

20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
Νεφρολογίας

3-6
Μαΐου 2018
Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό
Κέντρο Αθηνών
Αθήνα

www.20psn.gr

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ANCA(+) ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ RITUXIMAB

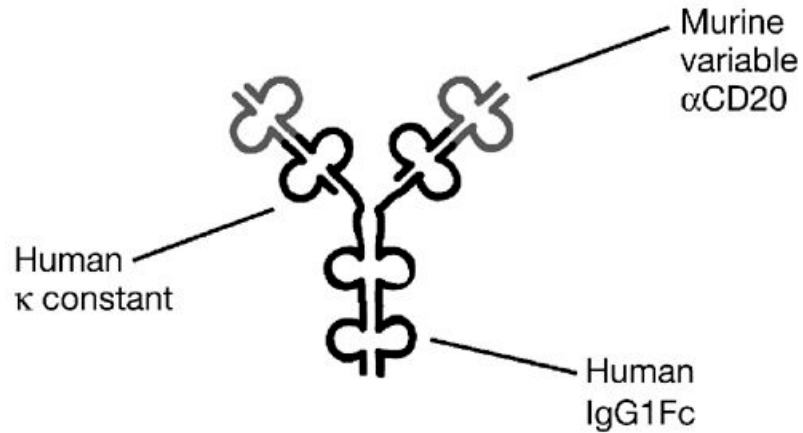
Σ. Μαρινάκη, Χ. Σκαλιώτη, Ε. Κάψια, Ε. Ξαγάς, Ε. Καλαϊτζάκης, Κ. Βαλλιάνου,
Ι.Ν. Μπολέτης

Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

Rituximab (Anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα)

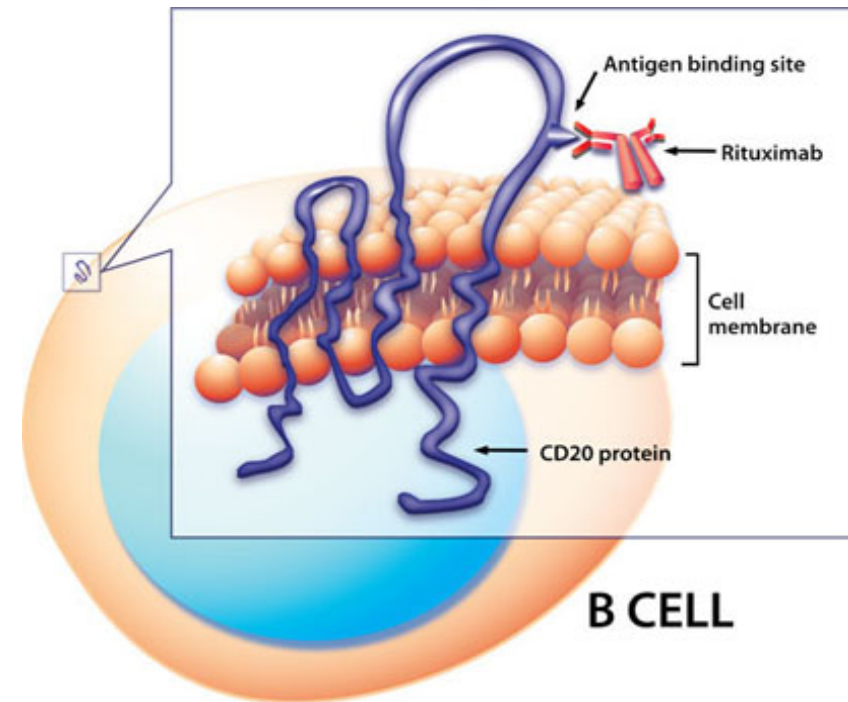
- Είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα

Rituximab



Αποτελείται από μεταβλητό τμήμα (VL) ποντικού και ένα σταθερό τμήμα (CR) ανθρώπειο

- Στρέφεται έναντι του CD20 ενός διαμεμβρανικού μορίου που βρίσκεται στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων



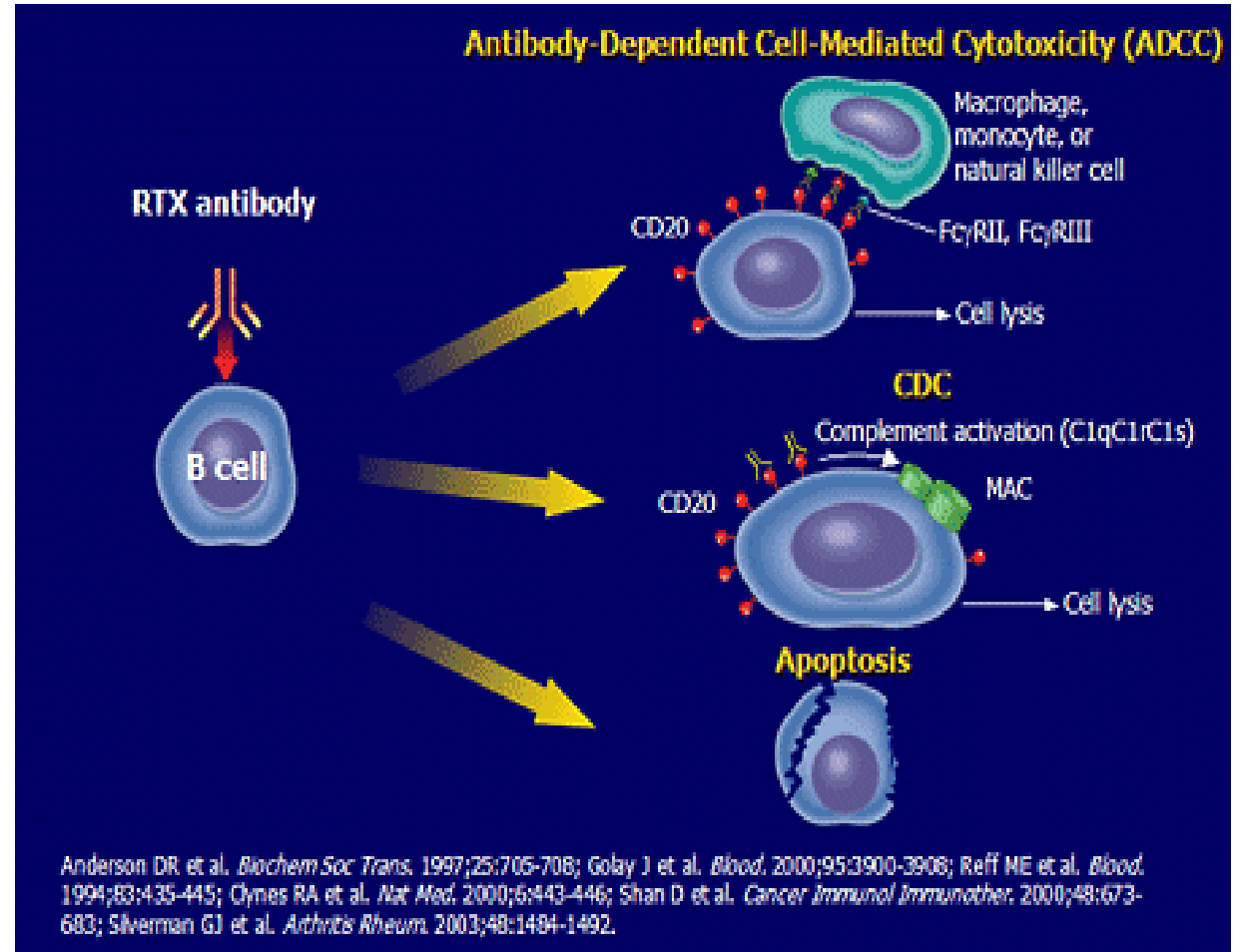
Rituximab: Μηχανισμός δράσης

Καταστροφή του Β-λεμφοκυττάρου μέσω:

- Επαγόμενης από αντισώματα κυτταροτοξικότητας
- Ενεργοποίησης του συμπληρώματος
- Απόπτωσης



Εξάλειψη των Β-λεμφοκυττάρων για τουλάχιστον 6-12 μήνες



Rituximab και Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με ANCA αντισώματα (AAV)

- Το Rituximab έχει πάρει ένδειξη για:
 - Non-Hodgkin λέμφωμα (1997)
 - Ρευματοειδή αρθρίτιδα (2006)
 - Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (2009)
- Το 2001 έγινε η πρώτη περιγραφή επιτυχούς χορήγησης σε ασθενή με κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA)

(Specks U et al. Arthritis Rheum 2001;44:2836-40)
- Επίσημη έγκριση για θεραπεία επαγωγής για κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) τον Απρίλιο του 2011 FDA

RAVE trial

n=197

n=98

- Per os Κυκλοσφαμίδη(CYC)
2mg/kg per day
- Αζαθειοπρίνη στους 6 μηνες

n=99

- Rituximab (375mg/m²)/εβδομάδα
x 4
- Χωρίς maintenance

- Μη κατωτερότητα Rituximab έναντι CYC στην επαγωγή της ύφεσης και στην διατήρηση της
- Υπεροχή Rituximab στην υποομάδα ασθενών με υποτροπιάζουσα νόσο (n = 101)

RITUXVAS trial

n=44

n=11

- iv κυκλοσφαμίδη (15mg/kg, 6 ώσεις) για διάστημα 3 με 6 μήνες
- Ακολούθως αζαθειοπρίνη

n=33

- Rituximab 375mg/m² την εβδομάδα x 4
- 2 iv ώσεις κυκλοσφαμίδης (15mg/kg)
- Χωρίς maintenance

- Δεν υπήρχε διαφορά στην επίτευξη παρατεταμένη ύφεσης (≥ 6 μήνες) στους 12 και 24 μήνες
- Δεν υπήρχαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους 12 μήνες

Jones RB et al. NEJM 2010

Jones RB, et al. Ann Rheum Dis 2015

MAINRITSAN trial- Το Rituximab ως θεραπεία συντήρησης

n=115

n=58

Αζαθειοπρίνη:

- 2mg/kg/day 12 μήνες

n=57

- Rituximab 500mg ημέρες 0 & 14
- 500mg μήνες 6, 12, 18

- Σημαντικά χαμηλότερος αριθμός μείζονων υποτροπών στην ομάδα του Rituximab στους 28 μήνες
- Ίδια συχνότητα SAE στις δύο ομάδες στους 28 μήνες

Rituximab και αγγειίτιδες σχετιζόμενες με ANCA αντισώματα(AAV)

- Ισάξια αποτελεσματικότητα με κυκλοφωσφαμίδη (CYC) για **induction**
- Πρώτη θεραπευτική επιλογή σε αντένδειξη ή αδυναμία λήψης CYC καθώς και σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στη CYC
- Υπεροχή έναντι της CYC σε ασθενείς με **υποτροπιάζουσα νόσο**, ειδικά σε PR3(+)
- Αρχικά θετικά αποτελέσματα από τη χρήση του για **maintenance**,

Σκοπός της μελέτης

Μελέτη της μακροχρόνιας έκβασης ασθενών:

- με ανοσοπενική ANCA (+) αγγειίτιδα
- Σοβαρή ή/και απειλητική για τη ζωή νεφρική ή/και πνευμονική προσβολή
- Rituximab ως θεραπεία:
 - Ø επαγωγής της ύφεσης (induction)
 - Ø διατήρησης της ύφεσης (maintenance)
 - Ø μείζονος υποτροπής (relapse)

Αναδρομική μελέτη ενός κέντρου

Σε προσβολή οργάνου-στόχου απειλητική για τη ζωή: συνδυασμός με χαμηλή δόση κλασικής ανοσοκαταστολής ή/και πλασμαφαίρεση.

Ασθενείς και Μέθοδος

n=37

- 22 άντρες 15 γυναίκες
- Μέση ηλικία 63(±14 έτη)
- Όλοι είχαν ιστολογικά τεκμηριωμένη προσβολή ανοσοπενικής ANCA (+) αγγειίτιδας
- Διάμεση τιμή **eGFR** κατά την διάγνωση 21ml/min (εύρος 9-29)
- 9/37 (24%) ήταν εξαρτώμενοι από την **αιμοκάθαρση**
- 7/37 (19%) συνυπήρχε **πνευμονική αιμορραγία**

- Ø 27/37 (73%) **pANCA (+)** , MPO:69 IU/ml (εύρος 9-482IU/ml)
- Ø 5/37 (13%) : **cANCA(+)**
- Ø 5/37 (13%) **ANCA (-)**

- Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης: 28 μήνες (10/37 (27%) > από 5 έτη)

Rituximab ως θεραπεία επαγωγής

n=27/37 (73%)

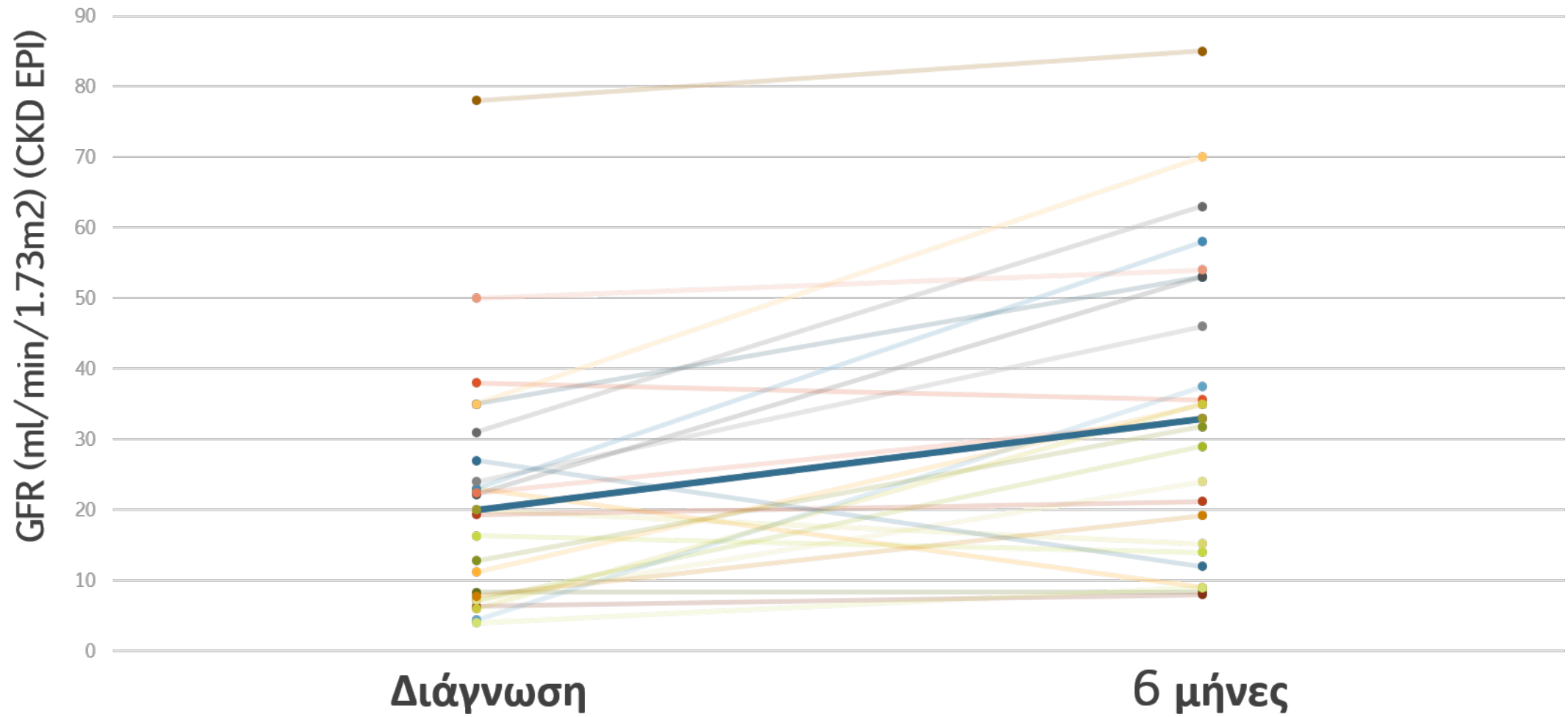
- Σε τρία διαφορετικά δοσολογικά σχήματα
- Στους 26/27 συγχορήγηση με ↓δόση CYC (αθροιστική δόση: 3,8g, εύρος 2-6.2g)
- + MP

Στους 6 μήνες:

- Διάμεση τιμή **eGFR** : 35ml/min (15-35ml/min)
- 4 /7 (57%) ασθενείς: απεξάρτηση από την **αιμοκάθαρση**
- 2 **απεβίωσαν**
- 2 διέκοψαν την **παρακολούθηση**

Εξάλειψη των B-λεμφοκυττάρων → όλοι οι ασθενείς μετά από 4 εβδομάδες

Νεφρική λειτουργία



Rituximab ως θεραπεία συντήρησης

n=8/25 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συντήρησης (32%)

- 500 mg κάθε 6 μήνες για συνολικά 24 μήνες

Από αυτούς:

- 6/8 (76%) διατήρηση της ύφεσης
 - Διάμεσος **χρόνος 23 μήνες** (11-49)
 - **eGFR: 38ml/min** (15-52)
 - **Πρωτεϊνουρία 0,2g/24h** (0,17-0,5)
- 1/8: νεφρική υποτροπή μετά από 32 μήνες
- 1/8: πνευμονική υποτροπή μετά από 47 μήνες

} Είχε προηγηθεί επανεμφάνιση Β-λεμφοκυττάρων

Rituximab ως θεραπεία μείζονος υποτροπής

n=9/37(24%)

- 4 ασθενείς με νεφρική υποτροπή
- 3 ασθενείς με υποτροπή της πνευμονική νόσου
- 2 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση λόγω πνευμονικής αιμορραγίας

Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν και μπήκαν σε πλήρη ύφεση

Συμπέρασμα

Σε ασθενείς με ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες (**AAV**) και σοβαρή προσβολή οργάνου-στόχου, το **Rituximab**, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με χαμηλή δόση κλασικής ανοσοκαταστολής, είναι **αποτελεσματικό** ως **θεραπεία επαγωγής και συντήρησης της ύφεσης** καθώς και για την **αντιμετώπιση μείζονος υποτροπής**.

Ευχαριστώ