

**CLINICAL RESEARCH**

www.jasn.org

## **Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy**

Piero Ruggenenti,<sup>\*†</sup> Paolo Cravedi,<sup>\*</sup> Antonietta Chianca,<sup>\*</sup> Annalisa Perna,<sup>\*</sup>  
Barbara Ruggiero,<sup>\*</sup> Flavio Gaspari,<sup>\*</sup> Alessandro Rambaldi,<sup>‡</sup> Maddalena Marasà,<sup>\*</sup> and  
Giuseppe Remuzzi<sup>\*†</sup>

<sup>\*</sup>Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Cele Daccò, Villa Camozzi, Ranica, Italy; and <sup>†</sup>Units of Nephrology and <sup>‡</sup>Hematology, Azienda Ospedaliera, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy

J Am Soc Nephrol 23: 1416–1425, 2012

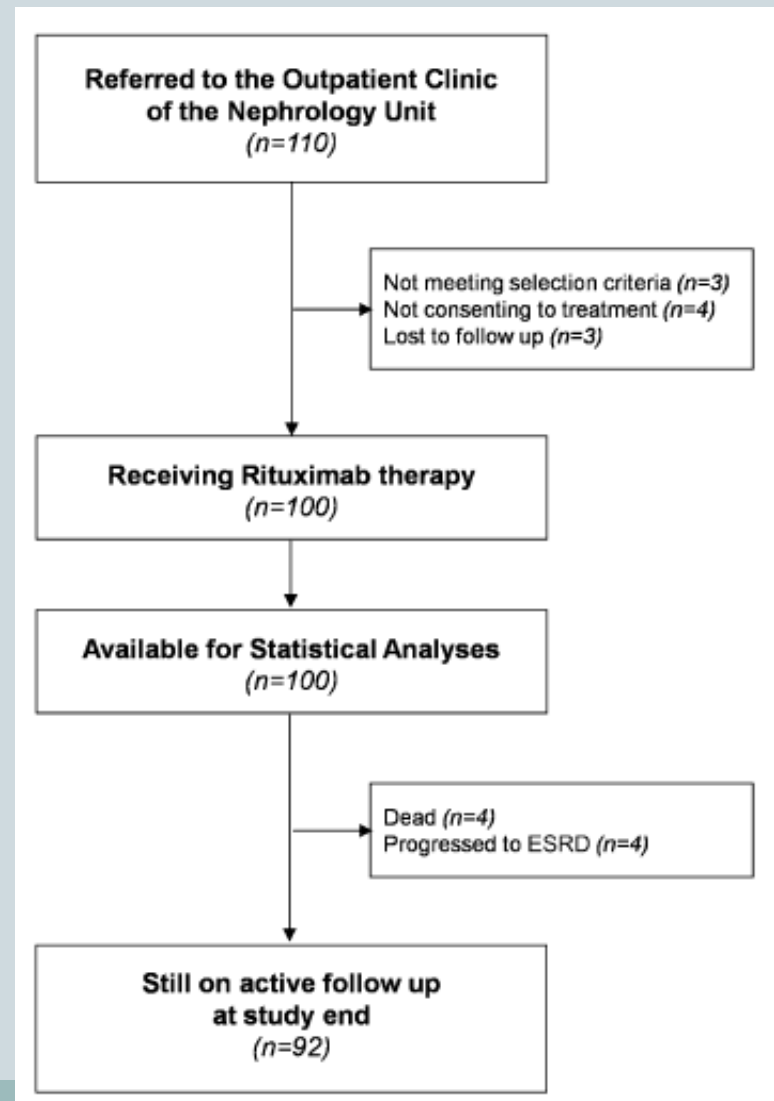
**María Soledad Raña**  
**Hospital Británico de Buenos Aires**



- La nefropatía membranosa idiopática (IMN) es una enfermedad glomerular autoinmune mediada por anticuerpos, que se observa en pacientes adultos con síndrome nefrótico
- La terapéutica actual recae en inmunosupresión con esteroides y agentes alquilantes, con o sin CNI
- La combinación esteroides + agentes alquilantes ha demostrado ser más efectiva que la monoterapia
- Los beneficios de estas terapias han sido atenuados por los efectos adversos que conllevan (mayor riesgo de enfermedades linfoproliferativas, cancer, infecciones, mielotoxicidad, diabetes y otros)

