



# ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ IgA ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ε. Παντζοπούλου<sup>1</sup>, Μ. Κουκουλάκη<sup>2</sup>, Ε. Γουρδουπάρη<sup>1</sup>, Β. Γκίκα<sup>1</sup>, Ε. Χελιώτη<sup>3</sup>, Ι. Χαντζής<sup>3</sup>,  
Σ. Τσαούση<sup>1</sup>, Λ. Αϊναλίδου<sup>2</sup>, Γ. Τσατσάνη<sup>2</sup>, Σ. Ζερμπαλά<sup>2</sup>, Ρ. Καλαϊντζίδης<sup>2</sup>, Σ. Λιονάκη<sup>1</sup>

1. Μονάδα Κλινικής & Επεμβατικής Νεφρολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Π.Γ.Ν. Αττικόν
2. Νεφρολογικό Τμήμα «Γεώργιος Παπαδάκης» Γ.Ν Νικαίας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
3. Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, «Τζάνειο»



# ΣΚΟΠΟΣ

Η διερεύνηση της επίδρασης των SGLT2 αναστολέων (SGLT2i) στους νεφρικούς δείκτες των ασθενών με IgA νεφροπάθεια (IgAN).

# IgA ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (IgAN)

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Συχνότερη πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα
- 20–40 ετών
- Άνδρες 2:1
- 30–40% → ΧΝΝΤΣ εντός 20–30 ετών

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Μικροσκοπική αιματουρία
- Πρωτεϊνουρία
- Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας

# IgA ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (IgAN)

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Νεφρική βιοψία (Gold Standard)
- IgA εναποθέσεις στο μεσάγγιο ( IgA ανοσοσφαιρίνη στον ανοσοφθορισμό)
- Oxford MEST-C score (M·E·S·T·C)

