

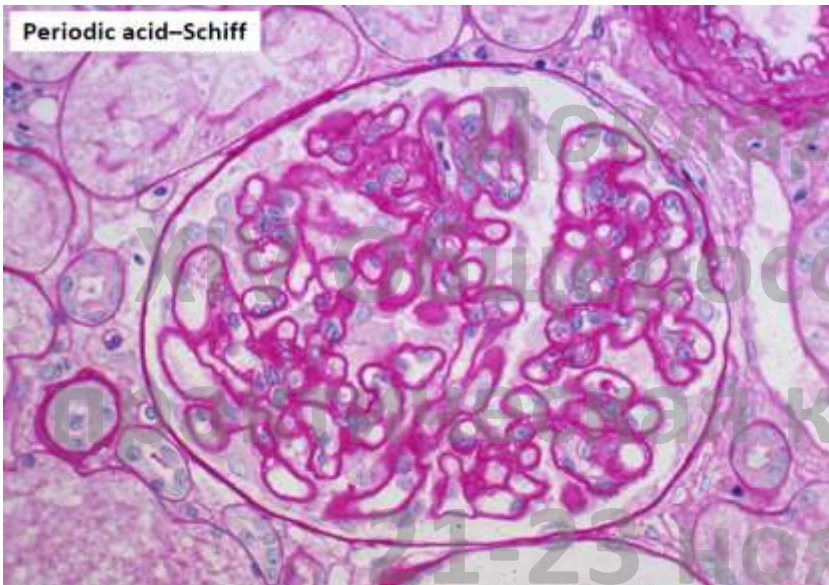
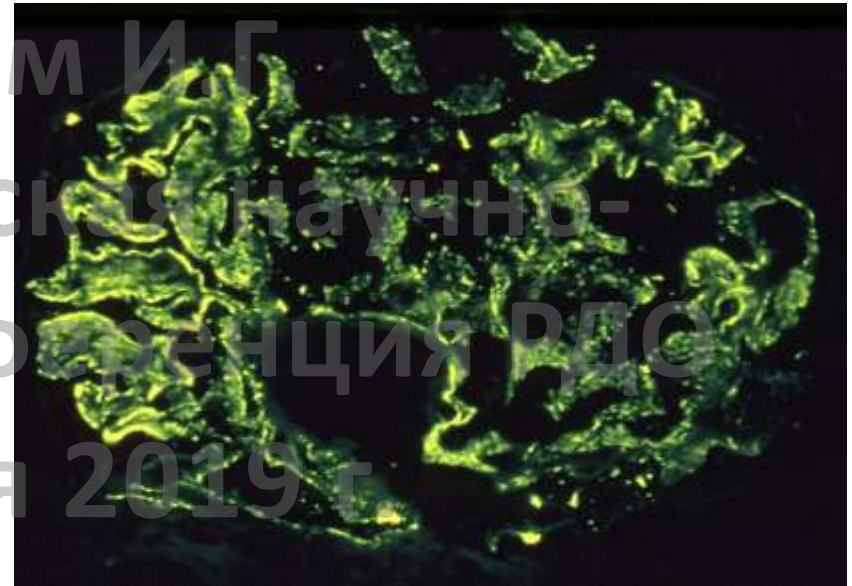
Применение Ритуксимаба при лечении мембранозной нефропатии

**Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф.,
Столяревич Е.С.**

**Кафедра нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Минздрава России
ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы**

**14 Общероссийская научно-практическая конференция РДО
Москва 21-23 ноября 2019**

Мембранозная нефропатия



5-10 случаев/млн/г в Европе, \approx 12 случаев /млн/ год в США

Нефротический синдром у взрослых

Доклад Ким И.Г.

Причины НС	%	Спонтанные ремиссии	Пол/возраст
Минимальные изменения	15%		
ФСГС	25-30%	1.5-3.0%	М
МГН	15-40%	30%	М/старше 50 лет
МКГН	10%	5-6%	М/моложе 30 лет
Амилоидоз	10%		
Диабетическая нефропатия	10%		

Распространенность ИНС - 30-50 /млн/год

Мембранозная нефропатия

■ Идиопатическая/первичная (70 - 80%)

75-77% - анти-PLA2R, 5-10% - антиTHSD7A, ≈10% др? АТ

■ Вторичная (20-30%)

- иммунные нарушения при СКВ, РА, псориазе, С-м Шегрена, тиреоидите, саркоидозе
- **злокачественные новообразования:** почка, легкие, лейкозы, толстая кишка
- **инфекции:** гепатит В, реже – гепатит С
- **лекарства:** пенициламид, золото, НПВС, каптоприл
- **другие причины:** диабет, серповидноклеточная анемия

Естественное течение МГН

Ремиссия спонтанная - 5-33%
в течение 5 лет

Стабильная протеинурия и функция - 33%

Прогрессирование до ХПН - 33%

Рецидив в АТП - 10%

тХПН у 14% больных к 5 годам болезни,

у 35 % - к 10 годам

у 41 % - 15 годам

Почечная выживаемость при МГН

Доклад Ким И.Г.

при различной выраженности

при естественном течении

протеинурии

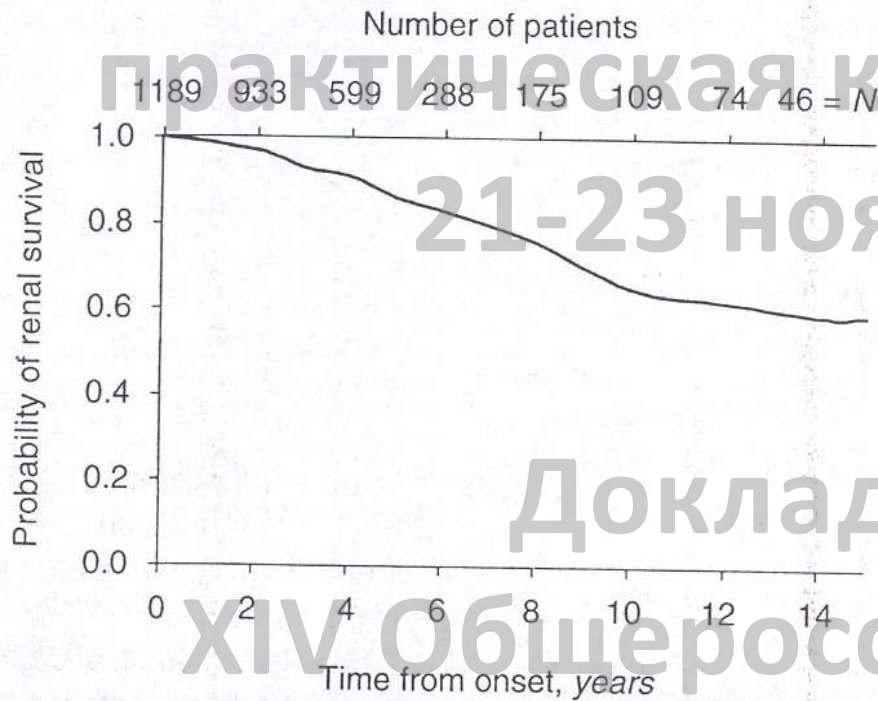


Fig. 1. Probability of renal survival from a pooled analysis of all 32 studies (reproduced with permission from the National Kidney Foundation) [20].

