αλλά και των αρμόδιων οργάνων της πολιτείας για την ανάγκη συστηματικής ενημέρωσης των ασθενών και την υποστήριξη της κάθαρσης στο σπίτι, σύμφωνα με τα διεθνή στάνταρντ.

Η νεφρική νόσος δεν αφορά τους άλλους. Μπορεί να συμβεί στον καθένα. Μάθε. Ενημερώσου. Ενδιαφέσου. Ζήτα από την πολιτεία το αυτονόητο: τη δυνατότητα ελεύθερης πρόσβασης όλων στις θεραπείες πρόληψης της νεφρικής νόσου και στις εναλλακτικές θεραπείες κάθαρσης στο σπίτι.”



Υγεία των νεφρών για όλους

Πρωώθηση
της ισότιμης
πρόσβασης
στη φροντίδα και τη βέλτιστη
φαρμακευτική πρακτική



#worldkidneyday
#kidneyhealthforall
www.worldkidneyday.org

World Kidney Day is a joint initiative of
ISN **WFN** **WKA**
© World Kidney Day 2006 - 2024

ΡΟΥΧΑ ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Κ
Ι
Ν
Ε
Τ
Ι
Κ



Με γνώμονα τις αρκετές ώρες θεραπείας και την αυξημένη ανάγκη του ασθενούς για άνεση και ζέση κατά την διάρκεια της, δημιουργήσαμε μια σειρά από μπλούζες, φούτερ και ζακέτες με ειδικά φερμουάρ, σχεδιασμένα έτσι ώστε να επιτρέπουν την έκθεση στις οδούς αγγειακής προσπέλασης για την αιμοκάθαρση (Κεντρικό φλεβικό καθετήρα – Κ.Φ.Κ & Φίστουλας / fistula) και την θέση του port για την χημειοθεραπεία.

Πρωταρχικός στόχος είναι ο ασθενής να χρησιμοποιεί το ρούχο στην θεραπεία χωρίς να φοράει τα δικά του ρούχα, τα οποία φθείρονται και πολλές φορές χρειάζεται να σκιστούν στις θέσεις του καθετήρα και της φίστουλας. Επίσης, απαλλάσσεται από το καθημερινό άγχος τι να φορέσει στην θεραπεία, ώστε να είναι άνετος αλλά και το ρούχο κατάλληλο για την θεραπεία.



Θέσεις εργασίας



Consultant Nephrologist

Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust
Closing date: 5 May 2024

Ref. number: 287-RMED-117-24

Salary: £93,666 to £126,281 a year

Job summary

The person appointed will be based at The New Royal Liverpool University Hospital site and will be joining a friendly and dedicated Nephrology Team.

Applicants are required to hold membership of the Royal College of Physicians or equivalent qualifications, to be fully registered with the General Medical Council and listed on the Specialist Register (or due to be registered within six months of the date of interview. They should have dual accreditation in Nephrology and General Internal Medicine.

Appointee will join a team of 21 Nephrologists. A full range of renal replacement therapies are provided both on site and in satellite units and a comprehensive general nephrology service is supported by the Consultants.

Post will also support the existing renal replacement therapy or other speciality area in the service at the Aintree Hospital site.

There is a 1 in 20 commitment to the nephrology on-call rota.

[Job description](#)

[Apply for the job](#)

Staff Nurse - Transplant & Nephrology

Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust
Closing date: 6 May 2024

Ref. number: 287-RMED-95-24

Salary: £28,407 to £34,581 a year

Job summary

Ward 7B is a 28 bedded Renal Transplant (14 beds) & Nephrology (14 beds) ward caring for patients mainly with acute and chronic renal failure. This includes Haemodialysis and Peritoneal Dialysis modalities. We are looking for an enthusiastic staff nurse to join our team .

You must be enthusiastic, a good communicator, possess good organisational skills as well as the ability to work well in a team.

Haemodialysis or peritoneal dialysis preferable but not essential as there are training packages available. **Qualifications:**

Main duties of the job

The postholder will be responsible and accountable for the assessment, planning, delivery and evaluation of nursing care.