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ & ΚΙΝΔΥΝΟΙ

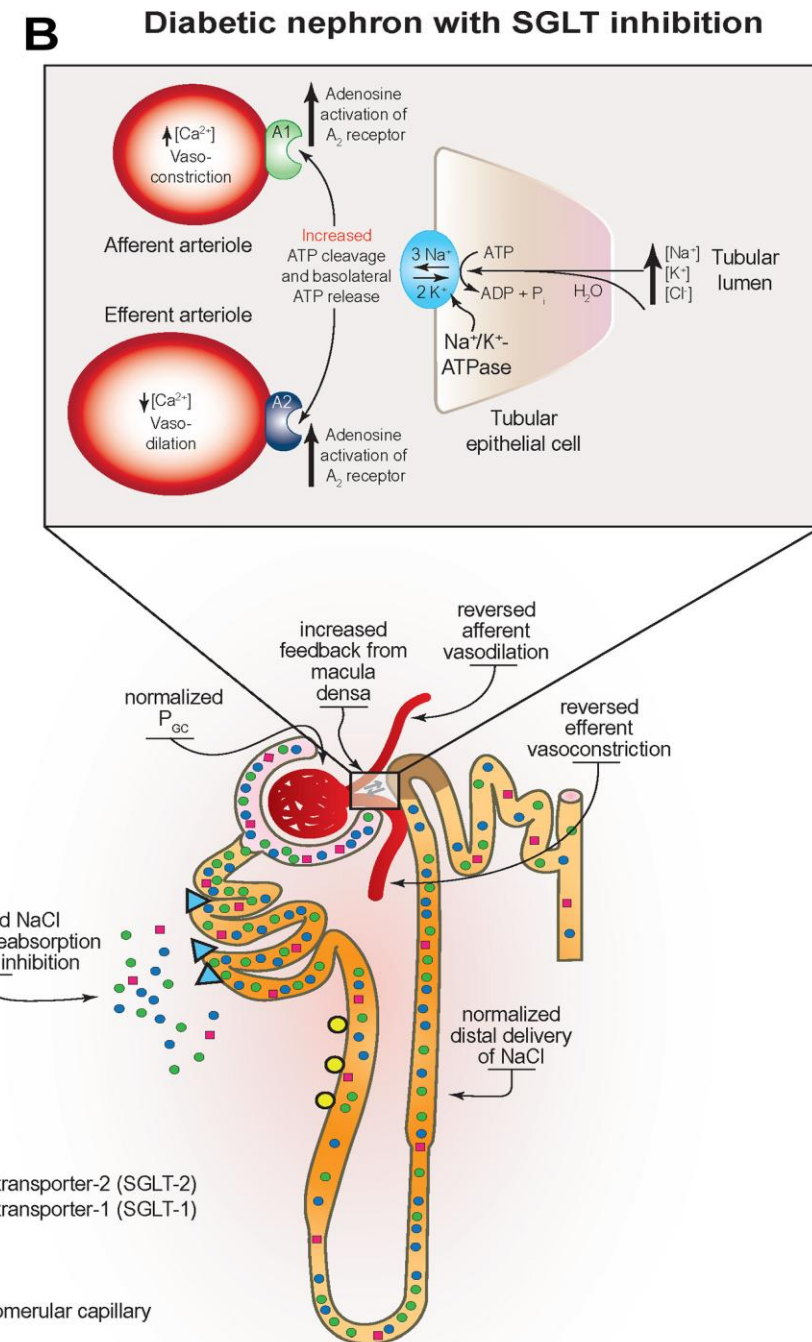
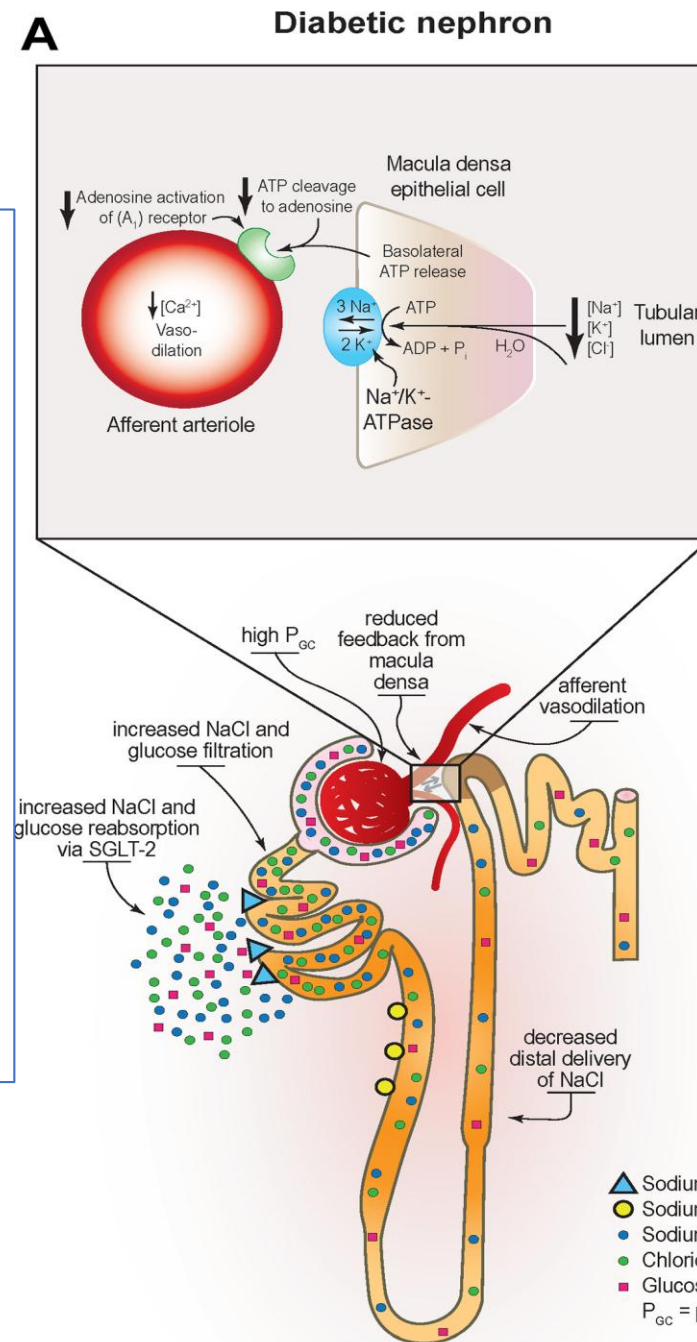
- Αρνητικοί προγνωστικοί δείκτες : πρωτεϊνουρία >1g, ↓eGFR, ↑ΑΠ
- Τακτική παρακολούθηση: eGFR + UACR
- Στόχος: UACR <0.3 g/day

