

Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα Θεραπευτικές επιλογές

Μάριος Παπασωτηρίου

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας

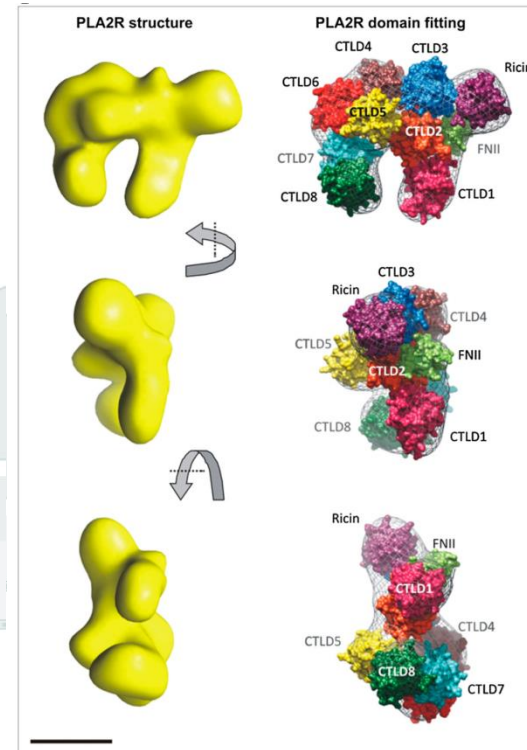
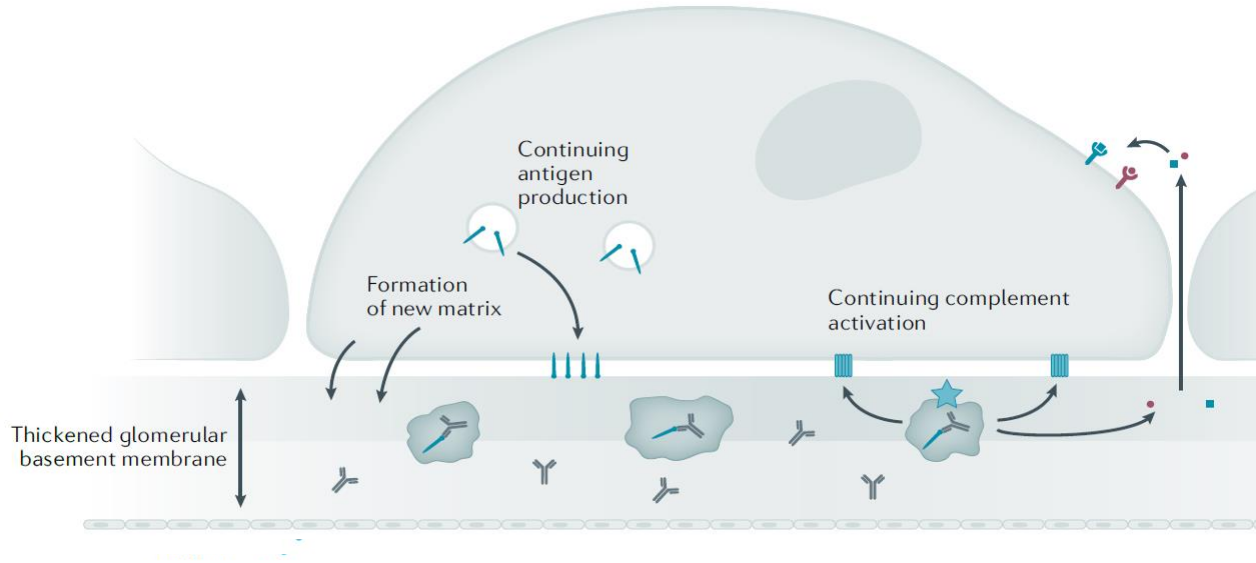
mpapasotiriou@yahoo.com

mpapasotir@upatras.gr



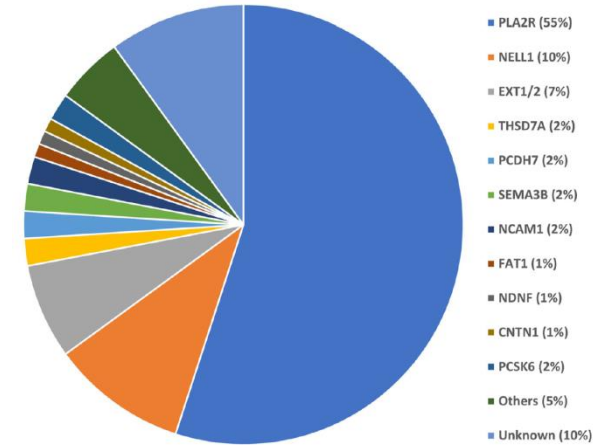
Βασική παθοφυσιολογία της Μεμβρανώδους ΣΝ

c



Βασική παθοφυσιολογία της Μεμβρανώδους ΣΝ

- ❖ Στο **~80%** των ασθενών, η MN εμφανίζεται χωρίς υποκείμενη αιτία και εμφανίζεται ως **ειδική για τους νεφρούς αυτοάνοση νόσος**.
- ❖ Το **αντιγόνο-στόχος** στο **~70%** των ασθενών είναι ο **PLA2R1**, ακολουθούμενο, σε φθίνοντα ποσοστά, από τα **NELL1**, **PCDH7**, **THSD7A**, **HTRA1** και **SEMA3B** (κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες), **NCAM1** με **άγνωστο** στο **υπόλοιπο 10-15%** των ασθενών με pMN.
- ❖ Στο **~20%** των ασθενών, η MN εμφανίζεται σε **συνδυασμό με άλλες κλινικές καταστάσεις** και κατηγοριοποιείται ως **δευτεροπαθής MN**.
- ❖ Οι ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή MN έχουν παρόμοιες κλινικές νεφρικές εκδηλώσεις.



Βασική παθοφυσιολογία της Μεμβρανώδους ΣΝ

Συσχετίσεις ειδικών αντιγόνων στη ΜΝ με άλλες νόσους

Antigens

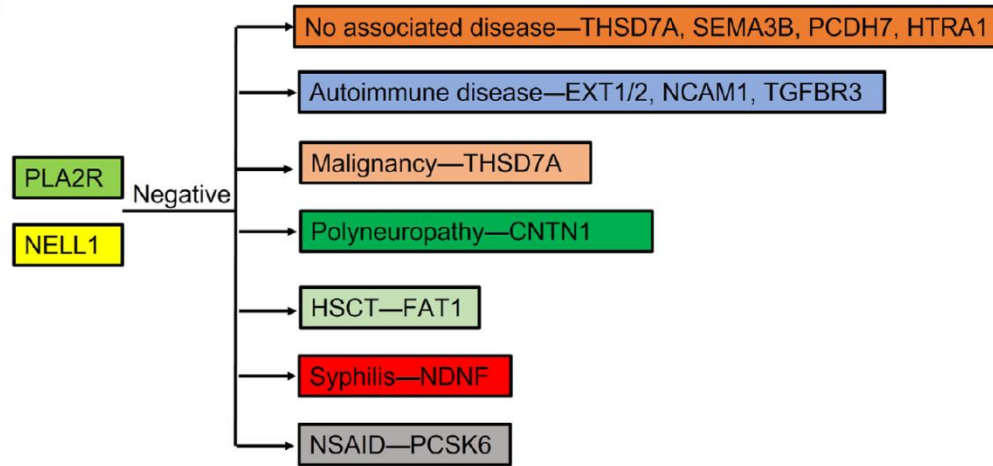
M-type phospholipase A2 receptor
Thrombospondin type-1 domain
Neural Epidermal Growth Factor

Exostosin (EXT1, EXT2) [17]

Neural Cell Adhesion Molecule
Transforming Growth Factor Receptor
Protocadherin 7 (PCDH7) [20]
Protocadherin FAT1 (FAT1) [21]
Semaphorin 3B (SEMA3B) [22]
Neuron Derived Neurotrophic Factor
Contactin 1 (CNTN1) [24]
Protein Convertase Subtilisin