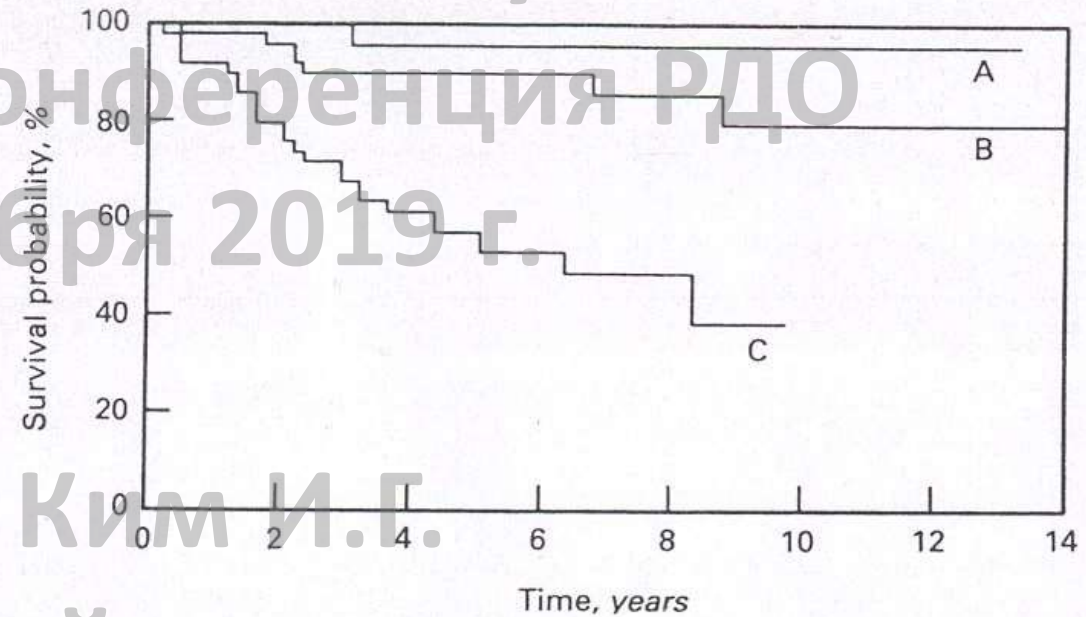


Fig. 4. Probability of surviving without developing end-stage renal disease according to baseline proteinuria: group A, 24 patients, 0-3.4 g/24 hr; group B, 73 patients, 3.5-10 g/24 hr; and group C, 43 patients, 10 or more g/24 hr ($P < 0.0001$). A vs. B (NS), A vs. C ($P < 0.001$), and B vs. C ($P < 0.0001$).

21-23 ноября 2019 г.

Алгоритм терапии МГН (KDIGO 2012)

РИСК НИЗКИЙ

протеинурия
менее 4г/сут

$P_{cr} = N$

диета, иАПФ/БРА
контроль АД

РИСК СРЕДНИЙ

протеинурия
4 – 8г/сут

$P_{cr} = N$

диета, иАПФ/БРА
контроль АД

КС изолированно
не эффективны

КС + ЦФ
(Ponticelli)

ингибитор
Кальцинейрина

РИСК ВЫСОКИЙ

протеинурия
более 8г/сут

± повышение P_{cr}

диета, иАПФ/БРА,
контроль АД

ингибитор Кальцинейрина

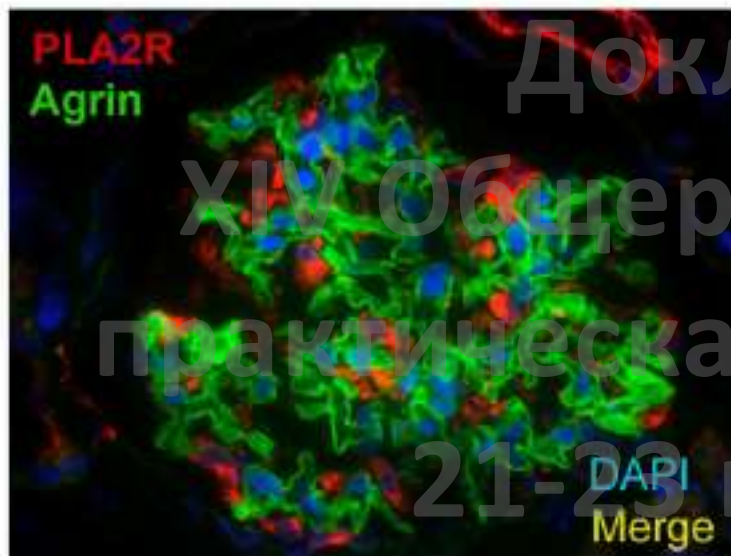
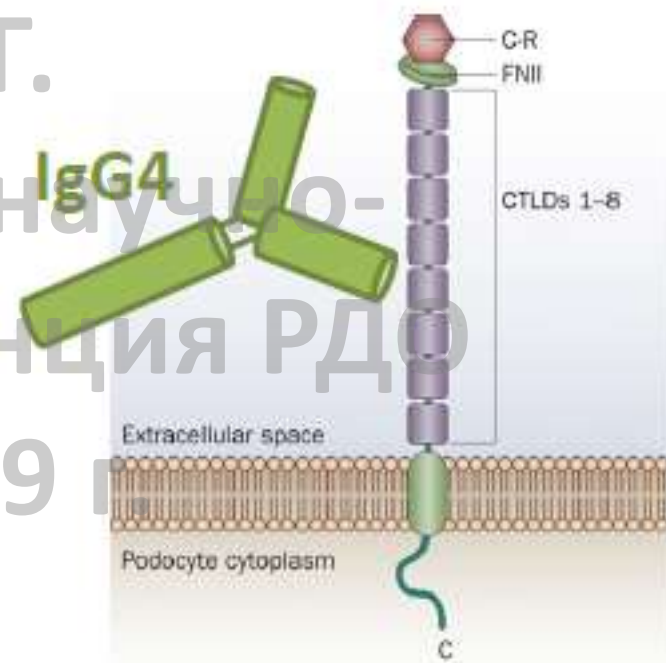
КС + ЦФ

РИТУКСИМАБ

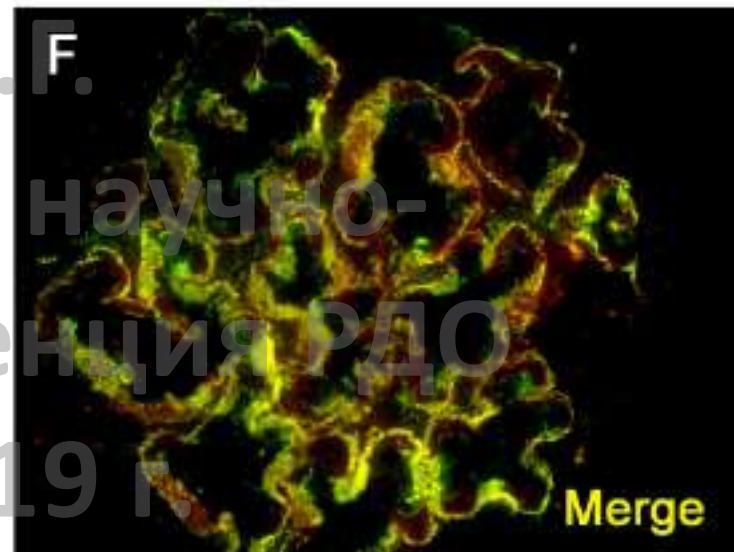
Phospholipase A2 Receptor

Доклад Ким И.Г.

