

Применение Ритуксимаба при лечении мембранозной нефропатии, современный подход

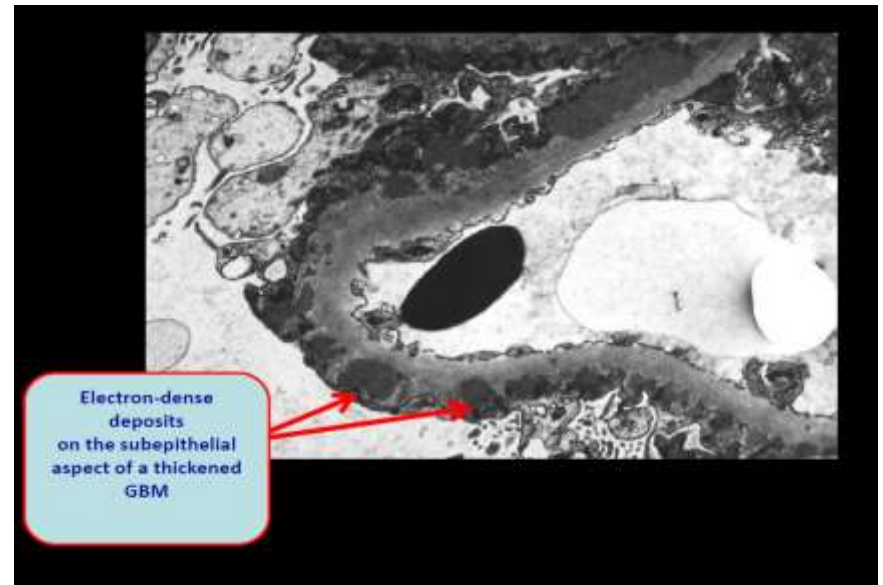
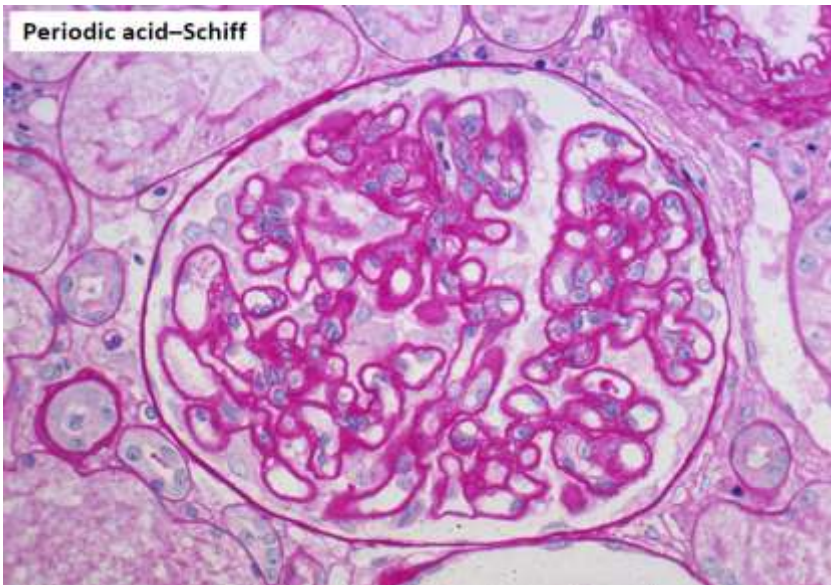
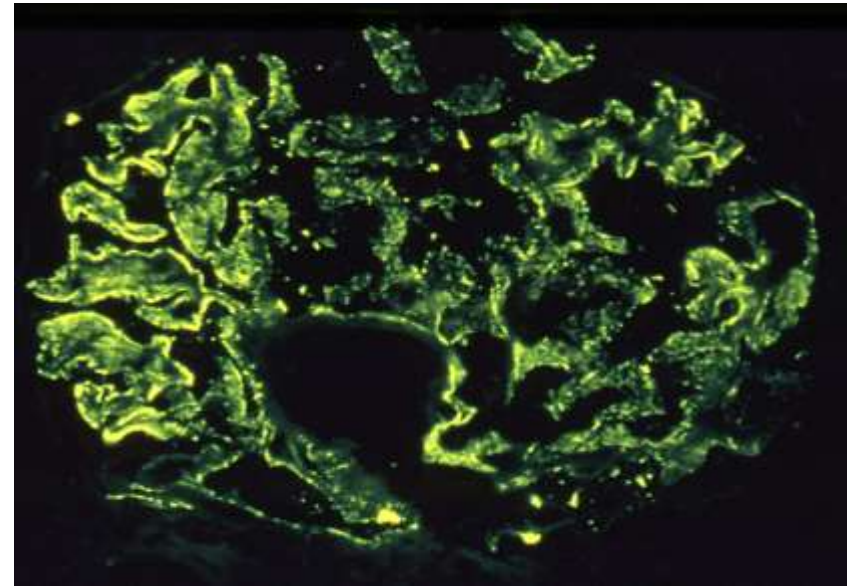
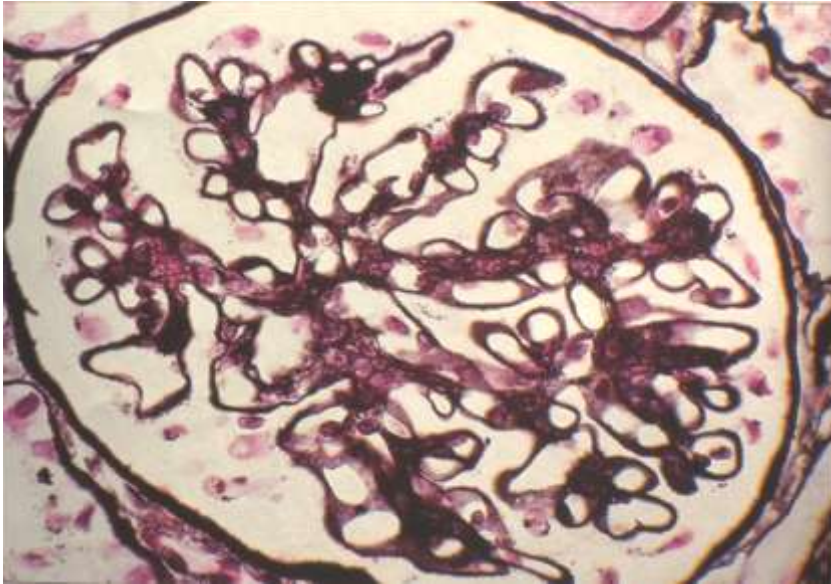
Томилина Н.А.

**Кафедра нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Минздрава России**

**IX научно-практическая конференция РДО в Приволжском ФО
«Актуальные вопросы нефрологии и заместительной
почечной терапии»
Саратов 2-4 октября 2020**



Мембранозная нефропатия



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



Нефротический синдром у взрослых

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

■ Первичная/идиопатическая (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:** пенициламин, золото, НПВС, каптоприл
- **другие причины :** диабет , серповидноклеточная анемия



Естественное течение МГН

Ремиссия спонтанная в течение 5 лет	- 5-33%
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