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory

1



is

titis, sarcoidosis,
on, de novo MN after kidney

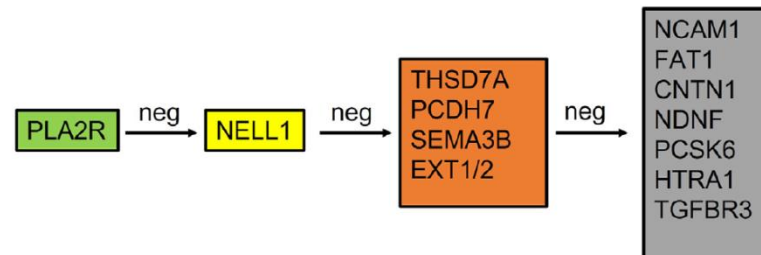
er

iatric manifestations

lignancy

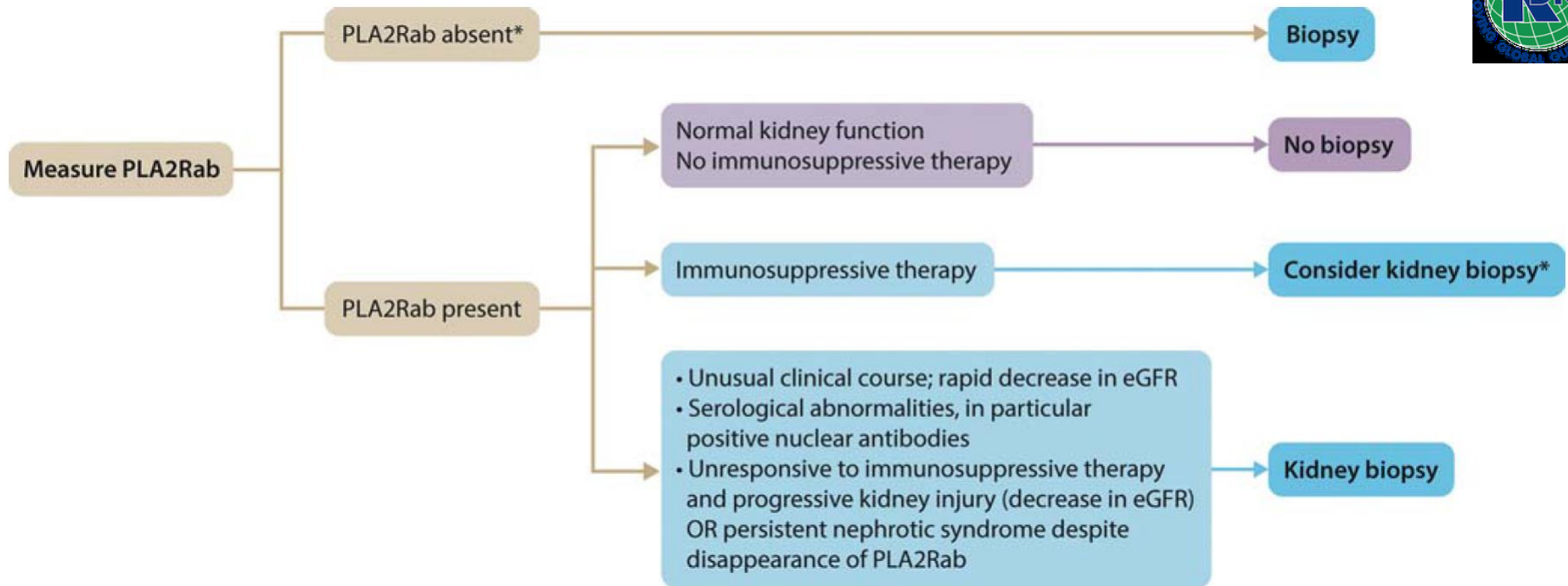
1

2



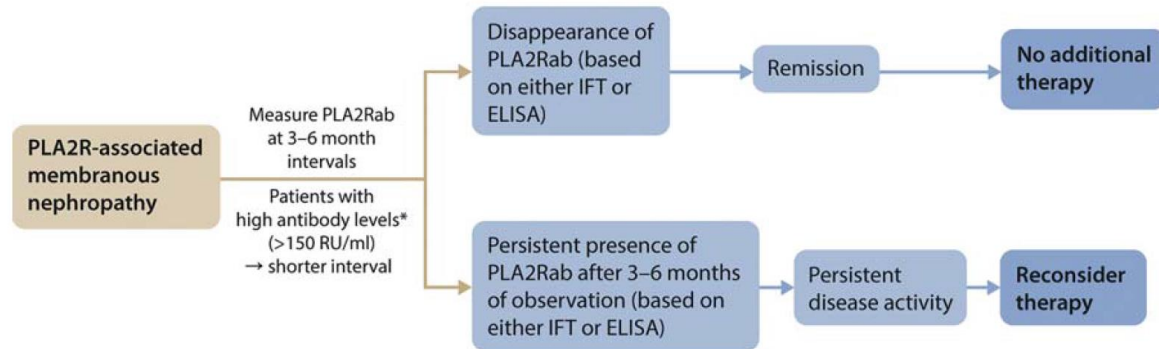
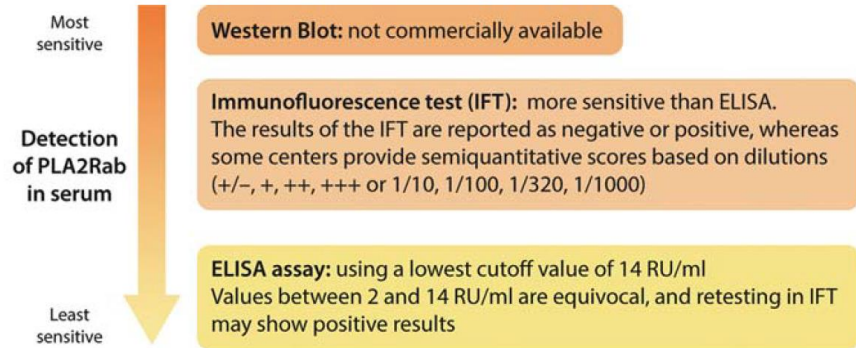
uropathy

Μεμβρανώδης ΣΝ – Διάγνωση



- ❖ Δεν απαιτείται πάντα βιοψία νεφρού για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της MN σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και θετικό τεστ αντισωμάτων anti-PLA2R.

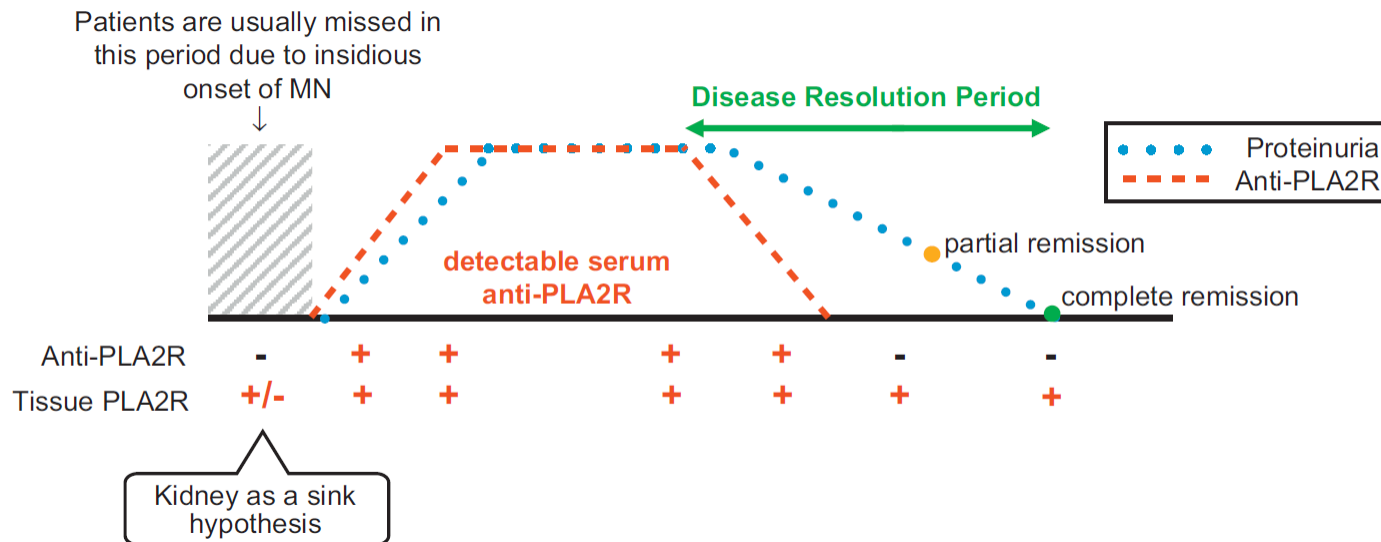
Μεμβρανώδης ΣΝ – Διάγνωση



- ❖ Καθώς οι κυκλοφορούντες τίτλοι anti-PLA2R σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου και την πρωτεϊνουρία, έχουν αναπτυχθεί δοκιμασίες έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFT) και ELISA για την ανίχνευση τους.