- 185-kD glycoprotein present on **normal podocytes**
- Found in **immune deposits** of patients with idiopathic MN
- PLA2R and IgG4 **co-localize** on biopsy specimens from pts with idiopathic MN in a typical granular pattern
- *~70-80% of patients with idiopathic, but not secondary, MN have antibodies against PLA₂R*

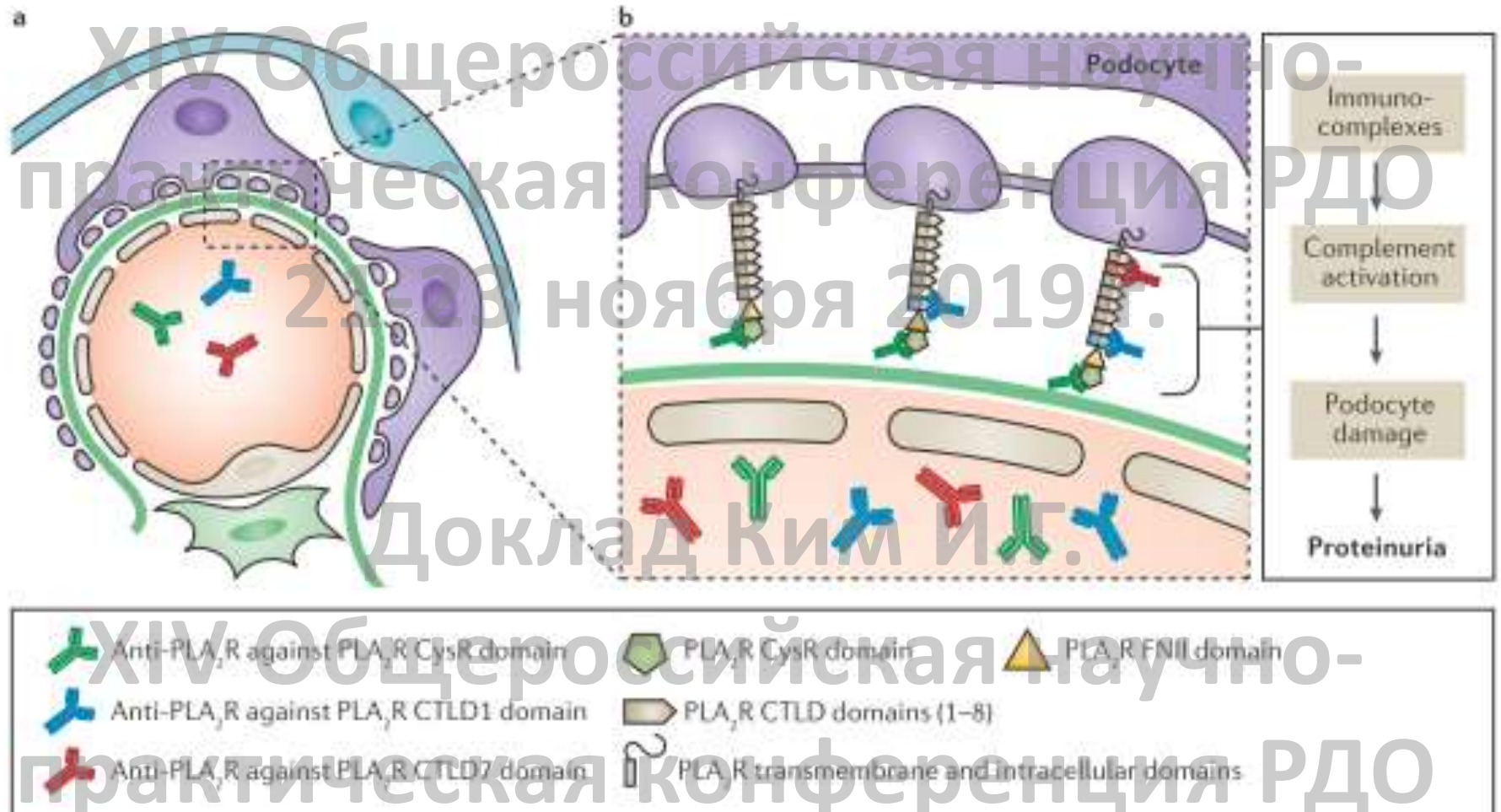


+ anti-PLA₂R antibodies



Патогенез первичной мембранозной нефропатии

Доклад Ким И.Г.

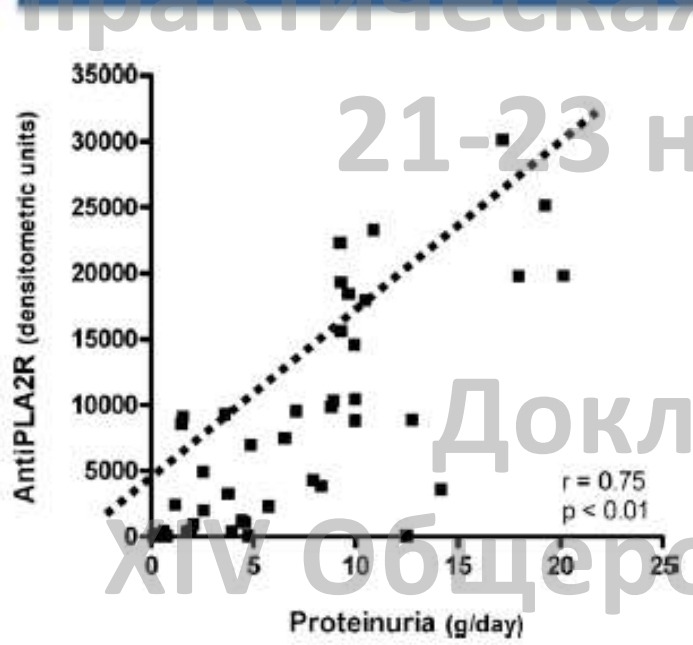


21-23 ноября 2019 г.

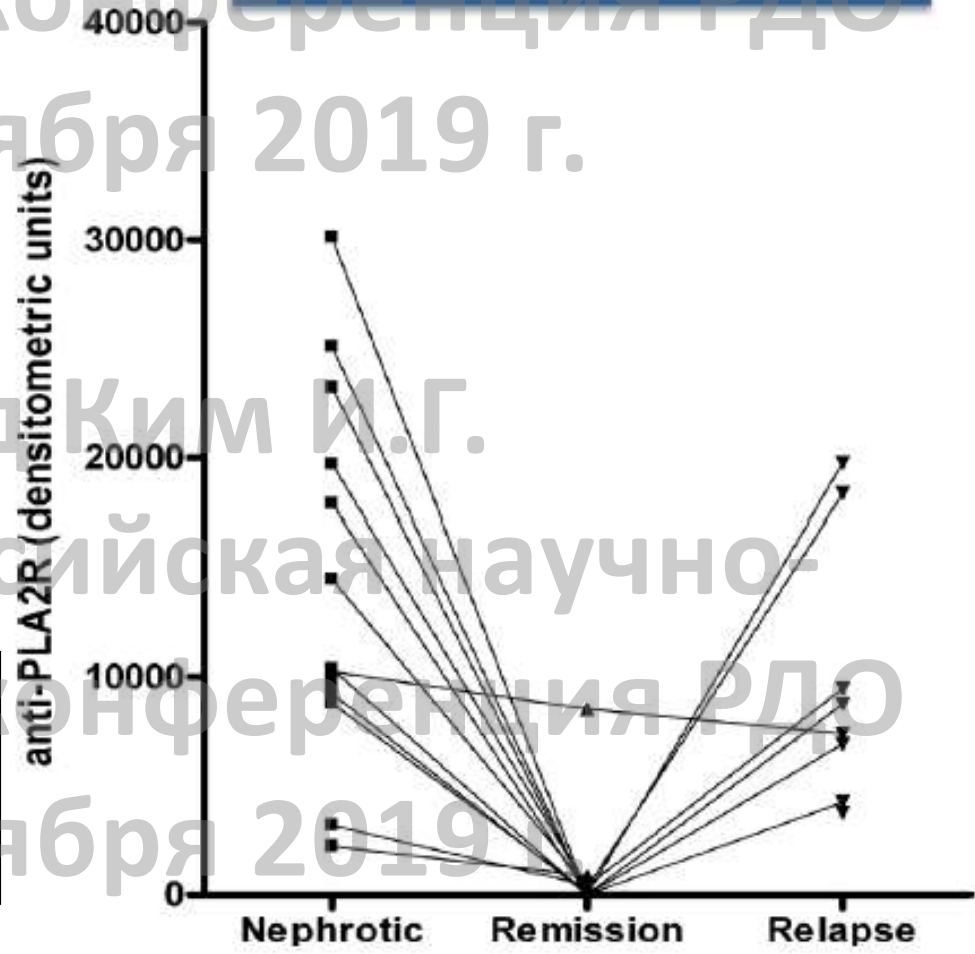
Уровень антител к PLA2R при ПМГН коррелирует с активностью болезни

