



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»

Διπλωματική εργασία
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ
ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΤΣΙΚΛΗΡΑΣ Χ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Επιβλέπων: ΚΟΛΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
Συνεπιβλέπων: ΜΠΑΛΑΣΚΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ 2013

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Φυσιολογική λειτουργία σπειράματος

- Σπείραμα
 - βασική λειτουργική μονάδα των νεφρών
- Φυσιολογικός ρόλος
 - απομάκρυνση ύδατος και τοξικών ουσιών
 - φραγμός διηθήσεως (φορτίο, M.B.)
- Σε παθολογικές καταστάσεις
 - Μείωση απομάκρυνσης ύδατος και τοξικών ουσιών
 - Κατάργηση φραγμού διηθήσεως

Σπειραματοπάθειες

- Δομική και λειτουργική βλάβη σπειράματος
 - Σε συστηματικές και μεταβολικές νόσους (Α/Υ, Σ/Δ)
 - Σε κληρονομικές διαταραχές
 - Σε ανοσολογική απορρύθμιση (ΣΕΛ, αγγείιδα, πρωτοπαθείς)

Σπειραματοπάθειες κλινική εικόνα

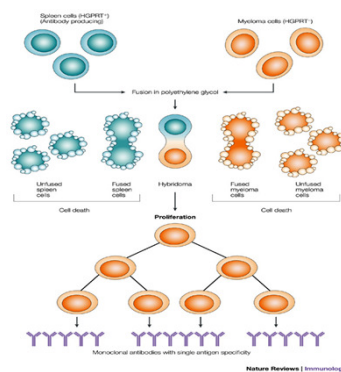
- Οξεία ή σταδιακή εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας
- Λευκωματουρία
- Αιματουρία
- Οίδημα
- Υπολευκωματιναιμία

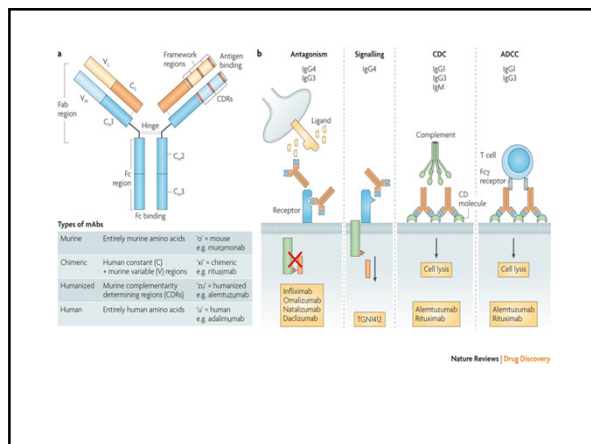
Σπειραματοπάθειες κλινικοί δείκτες

- Λεύκωμα ούρων 24ώρου
 - Λευκωματουρία $> 3,5 \text{ gr}/24\omega\rho\omicron$ = νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ)
- GFR (Glomerular Filtration Rate)
 - Δείκτης ικανότητας απομάκρυνσης ουσιών
 - Εκτιμάται έμμεσα (κρεατινίνη, ηλικία, φυλή,φυλο)
 - Μείωση GFR = νεφρική ανεπάρκεια

Βιολογικοί παράγοντες

- Θεραπευτικά μέσα που προέρχονται ή παρασκευάζονται από ζώντες οργανισμούς
 - Ορμόνες
 - Κυταροκίνες
 - Μονοκλωνικά αντισώματα





ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης

- Η ανασκόπηση των κλινικών μελετών στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί βιολογικοί παράγοντες για τη θεραπεία των σπειροματοπαθειών, από το 2004 έως το 2013.
- Η ανασκόπηση των μηχανισμών δράσης των παραγόντων αυτών.

Υλικά-μέθοδοι

- Η αναζήτηση πληροφοριών έγινε ηλεκτρονικά μέσω των ιστοσελίδων "clinical trials.gov" και "pubmed".

Αποτελέσματα

- 11 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες(RCT)
- 15 ανοιχτές, προοπτικές
- 1 συγκριτική αναδρομική
- 4 μη συγκριτικές αναδρομικές
- 2 σειρές περιστατικών
- 2 αναφορές περιστατικών.

