

# Liečba idiopatickej membránovej GN

Adrián Okša

LF SZU Bratislava

# Membránová GN

- ❑ najčastejšia príčina nefrotického syndrómu u dospelých v Európe
- ❑ incidencia 5-10/milión obyv./rok
- ❑ **primárna (idiopatická)** – 60-80 % v Európe a USA
- ❑ **sekundárna**
  - autoimunitné choroby – SLE, thyreoiditída, RA
  - infekcie – hepatitída B (C), HIV, syfilis, malária
  - lieky – NSA, zlato, ortuť, penicilamín, kaptopril
  - malignity – karcinómy, lymfómy, mezotelióm, melanóm
  - iné – DM, sarkoidóza, PBC, myelodysplázia...

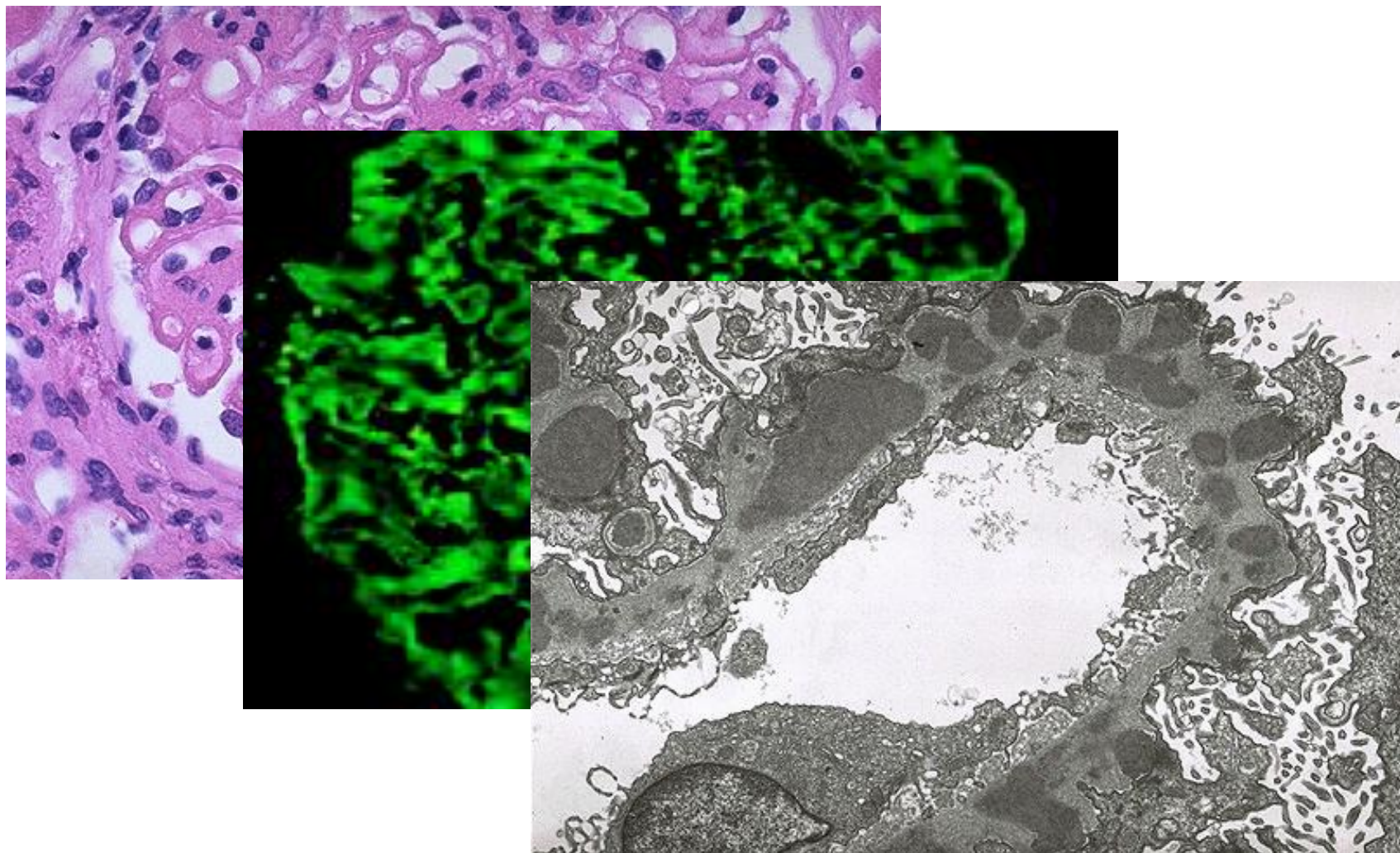
# Membránová GN

- prognóza – spontánna kompletná remisia ~20%
  - spontánna parciálna remisia ~15-20%
  - remisie + relapsy ~15-30%
  - trvalý NS s progresiou ~30-50%
- ***spontánna remisia môže nastúpiť aj po 24 mes.!***
- rizikové faktory progresie: muži, vysoká proteinúria, ↑ Kr v čase diagnózy

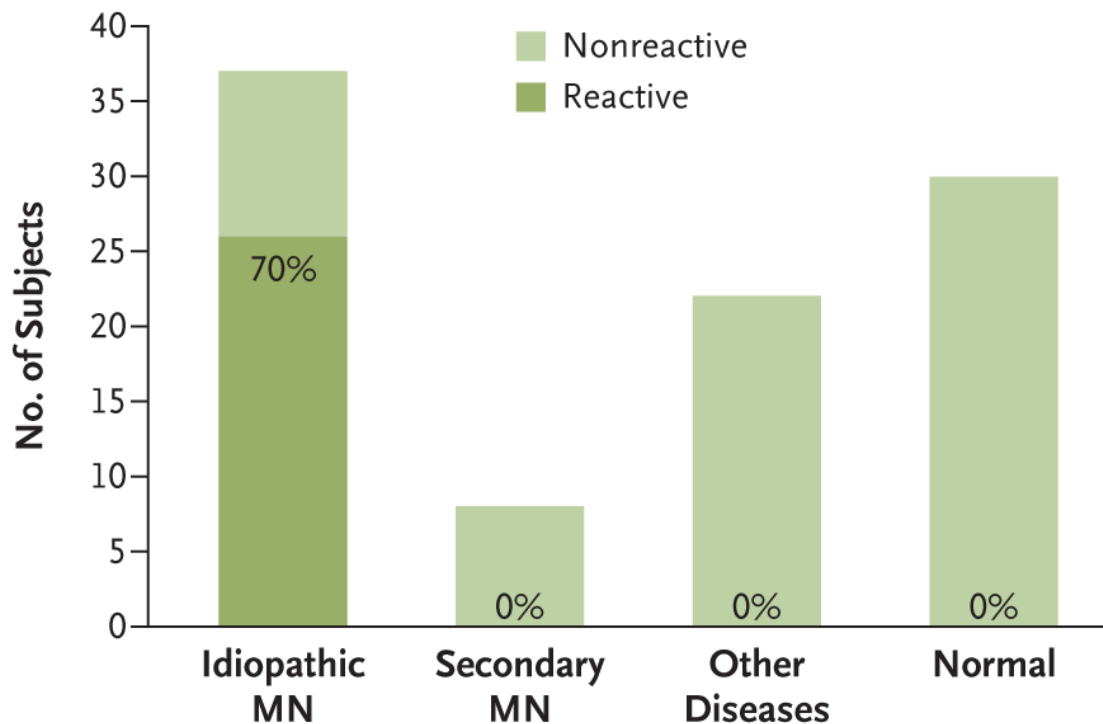
# Definícia remisie pri membránovej GN (KDIGO 2012)

- ❑ **kompletná** remisia – proteinúria  $<0,3$  g/d (P/U-Kr  $<30$  mg/mmol) v 2 vzorkách s aspoň týždňovým odstupom + Alb a S-Kr v refer. rozmedzí
- ❑ **parciálna** remisia – proteinúria  $<3,5$  g/d (P/U-Kr  $<350$  mg/mmol) **a súčasne** pokles najvyššej proteinúrie o  $\geq 50\%$  v 2 vzorkách s aspoň týždňovým odstupom + zlepšenie/normalizácia Alb a stabilný S-Kr

# Membránová GN



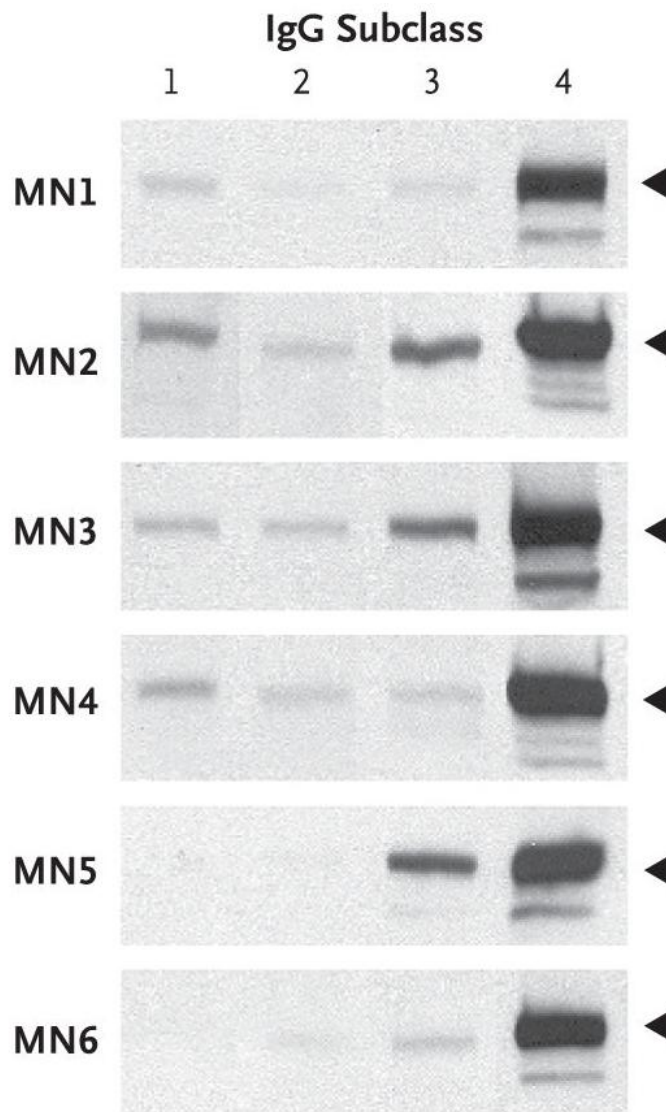
# Výskyt protilátok proti PLA<sub>2</sub>R typu M

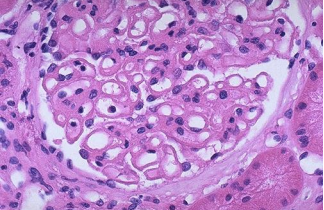


## No. of Subjects

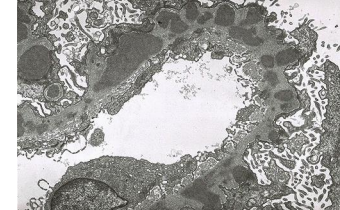
Reactive serum	26	0	0	0
Nonreactive serum	11	8	22	30

# Špecifickosť IgG protilátok proti PLA<sub>2</sub>R



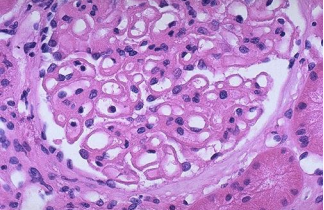


# Úloha PLA<sub>2</sub>R v patogenéze MGN

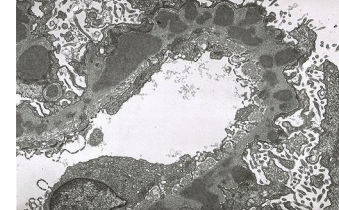


- ❑ presná biologická funkcia PLA<sub>2</sub>R nie je známa
- ❑ patogenetická úloha anti-PLA<sub>2</sub>R nie je dokázaná (chýba exp. model)
- ❑ autoprotiľátky špecifické pre primárnu MGN
- ❑ prevalencia anti-PLA<sub>2</sub>R pri primárnej MGN 52-86%
- ❑ priama korelácia medzi titrom protiľátok a proteinúriou
- ❑ ↓ titra protiľátok pri liečbe predchádza poklesu KVP
- ❑ malé, väčšinou retrospektívne štúdie
- ❑ sety na anti-PLA<sub>2</sub>R (NIF) dostupné
- ❑ sety na kvantifikáciu anti-PLA<sub>2</sub>R (ELISA) 2012-13

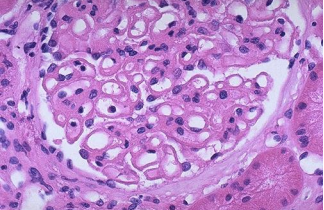




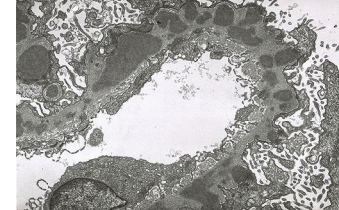
# Imunosupresívna liečba MGN (KDIGO 2012)



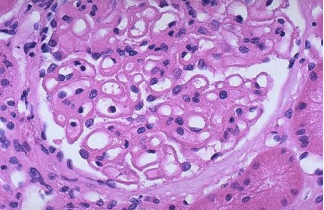
- ❑ len u pacientov s NS **a súčasne** pri splnení aspoň jednej z nasledujúcich podmienok:
  - ❑ perzistujúca proteinúria  $>4$  g/d, ktorá neklesá o  $>50\%$  počas aspoň 6 mesiacov konzervatívnej liečby **(1B)**
  - ❑ prítomnosť závažných príznakov NS **(1C)**
  - ❑ zvýšenie S-Kr o  $\geq 30\%$  behom 6-12 mesiacov od diagnózy, ale GF nie je  $<0,5$  ml/s a táto zmena nie je spôsobená pridruženými komplikáciami **(2C)**
- ❑ **nie** pri S-Kr  $\geq 309$   $\mu\text{mol/l}$  (GF  $<0,5$  ml/s) **a súčasne** zmenšení obličiek pri USG, **alebo** pri ťažkých infekciách **(neklasif.)**



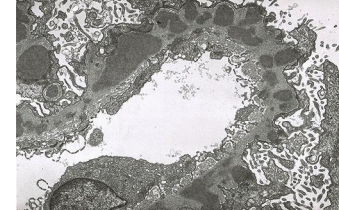
## Iniciálna liečba MGN (KDIGO 2012)



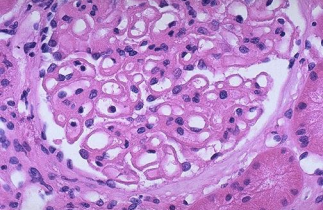
- ❑ cyklické podávanie **kortikoidov a cyklofosfamidu (1B)**:
  - MP 1 g/d i.v. 3 dni, potom P 0,5 mg/kg/d p.o. 27 dní v mes. 1, 3 a 5
  - CP do 2 mg/kg/d p.o. 30 dní v mes. 2, 4 a 6
- ❑ alternatíva CP – chlorambucil do 0,2 mg/kg/d p.o. (2B)
- ❑ kontinuálna kombinovaná imunosupresia p.o. efektívna, ale potenciálne toxickejšia, najmä ak trvá >6 mes. (2C)
- ❑ **následná konzervatívna liečba aspoň 6 mes.**, ak sa nezhoršuje GF alebo nie sú závažné prejavy NS (1C)
- ❑ opakovanie renálnej biopsie len pri rýchlom poklese GF ( $\uparrow$  S-Kr 2x/ 1-2 mes.) a absencii proteinúrie >15 g/d (neklasif.)



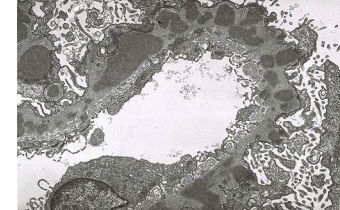
## Alternatívna liečba MGN (KDIGO 2012)



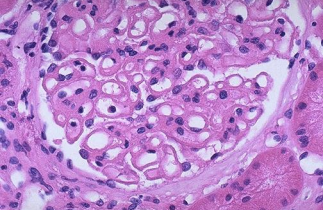
- ❑ **cyklosporín/ takrolimus** aspoň 6 mes. pri nemožnosti/  
kontraindikácii základného režimu **(1C)**:
  - CsA 3,5-5 mg/kg/d + P 0,15 mg/kg/d p.o.
  - takrolimus 0,05-0,075 mg/kg/d p.o. (bez P)
  - začať nižšími dávkami, postupne zvyšovať p.p.
- ❑ ukončiť liečbu, ak sa nedosiahne aspoň parciálna remisia po 6 mes. **(2C)**
- ❑ po dosiahnutí remisie postupne (á 1-2 mes.) redukovať dávky na ~50% a pokračovať v liečbe aspoň 12 mes. (ak trvá remisia a nie sú známky nefrotoxicity CNI) **(2C)**
- ❑ monitorovať konc. CNI v krvi na začiatku liečby a pri  $\uparrow$  S-Kr o >20% **(neklasif.)**



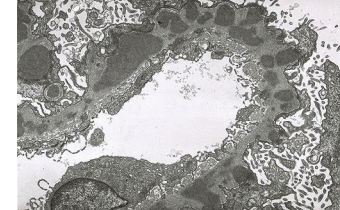
## Liečba MGN pri rezistencii a relapsoch (KDIGO 2012)



- ❑ 10-30% pac. nedosiahne remisiu pri liečbe KS/CP
- ❑ ~25% je rezistentných na CNI
- ❑ pac. rezistentní na liečbu KS/CP sa majú preliečiť alternatívnym spôsobom a vice versa **(2C)**
  
- ❑ 25-30% pac. má relaps (NS) do 5 rokov po liečbe KS/CP
- ❑ 40-50% pac. má relaps do 1 roka po liečbe CNI
- ❑ pri relapse sa opakuje postup, ktorý navodil remisiu **(2D)**
- ❑ opakovanie cyklického režimu KS/CP sa odporúča len raz **(2B)**



# Nové možnosti liečby MGN (KDIGO 2012)



## □ ***mykofenolát mofetilu***

- monoterapia MMF nevhodná na úvodnú liečbu (2C)
- efekt MMF+KS porovnateľný s KS/CP, ale častejšie relapsy, a to aj počas liečby (malé, krátkodobé štúdie)

## □ ***rituximab***

- žiadna RCT na úvodnú liečbu rituximabom
- v malých observačných štúdiách remisia u 60-80% pac.
- nízka krátkodobá toxicita

## □ ***ACTH*** (syntetický, depotný)

- 1 RCT – efekt úvodnej liečby porovnateľný s KS/CP
- natívny (prasačí) ACTH-gel?