Κλινική πορεία της MN

Συσχέτιση anti-PLA2R και πρωτεϊνουρίας



Μεμβρανώδης ΣΝ – Πρόγνωση

Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
<ul style="list-style-type: none">• Normal eGFR, proteinuria <3.5 g/d and serum albumin >30 g/l OR <ul style="list-style-type: none">• Normal eGFR, proteinuria <3.5 g/d or a decrease >50% after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB	<ul style="list-style-type: none">• Normal eGFR, proteinuria >3.5 g/d and no decrease >50% after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB AND <ul style="list-style-type: none">• Not fulfilling high-risk criteria	<ul style="list-style-type: none">• eGFR <60 ml/min/1.73 m²* and/or proteinuria >8 g/d for >6 months OR <ul style="list-style-type: none">• Normal eGFR, proteinuria >3.5 g/d and no decrease >50% after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB AND at least one of the following: <ul style="list-style-type: none">• Serum albumin <25 g/l[†]• PLA2Rab >50 RU/ml[‡]• Urinary α₁-microglobulin >40 µg/min• Urinary IgG >1 µg/min• Urinary β₂-microglobulin >250 mg/d• Selectivity index >0.20[§]	<ul style="list-style-type: none">• Life-threatening nephrotic syndrome OR <ul style="list-style-type: none">• Rapid deterioration of kidney function not otherwise explained

Κλινική πορεία της MN

Παράγοντες που σχετίζονται με απουσία ύφεσης της νόσου

Criterion	Cut-off	Remarks
<i>Validated and clinically relevant</i>		
Serum creatinine	1.5 mg/dl	Toronto risk score combines these three parameters; risk score denotes chance (%) of progression; requires follow-up of 12–24 months
Change in eGFR	>20% decrease in <24 months	
Proteinuria	>8 g/day for >6 months	
Change in proteinuria	>50% decrease in 12 months	Unlikely to progress; high likelihood of remission
Urinary α_1 M excretion	50 μ g/min	Urinary β_2 M cannot be measured if urine pH <6; α_1 M easier to use in clinical practice; can be used at baseline, accuracy is equal to Toronto risk score; accuracy increases with repeated measurement after 6–12 months
Urinary β_2 M excretion	1 μ g/min	
Urinary IgG	250 mg/day	Less accurate than urinary low-molecular-weight proteins
<i>Not validated, clinically useful</i>		
Serum albumin	Not precisely defined; <20 g/l by bromocresol purple or immunometric assay	Large bias between different albumin assays; cut-off values not validated
Serum PLA2R antibody levels	Not precisely defined; >150 RU/ml	In univariate analysis prognostic predictor; levels >150 RU/ml can be considered high

Θεραπευτικές επιλογές

Γενικά μέτρα

- ❖ **Αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου** και έναρξη κατάλληλων παρεμβάσεων.
- ❖ Χρήση **RAASi** στη μέγιστη δυνατή δόση και ρύθμιση της **ΑΠ <120-80 mmHg**.
- ❖ Συμβουλές για αλλαγή τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με τον **διατροφικό περιορισμό του νατρίου**, τη **διακοπή του καπνίσματος**, τον **έλεγχο του βάρους** και την **άσκηση**.
- ❖ Εκτός από τον διαιτητικό περιορισμό νατρίου, καμία ειδική διατροφική παρέμβαση δεν έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλει την πρόγνωση στην IgAN.
- ❖ Ο **διαιτητικός περιορισμός του νατρίου σε <2 g/d (<90 mmol/d)** είναι πρωταρχικής σημασίας για τον έλεγχο της ΑΠ και τη βελτίωση της πρωτεϊνουρίας ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική αγωγή.
- ❖ Εξασφάλιση **επαρκούς διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών (0,8-1,0 g/kg ημερησίως)**, με υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων (35 kcal/kg ιδανικό ΣΒ, εκτός εάν είναι παχύσαρκοι) για τη μεγιστοποίηση τη χρήσης της πρωτεΐνης.



Θεραπευτικές επιλογές

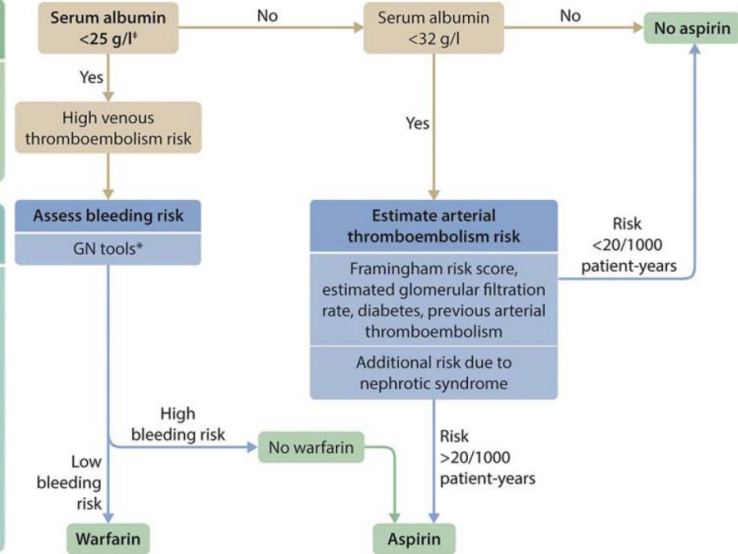
Αντιπηκτική αγωγή

Prophylactic anticoagulation during transient high-risk events

- Low-dose anticoagulation (e.g., unfractionated heparin 5000 U subcutaneous twice per day)
- Low-molecular-weight heparin: dose reduction may be advised with creatinine clearance <30 ml/min (unadjusted for body surface area); avoid in kidney failure

Full warfarin anticoagulation for thromboembolic events

- Intravenous heparin followed by bridging to warfarin is preferred
- Higher than usual heparin dosing may be required in nephrotic syndrome due to antithrombin III urinary loss
- Long-term experience with warfarin makes it the anticoagulant of choice until pharmacokinetic studies are performed with newer agents
- International normalized ratio should be monitored frequently, since warfarin-protein binding may fluctuate with changing serum albumin
- Target international normalized ratio is 2–3
- These recommendations are not supported by randomized controlled trials
- Be watchful of interactions of warfarin with other medications



- ❖ Χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με αλβουμίνη ορού < 2,5 g/dl.

Θεραπευτικές επιλογές

Ανοσοκατασταλτική αγωγή: Είναι για όλους;

- ❖ Το ~ 40% των ασθενών που δεν λαμβάνουν θεραπεία, δεν εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια και πολλοί αναπτύσσουν αυτόματη ύφεση της πρωτεϊνουρίας.
- ❖ Η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και κορτικοστεροειδή σχετίζεται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Υποστηρίζεται ο περιορισμός της θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς με MN και υψηλό κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας.
- ❖ Η βελτιστοποίηση της θεραπείας (από άποψη ισορροπίας κινδύνου-αποτελεσματικότητας) απαιτεί την έγκαιρη και ακριβή αναγνώριση των ασθενών που θα εξελιχθούν σε νεφρική ανεπάρκεια (ή θα αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου) και την εισαγωγή αποτελεσματικών, λιγότερο τοξικών θεραπειών.

Θεραπευτικές επιλογές

Ποιοί δεν χρήζουν ειδικής θεραπείας

- ❖ Δεν απαιτείται ανοσοκατασταλτική θεραπεία σε ασθενείς με MN, πρωτεϊνουρία <3,5 g/ημέρα, λευκωματίνη ορού >30 g/l (μοβ βρωμοκρεσόλη (BCP) ή ανοσομετρική ανάλυση) και eGFR >60 ml/min ανά 1,73 m².
- ❖ Υπάρχει **45%** πιθανότητα αυτόματης ύφεσης σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία >4 g/ημέρα μετά από **6 μήνες συντηρητικής αγωγής**, **34%** πιθανότητα αυτόματης ύφεσης σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία >8 g/d για πάνω από 6 μήνες και πιθανότητα **25%-30%** παρά την υψηλή απέκκριση στα ούρα χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών.



Θεραπευτικές επιλογές

Ανοσοκατασταλτικά σχήματα

- ❖ Για ασθενείς με MN και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη της νόσου, συνιστάται η χρήση
 - ❖ ριτουξιμάμπης ή
 - ❖ κυκλοφωσφαμίδης εναλλάξ με χορήγηση γλυκοκορτικοειδών για 6 μήνες ή
 - ❖ θεραπείας με βάση τους CNI για ≥ 6 μήνες,
- ❖ με την επιλογή θεραπείας ανάλογα με την εκτίμηση κινδύνου.

