

Leki pierwszego rzutu w nefropatii toczniowej: które, jak, jak długo?

Klasycznymi lekami pierwszego rzutu w ciężkiej nefropatii toczniowej (głównie IV klasy wg. WHO) są metylprednizolon/prednizon podawane łącznie z cyklofosfamidem w jednej z 3 opcji terapeutycznych. Nowym lekiem pierwszego rzutu jest mykofenolan mofetilu (MMF) wykazujący porównywalną skuteczność lecz mniej powikłań leczenia. Po indukcji remisji konieczne jest leczenie podtrzymujące z zastosowaniem azatiopryny lub MMF, ale czas trwania tego leczenia nie został ściśle zdefiniowany.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 203-205)

First choice treatment in lupus nephropathy: which drugs, when, how long?

Methylprednisolone/prednisone and cyclophosphamide (in three therapeutic options) administered concomitantly reused as classical first choice treatment of severe lupus nephropathy (mostly class IV acc.; to WHO). The new drug of first choice is mycophenolate mofetil (MMF) with demonstrated comparable efficacy but less complications during treatment. Induction of the remission should be followed by supportive therapy using the azathioprine or MMF, but duration of treatment was not precisely defined as yet.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 203-205)

Wprowadzenie

Rozpoznanie nefropatii toczniowej (nt.) ustala się na podstawie obrazu klinicznego, badań serologicznych i nieprawidłowości w badaniu moczu (białkomocz, zmiany w osadzie moczu). Badanie histopatologiczne wycinka nerki wnosi jednak bardzo ważne dodatkowe informacje i pozwala na ocenę rozległości, aktywności i zaawansowania procesu chorobowego w nerkach (klasyfikację zmian wg WHO) [9]. Oprócz klasycznych wskazań do wykonania biopsji nerki, obejmujących zespół nerczycowy z utratą białka w moczu co najmniej 3,5 g/dobę lub przewlekły białkomocz przekraczający 2 g/dobę, w nt. zwykle wykonuje się badanie biopsyjne nerki gdy białkomocz dobowy przekracza 1 g i występuje aktywny osad moczu (erytrocyty, leukocyty, wałeczki). Uzupełnieniem oceny histopatologicznej wycinka nerki (klasyfikacji zmian) jest proponowany przez Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) system punktacji, uwzględniający wskaźniki aktywności i przewlekłości procesu toczącego się w nerkach [9]. System ten ułatwia ocenę rokowania. Zmodyfikowaną klasyfikację WHO toczniowego zapalenia nerek (nefropatii toczniowej) przedstawiono w tabeli I.

Znajomość klasy zmian morfologicznych oraz wykładników aktywności i przewlekłości procesu chorobowego, łącznie z obrazem klinicznym nt. jest przydatna w wyborze terapii oraz spełnia funkcję rokowniczą, chociaż zmienny przebieg choroby podstawowej, którego przyczyny nie zostały dostatecznie poznane, ogranicza jej znaczenie [2,7].

Leczenie nefropatii toczniowej

Istnieją uzasadnione opinie, że współcześnie nie ma standardów leczenia nt. (8). Nie ma więc również sprecyzowanej odpowiedzi, opartej na niezbitych dowodach, na pytania zawarte w tytule obecnej pracy. Przedstawione poglądy zawierają podsumowanie aktualnych danych z piśmiennictwa, z uwzględnieniem własnych doświadczeń autora, które zapewne ulegną modyfikacjom w przyszłości dzięki wprowadzaniu nowych leków i perspektywnych, kontrolowanych badań.

Podstawową zasadą leczenia nt. jest dostosowanie intensywności terapii do nasilenia objawów tocznia [9,7].