при естественном течении

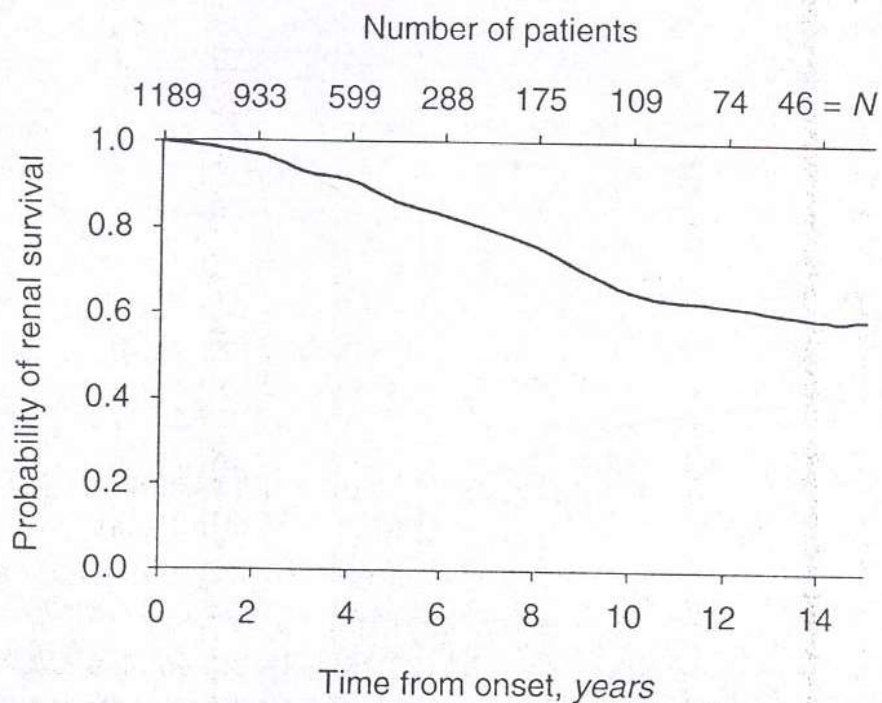


Fig. 1. Probability of renal survival from a pooled analysis of all 32 studies (reproduced with permission from the National Kidney Foundation) [20].

при различной выраженности протеинурии

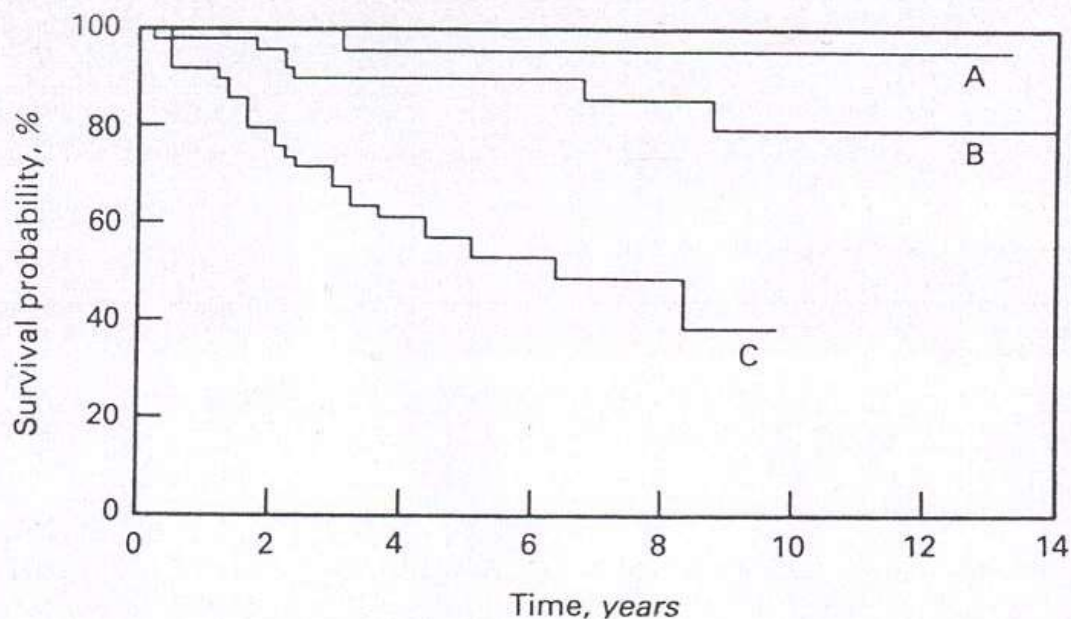


Fig. 4. Probability of surviving without developing end-stage renal disease according to baseline proteinuria: group A, 24 patients, 0-3.4 g/24 hr; group B, 73 patients, 3.5-10 g/24 hr; and group C, 43 patients, 10 or more g/24 hr ($P < 0.0001$). A vs. B (NS), A vs. C ($P < 0.001$), and B vs. C ($P 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



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}

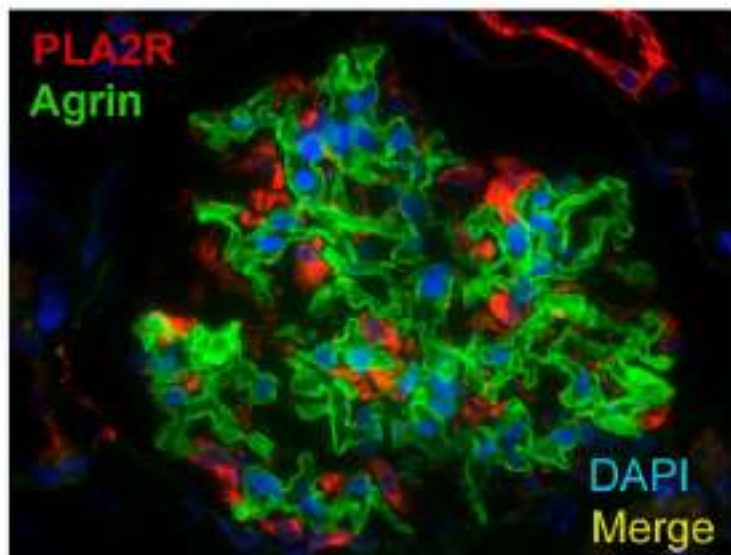
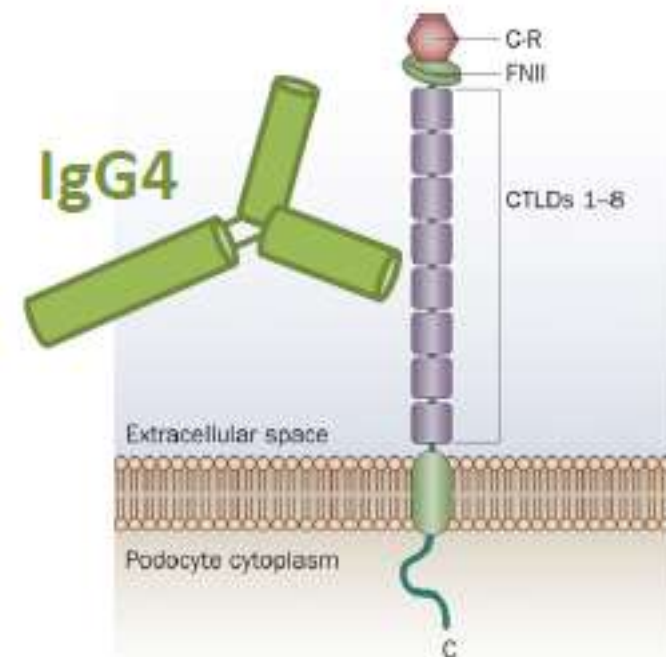
диета, иАПФ/БРА,
контроль АД
ингибитор Кальцинейрина
КС + ЦФ