# RITUXIMAB

- Anticuerpo monoclonal anti CD20, presente en linfocitos B
- El CD20 no se expresa en stem cells hemopoyéticas, plasmocitos normales, u otros tejidos normales
- La depleción selectiva de linfocitos B, permitiría una disminución de la producción de autoanticuerpos, sin la toxicidad de la inmunosupresión inespecífica





**Table 1.** Baseline characteristics of patients in the study group as a whole (overall) and in patients with complete, partial, or no remission or who received rituximab as first- or second-line therapy, considered separately

Characteristic	Overall (n=100)	Complete Remission (n=27)	Partial Remission (n=38)	No Remission (n=35)	First-Line Therapy (n=68)	Second-Line Therapy (n=32)
Age (yr)	51.5±5.9	48.9±16.5	51.4±15.6	53.7±15.9	55.0±16.4	44.1±12.0 <sup>a</sup>
Male sex, n (%)	72 (72)	13 (48.1) <sup>b</sup>	28 (73.7)	31 (87.5)	46 (67.6)	26 (81.3)
Clinical parameters						
body weight (kg)	76.2±13.6	70.5±15.6	78.2±12.2	78.3±12.7	76.1±12.1	76.5±16.5
systolic BP (mmHg)	130 (122–144)	129 (119.5–139)	132.5 (123–150)	135.5 (127–145)	130 (123–146)	130 (121–140)
diastolic BP (mmHg)	82 (74–90)	80 (73.5–86.5)	84 (76–90)	83 (75–90)	84 (72.5–90)	81 (76–86)
Laboratory parameters						
serum creatinine (mg/dl)	1.2 (0.97–1.7)	1.01 (0.84–1.13) <sup>b,c</sup>	1.2 (1–1.6)	1.6 (1.1–2.4)	1.2 (0.95–1.8)	1.1 (0.97–1.6)
serum albumin (g/dl)	2.2±0.6	2.5±0.6 <sup>b</sup>	2.2±0.7	2.0±0.5	2.2±0.6	2.2±0.6
total cholesterol (mg/dl)	272 (214–318)	232.5 (209–295)	277 (206–318)	288 (225–351)	257 (214–320)	288 (221–314.5)
HDL cholesterol (mg/dl)	52 (42–65)	63 (51–73) <sup>b,c</sup>	49 (42–61)	48 (39–58)	54 (42–66)	47.5 (40–60.5)
triglycerides (mg/dl)	158 (110–228)	110 (80–147) <sup>b,c</sup>	146 (130–205) <sup>b</sup>	227 (142–300)	142 (100–223)	191 (134.5–256.5)
proteinuria (g/24 h)	9.1 (5.8–12.8)	5.8 (4.3–9.6) <sup>b</sup>	8.2 (5.8–11.2) <sup>b</sup>	12.9 (9.4–18.5)	9.3 (5.8–12.7)	9 (6.4–13.3)
duration of persistent proteinuria (mo)	25.5 (11.7–67.7)	23.4 (12.3–63.6)	20.6 (11.9–66.3)	32.5 (11–76.4)	16.7 (9.2–31.4)	65.4 (35–80.5) <sup>a</sup>

Variables expressed as mean ± SD are compared using one-way ANOVA. Variables expressed as median (IQR) are compared using the Kruskal–Wallis test.

Categorical variables are expressed in percentages and compared using the chi-squared test.

<sup>a</sup>P<0.05 versus first-line therapy.

<sup>b</sup>P<0.05 versus no remission.

<sup>c</sup>P<0.05 versus partial remission.

# OUTCOME



- **PRIMARIOS:**

- Remisión completa  $\rightarrow \pi_u < 0,3$   
g/24 h
- Remisión parcial  $\rightarrow \pi_u < 3$  g/24  
h