Chorzy wykazujący w nerkach zmiany morfologiczne klasy I i II, białkomocz poniżej 1 g/dobę i prawidłową czynność nerek powinni być poddawani leczeniu ukierunkowanemu na pozanerkowe objawy tocznia układowego zgodne z aktualnymi algorytmami postępowania, ale badanie ogólne moczu i stężenie kreatyniny w surowicy należy monitorować. Zwiększanie się białkomoczu, pojawianie się „aktywnego osadu” moczu lub podwyższanie się stężenia kreatyniny w surowicy są wskazaniem do kontrolnej biopsji nerki i weryfikacji klasy zmian kłębuszkowych oraz leczenia.

Klasycznymi lekami pierwszego rzutu w bardziej zaawansowanych klasach nt. są: glikokortykosteroidy (metylprednizolon, prednizon), cyklofosfamid (CYC) i azatiopryna (AZA), natomiast nowym lekiem jest mykofenolan mofetilu (MMF), którego skuteczność podlega ocenie od kilku lat.

Jeżeli zmiany klasy III obejmują umiar-

Stanisław CZEKAŁSKI

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Poznańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski

Słowa kluczowe:

- nefropatia toczniowa
- leczenie
- leki pierwszego wyboru
- mykofenolan mofetilu

Key words:

- lupus nephropathy
- treatment
- first choice drugs
- mycophenolate mofetil.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Poznańskiego Uniwersytetu Medycznego
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
Tel: 061 8671961, Fax: 061 8691688
e-mail: sczekals@amp.edu.pl

owane cechy rozrostu, w niewielkiej liczbie kłębuszków, bez cech martwicy i tworzenia półksiężyców komórkowych i włókniasto-komórkowych, stosuje się doustnie prednizon w dawce 1mg/kg m.c./dobę przez 2 tygodnie, a następnie stopniowo zmniejsza się dawkę co 2 tygodnie do dawki podtrzymującej 5-10 mg/dobę albo 15 mg co drugi dzień, zwykle uzyskując poprawę. Przy braku skuteczności należy rozważyć leczenie cyklofosfamidem. U chorych klasy III z większym nasileniem zmian zaleca się leczenie bardziej agresywne, jak w klasie IV.

Celem leczenia aktywnych postaci ogni-skowej nt. (klasa III) oraz rozlanej rozplamowej i błonistorozplamowej nt. (klasa IV) jest indukcja remisji choroby i jej utrzymanie, które zmniejsza ryzyko postępującego upośledzenia czynności nerek. Sugerowane są różne metody indukcyjnego leczenia immunosupresyjnego dla osiągnięcia tych celów.

W opublikowanej ostatnio pracy [12] podjęto ocenę stosowania wysokich dawek metyloprednizolonu (MP) w leczeniu ciężkich postaci tocznia układowego, w tym nt. Stwierdzono, że dożylnie podawanie MP jest głównie stosowane dla indukcji remisji w aktywnych postaciach tocznia. Zwrócono jednak uwagę, że chociaż dożylnie podawanie MP jest silną i skuteczną metodą krótkotrwałego leczenia nt., to wykazuje ograniczoną zdolność długoterminowego utrzymania remisji i zapobiegania przewlekłemu uszkodzeniu nerek. Stworzono podstawy dla hipotezy, że połączenie dożylnego stosowania MP z dożylnym podawaniem CYC w leczeniu nt. jest bardziej korzystne dla poprawy odległego rokowania w odniesieniu do ochrony czynności nerek [12]. Hipoteza ta wymaga potwierdzenia, ale dostępne dane przemawiają na jej korzyść, zwłaszcza odnośnie skojarzenia z CYC. Współcześnie w leczeniu indukującym remisję w ciężkich postaciach nt. często stosuje się dożylnie pulsy MP z równoczesnym podawaniem CYC.

Stosowane są następujące opcje leczenia indukcyjnego [16].

1. MP w dożylnych pulsach 1 g przez kolejne dni lub co 2-gi dzień, a następnie P doustnie 1 mg/kg/dobę z powolną redukcją dawki w następnych miesiącach. W wielu ośrodkach dożylną dawkę pulsową MP zmniejsza się do 0,5 g. Alternatywnie, zamiast pulsów MP można rozpocząć leczenie od P podawanego doustnie w dawce j.w.