РИТУКСИМАБ

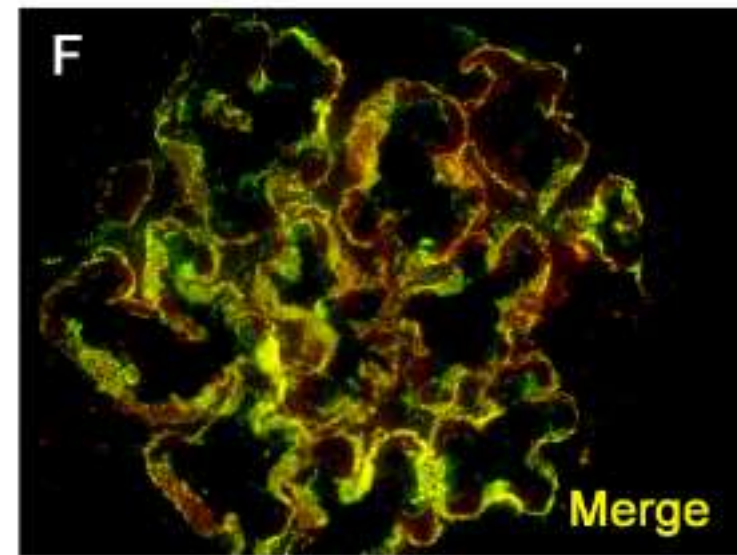


Phospholipase A2 Receptor

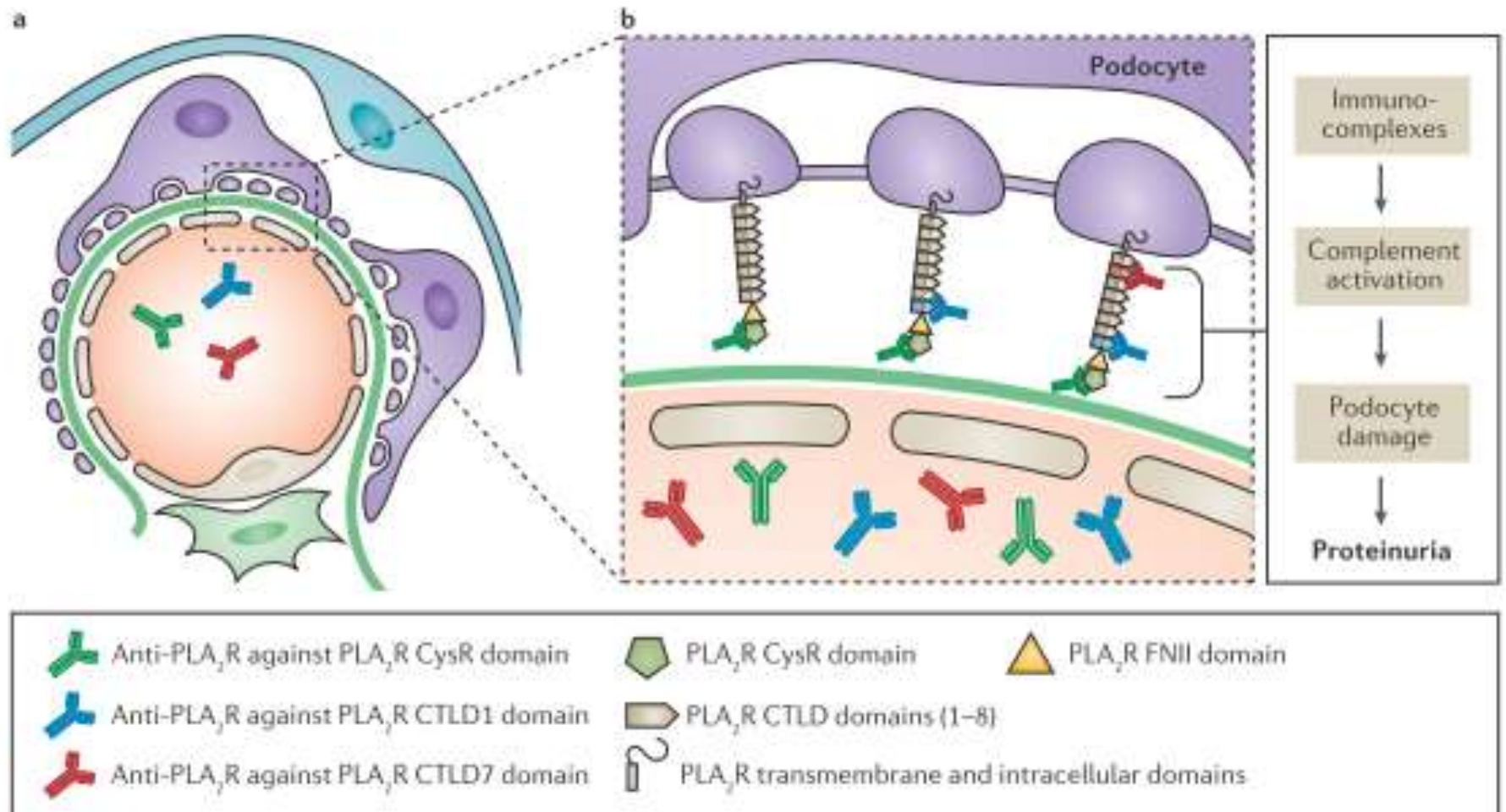
- 185-kD гликопротеин на нормальных подоцитах
- Found in **immune deposits** of patients with idiopathic MN
- PLA2R and IgG4 **co-localize** on biopsy specimens from pts with idiopathic MN in a typical granular pattern
- *~70-80% of patients with idiopathic, but not secondary, MN have antibodies against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



+ anti-PLA₂R
antibodies

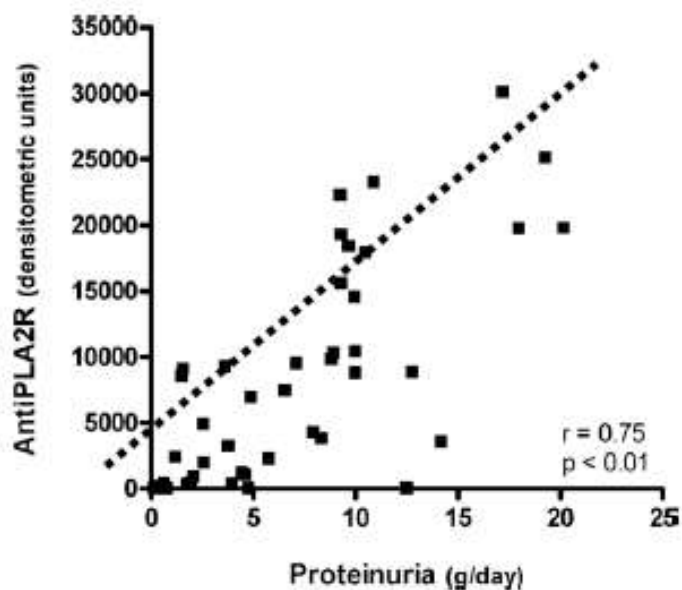


Патогенез первичной мембранозной нефропатии



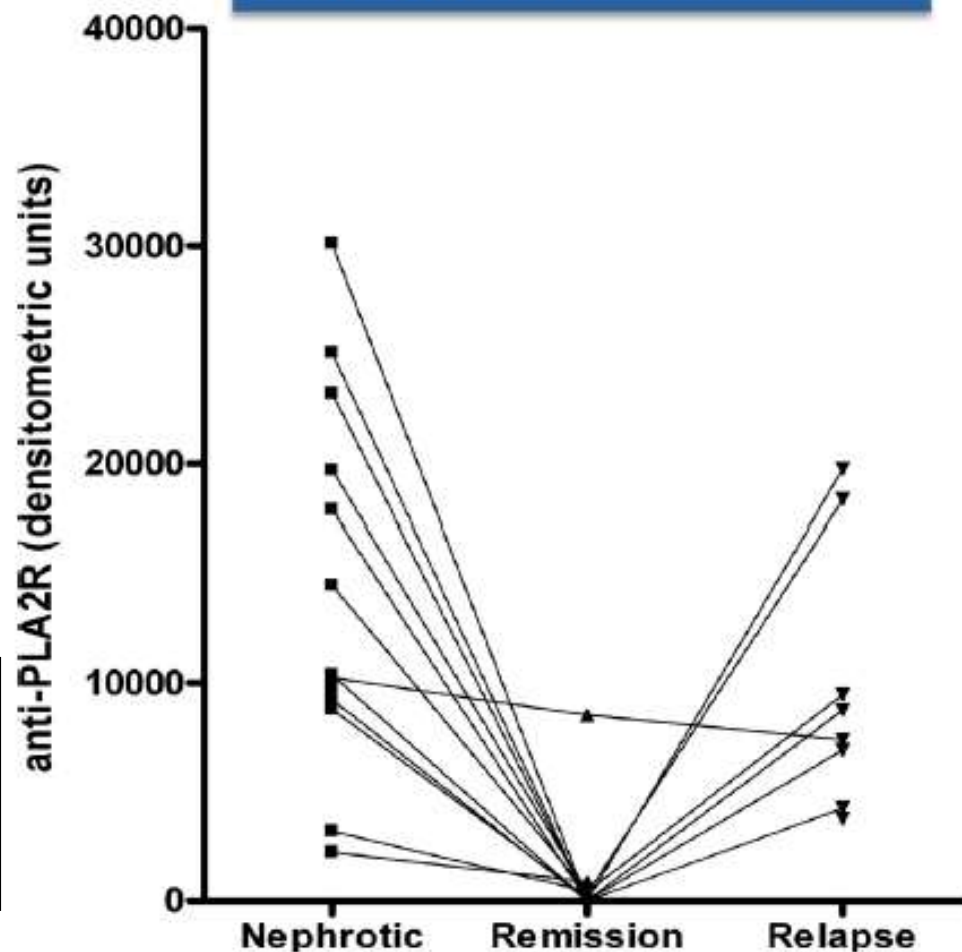
Уровень антител к PLA2R при ПМГН коррелирует с активностью болезни