## SGLT2 inhibitors

### nephroprotective effect:

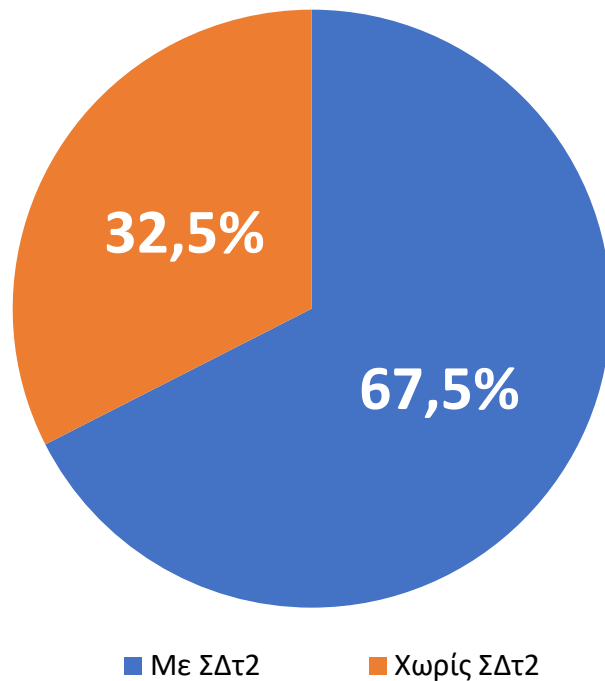
- Na delivery inhibit tubuloglomerular feedback ► afferent vasoconstriction, ↓ intraglomerular pressure