2. Równocześnie podaje się CYC, wybierając jedną z 3 poniższych możliwości:

a. 0,5-1 g/m² powierzchni ciała dożylnie co miesiąc przez 6 miesięcy (postępowanie standardowe wg NIH), lub

b. 500 mg dożylnie co 2 tygodnie przez 3 miesiące (łącznie 6 podań, postępowanie wg badania „Euro-lupus”), albo

c. 1-3 mg/kg/dobę doustnie przez 6 miesięcy.

Konieczny jest regularny nadzór nad stanem klinicznym, kontrola parametrów hema-

tologicznych i oceny czynności nerek, profilaktyka zakażeń oraz postępowanie dodatkowe jak w odpowiednim stadium przewlekłej choroby nerek. Zaleca się utrzymywanie ciśnienia tętniczego < 130/80 mmHg, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora AT1 angiotensyny oraz korektę dyslipidemii [16].

Leczenie CYC wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zarówno wczesnych, jak i późnych działań niepożądanych, na przykład ciężkich zakażeń, uszkodzenia gonad [11] i występowania nowotworów [13]. W opinii Korbeta i wsp. [10] do 22% chorych leczonych skojarzeniem CYC i MP/P nie uzyskuje remisji lub wykazuje nawrót zaostrezenia uszkodzenia nerek, a pewien odsetek chorych wykazuje progresję do schyłkowej niewydolności nerek. Podobne obserwacje stały się podstawą poszukiwania z jednej strony leków immunosupresyjnych o podobnej lub większej skuteczności terapeutycznej przy mniejszym ryzyku zdarzeń niepożądanych, z drugiej zaś strony dążeniem do ograniczenia dawki CYC, która nie zmniejszałaby skuteczności leczenia. Ten drugi cel można osiągnąć stosując opcję terapeutyczną wymienioną powyżej w punkcie 2 b. Wykazano, że krótsze podawanie CYC w zmniejszonej dawce jest mniej toksyczne, a ciężkie zakażenia są mniej częstsze przy porównywalnej skuteczności w indukcji remisji.

Nowy lek pierwszego rzutu w nefropatii toczniowej

Nowe możliwości terapeutyczne powstały po udokumentowaniu korzystnych właściwości immunosupresyjnych kwasu mykofenylowego. Kwas mykofenylowy (MPA) jest aktywną substancją, podawaną pacjentom w postaci mykofenolanu mofetylu (MMF) albo mykofenolanu sodu (EC-MPS) [15]. Działanie immunosupresyjne MPA zachodzi poprzez hamowanie proliferacji aktywowanych limfocytów, dzięki blokowaniu dehydrogenazy monofosforanu inozyliny (IMP), która jest niezbędna dla syntezy guaniny. Ponadto MPA hamuje glikację molekuł adhezyjnych, które pośredniczą w wiązaniu aktywnych limfocytów T do komórek śródbłonna, indukuje apoptozę aktywowanych limfocytów T, wykazuje działanie antyproliferacyjne na komórki mezangium i komórki mięśni gładkich naczyń [1]. Korzystne działanie proleku MPA w zapobieganiu odrzucania przeszczepów narządowych oraz mniejsza częstość występowania niekorzystnych objawów ubocznych w porównaniu z tradycyjnym leczeniem immunosupresyjnym [14] spowodowało wdrożenie leczenia tymi preparatami w rozplamowych postaciach nefropatii toczniowej.