AntiPLA2R and proteinuria

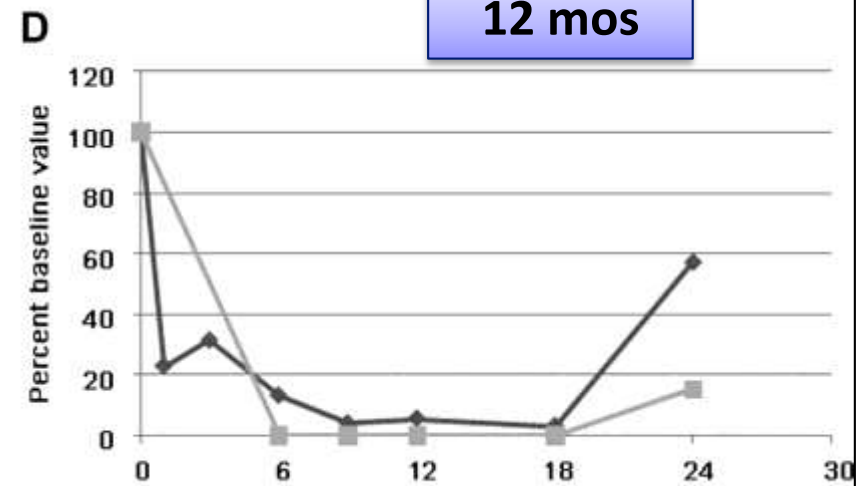
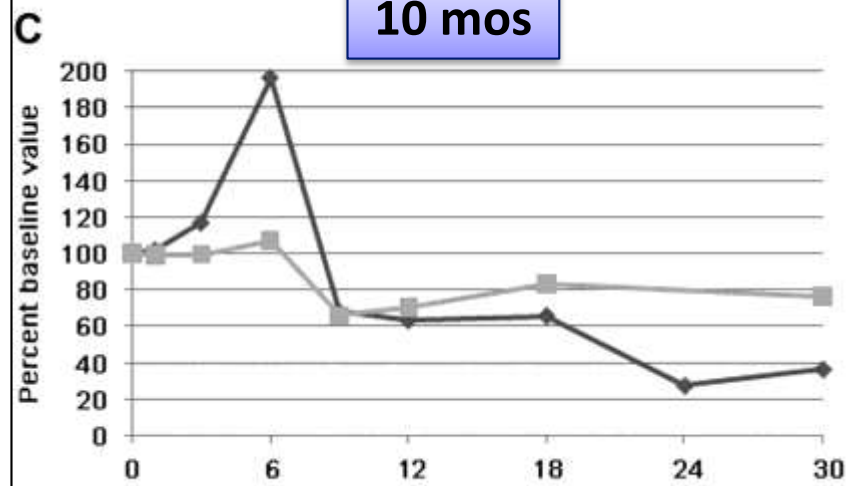
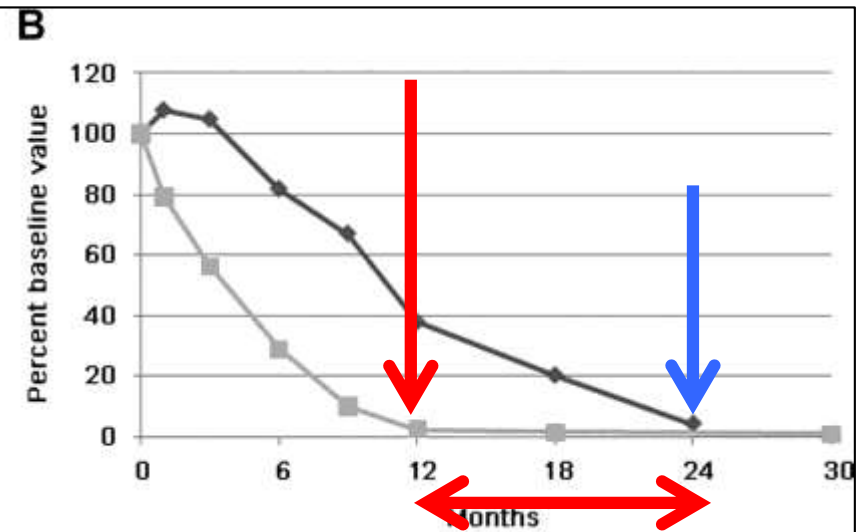
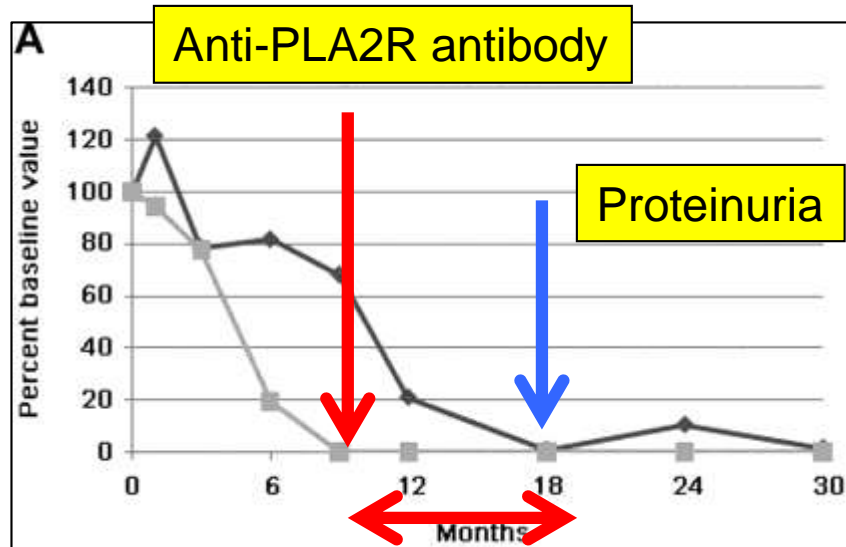


Высокий уровень антител – предиктор неблагоприятного исхода
Низкий уровень антител – предиктор ремиссии