XIV Общероссийская научно-

AntiPLA2R and proteinuria

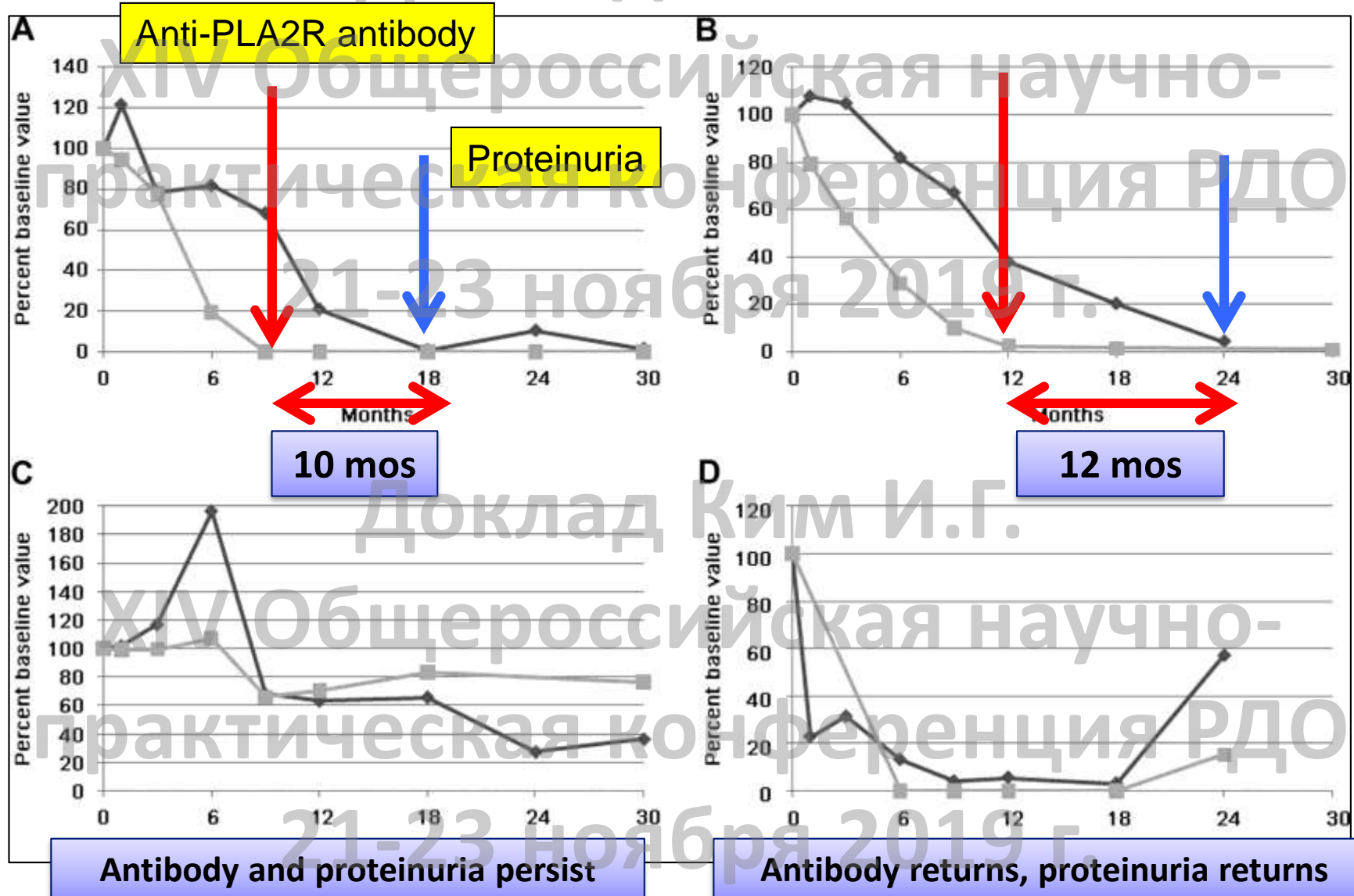


AntiPLA2R and Remission status

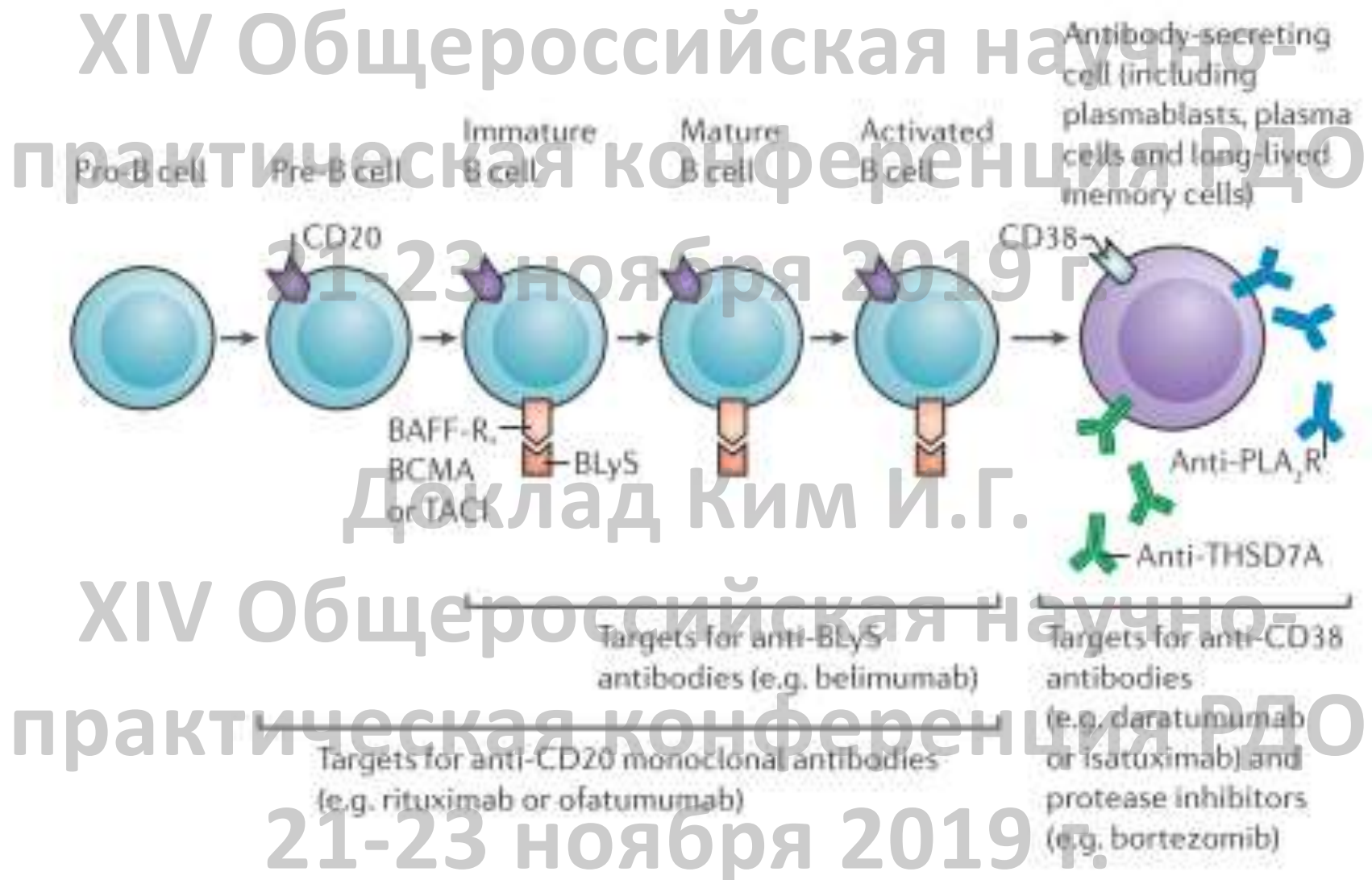


Высокий уровень антител – предиктор неблагоприятного исхода
Низкий уровень антител – предиктор ремиссии