Najwcześniejsze prace obserwacyjne dotyczyły skuteczności MMF w indukcji remisji w rozplamowej nefropatii toczniowej (klasa III i IV) zostały przeprowadzone w Chinach [4]. W badaniu tym uczestniczyło 42 chorych z potwierdzoną biopsyjnie rozplamową nefropatią toczniową, których podzielono na 2 grupy: leczonych MMF 2 g/dobę przez 6 miesięcy z redukcją do 1 g/dobę przez następnych 6 miesięcy z przejściem na azatioprynę (AZA) 1 mg/kg/dobę po 12 miesiącach oraz leczonych cyklofosfamidem (CYC) 2,5 mg/kg/dobę p.o. przez

6 miesięcy a następnie azotiopryną (AZA) 1,5 mg/kg/dobę. W obu grupach stosowano równocześnie prednizon w dawce wyjściowej 0,8 mg/kg/dobę p.o. z następującą stopniową redukcją. Po 12 miesiącach terapii całkowitą remisję (zmniejszenie białkomoczu < 0,3 g/dobę, prawidłowy osad moczu i stężenie kreatyniny w surowicy < 115% wartości wyjściowej) uzyskano u 81% chorych leczonych MMF i 76% chorych leczonych CYC, a częściową remisję 14% w obu grupach chorych. Wyniki te udokumentowały porównywalną skuteczność obu sposobów leczenia ciężkiej nefropatii toczniowej, przy mniejszej częstości występowania zakażeń u chorych leczonych MMF.

Opinie dotyczące leczenia podtrzymującego

Przedstawione powyżej wyniki badania Chana i wsp. [4] udokumentowały liczne wcześniejsze obserwacje, że po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji po leczeniu indukcyjnym trwającym 6 miesięcy konieczne jest stosowanie leczenia przedłużonego, w którym CYC można zastąpić mniej toksyczną AZA lub u chorych leczonych MMF można dawkę leku zredukować do połowy. W kolejnej opublikowanej pracy [5], obejmującej obserwację chorych przedłużoną do 5 lat z dołączeniem dodatkowo 22 pacjentów wykazano porównywalną skuteczność przedłużonego leczenia AZA i MMF przy nieco rzadszym występowaniu progresji upośledzenia czynności nerek lub zgonu, mniejszej częstości zakażeń, leukopenii i wykładników uszkodzenia gonad u kobiet. Również w kolejnym badaniu przeprowadzonym w Chinach [6] wykazano, że stosowanie MMF w terapii indukcyjnej powoduje większą redukcję białkomoczu i wiąże się z mniejszym nasileniem morfologicznych zmian w nerkach w porównaniu z konwencjonalnym dożylnym podawaniem CYC.

W innym badaniu [17] porównano względną skuteczność MMF, AZA i przedłużonego stosowania dożylnego CYC (co 3 mies.) w leczeniu podtrzymującym ciężkiej nt., po terapii indukcyjnej z zastosowaniem 4-7 comiesięcznych pulsów dożylnych CYC. Po 2 latach obserwacji stwierdzono, że u chorych leczonych AZA (1-3 mg/kg/dobę) lub MMF (0,5-3 g/dobę) rzadziej doszło do zgonu i schyłkowej niewydolności nerek niż u chorych leczonych CYC. Leczenie MMF lub AZA okazało się korzystniejsze dla zapewnienia ochrony przed zaostrezeniem choroby nerek, wiązało się ze zmniejszoną częstością hospitalizacji, powikłań infekcyjnych i zdarzeń gastroenterologicznych niż terapia CYC. MMF w leczeniu podtrzymującym stanowi obecnie alternatywę dla AZA [16].

W opublikowanej w 2007r. metaanalizie wyników badań oceniających MMF w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym ciężkiej nt. stwierdzono, że MMF wykazuje większą skuteczność w wywoływaniu remisji niż dożylnie pulsy CYC [17]. Ponadto MMF w leczeniu indukcyjnym wykazywał mniej działań ubocznych niż CYC. W porównaniu z AZA, MMF stanowi alternatywę w terapii podtrzymującej, nie wykazując różnic w odniesieniu do rokowania lub ryzyka braku miesiączki u kobiet i zakażeń wirusem opryszczki.