AntiPLA2R and Remission status



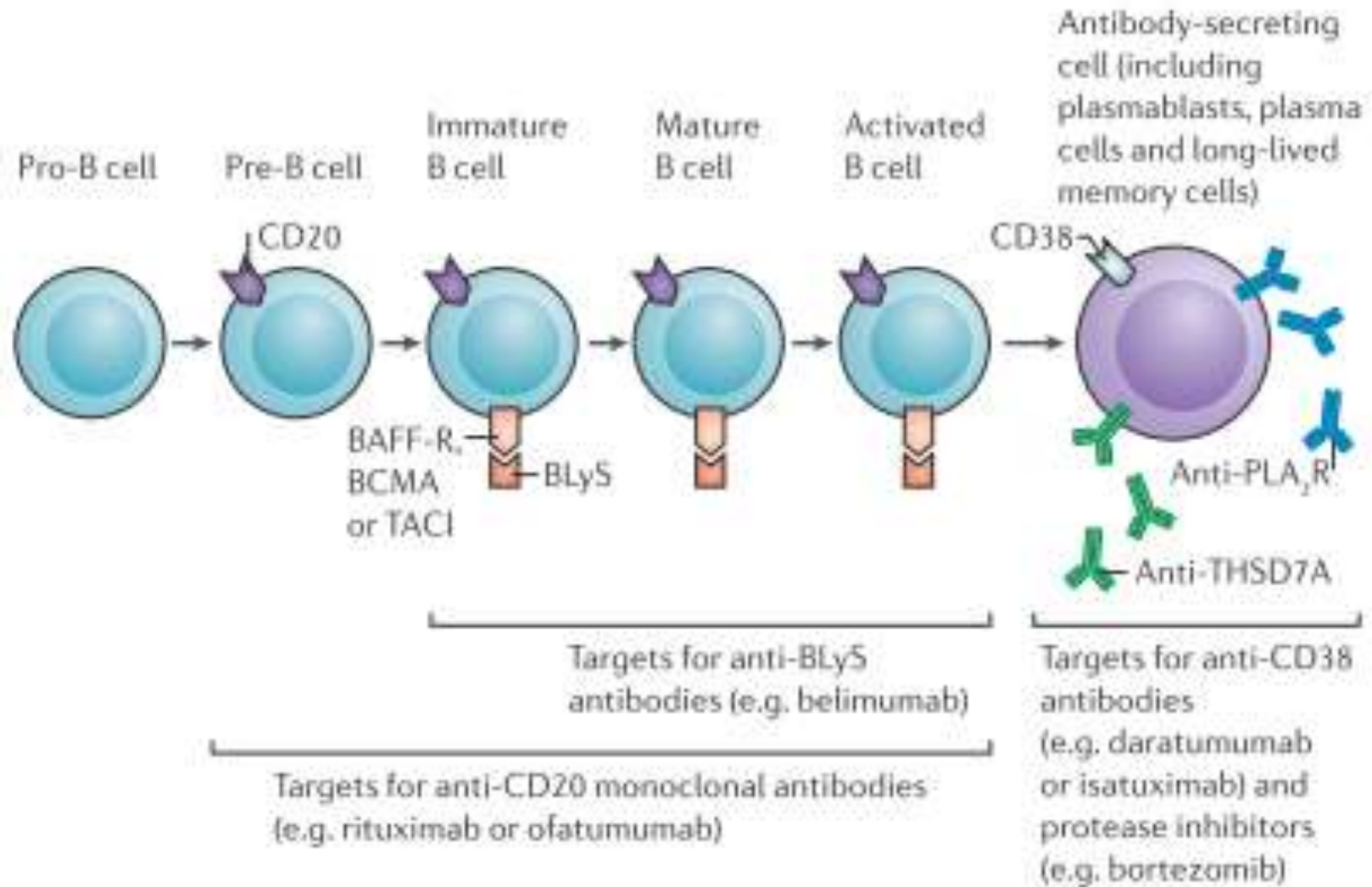
Resolution of proteinuria (with treatment) lags behind disappearance of antibody by weeks/months.



Antibody and proteinuria persist

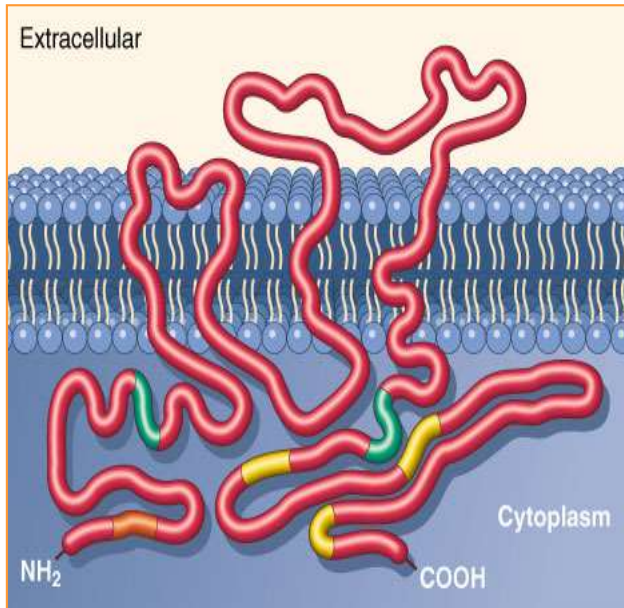
Antibody returns, proteinuria returns

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

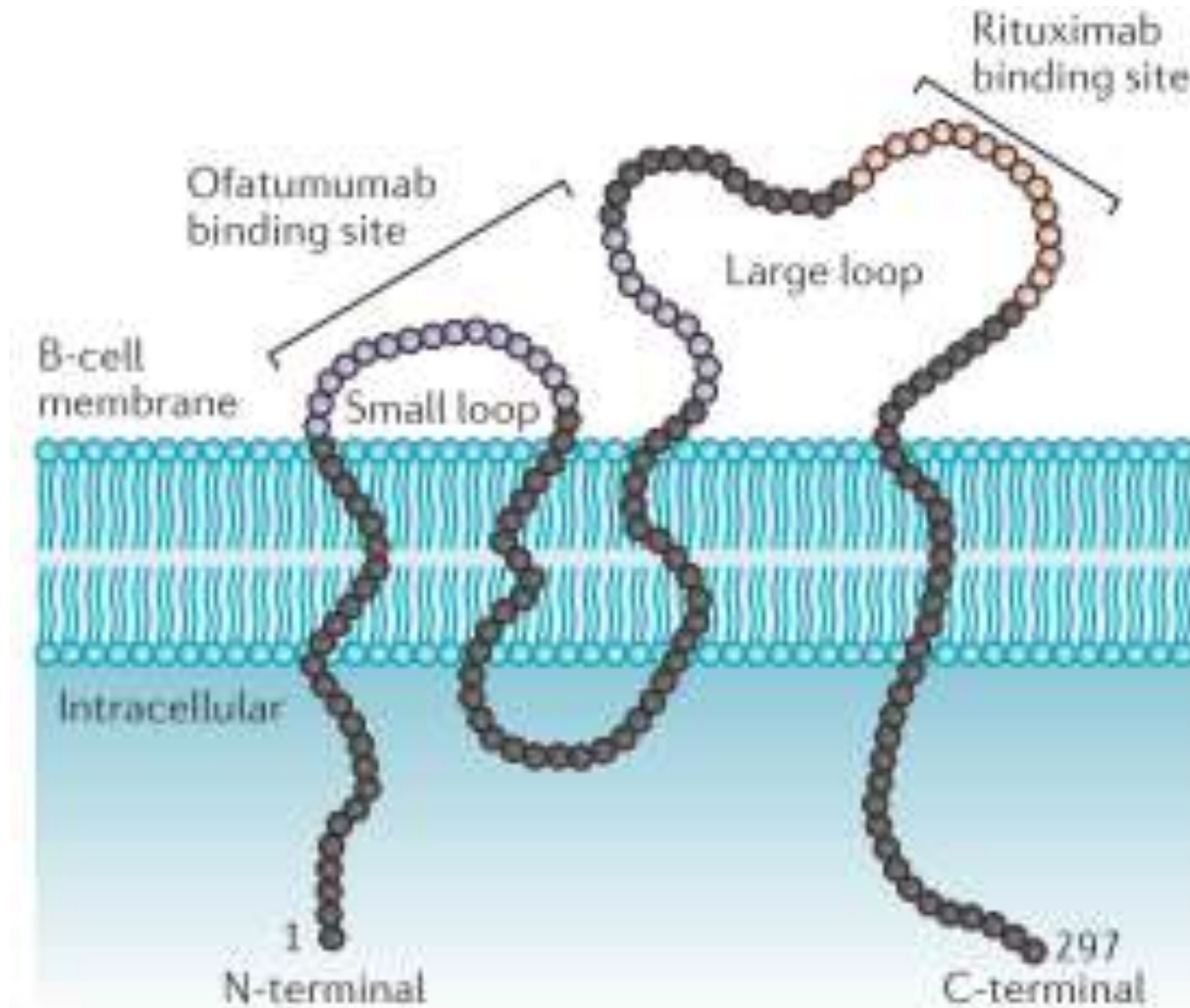


Ритуксимаб (Rtx)