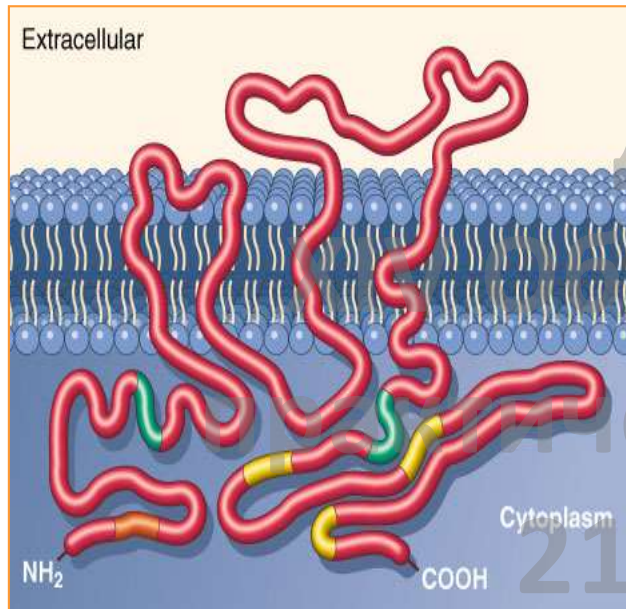
Resolution of proteinuria (with treatment) lags behind disappearance of antibody by weeks/months.



Мишени моноклональных антител на поверхности В-клеток и антитело-секретирующих клеток.



Ритуксимаб (Rtx)



- Химерические моноклональные антитела IgG1, ингибирующие CD20-медирированную пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов
- Мощная специфическая анти-В-клеточная терапия
- Может заменить более токсичные препараты
- Обладает хорошим профилем безопасности
- Лицензирован для лечения НХЛ, РА
- В 2011г. лицензирован для лечения АНЦА- васкулитов в США
- В 2013г. лицензирован для лечения АНЦА- васкулитов в России

21-23 ноября 2019 г.

Конфигурация CD-20 – антигена В-лимфоцита

Доклад Ким И.Г.

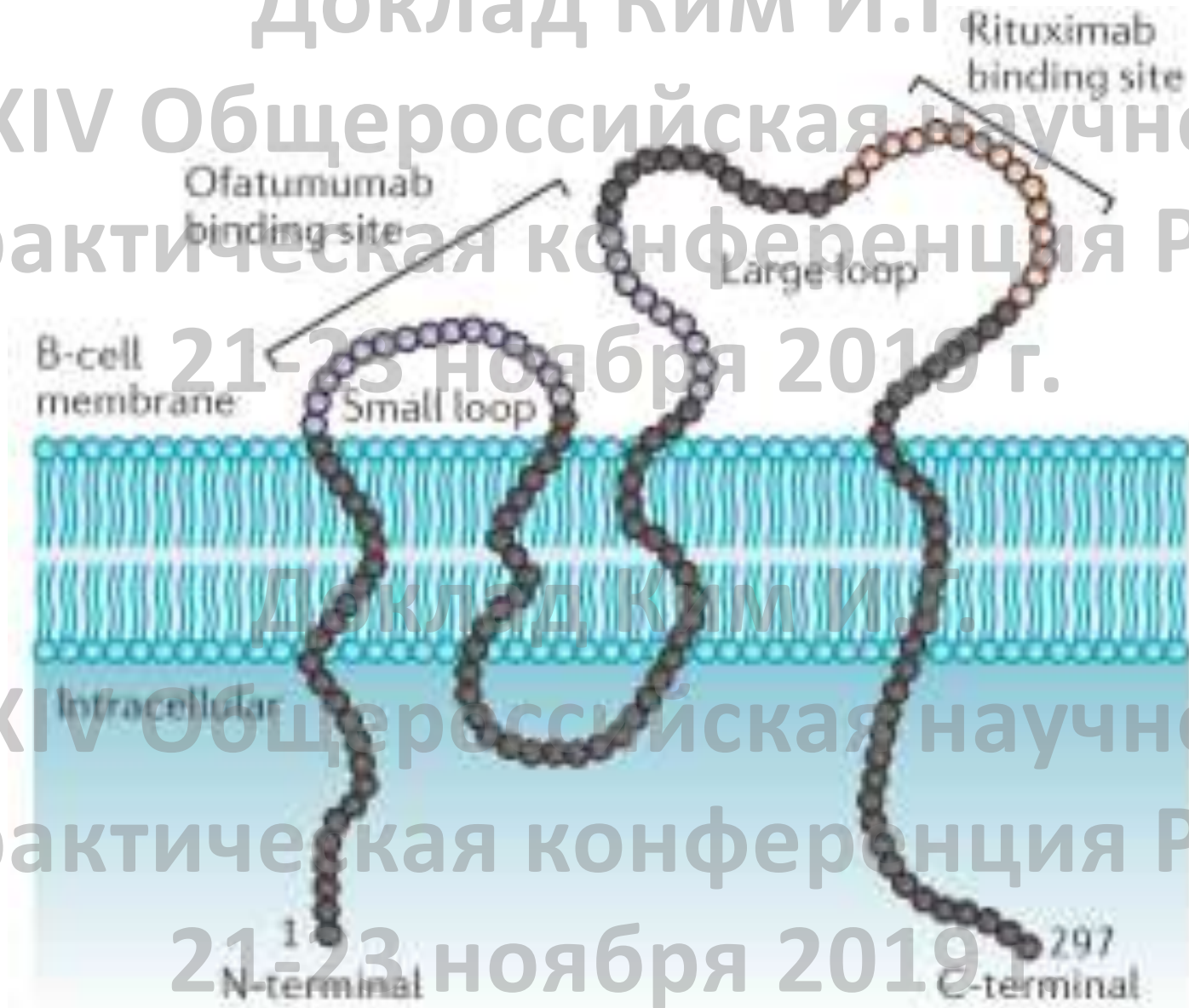
XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