Marker of reduction in intraglomerular pressure: ↓ in albuminuria

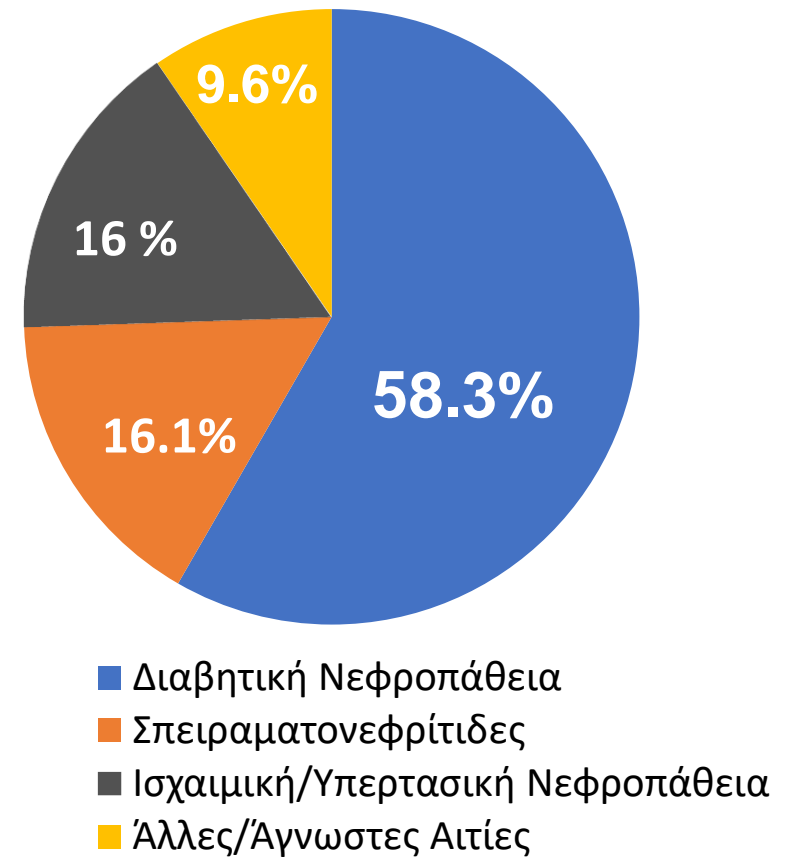


# DAPA-CKD

## ΣΔ-II

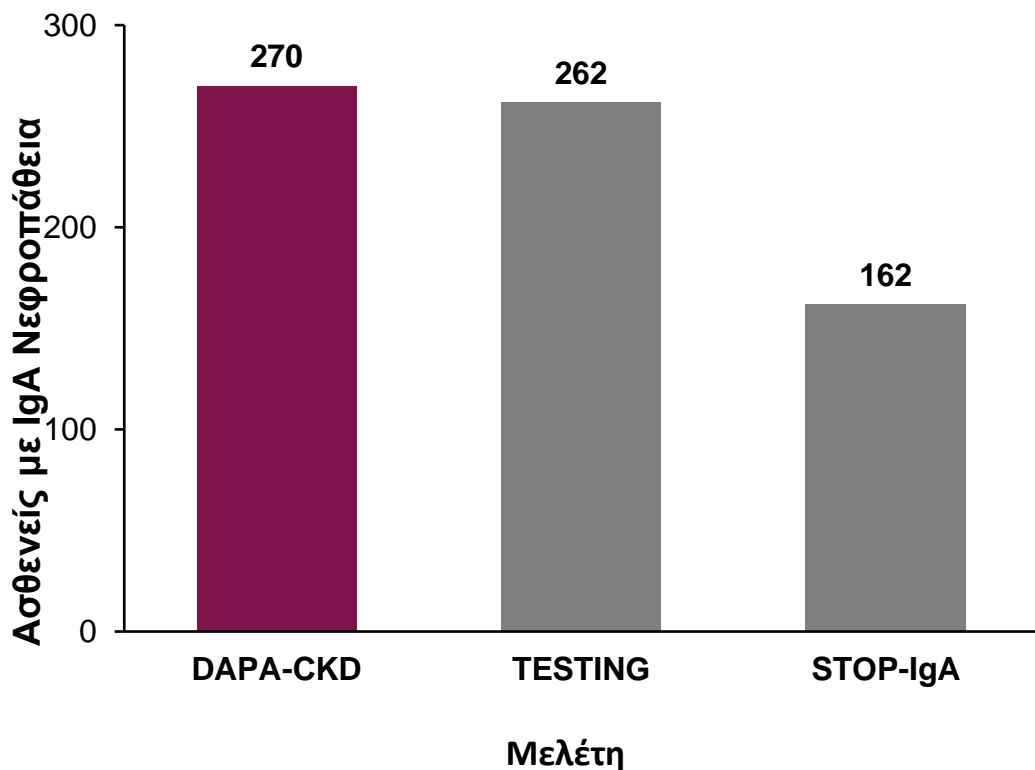


## Αιτιολογία ΧΝΝ

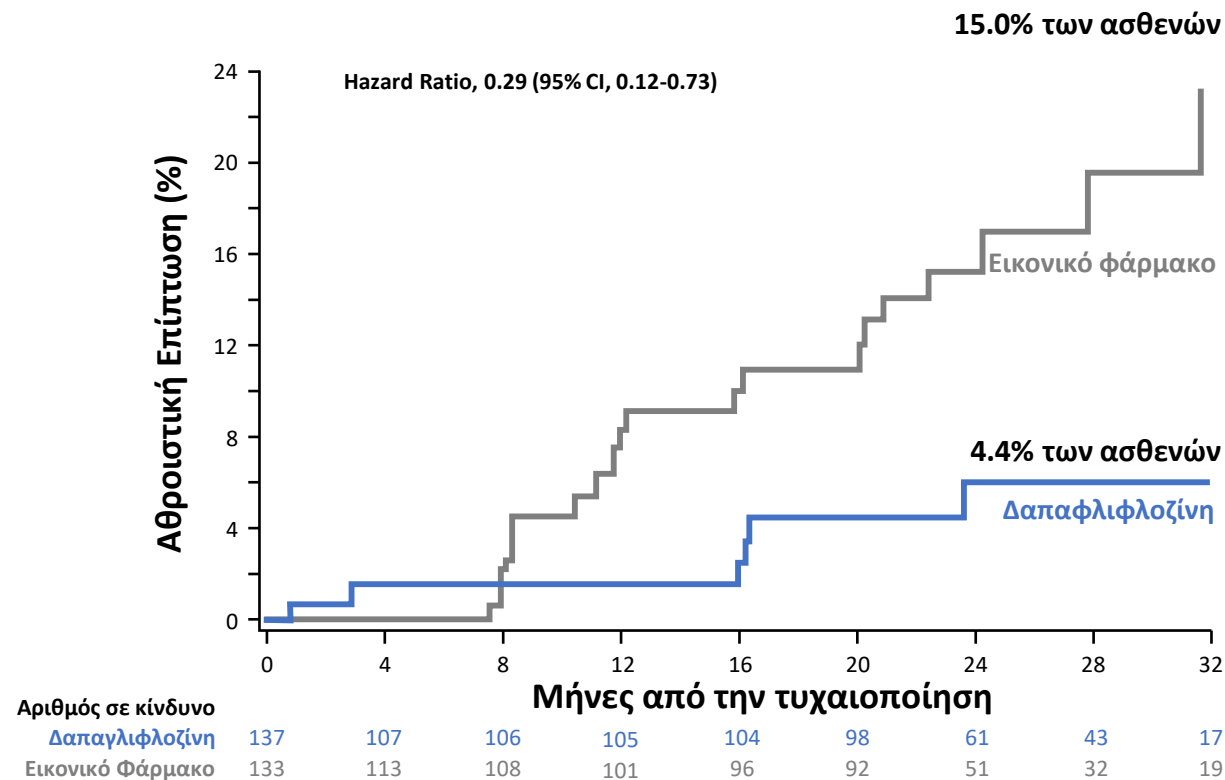


# Διερεύνηση οφέλους ανάλογα με την αιτιολογία της ΧΝΝ στη DAPA-CKD: IgA Νεφροπάθεια (IgAN)

Αριθμός ασθενών με IgAN σε κλινικές μελέτες



Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο σε ασθενείς με IgAN

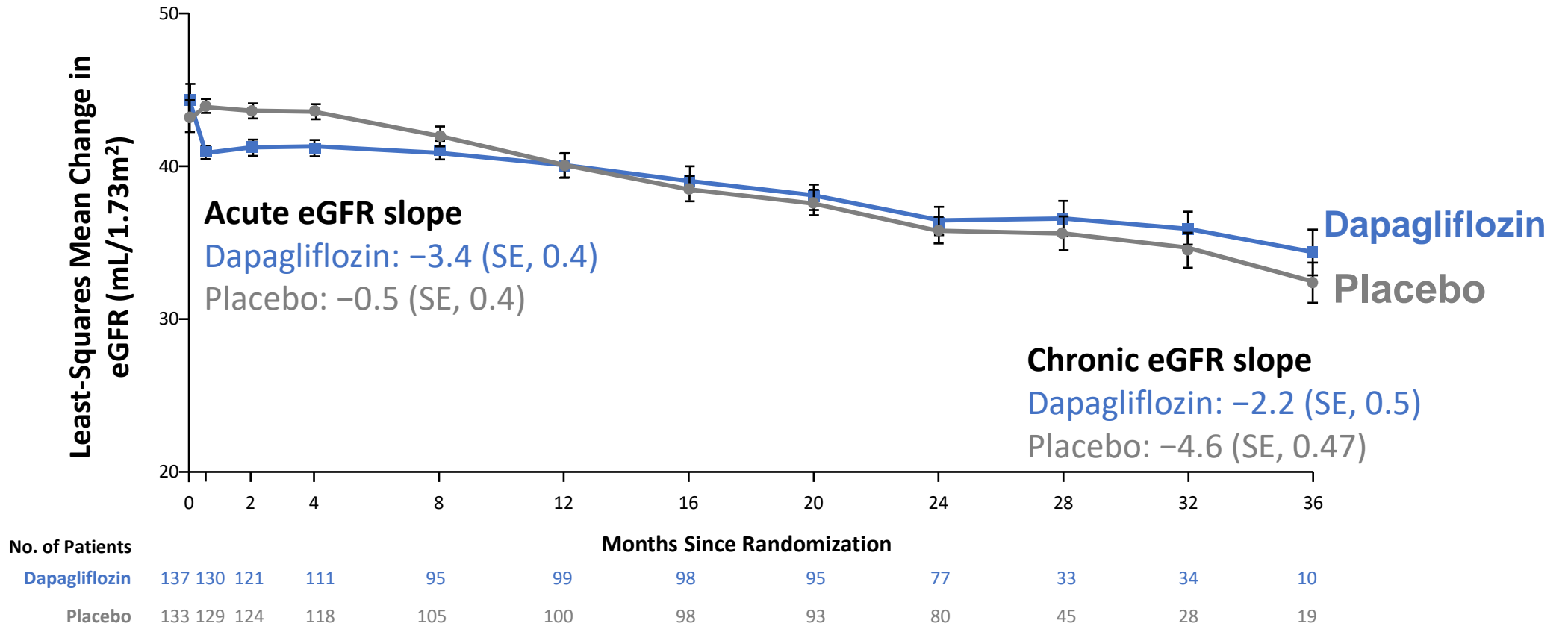


Wheeler DC et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1700–1711;

Wheeler DC et al. Article and supplementary appendix. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:22–31; 3.

Wheeler et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy

# Changes Over Time in eGFR in Patients With IgAN



# ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Αναδρομική- πολυκεντρική μελέτη
2. Κριτήρια ένταξης:
  - Ασθενείς >16 ετών
  - Με ιστολογική επιβεβαίωση IgAN (βιοψία νεφρού)
  - Με Follow up από τη διάγνωση της νόσου μέχρι το θάνατο ή μέχρι ΧΝΝΤΣ ή μέχρι την τελευταία επίσκεψη στο ιατρείο.

# ΜΕΘΟΔΟΙ

- Δημογραφικά στοιχεία
- Ιστοπαθολογικά ευρήματα της διαγνωστικής βιοψίας
- Κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα στη διαγνωστική βιοψία και στο τέλος της παρακολούθησης
- Θεραπευτικά σχήματα και η ανταπόκριση σε αυτά
- Παρουσία συννοσηροτήτων

- Κλινικοί φαινότυποι:
  - I. Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία
  - II. Αιματουρία και πρωτεϊνουρία
  - III. Αιματουρία με πρωτεϊνουρία και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

# ΟΡΙΣΜΟΙ

- Μικροσκοπική αιματουρία:  $> 5$  δύσμορφα RBC κοπ.
- Πρωτεϊνουρία:  $> 300\text{mg/day}$
- $\Delta$  Proteinuria :η μεταβολή (διαφορά) της ημερήσιας πρωτεϊνουρίας μεταξύ δύο χρονικών σημείων που δείχνει αν η απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα αυξήθηκε, μειώθηκε ή παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.
- $\Delta$  eGFR :η μεταβολή (διαφορά) του eGFR μεταξύ δύο χρονικών σημείων, που δείχνει αν η νεφρική λειτουργία βελτιώθηκε, επιδεινώθηκε ή παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.
- Πλήρης ύφεση: μείωση πρωτεϊνουρίας  $< 0.3 \text{ g/24h}$  (ή UPCr  $< 0.3 \text{ g/g}$ ) με σταθερό ή βελτιωμένο eGFR.
- Μερική ύφεση: μείωση πρωτεϊνουρίας  $\geq 50\%$  από την αρχική τιμή με τελικά επίπεδα  $< 1 \text{ g/24h}$ , με σταθερό ή βελτιωμένο eGFR.