Αποτελέσματα

- Rituximab (RTX)
- Eculizumab (ECU)
- Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα (mabs)
- Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)
- Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH)

Rituximab Μηχανισμός δράσης

- Χιμαιρικό anti-CD20 μονοκλωνικό ab
- Τοξική δράση έναντι B-κυττάρων
- Επαγόμενη από αντισώματα (ADCC)
- Μεσολαβούμενη από συμπλήρωμα (CMC)
- Μέσω μοριακής σηματοδότησης

Weiner, 2010

Rituximab Κλινική αποτελεσματικότητα

- Μελέτη Rave (2004-2008)
- RCT (μη κατωτερότητας)
- 199 ασθενείς με ANCA (+) αγγειίτιδα
- Ομάδα μελέτης: RTX
- Ομάδα ελέγχου: κυκλοφωσφαμίδη
- Πρωτεύον καταληκτικό: απουσία ενεργότητας και επιτυχής μείωση κορτικοειδών σε 6 μήνες.
- Αποτελέσματα: 64% v 53% υπέρ του RTX
- Έγκριση από FDA ως θεραπεία 1ης γραμμής (2011)

Stone *et al.*, 2011

Rituximab Κλινική αποτελεσματικότητα

- Μελέτη Lunar (2006-2008)
- RCT
- 144 ασθενείς με ενεργό υπερπλαστική νεφρίτιδα ΣΕΛ
- Ομάδα μελέτης: RTX + κλασσικό σχήμα
- Ομάδα ελέγχου: κλασσικό σχήμα
- Πρωτεύον καταληκτικό: πλήρης και μερική ύφεση σε 12 μήνες
- Αποτελέσματα: 56,9% ν 45,8% υπέρ ομάδας RTX (p=0,18)

Rovin *et al*, 2012

Rituximab Κλινική αποτελεσματικότητα

- De Vita *et al*, 2012
- RCT
- 57 ασθενείς με κρυοσφαιριναιμική (HCV +) αγγειίτιδα
- Ομάδα μελέτης: RTX
- Ομάδα ελέγχου: κορτικοστεροειδή +/- πλασμαφαίρεση ή κυτταροτοξικά
- Πρωτεύον καταληκτικό: ασθενείς που ελάμβαναν την αρχική θεραπεία μετά από 12 μήνες
- Αποτελέσματα: 64,3% ν 3,5% υπέρ του RTX (p<0,0001)

Rituximab Κλινική αποτελεσματικότητα

- Sneller *et al*, 2012
- RCT
- 24 ασθενείς με κρυοσφαιριναιμική (HCV+) αγγειίτιδα
- Ομάδα μελέτης: RTX
- Ομάδα ελέγχου: πλασμαφαίρεση-κυτταροτοξικά-κορτικοστεροειδή σε ελεύθερο συνδυασμό
- Πρωτεύον καταληκτικό: απουσία ενεργότητας σε 6 μήνες
- Αποτελέσματα: 83% έναντι 8,3% υπέρ του RTX (p<0,001)

Rituximab Κλινική αποτελεσματικότητα

- Ravani *et al*, 2011
- RCT (μη κατωτερότητας)
- 54 παιδιά με Ιδιοπαθές ΝΣ εξαρτώμενο από κορτικοστεροειδή και κυκλοσπορίνη
- Ομάδα μελέτης: RTX + κυκλοσπορίνη - κορτικοστεροειδή (σταδιακά μειούμενα)
- Ομάδα ελέγχου: κυκλοσπορίνη – κορτικοστεροειδή
- Πρωτεύον καταληκτικό: εκατοστιαία μεταβολή της λευκωματουρίας σε 3 μήνες
- Αποτελέσματα: 70% μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα του RTX (p=0,003)

Eculizumab Μηχανισμός Δράσης

- Εξανθρωπισμένο anti-C5 μονοκλωνικό ab
- Αναστολή ενεργοποίησης C5 παράγοντα συμπληρώματος
- Σύνδεση με C5
- Μεταβολή στερεοδομής
- Ελλατωματική σύνδεση C5 με ενεργοποιητή του

Eculizumab Κλινική αποτελεσματικότητα

- Greenbaum *et al*, 2011
- Προοπτική μη συγκριτική
- 17 ασθενείς με ανθεκτικό σε πλασμαφαίρεση (ΠΦΕ) Άτυπο Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο (aHUS)
- Παρέμβαση: αντικατάσταση ΠΦΕ με ECU
- Πρωτεύον καταληκτικό: μεταβολή (PLT) μετά 26 εβδ.
- Αποτελέσματα: σημαντική αύξηση ($p < 0,001$)
- Νεφρική λειτουργία: 80% (4/5) απεξαρτήθηκαν από A/K
ΔGFR = + 33ml/min ($p = 0,0018$)