Work as a member of the multi-disciplinary team and undertake delegated tasks from the ward sister/charge nurse

The postholder will always work within the NMC's Code of Professional Conduct

[Job description](#)

[Apply for the job](#)

Παρακολουθείτε τις νεότερες αγγελίες εργασίας online στην ιστοσελίδα greeknephrologists.gr

Αγγελίες online



Clinical Nurse Specialist - Home Haemodialysis

Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust

Ref. number: 271-BBM-6170961

Salary £51,488 to £57,802 a year

Job summary

Join our expert clinical Nurse specialists in Renal as part of our home therapies team leading in Home Haemo dialysis. You will play an intrinsic part of a dynamic team ensuring the coordination teaching and implementation of HHD services for patients and families . Working with Consultants and other CNS within the Renal team you will demonstrate expert clinical and organisational skills working with our transplant families to provide wholistic expert care

Main duties of the job

- To have lead nursing responsibility for children and their families referred for HHD
- To provide effective nursing leadership, expertise, advice and support to the renal department and ensure the provision of high quality care to children and families
- To act as a role model and expert practitioner within the renal service.
- To have management responsibility for other CNS team members as appropriate
- To act as a designated resource to children and families, and the multidisciplinary professionals caring for them.
- To facilitate the development of all staff within the team.
- To promote an innovative and progressive attitude to the continual improvement of patient care through research and evidence based practice

Job description

Apply for the job

Consultant Physician in Renal and General Medicine

North Middlesex University Hospital NHS Trust

Ref. number: 393-NMUH-5102-A

Salary: £95,828 to £128,443 a year

Job summary

This is a joint post between the North Middlesex and Royal Free Hospitals, in which the post holder will be contracted to provide 5 PA for each hospital site.

Main duties of the job

The North Middlesex duties consist of 1 renal diagnostic clinic a week (42 per year). When the consultant is covering the ward, the clinic is reduced in template to a 3-hour afternoon clinic, so the total number of renal clinic delivered remains 42/year. The consultant will provide 12 weeks of GIM and renal ward cover per year on a rotational basis and will be supported by the junior doctors on the renal firm for all NMUH activities. There is a fortnightly ward discharge/AKI clinic delivered by the renal registrars and will be supervised by the ward attending consultant.

The Royal Free duties include care of a dialysis cohort of 50-60 patients, weekly Low clearance clinic (30 weeks of the year), and a chronic dialysis cohort (42 weeks each year). The post holder will also be expected to contribute to the Academic afternoon 42 weeks per year.

Job description

Apply for the job

Παρακολουθείτε τις νεότερες αγγελίες εργασίας online στην ιστοσελίδα greeknephrologists.gr

Αγγελίες online



Προσεχώς

6th ERA
CONGRESS
STOCKHOLM & VIRTUAL
MAY 23-26, 2024

Save the date



Αποστολή αλληλογραφίας
& αρθρογραφίας:

Μέσω email στο
inefjournal@greeknephrologists.gr

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

Διαφημίσεις, πακέτα
εταιρικής προβολής και
χορηγιών:

Μέσω email στο
admin@greeknephrologists.gr





MY CHOICES

Ενημέρωση και εκπαίδευση νεφροπαθών

Μάθε τις επιλογές σου για τη θεραπεία της νεφρικής νόσου.
Σε ένα μέρος, τώρα βρίσκεις την πιο έγκυρη πληροφόρηση
για τις εναλλακτικές θεραπείες
που πρέπει να γνωρίζεις πριν αποφασίσεις.
Με την φροντίδα και την εγγύηση των ειδικών.

Γιατί έχεις λόγο στην επιλογή της θεραπείας σου.

Εσύ επιλέγεις για τη ζωή σου!

Η νέα ιστοσελίδα της ENIN με αντικείμενο την έγκυρη και συστηματική ενημέρωση και εκπαίδευση των νεφροπαθών.



Επιστημονική Διημερίδα



14 & 15
Σεπτεμβρίου
2024

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ
ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ
ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

2^ο ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΣΤΙΣ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ ΜΕΘΟΔΟΥΣ



ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ «The Golden Age of Athens»