- **SECUNDARIOS:**

- Proteinuria de 24 hs
- GFR (MDRD)
- Albúmina
- Clearance de albúmina

# RESULTADOS



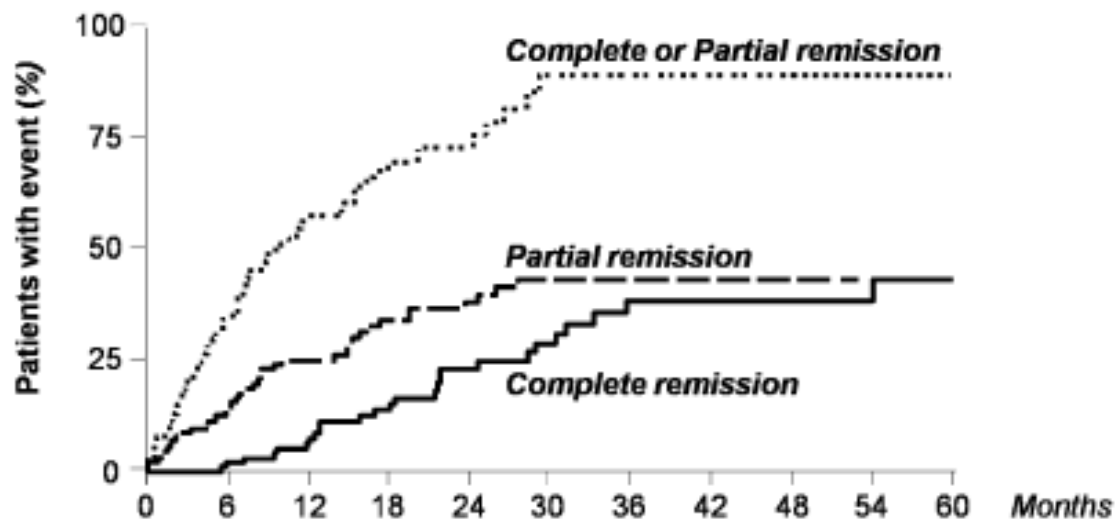
- Con una media de seguimiento de 29 meses (6-121) después de la administración de Rituximab, 65 pacientes alcanzaron la remisión completa o parcial
- La remisión fue alcanzada en una media de 7.1 meses
- La proporción de pacientes que alcanzaron remisión completa o parcial, fue similar entre aquellos que recibieron Rituximab como primera o segunda línea



- 18 de los 65 pacientes que presentaron remisión parcial o completa, tuvieron una recaída en la proteinuria desde 7 a 116 meses (media 42 meses) despues de la administración de Rituximab
- Dichos pacientes recibieron un segundo curso de Rituximab, alcanzando remisión completa (4) o parcial (7)



**Overall**

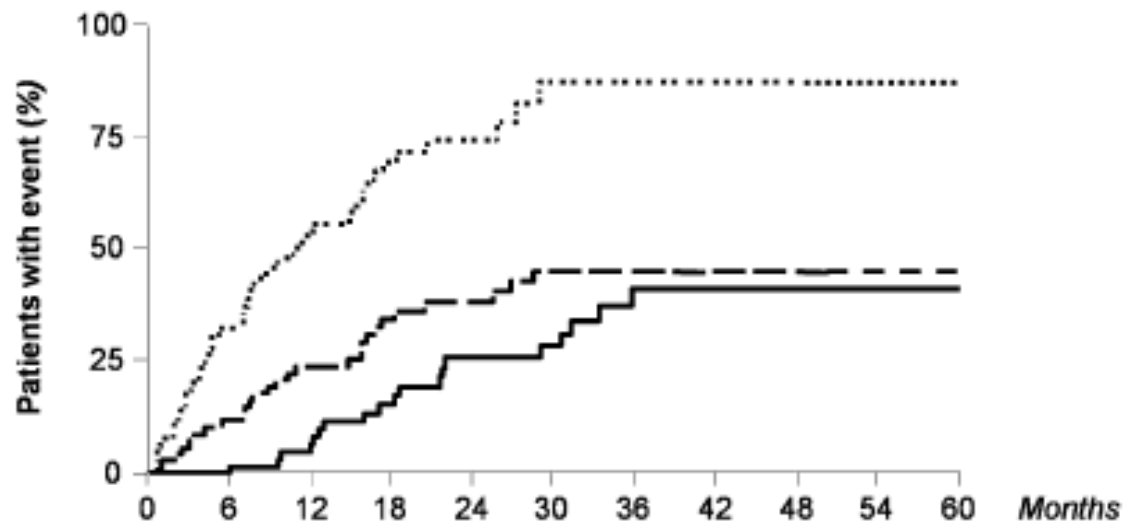


**Patients at risk**

Complete remission	100	94	78	56	41	32	20	17	13	12	10
Partial remission	100	84	63	47	37	26	21	19	15	12	11
Complete or Partial remission	100	67	40	23	13	4	2	2	1	0	0



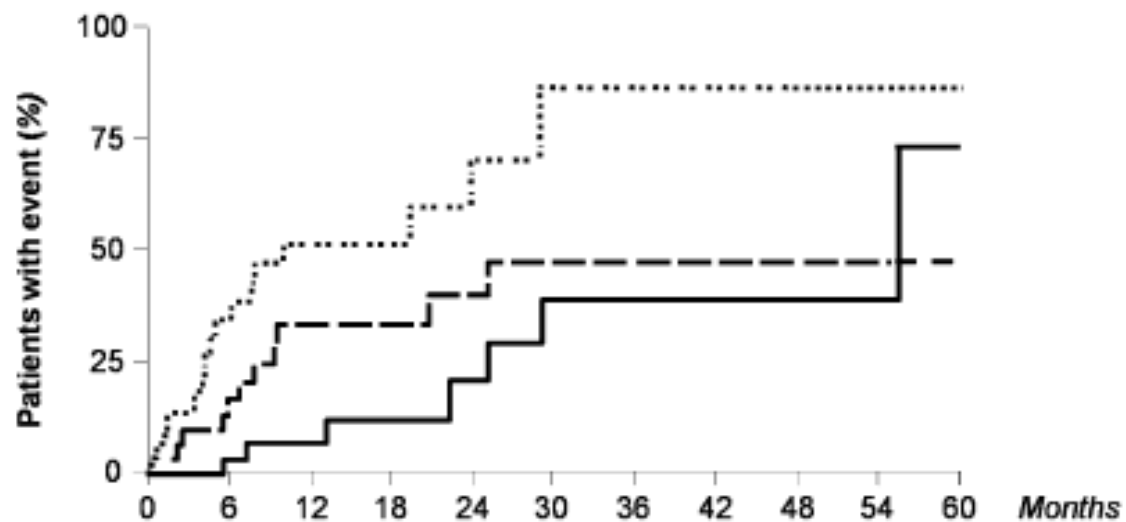
### First-line Therapy



#### Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Complete Remission	68	64	55	41	31	26	15	13	10	10	9
Partial remission	68	57	46	34	28	21	17	15	11	10	10
Complete or Partial remission	68	44	28	15	9	3	1	1	0	0	0

### Second-line Therapy



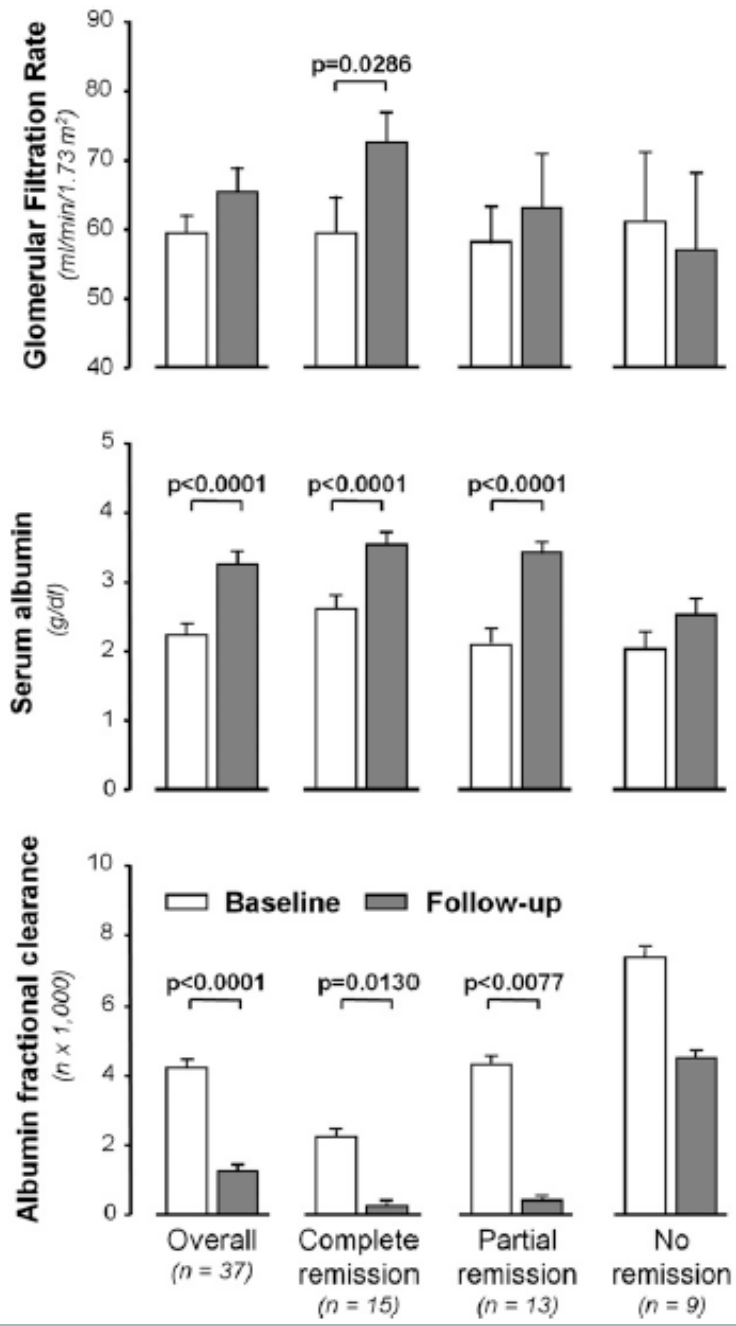
#### Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Complete remission	32	30	23	15	10	6	5	4	3	2	1
Partial remission	32	27	17	13	9	5	4	4	4	2	1
Complete or Partial remission	32	23	12	8	4	1	1	1	1	0	0