Eculizumab Κλινική αποτελεσματικότητα

- Licht *et al.*, 2011
- Προοπτική μη συγκριτική
- 20 ασθενείς με aHUS υπό ΠΦΕ σε ύφεση (>8 εβδ)
- Παρέμβαση: προσθήκη ECU
- Πρωτεύον καταληκτικό: συχνότητα διατήρησης ύφεσης (>12 εβδ)
- Αποτελέσματα: 80% (100% εκτός ΠΦΕ)
- Νεφρική λειτουργία: ΔGFR = + 6,6mL/min ($p = 0,003$)

Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα Μηχανισμοί δράσης

- Belimumab: αναστολέας παράγοντα BLyS
- Atacicept: ανταγωνιστής υποδοχέα TACI των B-κυττάρων
- Abatacept: ανταγωνιστής υποδοχέα CTLA4 των T-κυττάρων
- Anti-TNF-α: αναστολείς TNFα (infliximab, adalimumab) ή ανταγωνιστές υποδοχέα του (etanercept)
- Fresolimumab: αναστολέας TGF-β
- Tocilizumab: αναστολέας υποδοχέα IL-6

Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα Κλινική αποτελεσματικότητα

- Belimumab: -αποτελεσματικό σε φάση III για ΣΕΛ (Furie *et al.*, 2011)
-σε μετανάλυση βελτίωση των δεικτών νεφρικής λειτουργίας
- Atacicept: - φάση II/III σε νεφρίδα του ΣΕΛ (Ginzler *et al.*, 2012)
- πρόωρη διακοπή λόγω πτώσης IgG και λοιμώξεων
- Abatacept: - φάση II/III σε νεφρίδα του ΣΕΛ (NCT00430677)
- απουσία βραχυπρόθεσμης αποτελεσματικότητας-τερματισμός
- Anti-TNF-α: - φάση II/III σε ANCA+ αγγειίτιδα (Silva *et al.*, 2012)
- όχι όφελος - συσχέτιση με κακοήθειες
- Fresolimumab - Tocilizumab: πρώιμο στάδιο

IVIg Μηχανισμοί δράσης

- Δομή
 - αντισώματα έναντι παθογόνων και φυσιολογικά αυτοαντισώματα
- Μηχανισμοί δράσης
 - έναντι υπεραντιγόνων
 - έναντι αυτοαντισωμάτων δέκτη
 - έναντι φλεγμονωδών κυττοκινών
 - εκτροπή δράσης συμπληρώματος

Simon & Spath, 2003

IVIg Κλινική αποτελεσματικότητα

- Πολλές αναδρομικές μελέτες παρατήρησης
- 1 μικρή προοπτική μη συγκριτική
- 1 μικρή RCT (1999)

ACTH Μηχανισμός δράσης

- Φυσιολογική δράση
 - διέγερση φλοιού επινεφριδίων
- Βιοφαρμακολογία:
 - φυσική
 - συνθετική
- Μηχανισμοί δράσης
 - στεροειδογένεση
 - αναστολή κυττάρων φλεγμονής
 - άμεση προστατευτική δράση στα νεφρικά κύτταρα

Bomback & Radhakrishnan, 2011

ACTH

Κλινική αποτελεσματικότητα

- Bomback *et al.*, 2011
 - Αναδρομική μελέτη: 21 ασθενείς με ΝΣ
 - 11 υφέσεις (4 πλήρεις)
- Bomback *et al.*, 2012
 - Ανοιχτή προοπτική μελέτη: 15 ασθενείς με ανθεκτικό ΝΣ
 - 4 υφέσεις (μία πλήρης)

Συζήτηση-συμπεράσματα

- Τεκμηριωμένη κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των σπειραματοπαθειών έχουν το rituximab στη θεραπεία των ANCA-θετικών αγγειιτίδων , και το eculizumab στη θεραπεία του aHUS.
- Συχνά χρησιμοποιούμενη, αλλά χωρίς τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα είναι η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg).

Συζήτηση-συμπεράσματα

- Η φυσική αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) είναι πιθανώς αποτελεσματική στη θεραπεία του ιδιοπαθούς ΝΣ.
- Το belimumab έχει ευνοϊκά πρόδρομα δεδομένα στη νεφρίτιδα του ΣΕΛ.

Ευχαριστώ