

Rondje langs de velden

Piet ter Wee, internist-nefroloog
Afdeling Nefrologie – VU medisch centrum



- 1: Coronary Trial
- 2: Beacon Trial
- 3: VA Nephron D
- 4: HDPAL
- 5: ZS9
- 6: Access Trial

Kidney function after on and off pump therapy – Coronary Trial



Hypothese CABG zonder pomp minder nierschade

Methoden:

- 2392 patienten. Goede randomisatie (ACE en diuretica gelijk voor en in follow-up). 25% GFR < 60
- Eindpunten: 1) 50% stijging kreatinine na OK; 2) 20% achteruitgang eGFR na 1 jr

Resultaten:

- 7% cross-over tussen de groepen
- Geen verschil in composite eindpunt. Per protocol analyse niet verschillend t.o.v. gehele cohort..
- Kreat ↑ met pomp 20,8; off pomp 17,5% (p<0,01; RRR 17%).
eGFR <60: 30%; eGFR > 60: 19%
- eGFR ↓ met pomp 15,3%; off pomp: 17,1% (=)
<60 eGFR ? 40% RRR reductie

Conclusie: AKI off pump lager dan bij on pump.

eGFR na 1 jr = (mogelijk dat confounders in beide groepen 1 jr na cardiale chirurgie meer effect op de eGFR hebben dan AKI)

Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 CKD – Beacon trial



Bardoxolone: activator Nrf2 pathway.

- Fase 2 studie: 52 wk verlaging GFR in stadium 3 CNS + DM

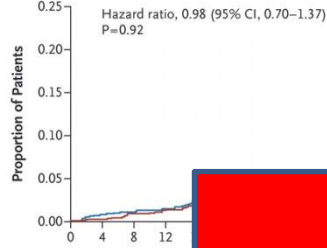
Nu:

- Fase 3 studie: 2185 patienten; 1:1 placebo vs Bardoxolone 120 mg in CKD DM + ACE/AII
- randomisatie goed
- Primaire uitkomst: ESRD of cardiovascular death (primary composite)
Secundaire uitkomst: change in eGFR + 2 andere
secondary vascular endpoint (death, stroke, HF,)
- Resultaten: na 48 weken stop door DSMB

Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 CKD – Beacon trial



A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Bardoxolone methyl	1088	1077	1050	982	911
Placebo	1097	1095	1076	1004	911

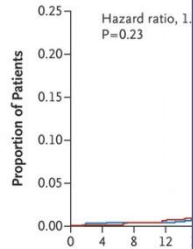
A Heart Failure



This portion of the figure based on <20% of patients

	Bardoxolone methyl	Placebo
64	72	
15	0	
20	0	

B Death from Cardiovascular Causes



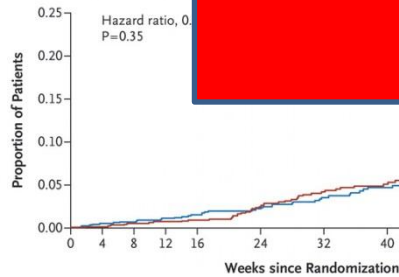
No. at Risk

Bardoxolone methyl	1088	1082	1055	991	911
Placebo	1097	1096	1081	1010	911

This portion of the figure based on <20% of patients

	Bardoxolone methyl	Placebo
15	0	
20	0	

C ESRD



No. at Risk

Bardoxolone methyl	1088	1077	1050	982	904	756	571	429
Placebo	1097	1095	1076	1004	922	768	596	439

**Conclusive:
Bardoxolone - NIET**

No. at Risk

Bardoxolone methyl	1088	1038	999	935	855	712	537	409	278	126	15	0
Placebo	1097	1088	1068	990	902	754	582	430	310	132	20	0

Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy – VA NEPHRON-D



Hypothese: DM2 ARB+ACE langzamere progressive CKD

Patients: DM2 + CKD 2-3 + >300 mg/24h

Treatment: losartan 100 mg + placebo or 10-40 lisinopril

Primair eindpunt

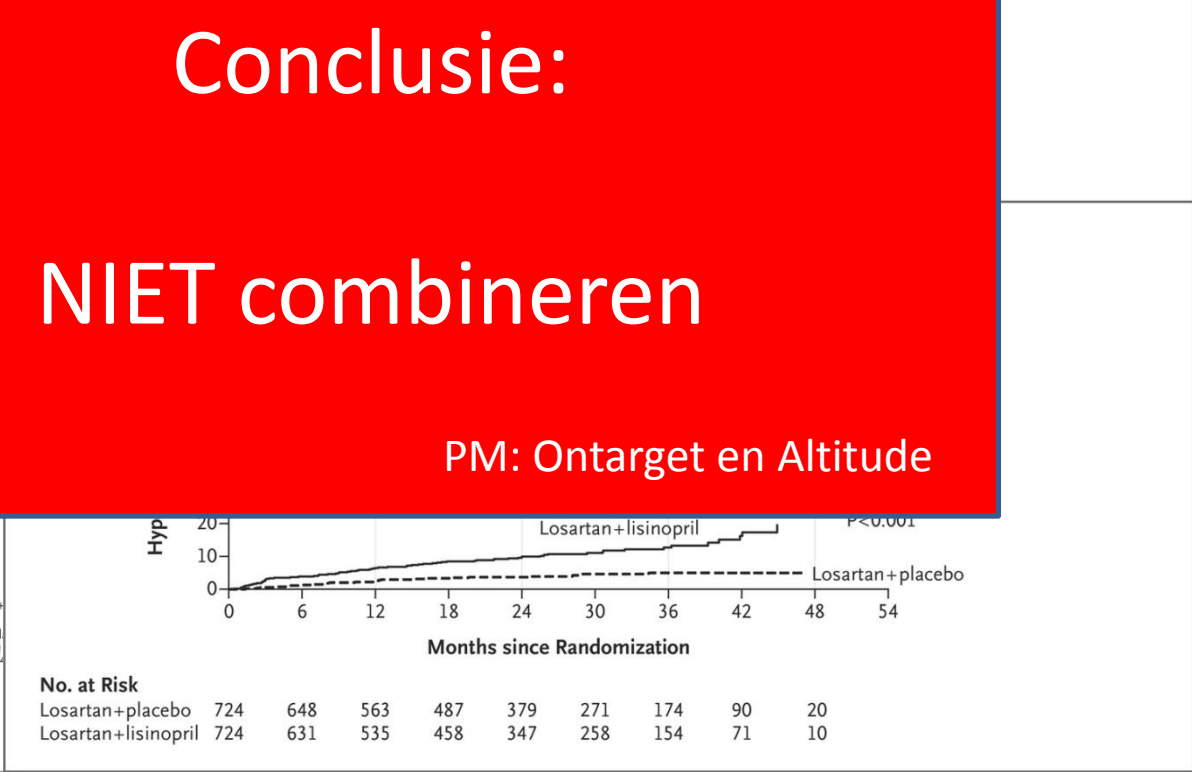
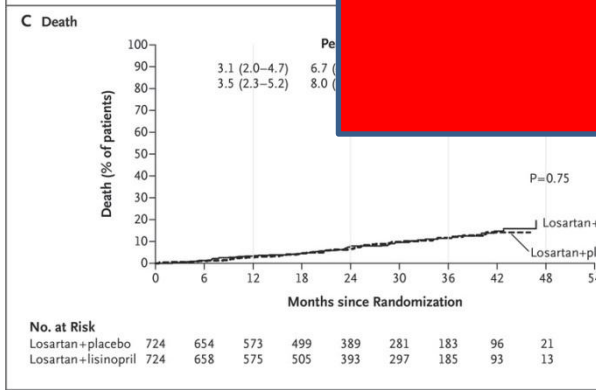
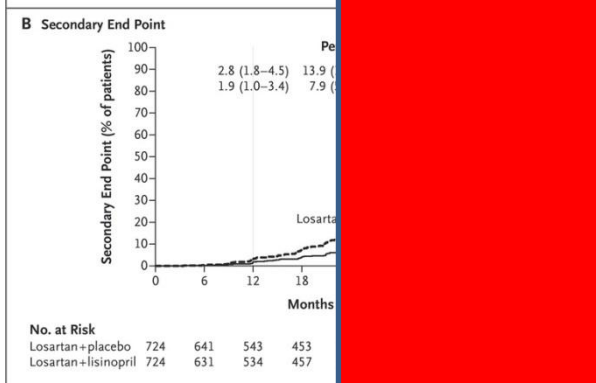
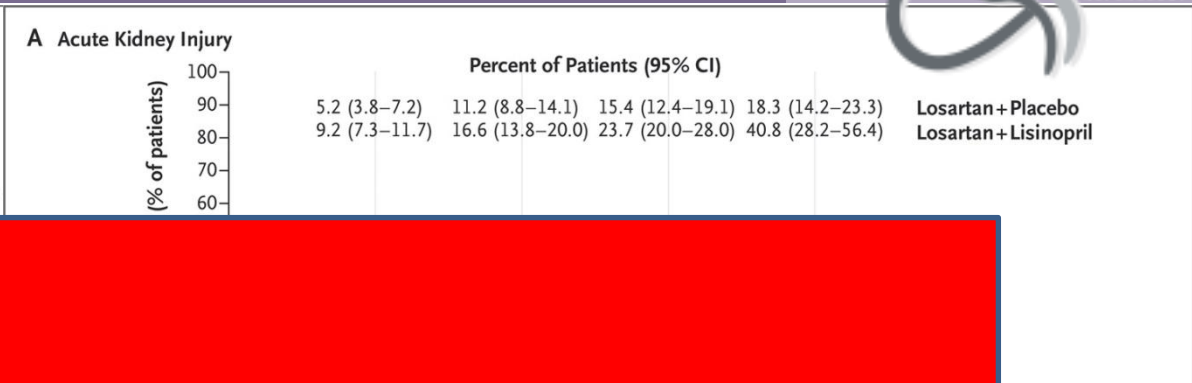
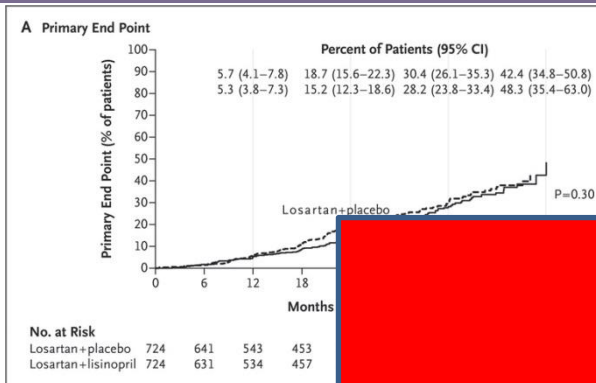
- eGFR<60: >50% daling
- eGFR >60: 30 ml daling