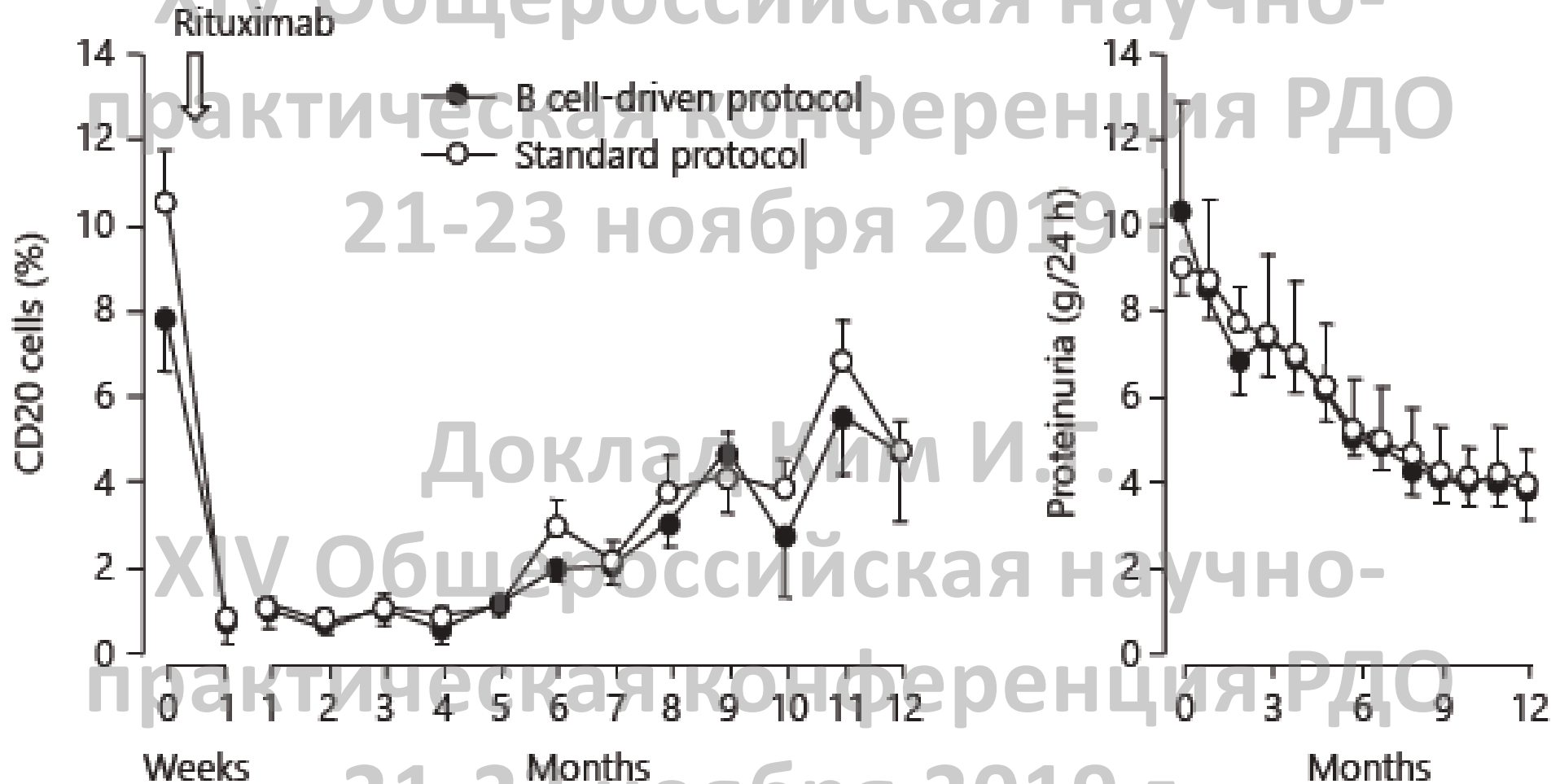
Доклад Ким И.Г.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.



Количество циркулирующих В клеток и протеинурия при разных режимах применения Rtx



Результаты терапии ритуксимабом МГН

Доклад Ким И.Г.

показатель	Remuzzi G. et al., 2002	Ruggenenti P. et al., 2012, 2015	Fervenza P.S. Cattran D., 2011	Fervenza P.S. Cattran D. 2014
Количество	8	100	15	20
м/ж		72/ 28	13/ 2	17/ 3
Rtx, мг/м ² /нед		375 N 4нед	1000 N2	375 N4
Длит наблюд мес		31	12	24
Сут ПУ г/сут	8,4	9.1 (5.8;12.8)	13±5.7	11.9±4.9
Ремиссии %	62	65	53	80
Рецидив %		25		5
Прогрессир %		4	15	4

Rituximab in Primary Membranous Nephropathy

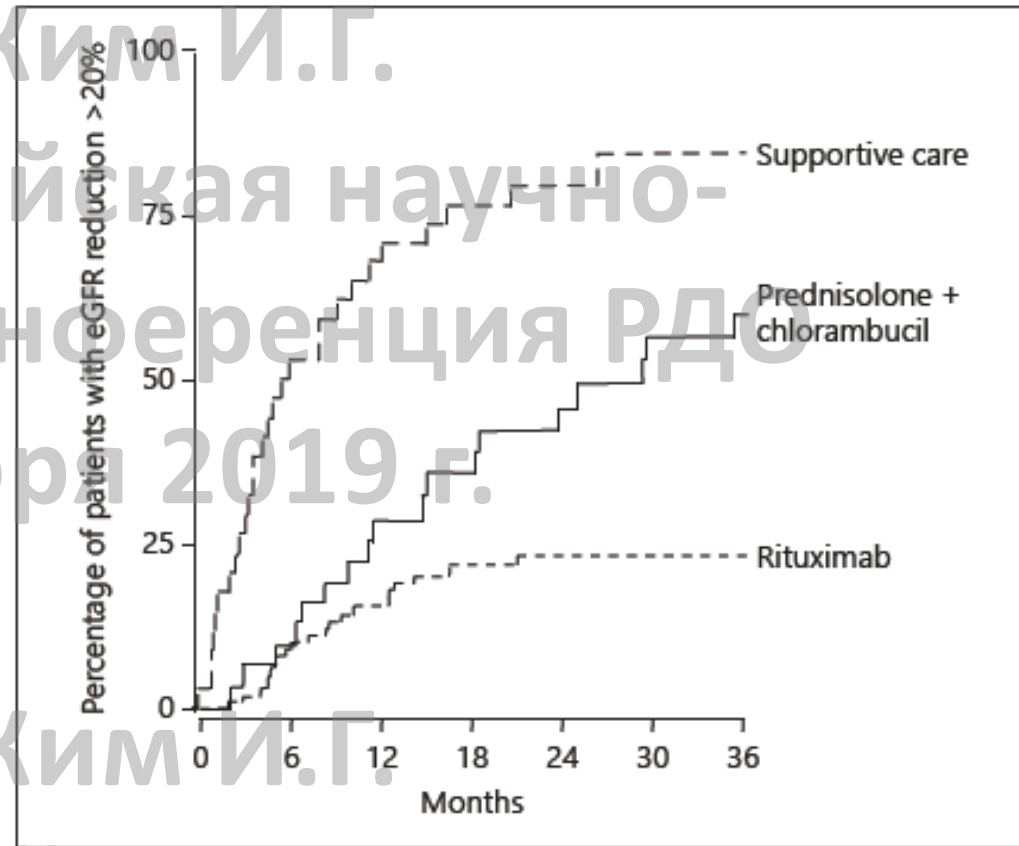
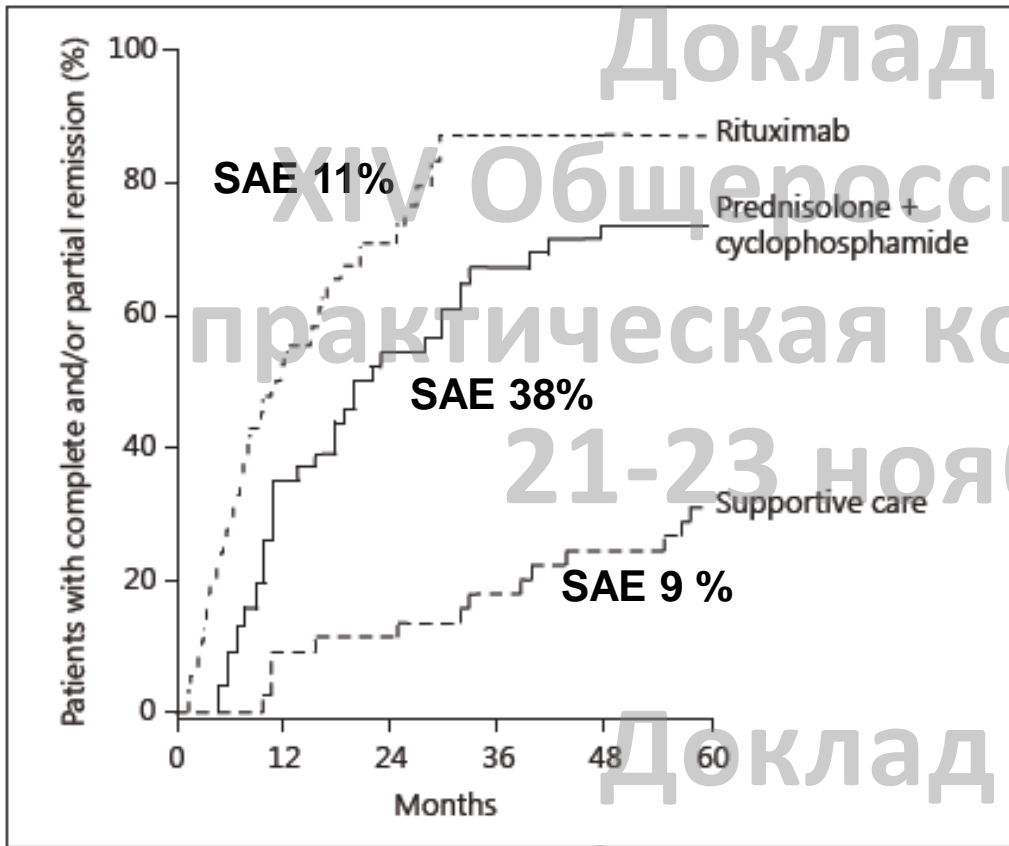