## Patient Characteristics with IgAN

n (%) or median (IQR)	Overall (N=268)	No SGLT2i (N=205)	SGLT2i (N=63)	p-value
Age (years) <sup>a</sup>	44(31–57)	41(30–57)	51(38–58)	0.019
Sex (Male)	172(64%)	123 60%)	49(78%)	0.011
<b>Comorbidities &amp; Medication</b>				
Diabetes Mellitus <sup>a</sup>	29 (11%)	16(8%)	13(21%)	0.010
Hypertension <sup>a</sup>	129(49%)	87(43%)	42(67%)	0.001
ACEi/ARB Usage <sup>a</sup>	218(82%)	158(78%)	60(97%)	<0.001
IgA immunosuppressive Treatment (any type)	143(53%)	98(48%)	45(71%)	0.001
<b>Clinical presentation</b>				
Hematuria only	7(3%)	6(3%)	1(2%)	
Hematuria + Proteinuria	126(47%)	103(50%)	23(37%)	
Hematuria +Proteinuria + Renal dysfunction	114(43%)	79(39%)	35(56%)	0.128
<b>Follow-up time</b>				
Duration (months) <sup>c</sup>	53(14–123)	51(13–113)	58(20–148)	0.122
<b>Baseline parameters (at diagnosis)</b>				
Ser. Creatinine (mg/dL) <sup>a</sup>	1.15(0.87–1.7)	1.1(0.8–1.6)	1.4(1–2)	0.006
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	77(43–106)	81(43–110)	66(37–92)	0.022
Proteinuria (mg/day) <sup>b</sup>	1115(535–2931)	1050(500–2700)	2000(700–4140)	0.022