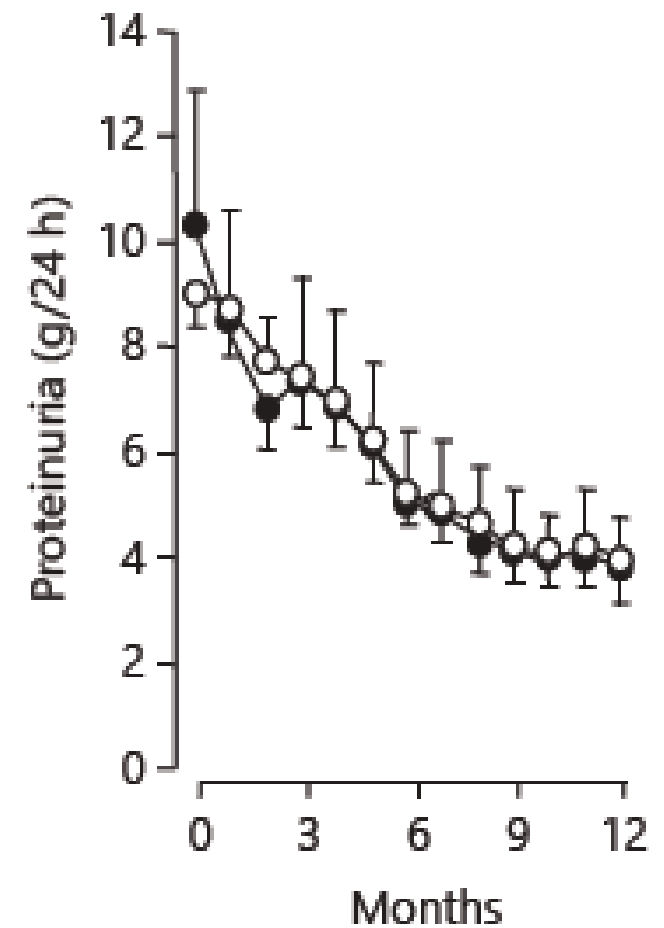
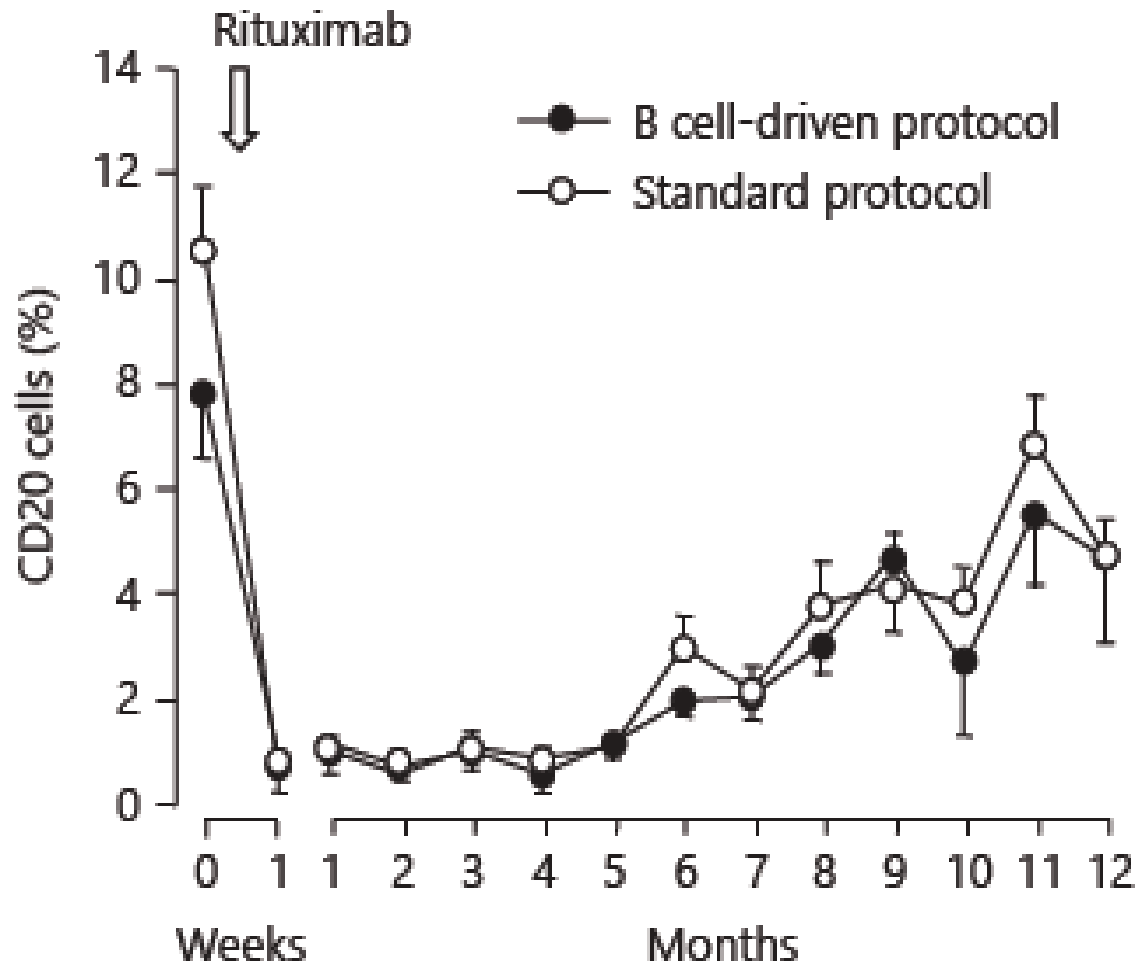
- ❑ Химерические моноклональные антитела IgG1, ингибирующие CD20-медиаторную пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов
- ❑ Мощная специфическая анти-В-клеточная терапия
- ❑ Может заменить более токсичные препараты
- ❑ Обладает хорошим профилем безопасности
- ❑ Лицензирован для лечения НХЛ, РА
- ❑ В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



Конфигурация CD-20 – антигена В-лимфоцита



Количество циркулирующих В клеток и протеинурия при разных режимах применения Rtx