Secundair eindpunt: slope GFR, cardiovascular complicaties

Resultaten

- vergende inclusie om n=1648 te includeren – gerandomiseerd 1448
- na 2.2 jr DSMB (okt 2012) stop vanwege meer hyper Kaliemie en ESRD
Wel minder albuminurie bij combinatie; RR effect =
- primaire en secundaire uitkomst geen verschil (mn niet eGFR daling over time);
ook geen subgroepen (bv hoog en laag albuminurie) die voordeel leek te hebben.
- Vroege en progressief risico op hyperK RRR 2,8 en AKI (needing hospitalization) RRR 1,7; meer SAE bij combinatie (in totaal >2000 SAE's; zieke populatie!)

Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy – VA NEPHRON-D



Conclusie:
NIET combineren

PM: Ontarget en Altitude

Hypothese:

- lisinopril betere regressie van LVH (RAAS + sympathicus blockade) dan atenolol

Patients – 2x 100 patienten

- >18 jaar oud en >3 maanden op HD
- geen morbide adipositas
- Niet een recent cardiovasculair event (> 18 maanden)

- Randomisatie: atenolol (100 mg) vs lisinopril (40 mg) zonedig 10 mg felodipine bij als RR onvoldoende

Uitkomstmaten:

- ABPM op 0,3,6 en 12 maanden (maar ook thuis RR)
- Echo op 0,6 en 12 maanden

Resultaten

- meer uitval in lisinopril door inconstent

- ABPM

1) Met at
(ook met

- Bij lisinopril

- september
cardiovas
bij

Bij atenol
hospitaliz

Bij lisinopril

- Verandering in LVH bij lisinopril = atenolol.

Conclusie:

Back to the betablocker

sinopril
den.
met lis.

patientjaar.

per K⁺

ZS9

- nieuwe Kalium trapper (10x sterker en 100x specifiekere dan kayexalate).
- Wisselt H⁺ uit, geen effect op acidose ook geen effect op Na uitscheiding.

Eerst: dubbel blinde fase 2 studie in hyper K⁺ CKD patiënten

- Placebo n=30; ZS9 0,3g TID, n=12; ZS9 3g TID, n=24; ZS9 10g TID, n=24) – ZS9 is een smaakloos poeder (kan in water maar ook over eten gestrooid)
- Resultaat: dosis afhankelijke daling bij 3 en 10g TID, niet bij 0,3g TID. Ook wat calcium daling.
- Bij 90% van de patiënten was K⁺ kleiner dan 4,5 mmol/l.

Vervolgens Fase 3 studie: bij 753 CKD met kalium > ...

- bij 10g TID gemiddels kaliumgehalte 0,73 mmol/l lager
- Geen effect op RR
- Goed verdragen, SAE niet hoger dan in placebo behandelde groep

Conclusie

ZS9 lijkt veilige en wel getolereerde nieuwe kaliumbinder

Studie: abatacept in lupus nefritis vs cyclofosfamide.

Doel: eurolupus + abatacept:

- ontstaat tolerantie = na eurolupus + atanaccept geen immuunsuppressie nodig
- werkt eurolupus even goed in negroïde mensen

Geen verschil tussen de groepen. Response rates hetzelfde. Patiënten die geen med meer gebruikten na abatacept: 50% relapse free; azathioprine 62% relapse free n.s.

Conclusie:

Toevoeging abatacept geen toegevoegde waarde boven eurolupus