High risk

- eGFR <60 ml/min/1.73 m²* and/or proteinuria >8 g/d for >6 months
- OR
- Normal eGFR, proteinuria >3.5 g/d and no decrease $>50\%$ after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB
- AND at least one of the following:
 - Serum albumin <25 g/l[†]
 - PLA2Rab >50 RU/ml[†]
 - Urinary α_1 -microglobulin >40 μ g/min
 - Urinary IgG >1 μ g/min
 - Urinary β_2 -microglobulin >250 mg/d
 - Selectivity index $>0.20^{\S}$

Θεραπευτικές επιλογές

Ανοσοκατασταλτικά σχήματα

Cyclophosphamide (cyclical)	<ul style="list-style-type: none">• Methylprednisolone 1 g i.v. for 3 consecutive days at start of month 1, 3, and 5• Prednisone 0.5 mg/kg/d in months 1, 3, and 5• Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d in months 2, 4, and 6[†]
Cyclophosphamide (continuous)	<ul style="list-style-type: none">• Methylprednisolone 1 g i.v. for 3 consecutive days at start of month 1, 3, and 5• Prednisone 0.5 mg/kg/d every other day in months 1–6, with taper thereafter• Cyclophosphamide 1.5 mg/kg/d in months 1–6[†]
Rituximab	<ul style="list-style-type: none">• Rituximab 1 g i.v. administered twice within 2 weeks*• Rituximab 375 mg/m² given 1–4 times at weekly intervals
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none">• Tacrolimus 0.05–0.1 mg/kg/d, target trough level 3–8 ng/ml (3.7–9.9 nmol/l), duration 12 months[†]
Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none">• Cyclosporine 3.5 mg/kg/d, target trough level 125–225 ng/ml (104–187 nmol/l)[†]

Θεραπευτικές επιλογές

Cyclophosphamide

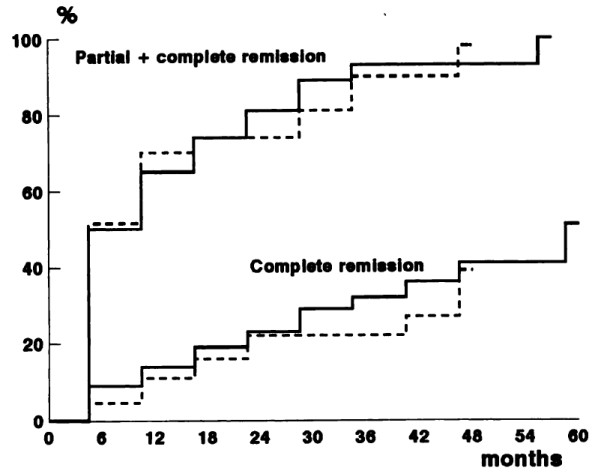


Figure 1. Cumulative probability of obtaining partial or complete remission of the nephrotic syndrome or complete remission alone as a first event in patients given methylprednisolone plus chlorambucil (---) and in patients given methylprednisolone plus cyclophosphamide (—). Data were calculated every 6 mo.

Table 2. Clinical status at the last follow-up visit

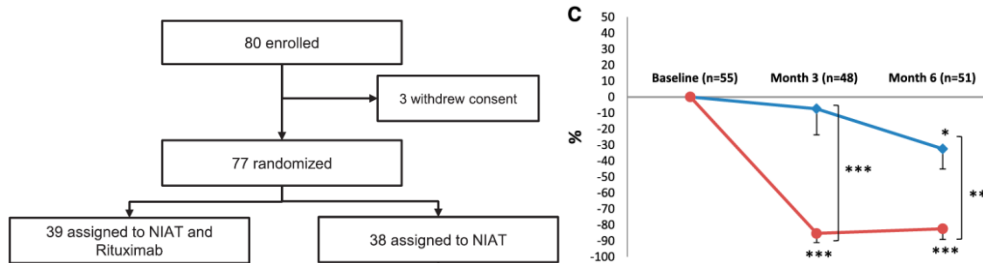
Status	Chlorambucil (44 patients)	Cyclophosphamide (43 patients)
Follow-up (median)	36	42
Complete remission	12 (27.2%)	16 (37.2%)
Partial remission	24 (54.5%)	24 (55.8%)
Stable	7 (15.9%)	1 (2.3%)
Worsened	1 (2.3%)	2 (4.6%)
Mean proteinuria (g/d)	2.11 ± 2.89	1.69 ± 2.36
Mean plasma creatinine (mg/dl)	1.25 ± 1.37	1.32 ± 1.72

- ❖ Οι RCT έχουν δείξει ότι η **κυκλοφωσφαμίδα** οδηγεί σε ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου.

Θεραπευτικές επιλογές

Rituximab

GEMRITUX



MENTOR

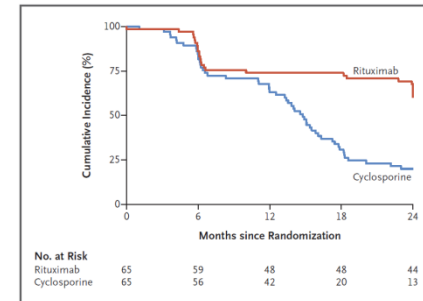
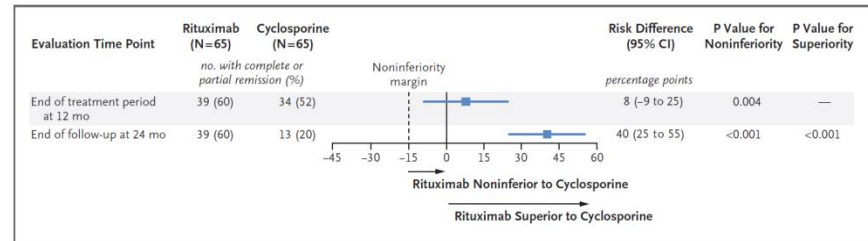


Table 3. Results of efficacy analysis at last follow-up

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, $\mu\text{mol/L}$	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

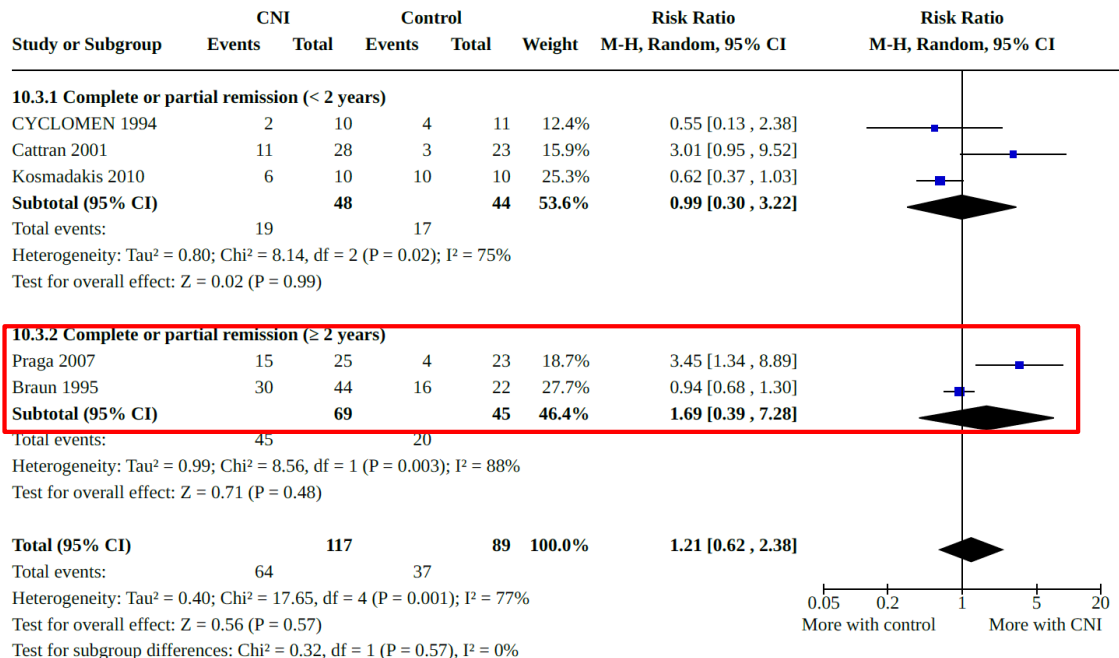


❖ Οι RCT έχουν δείξει ότι το **rituximab** έναντι της υποστηρικτικής αγωγής και της κυκλοσπορίνης έχει καλύτερα αποτελέσματα.