Współczesne zalecenia terapeutyczne w nefropatii toczniowej

W aktualizacji terapii stosowanej w nt. [16] stwierdzono, że MMF w dawce 2-3 g/dobę przez 6 miesięcy stanowi alternatywę dla przedstawionych wcześniej klasycznych opcji leczenia CYC. Zawarto również stwierdzenie, że oporność na jeden ze sposobów indukcji jest wskazaniem do zastosowania alternatywnej opcji leczenia albo do dodania rituksimabu lub (ze znakiem zapytania) dożylnego podawania immunoglobulin.

Europejskie zalecenia (EULAR) opublikowane w 2008r. [3] rekomendują, aby stosować MMF jako terapię indukcyjną u wybranych chorych na nt. pod ścisłą obserwacją. Brak uzyskania efektu leczniczego najpóźniej po 6 miesiącach (definiowanego jako poprawa stężenia kreatyniny i zmniejszenie białkomoczu < 1 g/dobę) powinien być podstawą rozważenia intensyfikacji leczenia. W leczeniu podtrzymującym MMF może być stosowany u chorych nietolerujących AZA lub u chorych z rzutem choroby pojawiającym się w trakcie leczenia. W podsumowaniu stwierdzono, że chociaż wyniki leczenia MMF są zachęcające, to w opinii Komitetu EULAR, nie może on zastąpić klasycznego połączenia dożylnego podawania CYC z dożylnym MP jako metody leczenia z wyboru w ciężkich postaciach nt. [3].

Leczenia przedłużonego nie należy wcześniej przerywać, redukując stopniowo dawki leków, ale optymalny czas trwania leczenia podtrzymującego nie został dotychczas określony [8]. Obiecujące są wyniki wstępnych badań z zastosowaniem rituksimabu u chorych opornych na leczenie CYC [3]. Optymalne leczenie ciężkiej nt. jest problemem dotychczas nierozwiązanym.

Piśmiennictwo

1. Allison A.C.: Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005, 14, (Suppl. 1), S2.
2. Appel G.B., Radhakrishnan J., D'Agati V.D.: Secondary glomerular diseases. [W:] *The Kidney*, 7th ed.: B.M. Brenner, Saunders, Philadelphia 2004, 1381.
3. Bertias G., Ioannidis J.P.A., Boletis J. et al.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann.*

Tabela I

Zmodyfikowana klasyfikacja WHO toczniowego zapalenia nerek.
Modified WHO classification of lupus nephritis

Klasa	Charakterystyka
I.	Prawidłowe kłębuszki – w mikroskopie świetlnym (LM), badaniu immunofluorescencyjnym (IF) i mikroskopie elektronowym (EM)
II.	Wyłącznie zmiany mezangialne - Prawidłowy obraz w LM, złogi mezangium w IF i/lub EM - Zwiększona liczba komórek mezangialnych i złogi jw.
III.	Ogniskowe segmentalne kłębuszkowe zapalenie nerek - aktywne zmiany o typie martwicy - aktywne zmiany stwardnieniowe (sklerotyczne) - zmiany stwardnieniowe (sklerotyczne)
IV.	Rozlane kłębuszkowe zapalenie nerek (nasilona proliferacja mezangialna, wewnątrzwołniczkowa lub mezangialno – wewnątrzwołniczkowa i/lub nasilone komórkowe półksiężycowe podśródbłonkowe) - bez uszkodzeń segmentalnych - z aktywnymi zmianami o typie martwicy - ze zmianami aktywnymi i stwardnieniowymi (sklerotycznymi) - ze zmianami stwardnieniowymi (sklerotycznymi)
V.	Rozlane błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek - wyłącznie błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek - powiązane z uszkodzeniami klasy II (a lub b)
VI.	Zaawansowane stwardnienie (sklerotyzacja) kłębuszków nerkowych

Rheum. Dis. 2008, 67, 195.

4. Chan T.M., Li F.K., Tang C.S. et al.: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhon Nephrology Study Group. N. Engl. J. Med.* 2000, 343, 1156.
5. Chan T.M., