



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΟΥΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ:

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Χ. Σκαλιώτη, Ε. Κάψια, Σ. Ρούσσο, Σ. Τσιάκας,
Μ. Σμυρλή, Ο. Παπαϊωάννου, Β. Κιουρσίδου, Σ.
Μαρινάκη

Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια

Ορισμός - Επιδημιολογία

- Συχνότερο αίτιο νεφρωσικού συνδρόμου σε μη διαβητικούς, καυκάσιους ενήλικες
- Επίπτωση: 10 ασθενείς/10⁶ πληθυσμού/έτος
- 50-60 έτη
- ♂ / ♀ : 2/1
- Χαρακτηριστικό ιστολογικό πρότυπο: Υποεπιθηλιακές εναποθέσεις που περιέχουν IgG και κλάσματα του συμπληρώματος

Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια

Κατάταξη

- Πρωτοπαθής: 75-80%
- Δευτεροπαθής: 20-25%

Box 1. Common Causes of Primary, Secondary, or Alloimmune MN

Primary MN*

- PLA₂R-associated
- THSD7A-associated
- NELL-1-associated
- Sema3B-associated
- Uncharacterized

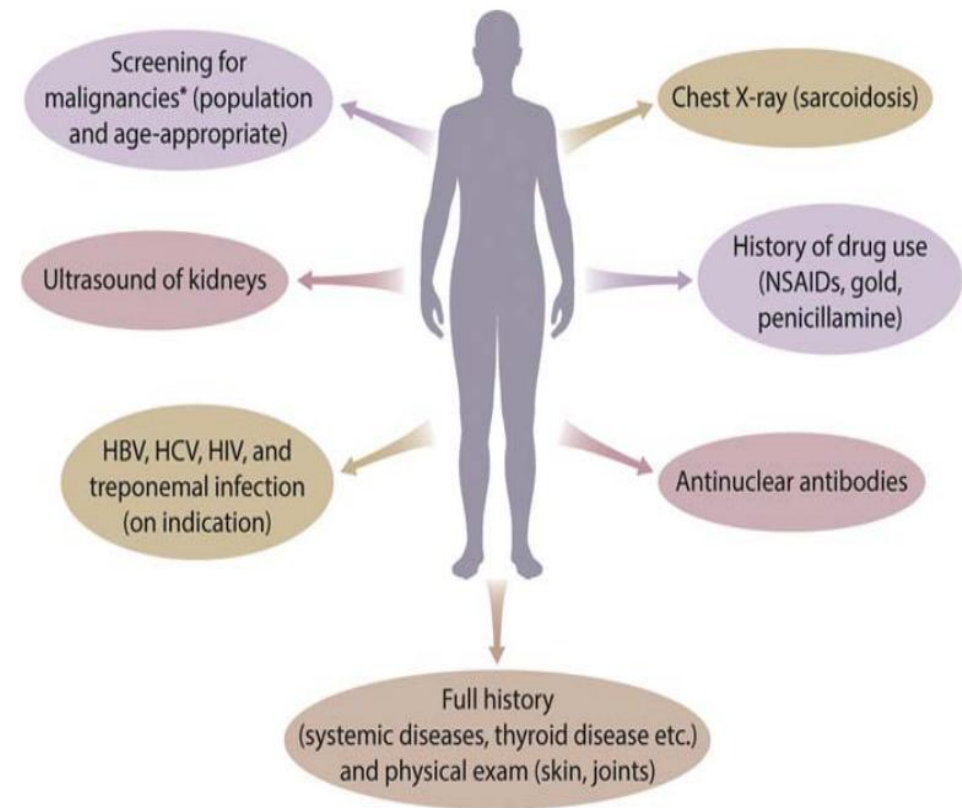
Secondary MN

- Autoimmune/collagen-vascular disease: SLE and mixed connective tissue disease (includes EXT1/EXT2-associated), Sjogren's, thyroiditis, sarcoidosis, dermatitis herpetiformis
- Infection: HBV and HCV, malaria, secondary or congenital syphilis, leprosy
- Drugs, toxins, other adulterants: NSAIDs, gold salts, penicillamine, mercury, cationic bovine serum albumin (infant formula)
- Malignancy: more commonly solid-organ carcinomas (lung, breast, colon, and kidney), NHL, leukemia; rarely associated with THSD7A expression in tumor; NELL-1-associated MN linked to underlying malignancy

Alloimmune MN

- Antenatal alloimmune MN caused by anti-NEP antibodies
- De novo MN in kidney allograft
- Graft-vs-host disease

- Όλοι οι ασθενείς με MN θα πρέπει να αξιολογούνται για σχετιζόμενες παθήσεις.



Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια

Φυσική Πορεία - “Rule of thirds”

- 1/3 αυτόματη ύφεση (PR: 15-20 μήνες, CR: 25-40 μήνες)
- 1/3 πρωτεϊνουρία & σταθερή νεφρική λειτουργία
- 10-30% των ασθενών → εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ
- Υποτροπή σε 25-30% των ασθενών (συχνότερα σε ασθενείς με μερική ύφεση)

Complete Remission:

- ✓ Uprot < 0.3gr/24h
- ✓ eGFR \geq 50ml/min/1.73m²

Partial Remission:

- ✓ Uprot < 3.5gr/24h
- ✓ ↓ Uprot > 50% baseline
- ✓ eGFR \geq 50ml/min/1.73m²

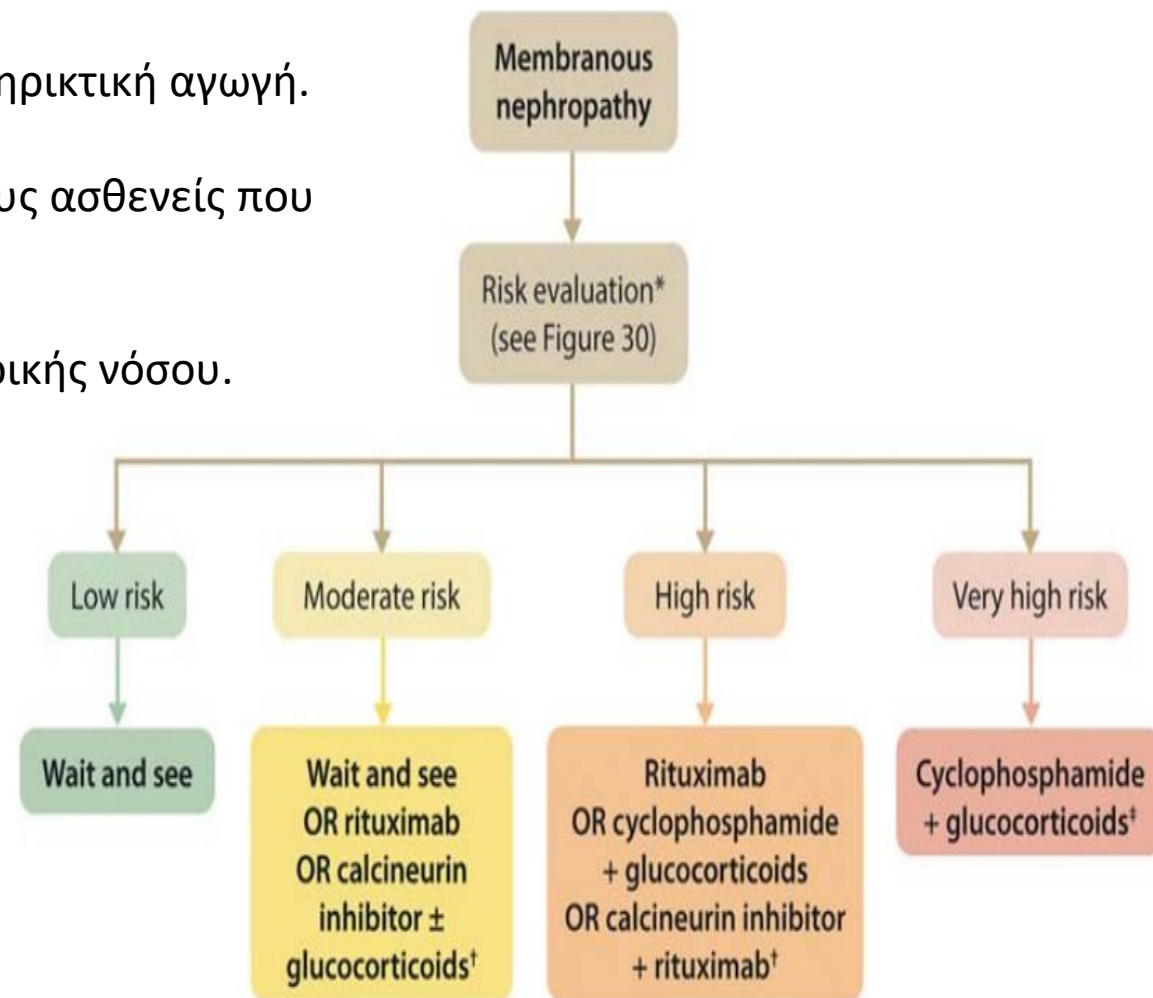
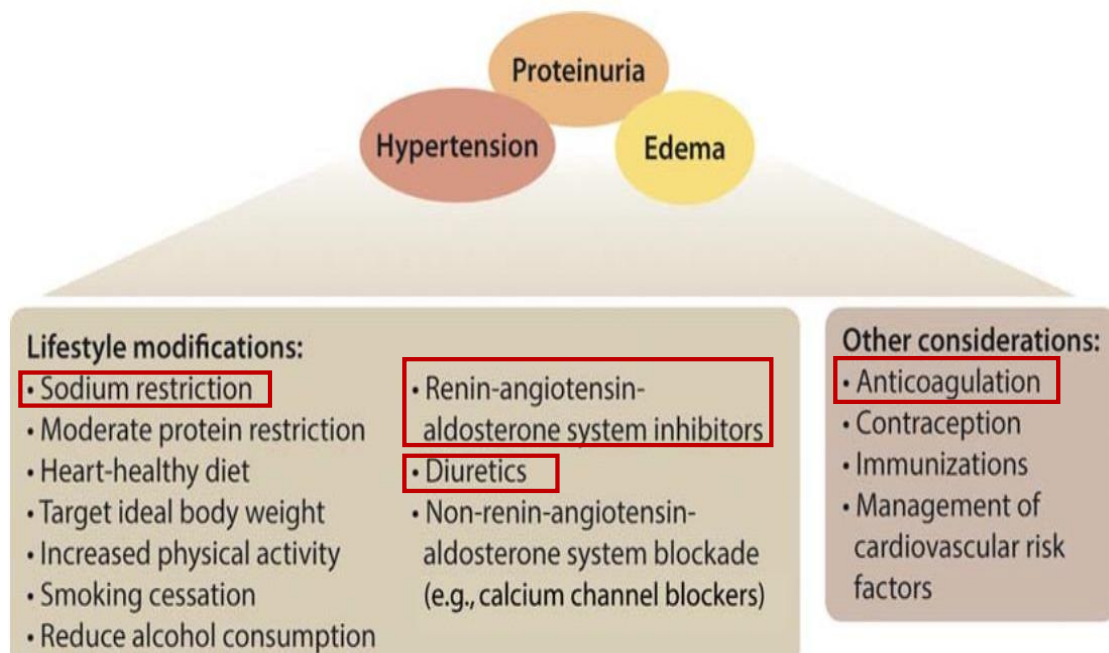
Υποτροπή:

Αύξηση της πρωτεϊνουρίας σε >3.5gr/24h, μετά από επίτευξη μερικής ή πλήρους ύφεσης (λαμβάνοντας υπ' όψιν την Salb και τα anti-PLA2R)

Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια

Θεραπεία

- Όλοι οι ασθενείς με IMN πρέπει να λαμβάνουν βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή.
- Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο εξέλιξης νεφρικής νόσου.
- Επιλογή θεραπευτικού σχήματος βάσει κινδύνου εξέλιξης νεφρικής νόσου.



MENTOR Study

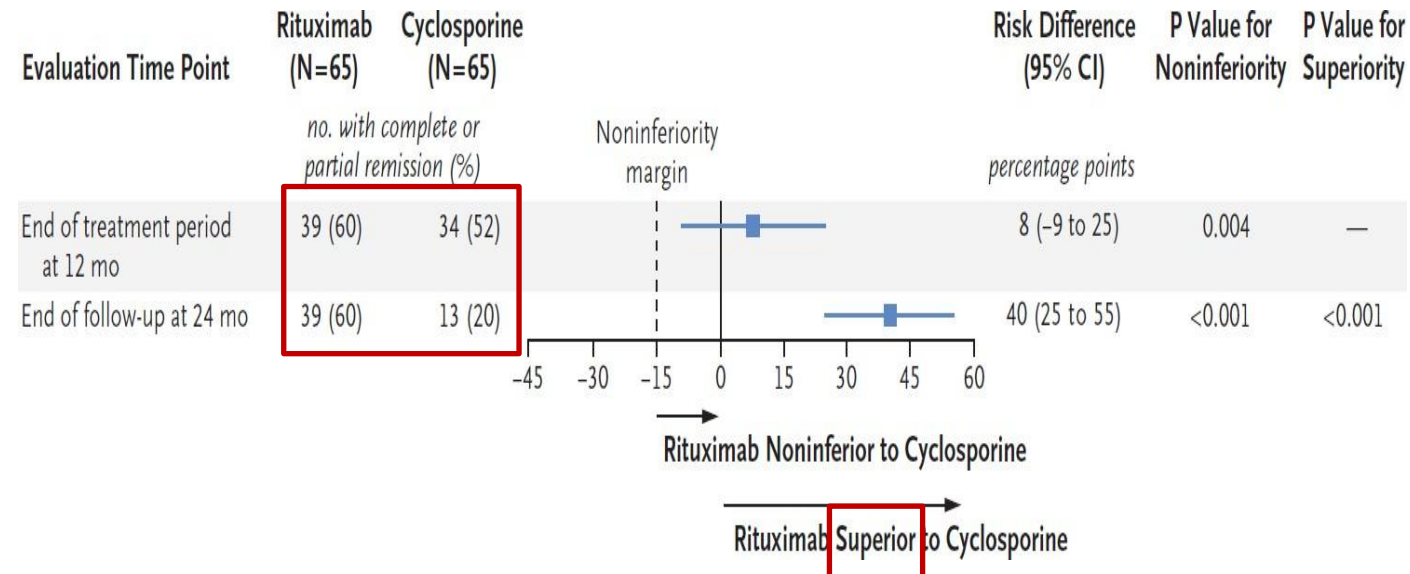
Rituximab vs Cyclosporine



RCT, n: 130 pts με IMN
Υπό συντηρητική αγωγή για ≥ 3 mo
Follow-up: 24 mo

n: 65 pts έλαβαν Rituximab

n: 65 pts έλαβαν Cyclosporin



- Το Rituximab **δεν** ήταν κατώτερο από την κυκλοσπορίνη στην επίτευξη ύφεσης της πρωτεϊνουρίας στους 12 μήνες.
- Το Rituximab ήταν **ανώτερο** στη διατήρηση μακροχρόνιας ύφεσης της πρωτεϊνουρίας έως και 24 μήνες.
- Σημαντικά **χαμηλότερη επίπτωση υποτροπών** μετά τον μήνα 12 στην ομάδα του Rituximab έναντι της κυκλοσπορίνης.

STARMEN trial

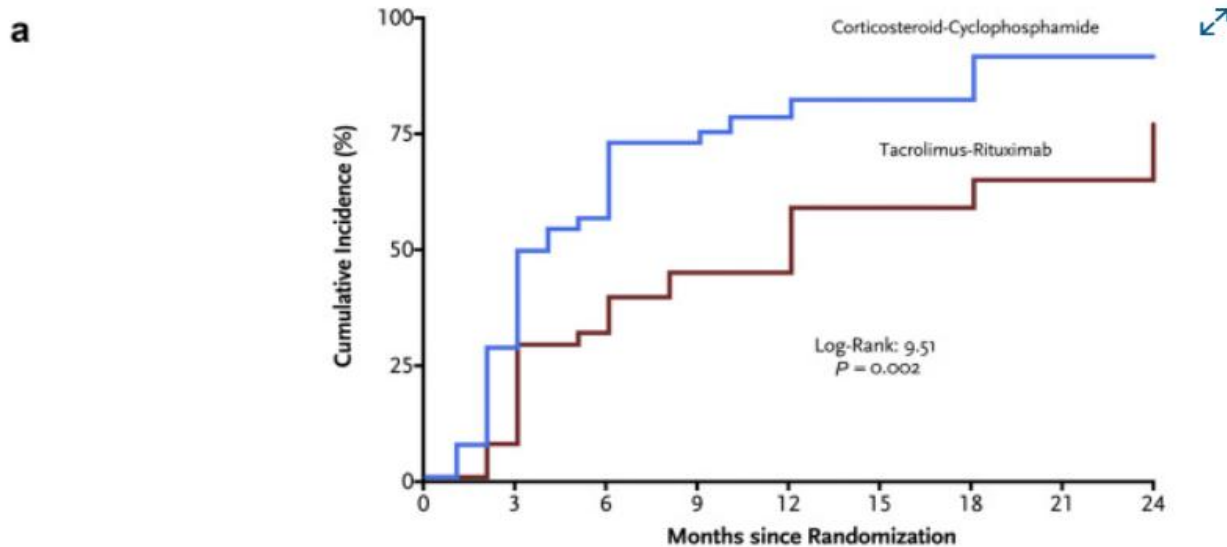
Cyclophosphamide+GC vs Tacrolimus+Rituximab

RCT, n: 86 pts με IMN
 Υπό συντηρητική αγωγή για ≥ 3 mo
 Follow-up: 24 mo

n: 43 pts έλαβαν CYC+GC

n: 43 pts έλαβαν Tacrolimus+Rituximab

- Το σχήμα CNI+Rituximab δεν φάνηκε να υπερέχει του Cyc+Steroids
- Η προσθήκη Rituximab στον μήνα 6 μείωσε τον αριθμό υποτροπών σε ασθενείς που λαμβάνουν CNI



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Corticosteroid-Cyclophosphamide	43	31	19	12	6	4	4	1	1
Tacrolimus-Rituximab	43	39	27	20	16	7	7	6	6

Table 2 | Composite outcome of complete or partial remission at 3 to 24 months

Intention-to-treat analysis

Time from randomization	Corticosteroid-cyclophosphamide (n = 43)	Tacrolimus-rituximab (n = 43)	Relative risk (95% CI)
3 mo	22 of 43 (51)	12 of 43 (28)	1.83 (1.04–3.22)
6 mo	32 of 43 (74)	19 of 43 (44)	1.68 (1.15–2.46)
12 mo	34 of 43 (79)	22 of 43 (51)	1.55 (1.11–2.15)
18 mo	36 of 43 (84)	23 of 43 (53)	1.57 (1.15–2.13)
24 mo	36 of 43 (84)	25 of 43 (58)	1.44 (1.08–1.92)

Σκοπός

Η μελέτη της **αποτελεσματικότητας**
και της **ασφάλειας** διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων στην πρωτοπαθή MN

Υλικό και Μέθοδοι

- Αναδρομική μελέτη ενός κέντρου, 1994-2024
- n: 102 ασθενείς με πρωτοπαθή MN & ιστολογική τεκμηρίωση που έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή
- Χρόνος παρακολούθησης ≥ 12 μήνες
- Σύγκριση του σχήματος Ponticelli με τα σχήματα CNI+Στεροειδή και CNI+Rituximab

Υλικό και Μέθοδοι

Κύρια καταληκτικά σημεία

- Cumulative Incidence για:

Πλήρη ύφεση (CR) 12 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας

- Mean Cumulative Function

Πλήρη ύφεση (CR) και Πλήρη / μερική ύφεση (TR) στη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης

- Κίνδυνος πρώτης υποτροπής (Cox proportional hazards models for recurrent events - time-varying model)

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Ανεπιθύμητα συμβάματα, θάνατος, νεφρική έκβαση (μείωση eGFR > 40– 57%,
ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση)

Αποτελέσματα



Δημογραφικά & Κλινικά Χαρακτηριστικά κατά τη διάγνωση

Demographic Characteristics (n:102)

Ηλικία (έτη), median (IQR)	55.5 (44.8–66.0)
Άνδρες, n (%)	72 (70.5%)
Διάρκεια παρακολούθησης (μήνες), median (IQR)	81.5 (43.6–126.3)

Clinical Characteristics, n (%)

BMI (kg/m ²), median (IQR)	26.8 (25.0–31.0)
Νεφρωσικό σύνδρομο	68 (66.7%)
Οίδημα	72 (70.5%)
Σπειραματική αιματουρία	70 (68.6%)
Υπαλβουμιναιμία (<3 g/dL)	68 (66.7%)
ONB (στη διάγνωση)	18 (17.6%)
Αρτηριακή Υπέρταση	58 (56.8%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	11 (10.7%)
Καρδιαγγειακή νόσος	10 (9.8%)
eGFR <60	8 (7.8%)

Εργαστηριακά Ευρήματα κατά τη Διάγνωση

Laboratory Values at Diagnosis, median (IQR)

Πρωτεΐνουρία 24h (g/day)	7.45 (4.4–10.8)
eGFR (mL/min/1.73m²)	91.8 (65.0–104.8)
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.91 (0.68–1.2)
Αλβουμίνη (g/dL)	2.75 (2.38–3.2)
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	264 (198–340)
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	161 (122–225)

Histological Parameters (biopsy), median (IQR)

Σπειραματοσκλήρυνση (%)	11.2 (2.3–16.2)
IFTA (%)	20.0 (10.5–21.3)

Θεραπευτική αγωγή κατά τη διάγνωση

Συντηρητική αγωγή

RAASi	79 (77.45%)
SGLT2i	14 (13.7%)
LMWH	65 (63.7%)

Ανοσοκατασταλτική Αγωγή

Cyclophosphamide + MP (Ponticelli)	44 (43.1%)
CNI + MP	35 (34.3%)
CNI + Rituximab	23 (22.5%)

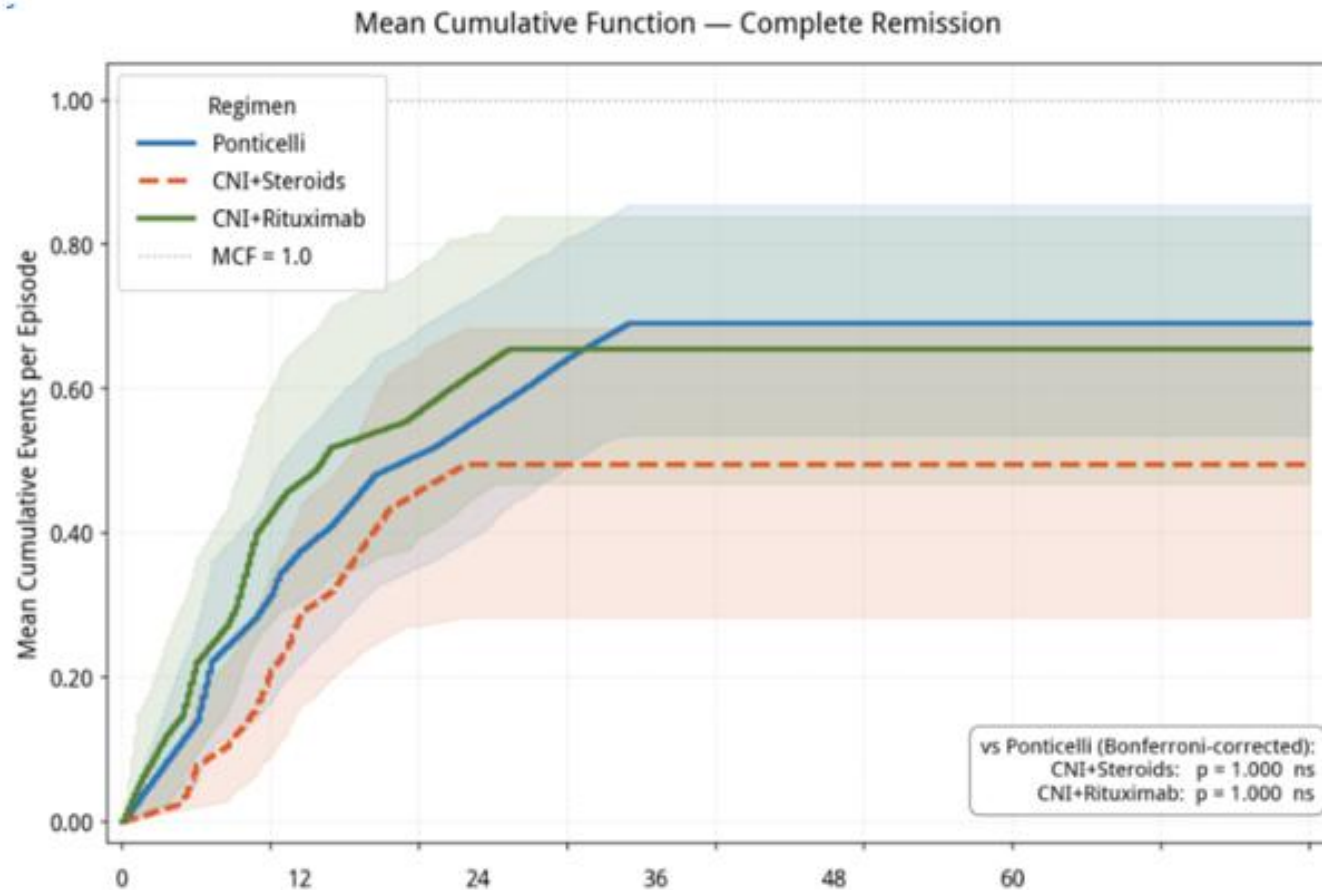
Πλήρης ύφεση (CR)

12 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας

Θεραπευτικό Σχήμα	CI στους 12 μήνες	p-value
Ponticelli	24.5%	
CNI + Steroids	50.0%	< 0.001
CNI + Rituximab	34.8%	0.076

12 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας
Τα σχήματα CNI εμφάνισαν υψηλότερη αρχική επίτευξη ύφεσης σε σύγκριση με το Ponticelli

Πλήρης Ύφεση (CR)



CNI+Rituximab

Υψηλότερο ποσοστό πλήρους ύφεσης στους 12 μήνες

(MCF:0.47) (MCF Ponticelli:0.38, CNI+Steroids: 0.29)

Στους 24 και 36 μήνες MCF 0.657 & 0.655 αντίστοιχα

Ponticelli

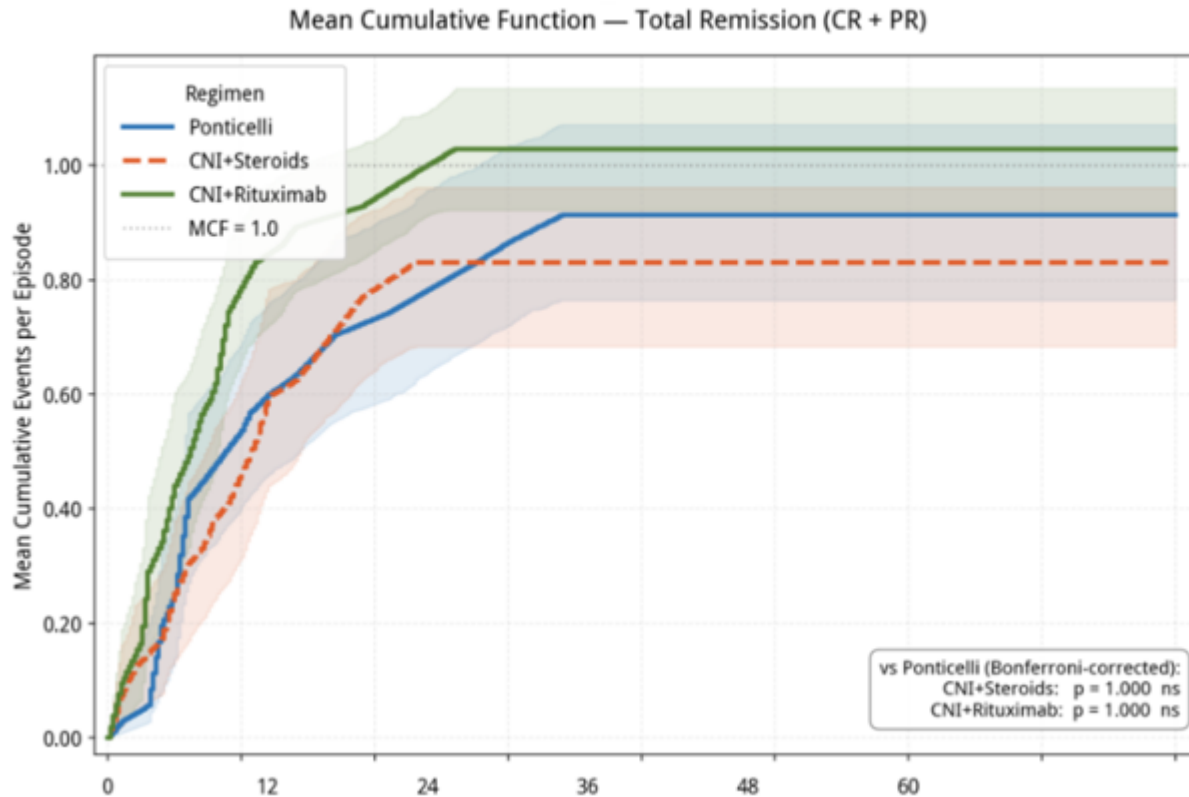
Σταδιακή αύξηση της CR έως τους 36 μήνες