# OUTCOMES SECUNDARIOS



- La proteinuria disminuyó progresiva y significativamente después de 1 mes de la infusión
- El GFR aumento lentamente en los pacientes con remisión completa (0,076 [0,161 – 0,256] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o parcial (0,065 [0,035 – 0,395] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mientras que declino en aquellos que no alcanzaron la remisión (-0,611 [1,036 – 0,042] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- El GFR aumento significativamente
  - ✦ Remisión completa: 13,2 +- 19,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Predictores de outcome favorable: bajos niveles de proteinuria 24 horas y creatinina plasmática



# EFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS



- Relacionados al tratamiento

- ✦ En 28 pacientes se observaron efectos adversos transitorios leves: recuperación inmediata con la interrupción temporaria de la infusión (17) broncoespasmo (10), rash cutáneo (1), hipotensión (1) que recupero tras la administración de cristaloides e hidrocortisona

- Otros (11)

Serious Adverse Event	Overall	Complete Remission	Partial Remission	No Remission
Fatal	4	0	1	3
cardiovascular	3	0	1	2
stroke	1	0	1	0
acute MI	2	0	0	2
cancer <sup>a</sup>	1	0	0	1
Nonfatal	7	1	2	4
cardiovascular	5	1	1	3
stroke	2	0	0	2
acute MI <sup>b</sup>	1	0	1	0
TIA	2	1	0	1
cancer <sup>c</sup>	2	0	1	1
Total	11	1	3	7

# CONCLUSIONES



- La depleción de linfocitos B mediante el tratamiento con Rituximab se asocio con remisión del síndrome nefrótico en 65 de 100 pacientes
- 27 de ellos, alcanzaron la remisión completa con disminución de la proteinuria a rangos normales
- 20 de los 35 que no alcanzaron la remisión presentaron disminución de la proteinuria a  $< 50\%$  del valor basal
- El Rituximab fue efectivo en pacientes que recibieron tratamientos previos con esteroides e inmunosupresores
- Solo 4 pacientes progresaron a ESRD



- La reducción de la proteinuria fue precedida por la completa depleción de linfocitos B, mientras que las recurrencias se observaron luego de la reaparición de los mismos en la circulación
- Dichos hallazgos corroboran la hipótesis de una relación causa-efecto entre la producción de anticuerpos por los linfocitos B autorreactivos
- Como se conoce previamente, la remisión de la proteinuria estaría asociada a regresión de cambios renales estructurales y ultraestructurales, por lo que podría sugerir que el Rituximab podría tener efectos protectores sobre la progresión de la enfermedad renal, también a largo plazo