Θεραπευτικές επιλογές

Κυκλοσπορίνη – Μερική ή πλήρης ύφεση

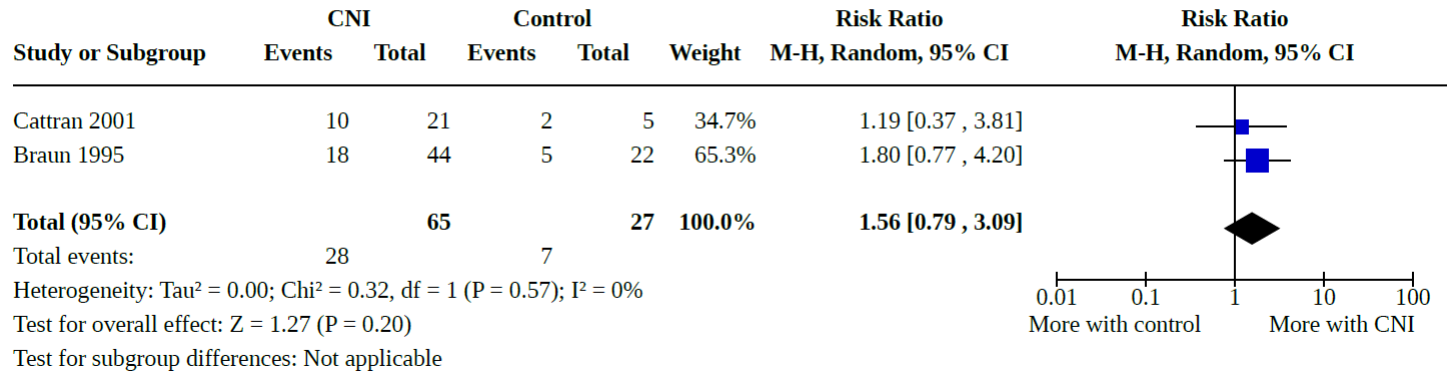
Analysis 10.3. Comparison 10: Calcineurin inhibitors ± steroids versus placebo/no treatment/supportive treatment/steroids, Outcome 3: Complete or partial remission



Θεραπευτικές επιλογές

Κυκλοσπορίνη – Υποτροπή

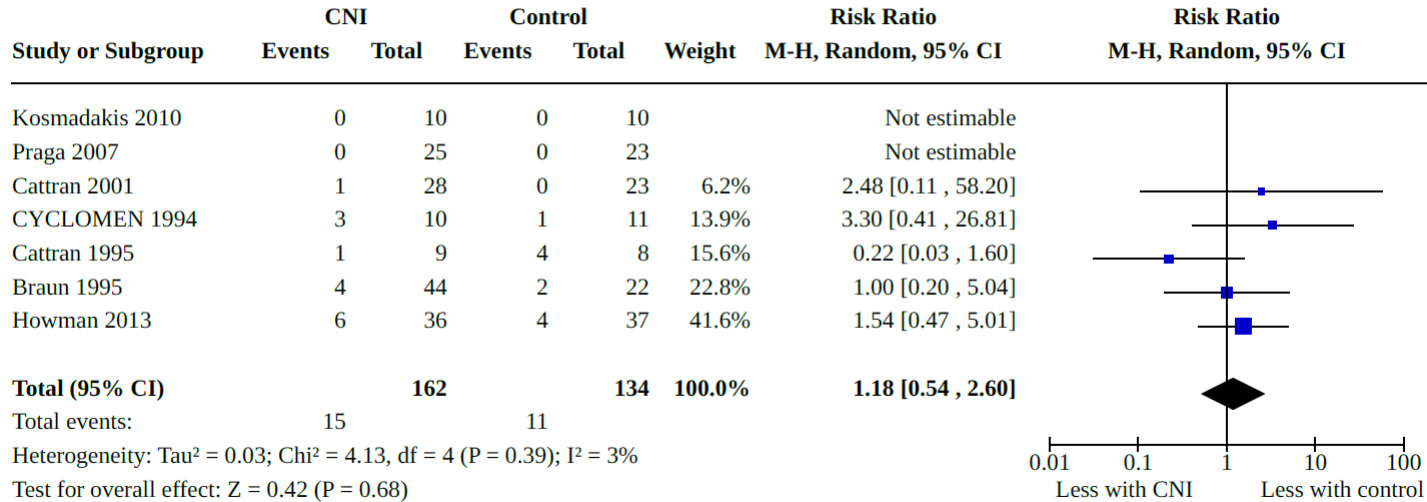
Analysis 10.6. Comparison 10: Calcineurin inhibitors ± steroids versus placebo/no treatment/ supportive treatment/steroids, Outcome 6: Relapse after complete or partial remission



Θεραπευτικές επιλογές

Κυκλοσπορίνη – Τελικό καταληκτικό ΧΝΝ V

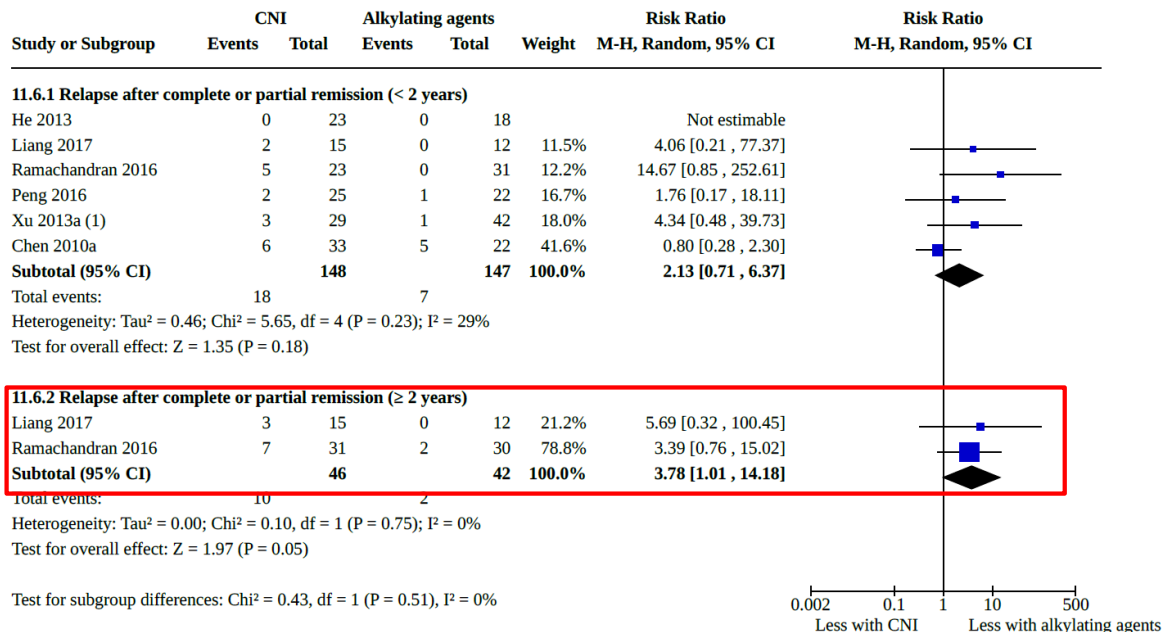
Analysis 10.2. Comparison 10: Calcineurin inhibitors ± steroids versus placebo/no treatment/supportive treatment/steroids, Outcome 2: ESKD (dialysis/transplantation)



Θεραπευτικές επιλογές

Αλκυλιωτικοί παράγοντες + CS vs. Κυκλοσπορίνη + CS – Υποτροπή

Analysis 11.6. Comparison 11: Calcineurin inhibitors ± steroids versus alkylating agents ± steroids, Outcome 6: Relapse after complete or partial remission

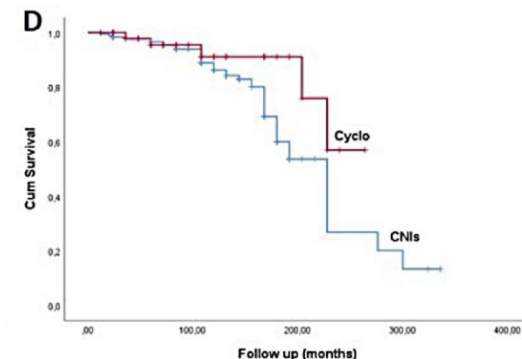
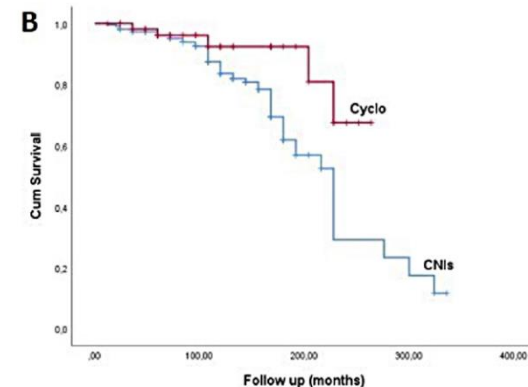