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for the percentages of subjects with primary MN achieving complete remission, partial remission, or both in 100 patients treated with rituximab [26], and in two cohorts of patients given combination treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide, and in the corresponding cohort of controls given supportive therapy alone [7, 8].

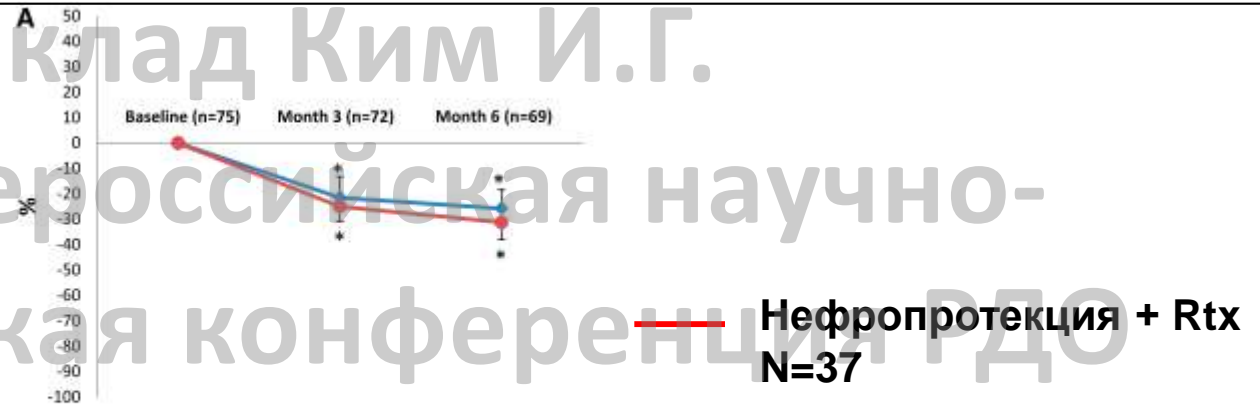
Fig. 2. Kaplan-Meier curves for the percentages of subjects with primary MN achieving >20% reduction of eGFR from study enrolment in 100 patients treated with rituximab [26], in the prednisolone + chlorambucil, and in the support therapy cohort [16].

Исследование GEMRITUX:

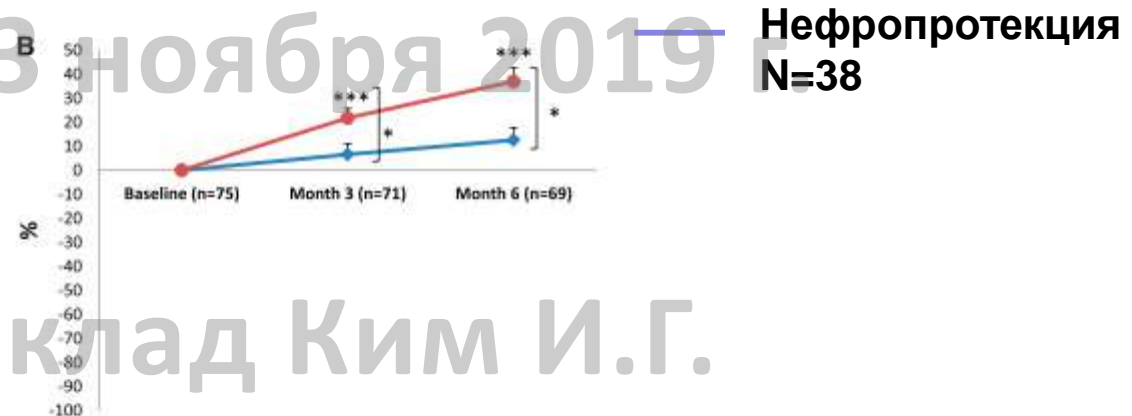
6- мес - нефропротекция+Rtx 375 мг/м²(1 и 8 дни) в сравнении с нефропротекцией только

Динамика в % к исходному уровню:

Протеинурия



Альбумин
сыворотки
крови



Антитела к
PLA2R



Table 2. Efficacy outcome variables

Variable	NIAT-Rituximab Group, n=37	NIAT Group, n=38	P Value
Remission, complete and partial ^a	13 (35.1; 19.7 to 50.5)	8 (21.1; 8.1 to 34.0)	0.21
Protein-to-creatinine ratio, mg/g			
Baseline	7680.0 (4584.3–10,399.0)	7195.1 (5363.1–8965.1)	
3 mo	4814.4 (3205.5–7398.6)	4832.1 (2424.9–7911.9)	0.94 ^b
6 mo	3531.2 (1794.6–6469.4)	5265.8 (2500.1–7690.7)	0.18 ^b
Serum albumin level, g/L			
Baseline	22 (18–25)	22 (20–26)	
3 mo	27 (21–31)	23 (19–27)	0.10 ^b
6 mo	30 (26–34)	24 (20–29)	0.029 ^b
Serum creatinine, μmol/L			
Baseline	98.1 (82.2–122.9)	91.1 (74.3–122.0)	
3 mo	94.6 (78.7–114.0)	100.8 (81.3–115.8)	0.88 ^b
6 mo	94.6 (75.1–130.8)	97.2 (76.0–126.4)	0.67 ^b
eGFR, ml/min per 1.73 m ²			
Baseline	66.7 (55.4–82.5)	72.7 (58.1–88.6)	
3 mo	66.7 (57.2–87.1)	68.9 (45.7–89.7)	0.95 ^b
6 mo	65.6 (51.0–89.0)	72.5 (52.4–89.7)	0.75 ^b
PLA2R-Ab-depleted patients			
3 mo	14/25 (56.0)	1/23 (4.3)	<0.001 ^b
6 mo	13/26 (50.0)	3/25 (12.0)	0.004 ^b

End Point	NIAT-Rituximab Group, n=37	NIAT Group, n=38	P Value
Remission, complete and partial ^a	24 (64.9; 49.5 to 80.2)	13 (34.2; 19.1 to 49.3)	<0.01
Protein-to-creatinine ratio, mg/g	2194.8 (1309.8–5310.0)	4701.1 (2027.8–8265.3)	0.02
Serum albumin, g/L	32 (26–35)	27 (20–30)	0.03
Serum creatinine, μmol/L	101 (87–135)	97.2 (78.5–133.5)	0.50
eGFR, ml/min per 1.73 m ²	61.1 (48.7–83.4)	73.1 (50.4–90.5)	0.48

Karine Dahan et al, on behalf of the GEMRITUX Study Group.