# Results

## Renal outcome for Patient with IgAN

n (%) or median (IQR)	<u>Overall (N=268)</u>	<u>No SGLT2i (N=205)</u>	<u>SGLT2i (N=63)</u>	<u>p-value</u>
Ser. Creatinine (mg/dL)	1.18(0.9–1.6)	1(0.8–1.5)	1.4(1.2–1.9)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	71(43–102)	81(45–108)	53(39–69)	<0.001
Proteinuria (mg/day)	373(192–1088)	310(170–780)	650(300–2325)	<0.001

# Results

## Outcome for Patient with IgAN

	No SGLT2i (N=205)	SGLT2i (N=63)***	p-value
$\Delta$ eGFR (1st Year) <sup>d</sup>	0(-8,15)	0(-8, 7)	0.604
$\Delta$ Proteinuria (1st Year) <sup>d</sup>	-493(-1525, -56)	-1028(-2260, -260)	0.037
$\Delta$ eGFR (Total follow up) <sup>b</sup>	-1(-15, 9)	-5(-22, 1)	0.021
$\Delta$ Proteinuria (Total follow up) <sup>d</sup>	-372(-1270, 0)	-601(-2015, 0)	0.485

268 Ασθενείς με IgAN

175 Ασθενείς με παρακολούθηση  
<10 χρόνια

93 Ασθενείς με >10 χρόνια  
παρακολούθηση

42 Υπό αγωγή με SGLT2i

133 Άνευ αγωγής με SGLT2i

## 175 patients with IgAN with follow-up duration $\leq 10$ years from diagnosis

	No SGLT2i (N=133)	SGLT2i (N=42)	p-value
Sex (male)	76(57%)	30(71%)	0.107
Age(years)	40(29-55)	53(38-61)	0.001
Diabetes mellitus	6(5%)	12(29%)	<0.001
Hypertension	49(37%)	30(71%)	<0.001
ACEi/ARB Usage	94(72%)	40(95%)	<0.001
IgAN immunosuppressive Treatment (any type)	53(40%)	25(60%)	0.032
Ser. Creatinine (mg/dL)	1(0.8, 1.6)	1.5(1, 2.5)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	87(45, 110)	55(35, 85)	<0.001
Proteinuria (mg/day)	895(352, 2280)	1900(760, 4140)	0.004
$\Delta$ prot	-270(-1150,0)	-968(-2600, -75)	0.029
$\Delta$ eGFR	0(-8, +14)	-1.5(-15.5, +7.5)	0.079

# Results

<b>Patients who received SGLT2i in the first year of follow-up vs after the first year – Results</b>			
	<b>Start SGLT2i (N=26) during 1<sup>st</sup> year-outcome</b>	<b>Start SGLT2i (N=32) after 1<sup>st</sup> year-outcome</b>	<b>p-value</b>
$\Delta$ eGFR (1st Year) <sup>b</sup>	-1(-8, +2)	0(-4, +12)	0.351
$\Delta$ Proteinuria (1st Year) <sup>b</sup>	-878(-2150, -239)	-1485(-2675, -260)	0.634
$\Delta$ eGFR (Total) <sup>a</sup>	-3(-14, +2)	-7(-27, 0)	0.230
$\Delta$ Proteinuria (Total) <sup>a</sup>	-938(-2300, -223))	-174(-2015, 690)	0.164

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι ασθενείς με IgAN έχουν όφελος από την προσθήκη SGLT2i στην θεραπεία τους
- Το όφελος παραμένει σταθερό ανεξάρτητα από την χρονική στιγμή της έναρξης θεραπείας με SGLT2i

Ευχαριστώ!