Σταθερό MCF για CR 0.690 μετά τους 36 μήνες

CNI+Steroids

Σταθερή MCF από τους 24 έως τους 60 μήνες (0.495) χαμηλότερη από τα λοιπά σχήματα

Πλήρης / Μερική Ύφεση (TR)



CNI+Rituximab

MCF >1.0 έως τους 24 μήνες

Υψηλή αθροιστική συχνότητα επεισοδίων ύφεσης

Ponticelli

Προοδευτική αύξηση επεισοδίων ύφεσης έως και τους 36 μήνες (MCF: 0.913)

Παρατεταμένη θεραπευτική δράση πέραν της περιόδου ενεργού χορήγησης

CNI+Steroids

Σταθερή MCF από τους 24 μήνες (0.830) χαμηλότερη από τα λοιπά σχήματα

Επεισόδια υποτροπής στη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης

Επεισόδιο υποτροπής	Ασθενείς	Rate/100 patient-years
1	55	9.34 (7.04-12.16)
2	12	4.71 (2.43-8.23)

6, 3 και 2 ασθενείς εμφάνισαν αντίστοιχα 3, 4 και 5
επεισόδια υποτροπής

Κίνδυνος Πρώτης Υποτροπής

Χρονικό διάστημα	Θεραπευτικό Σχήμα	HR (95% CI)	p-value
12 μήνες	CNI + Στεροειδή vs Ponticelli	2.86 (1.15-7.12)	0.023
	CNI + Rituximab vs Ponticelli	2.08 (0.58-5.54)	0.141
24 μήνες	CNI + Στεροειδή vs Ponticelli	1.40 (0.58-3.39)	0.470
	CNI + Rituximab vs Ponticelli	1.17 (0.5-2.50)	0.683
60 μήνες	CNI + Στεροειδή vs Ponticelli	1.30 (0.64-2.67)	0.470
	CNI + Rituximab vs Ponticelli	0.88 (0.52-1.46)	0.614




Νεφρική Έκβαση

Νεφρική Έκβαση	(%)
Μείωση eGFR >40-57%	7.1 %
Έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης	4.89%

- Τα ποσοστά επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ήταν συνολικά χαμηλά στον πληθυσμό της μελέτης
- Τα χαμηλά ποσοστά νεφρικής επιδείνωσης πιθανώς αντανακλούν τη σχετικά διατηρημένη νεφρική λειτουργία κατά τη διάγνωση

Ασφάλεια

Ανεπιθύμητα συμβάματα

	Λοιμώξεις	13.1%
	Καρκίνος	1.5%
	Αλλεργικές αντιδράσεις	5.9%

- 6 αλλεργικές αντιδράσεις, οι 3 στην ομάδα CNI + Rituximab
- 6 επεισόδια θρόμβωσης
- Θάνατος: 3 ασθενείς λόγω καρδιακής ανακοπής (n:2), λοίμωξης αναπνευστικού (n:1)

Συμπεράσματα

- Τα **σχήματα με CNI** φάνηκε πως επιτυγχάνουν **ταχύτερη ύφεση**, όμως το **σχήμα Ponticelli** επιτυγχάνει **σταθερή μακροχρόνια ύφεση**
- Ο συνδυασμός **CNI + Steroids** συσχετίστηκε με **πρώιμες υποτροπές**
- Ο συνδυασμός **CNI + Rituximab** φάνηκε ασφαλής, προσφέροντας **αποτελεσματική και παρατεταμένη ύφεση της νόσου ανάλογη με το σχήμα Ponticelli**
- **Η εξατομίκευση της αγωγής είναι σημαντική**
- Ανάγκη για προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης των θεραπευτικών σχημάτων ως προς τα σκληρά καταληκτικά σημεία, όπως η νεφρική επιβίωση και η συνολική θνητότητα.

Σας Ευχαριστώ!