Результаты терапии ритуксимабом МГН

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

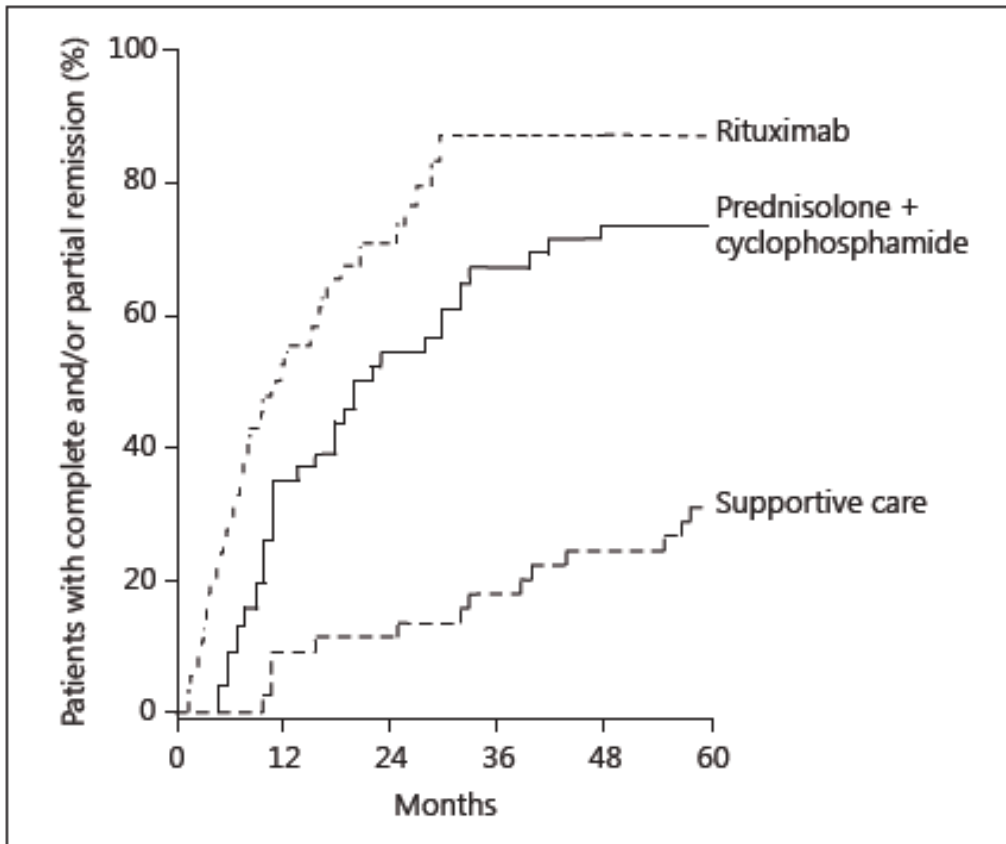


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for the percentages of subjects with primary MN achieving complete remission, partial remission, or both in 100 patients treated with rituximab [26], and in two cohorts of patients given combination treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide, and in the corresponding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

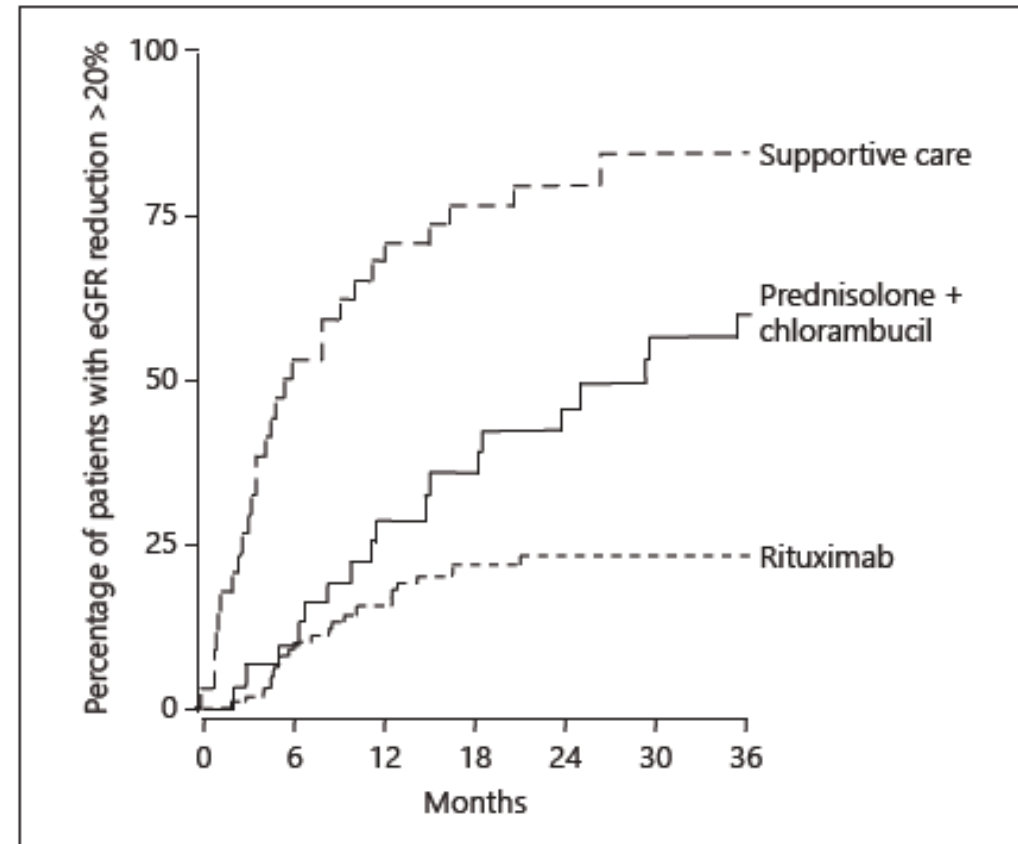


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for the percentages of subjects with primary MN achieving >20% reduction of eGFR from study enrolment in 100 patients treated with rituximab [26], in the prednisolone + chlorambucil, and in the support therapy cohort [16].

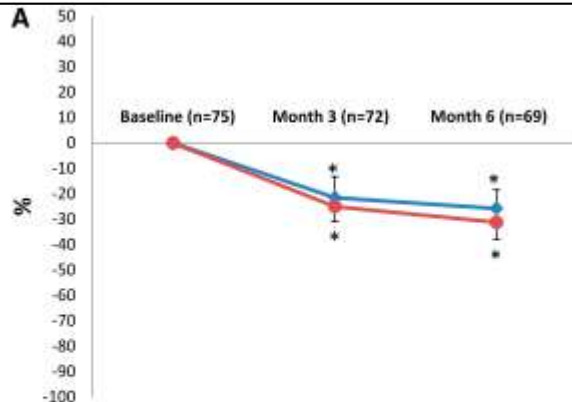


Исследование GEMRITUX:

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

Динамика в % к исходному уровню:

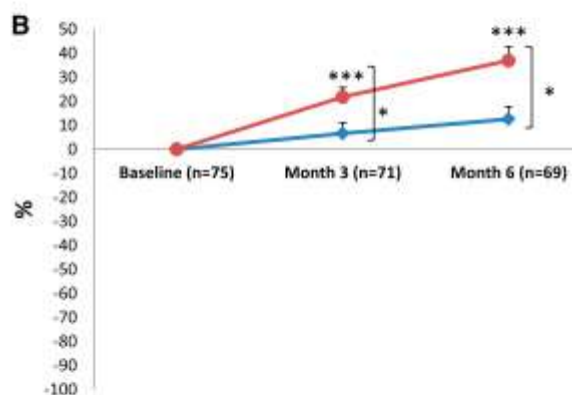
Протеинурия



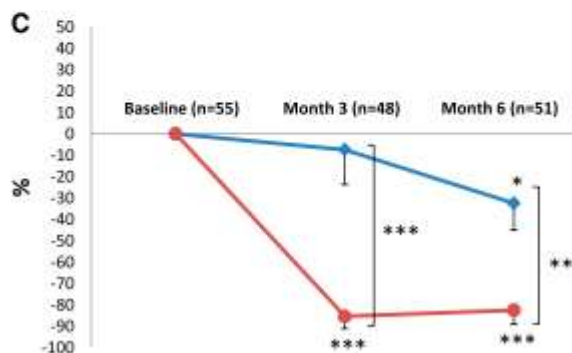
— Нефропротекция + Rtx
N=37

— Нефропротекция
N=38

Альбумин
сыворотки
крови



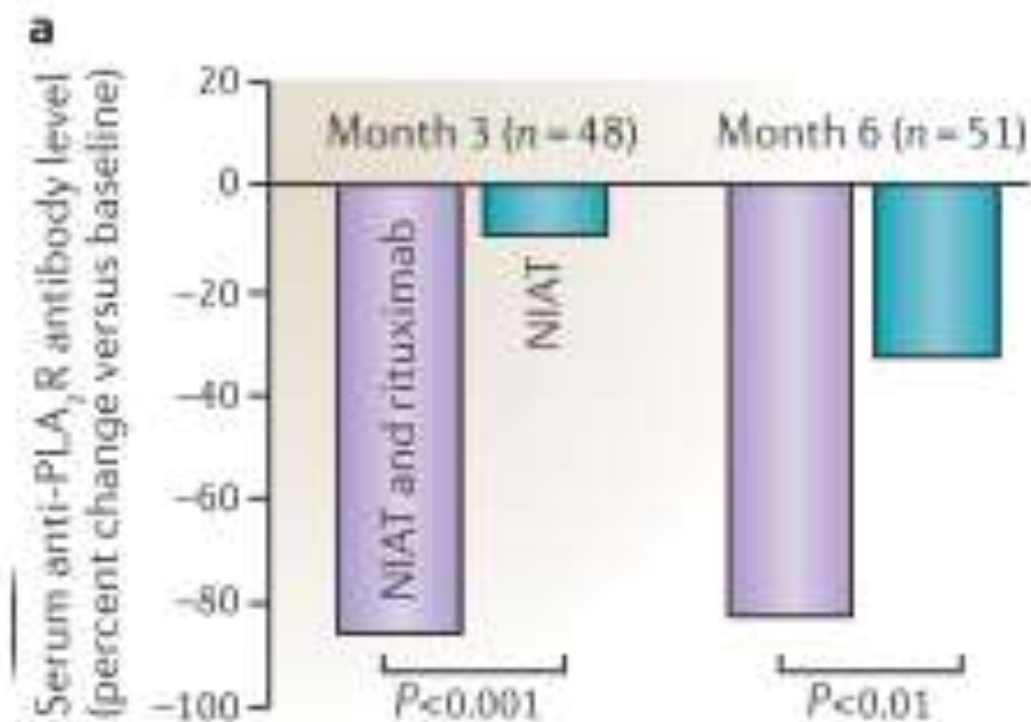
Антитела к
PLA2R



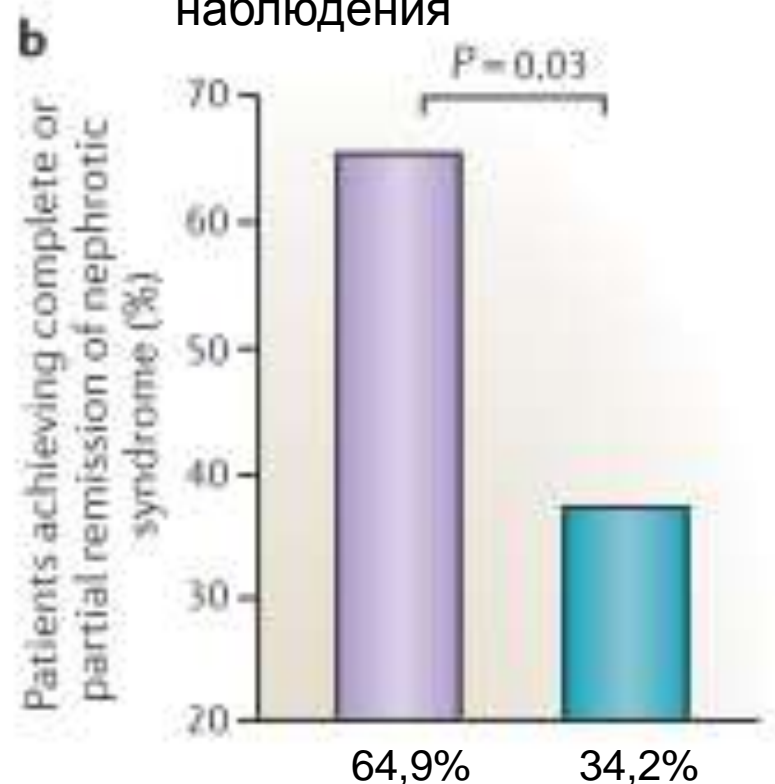
Исследование GEMRITUX:

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 верифицированной 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

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

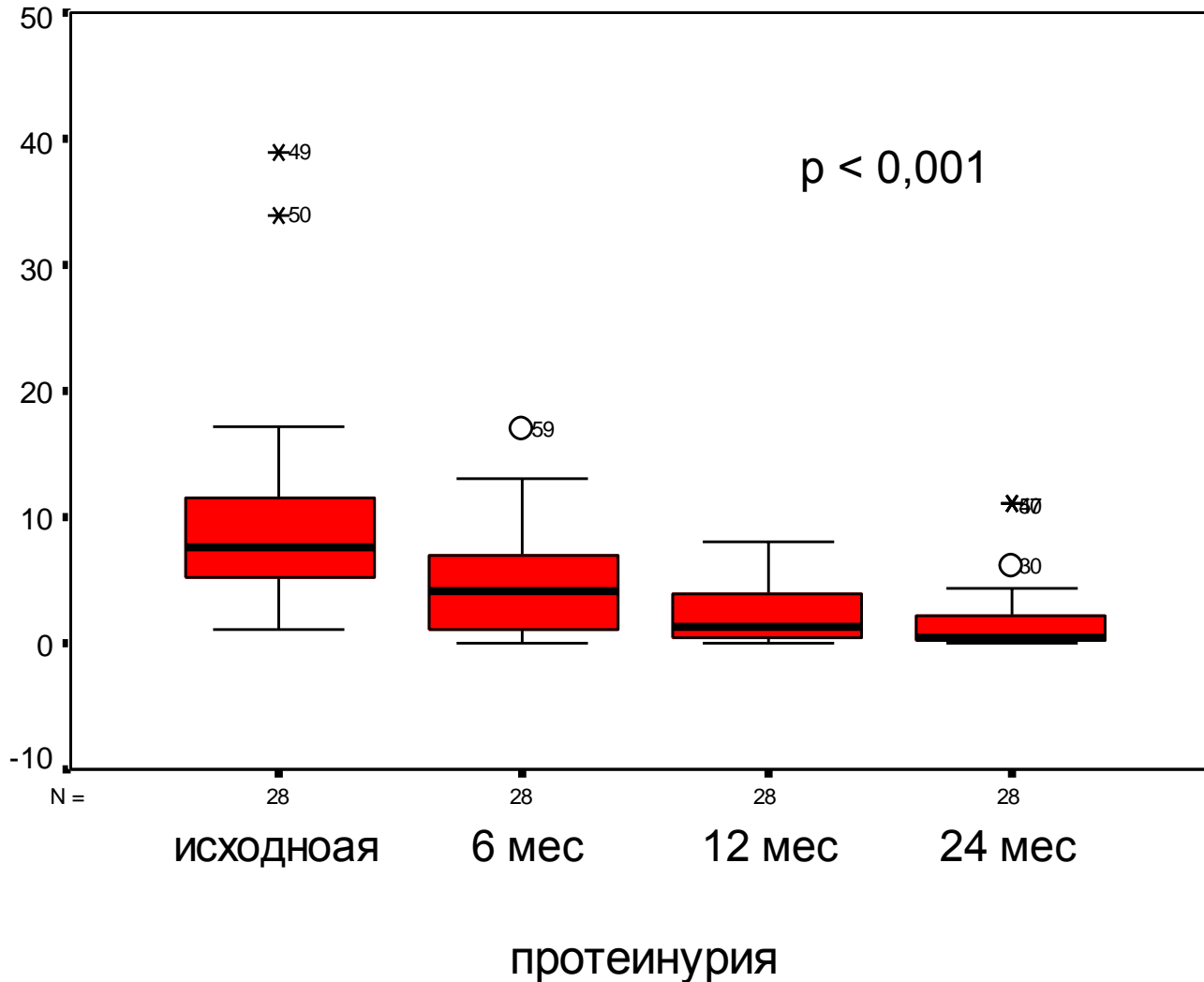
Число больных	45
Муж/женщ	34/11
Возраст	56±10 л
Креатинин сыворотки крови	120±46 мкмоль/л
Суточная протеинурия	9,3±7,6 г
Общий белок сыворотки крови	52,5±7,9 г/л
Альбумин сыворотки крови	26,6±5,7 г/л
Длительность нефротического синдрома	14,5±10,8 мес.
Длительность наблюдения	25±14,4 мес.
Число больных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



Результаты лечения

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



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анти-В-клеточная терапия первичной мембранозной нефропатии Rtx нацелена на основной патогенетический механизм этого заболевания – подавление продукции PLA2R- антител, 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 терапии.