J Am Soc Nephrol 28: 348–358, 2017

Исследование GEMRITUX:

6- мес - нефропротекция+Rtx 375 мг/м²(1 и 8 дни) в сравнении с изолированной нефропротекцией

80% снижение анти-PLA2R к 3 мес терапии

Процент больных, достигших ремиссии к 17 мес. наблюдения



Исследование MENTOR

130 больных с морфологически верифицированным МГН, с уровнем протеинурии более 5 г/с. и СКФ не ниже 40 мл/мин., получавших иАПФ/БРА по крайней мере 3 мес. и не снизивших протеинурию на $\geq 50\%$.

Разделены на две группы:

65 больных, которым вводился Rtx в виде 2 инфузий по 1000 мг с интервалом 14 дней (с повторным введением через 6 мес. при частичном ответе).

65 больных, которым назначался циклоспорин (начальная доза 3,5 мг/кг/с) (C0 125-175 нг/мл) на срок 6 мес, если развивалась полная ремиссия, или 12 мес., если к 6 мес была частичная ремиссия (снижение протеинурии на $\geq 25\%$).

Длительность наблюдения 24 мес.

При снижении протеинурии к 6 мес. менее чем на 25% в обеих группах констатировалось отсутствие эффекта терапии

Первичная конечная точка – полная или частичная ремиссия к 24 мес. наблюдения.

Исследование MENTOR

Доклад Ким И.Г.

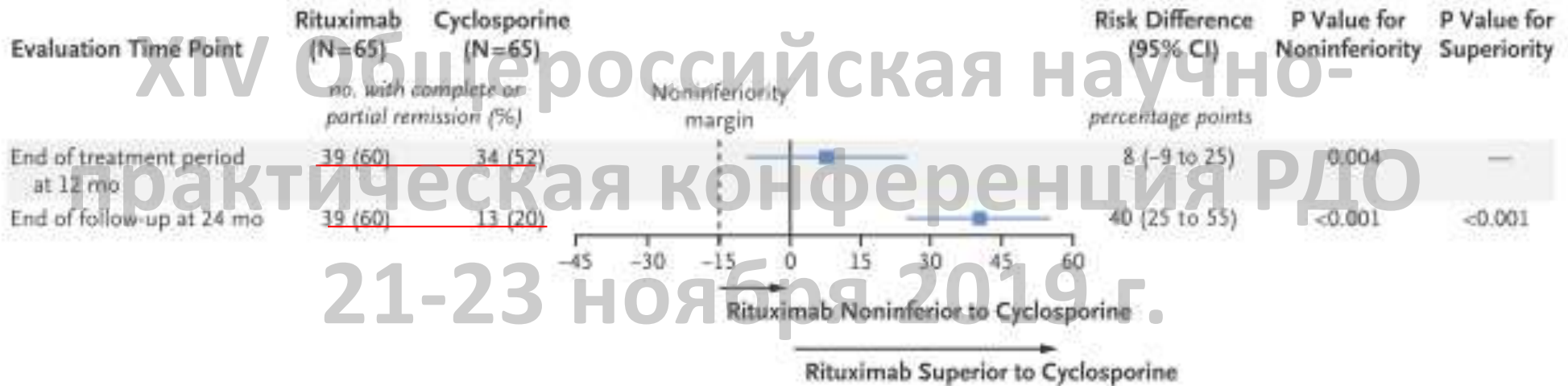


Table 2. Composite Outcome of Complete or Partial Remission at 6 to 24 Months.*

Time from Randomization	Rituximab no. of patients with remission/total no. (%)	Cyclosporine no. of patients with remission/total no. (%)	Risk Difference (95% CI) percentage points
Intention-to-treat population			
6 mo	23/65 (35)	32/65 (49)	-14 (-31 to 3)
12 mo	39/65 (60)	34/65 (52)	8 (-9 to 25)
18 mo	40/65 (62)	15/65 (23)	38 (23 to 54)
24 mo	39/65 (60)	13/65 (20)	40 (25 to 55)
Per-protocol population			
6 mo	22/63 (35)	32/63 (51)	-16 (-33 to 1)
12 mo	38/63 (60)	33/63 (52)	8 (-9 to 25)
18 mo	39/63 (62)	15/63 (24)	38 (22 to 54)
24 mo	39/63 (62)	13/63 (21)	41 (26 to 57)

Исследование MENTOR

Первичная конечная точка – суммарное число полных или частичных ремиссий к 24 мес. наблюдения.

Из общего числа 130 пациентов, прошедших рандомизацию,

К 12 мес. достигнуты полные или частичные ремиссии

в группе Rtx у 39 из 65 больных – 60%

в группе ЦиА у 34 из 65 больных - 52%,

т.е. ЦиА не уступает Rtx, $P=0.004$.

К 24 мес. полные или частичные ремиссии

в группе Rtx у 39 из 65 больных – 60%

в группе ЦиА у 13 из 65 больных - 20%, ($P<0.001$)

Снижение уровня анти-PLA2R-антител было более быстрым, а также более значительным и продолжительным в группе Rtx.

Серьезные нежелательные явления наблюдались у 17% в группе Rtx и 32 % в группе ЦиА ($P=0.06$).

Клинико-демографическая характеристика больных с первичной мембранозной нефропатией, леченных RTX

Число больных	45
Муж/женщ	34/11
Возраст	56±10 л
Креатинин сыворотки крови	120±46 мкмоль/л
Суточная протеинурия	9,3±7,6 г
Общий белок сыворотки крови	52,5±7,9 г/л
Альбумин сыворотки крови	26,6±5,7 г/л
Длительность нефротического синдрома	14,5±10,8 мес.
Длительность наблюдения	25±14,4 мес.
Число больных с повыш анти-PLA2R	23 из 29 больных

Rtx вводился по 375 мг/м² x 4 с интервалом 7 дней или по 1000 мг x1 р в 2 недели

Оценка эффекта

терапии

Полная ремиссия

Частичная ремиссия

-снижение протеинурии
ниже 0,3г/сут

-снижение протеинурии ниже 3г/сут

-снижение на 50% от исходной
протеинурии при условии
повышения уровня альбумина
сыворотки крови до более 30 г/л

21-23 ноября 2019 г.

Результаты лечения

Доклад Ким И.Г.

Динамика протеинурии (N = 45)



Полн + част. Ремиссии 66%

Снижение протеинурии не ранее 6 мес. от начала терапии.

Без эфф – 33 % (15 б-х)
У 8 развилась тХПН
У 2 – рецидив НС

21-23 ноября 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анти-В-клеточная терапия первичной мембранозной нефропатии Rtx нацелена на основной патогенетический механизм этого заболевания – подавление продукции антител (анти-PLA2R, анти-THSD7A), что обеспечивает селективную иммуносупрессию.

Rtx не уступает по эффективности традиционной комбинированной терапии КС и цитостатиками, существенно превосходя ее по безопасности применения, и превосходит эффект ингибиторов кальцинейрина.

Диагностика первичной МГН, как и мониторинг ее течения требует обязательного контроля уровня антител к PLA2R.

При терапии Rtx эффект лечения в виде снижения протеинурии не следует ожидать ранее 6 мес. Развитие ремиссии возможно к 24 мес. после введения препарата.