Θεραπευτικές Επιλογές

CNIs vs. Cyclophosphamide + Corticosteroids

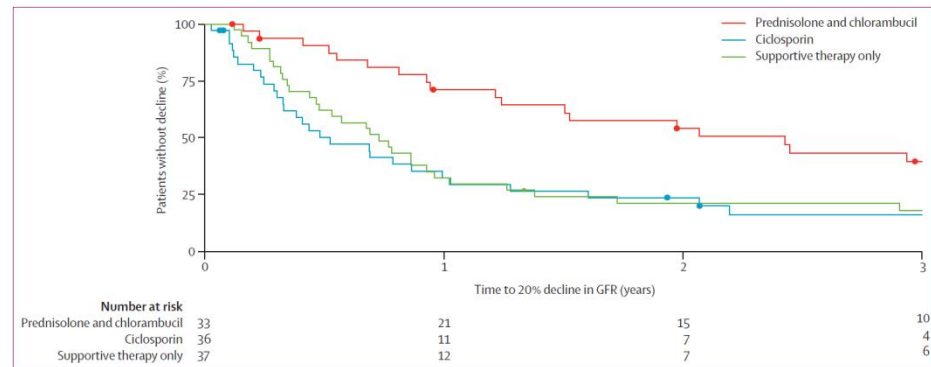
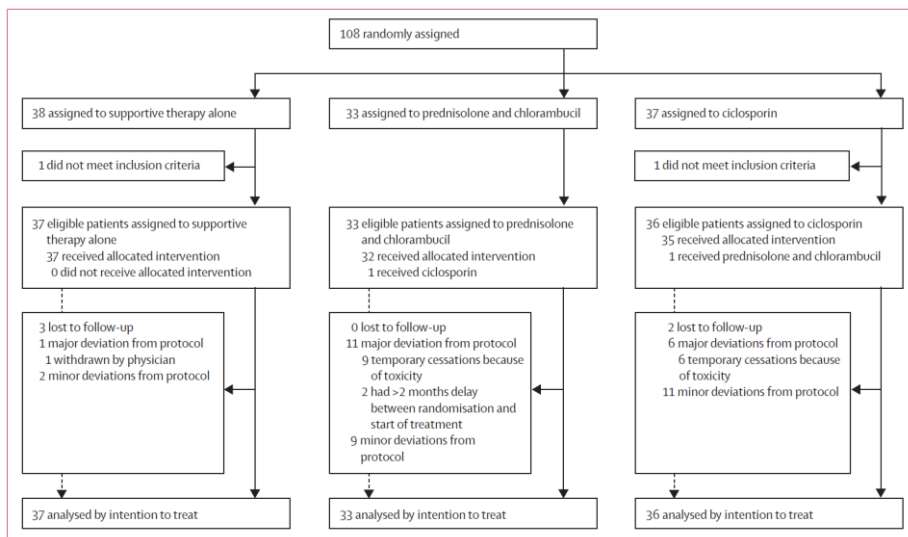
Table 5. Renal function at presentation and outcome of disease in patients who received CNIs or Cyclo based regimes, without second line treatment.

	CNIonly (n = 312)	Cycloonly (n = 79)	
	last follow up	last follow up	p
Screat (mg/dl)	1.7±0.9	1.09±0.4	0.03
eGFR (ml/min/1.73m ²)	55.1±24.6	67.8±17.8	0.01
Uprot (g/24hr)	2.1±1.2	1.5±2	NS
CompleteRemission	162 (51.9%)	47 (59.5%)	NS
PartialRemission	74 (23.8%)	26 (32.9%)	NS
NoResponse	76 (24.3%)	6 (7.5%)	0.001
WithoutRelapses	183 (58.7%)	51 (64.5%)	NS
1 Relapse	69 (22.1%)	24 (30.3%)	NS
≥2 Relapses	60 (19.2%)	4 (5.1%)	0.002



Θεραπευτικές επιλογές

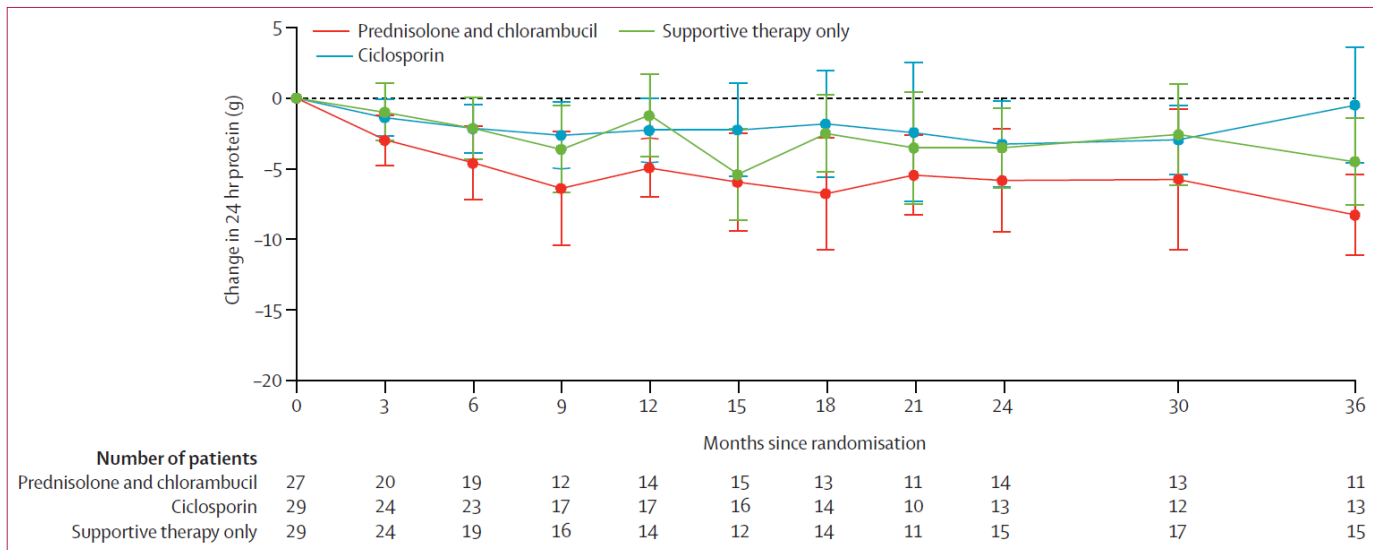
Ασθενείς υψηλού κινδύνου – Κυκλοσπορίνη



- ❖ **Ασθενείς υψηλού κινδύνου με** κρεατινίνη ορού < 3,4 mg/dl και μείωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τουλάχιστον 20% σε 2 χρόνια.
- ❖ Η αγωγή 6 μηνών με πρεδνιζολόνη και χλωραμβουκίλη είναι η καλύτερα υποστηριζόμενη θεραπευτική προσέγγιση.

Θεραπευτικές επιλογές

Ασθενείς υψηλού κινδύνου – Κυκλοσπορίνη

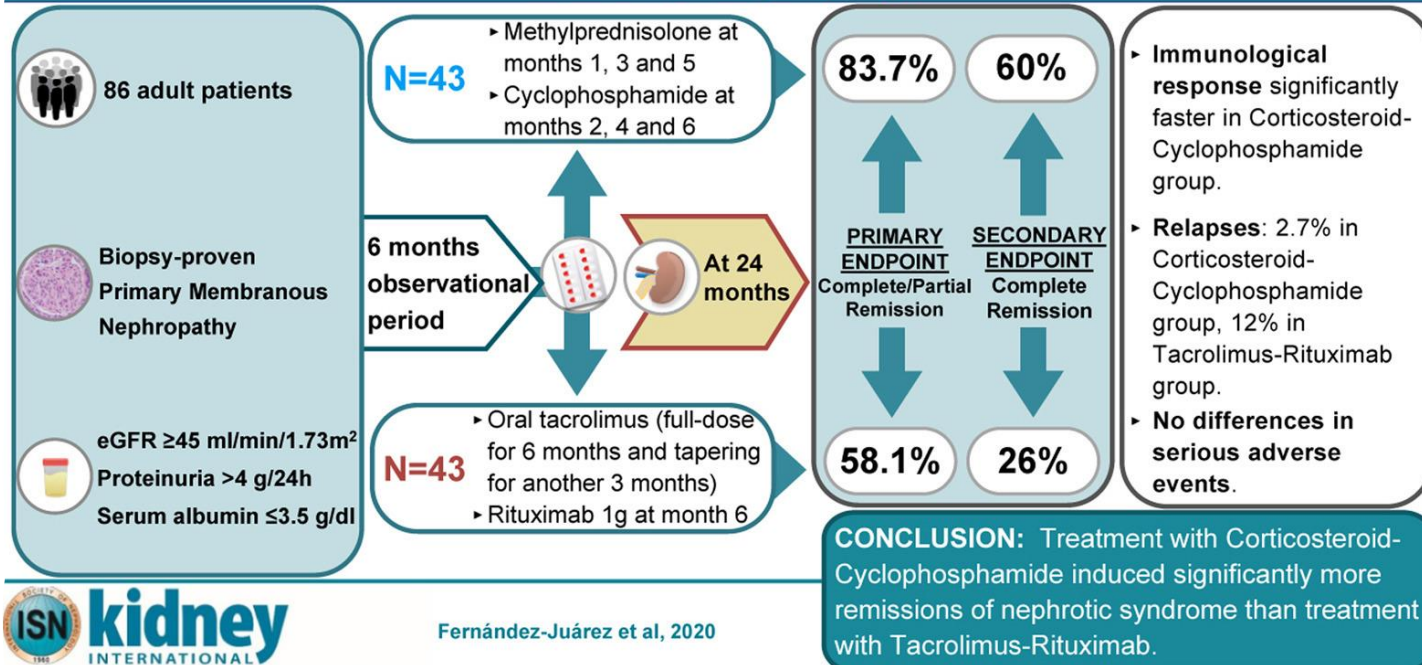


- ❖ Η μείωση της πρωτεϊνουρίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε πρεδνιζολόνη συν χλωραμβουκίλη. Η διαφορά στη μέση μείωση της πρωτεϊνουρίας για την κυκλοσπορίνη έναντι της υποστηρικτικής φροντίδας μόνο ήταν $-0,7/24h$.

Θεραπευτικές επιλογές

Κυκλοφωσφαμίδη vs. Tacrolimus & Rituximab

The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy.



Θεραπευτικές επιλογές

CNIs / Rituximab vs. Cyclophosphamide + Corticosteroids

- ❖ Οι RCT έχουν δείξει ότι το **rituximab** και τα **CNI** αυξάνουν το ποσοστό πλήρους και μερικής ύφεσης. Το καλύτερο προφίλ παρενεργειών αυτών των φαρμάκων ευνοεί τη χρήση τους έναντι της κυκλοφωσφαμίδης ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με MN και διατηρημένη νεφρική λειτουργία.
- ❖ Το υψηλό ποσοστό υποτροπής μετά τη θεραπεία με **CNIs** αποτελεί λόγο ανησυχίας και η μονοθεραπεία με αυτούς τους παράγοντες δικαιολογείται **μόνο σε ασθενείς με μέτριο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου**.
- ❖ Οι **αλκυλιωτικοί παράγοντες** όχι μόνο αυξάνουν το ρυθμό ύφεσης αλλά, **μειώνουν** επίσης σε μεγάλο βαθμό τον **κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας**.



Θεραπευτικές επιλογές

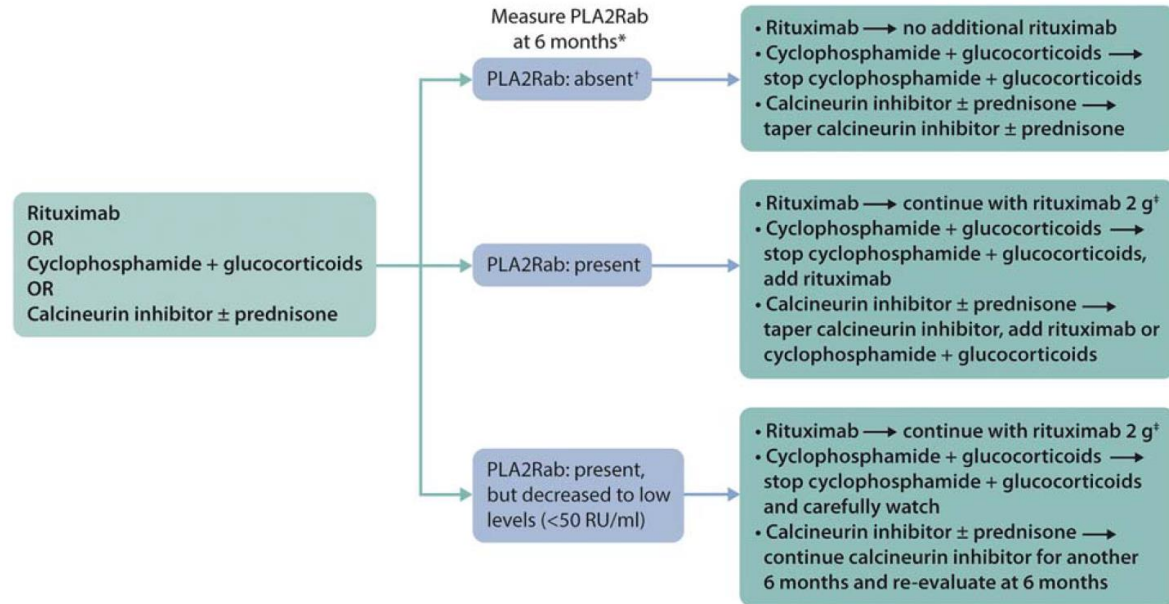
CNIs / Rituximab vs. Cyclophosphamide + Corticosteroids

- ❖ Τα **CNI** είναι **απίθανο να προκαλέσουν όψιμη ανοσολογική ύφεση**.
- ❖ Σε ασθενείς με **επίμονα αυξημένα anti-PLA2R**, τα **CNIs** μπορούν να χρησιμοποιηθούν **σε συνδυασμό με rituximab**.
- ❖ Η εξάντληση των **B κυττάρων** είναι ανεπαρκής για να κριθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με **rituximab**.
- ❖ Επιπλέον δόσεις μπορεί να ληφθούν υπόψη ακόμη και αν τα **B κύτταρα** στο περιφερικό αίμα απουσιάζουν ή είναι πολύ χαμηλά.



Θεραπευτικές επιλογές

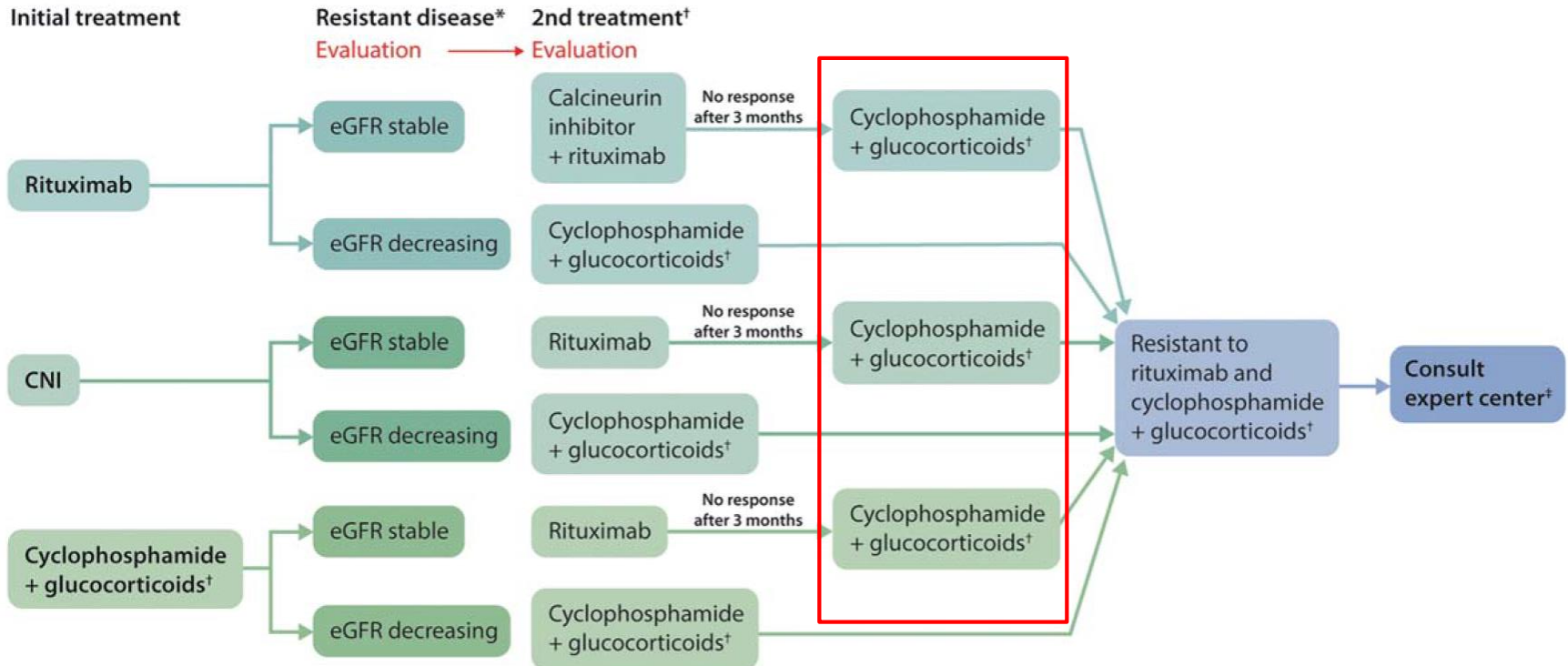
Παρακολούθηση της νόσου – Μέτρηση επιπέδων anti-PLA2R



- ❖ Η παρακολούθηση των επιπέδων anti-PLA2R 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοδηγήσει προσαρμογές στη θεραπεία.

Θεραπευτικές επιλογές

Αποτυχία αρχικής αγωγής



Θεραπευτικές επιλογές

Αποτυχία θεραπευτικών επιλογών

- ❖ Αν η **λευκωματουρία επιμένει**, ενώ η **αλβουμίνη ορού έχει αυξηθεί**, υπάρχει υψηλή πιθανότητα για **δευτεροπαθή FSGS**.
- ❖ Αν λευκωματουρία + φυσιολογική αλβουμίνη ή εμμένουσα λευκωματουρία παρά την εξαφάνιση των PLA2R **ενδείκνυται η επαναληπτική βιοψία**.
- ❖ Για ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί στο rituximab & ponticelli, πιθανή χορήγηση πειραματικών θεραπειών (bortezomib, anti-CD38, belimumab).

Θεραπευτικές επιλογές

Υποτροπή της νόσου

- ❖ Υποτροπή: αύξηση της λευκωματουρίας $>3.5\text{g/d}$ σε ασθενή που είχε επιτύχει μερική ή πλήρη ύφεση.
- ❖ Αν το PCR έχει μειωθεί σε τιμές $2,5-3\text{ g/d}$, χωρίς αύξηση της τιμής της αλβουμίνης στο φυσιολογικό, η επακόλουθη αύξηση του PCR θα πρέπει να θεωρείται ανθεκτική νόσος και όχι υποτροπή.
- ❖ Σε ασθενή με μερική ύφεση, υποτροπή είναι η αύξηση του PCR με ταυτόχρονη μείωση της αλβουμίνης ορού.
- ❖ Προσοχή στα PLA2R!

Initial treatment

Rituximab

Calcineurin inhibitor
± prednisone

Cyclophosphamide
+ glucocorticoids

Relapse after remission*
Evaluation[†]

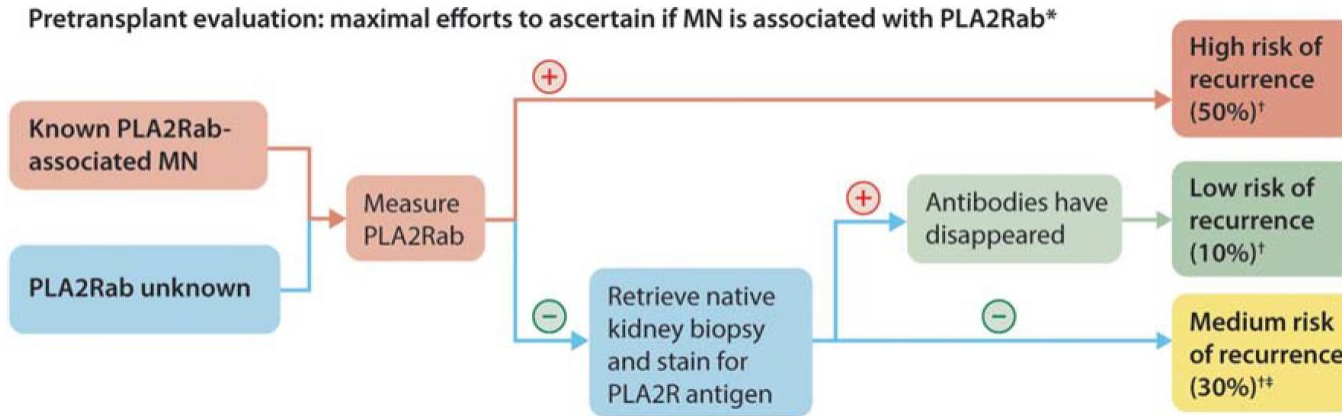
Repeat rituximab

Rituximab
Calcineurin inhibitor ± rituximab

Cyclophosphamide + glucocorticoids[†]
Rituximab
Calcineurin inhibitor ± rituximab

Θεραπευτικές επιλογές

Προμεταμοσχευτική παρακολούθηση



- ❖ Η **απουσία anti-PLA2R** αντισωμάτων τη στιγμή της μεταμόσχευσης σχετίζεται με **χαμηλό κίνδυνο υποτροπής**. Αντίθετα, εάν υπάρχουν anti-PLA2R, ο κίνδυνος υποτροπής είναι υψηλός.
- ❖ Αν και μελέτες έχουν υποδείξει ότι τα υψηλότερα επίπεδα **anti-PLA2R (>45 RU/ml)** σχετίζονται με **αυξημένο κίνδυνο**, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον καθορισμό συγκεκριμένου ορίου.

Θεραπευτικές επιλογές

Υποτροπή σε Μεταμοσχευμένο ασθενή

Peri- and post-transplant monitoring:

- Measure proteinuria every month → if proteinuria 1 g/d → biopsy of kidney
- In patients with known PLA2Rab-associated MN: measure PLA2Rab every 1–3 months depending on pretransplant antibody status
 - PLA2Rab increasing → increased likelihood of recurrence, consider early kidney biopsy
 - PLA2Rab decreasing → lower likelihood of recurrence, perform kidney biopsy only if clinically indicated

Treatment of recurrence:

- Treat with angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II-receptor blocker
- Ensure adherence to the transplant immunosuppression regimen, including monitoring drug levels
- Proteinuria <1 g/d → evaluate/monitor at 1–3 month intervals
- Proteinuria >1 g/d → rituximab 1 g at day 1 and day 15

Νεώτερες Θεραπευτικές επιλογές

Θεραπείες έναντι των Β κυττάρων – Obinutuzumab

- ❖ Το **obinutuzumab** είναι ένα νεότερο ανθρωποποιημένο **μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του μορίου CD20** που έχει δημιουργηθεί για να ενισχύσει την αποτελεσματικότητά του στην **εξάντληση των Β-κυττάρων** μέσω μηχανισμών όπως ο άμεσος κυτταρικός θάνατος, η εξαρτώμενη από αντισώματα φαγοκυττάρωση και η εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα.
- ❖ Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι **προκαλεί μεγαλύτερη μείωση των Β-κυττάρων στα λεμφοειδή όργανα και δείγματα ολικού αίματος σε σύγκριση με το RTX.**
- ❖ Επί του παρόντος, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του obinutuzumab στη MN αξιολογούνται μέσω δύο κλινικών δοκιμών (NCT04629248, NCT05050214).

Νεώτερες Θεραπευτικές Επιλογές

Θεραπείες έναντι των Β κυττάρων – Belimumab

- ❖ Το **Belimumab** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG-Lambda που συνδέεται με τη διαλυτή πρωτεΐνη διεγέρτη των Β-λεμφοκυττάρων (**BLyS**), έναν παράγοντα απαραίτητο για τη διαφοροποίηση των Β-κυττάρων σε πλασματοκύτταρα και την επιβίωση τους.
- ❖ Σε μια ανοιχτή, προοπτική μελέτη που αξιολογούσε τη θεραπεία με belimumab (10 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες για 2 χρόνια) σε 14 ασθενείς με PLA2R-θετική MN, το 64% (9/14) αναφέρθηκε ότι **πέτυχε πλήρη και μερική ύφεση μαζί με τη μείωση των anti-PLA2R**.
- ❖ Η αποτελεσματικότητα του belimumab σε συνδυασμό με RTX σε σύγκριση με RTX μόνο για την επίτευξη πλήρους ύφεσης στη MN αξιολογείται μέσω μιας RCT (NCT03949855).

Νεώτερες Θεραπευτικές Επιλογές

Θεραπείες έναντι πλασματοκυττάρων

- ❖ Το **Daratumumab** (ανθρωποποιημένο IgG1-k), το **isatuximab** (χιμερικό IgG1-k) και το **felzartamab** (ανθρωποποιημένο IgG1-λάμδα) είναι **μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το CD38 που εκφράζεται στα πλασματοκύτταρα**, και προκαλούν **εξάντληση των πλασματοκυττάρων**.
- ❖ Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του felzartamab σε PLA2R-θετική MN αξιολογούνται επί του παρόντος σε δύο κλινικές δοκιμές (NCT04145440, NCT04733040). Επιπλέον, η χρήση του felzartamab σε ασθενείς που απέτυχαν στο RTX αξιολογείται επίσης σε άλλη κλινική μελέτη (NCT04893096).

Νεώτερες Θεραπευτικές Επιλογές

Αναστολείς του πρωτεασώματος

- ❖ Η **βορτεζομίμη** είναι ένας αναστολέας πρωτεασώματος που **οδηγεί σε εξάντληση των πλασματοκυττάρων** μέσω της συσσώρευσης μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση.
- ❖ Υπάρχουν **αρκετές αναφορές περιστατικών** με χρήση βορτεζομίμης σε ανθεκτική MN που έχει οδηγήσει σε ανοσολογική και κλινική ύφεση.

Νεώτερες Θεραπευτικές Επιλογές

Αναστολείς του συμπληρώματος

- ❖ Το **Iptacopan**, αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα του παράγοντα Β που οδηγεί σε **αναστολή της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος**, μελετάται επί του παρόντος σε μια RCT που συγκρίνει την RTX σε ασθενείς με PLA2R-θετική MN (NCT04154787).
- ❖ Το **Narsoplimab**, αποτελεί εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4-Lambda, αναστολέα έναντι της MASP-2 που **προκαλεί καταστολή της οδού της λεκτίνης** και μελετάται επί του παρόντος σε κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του σε διάφορες σπειραματικές ασθένειες συμπεριλαμβανομένου της MN (NCT02682407) .

Θεραπευτικός αλγόριθμος

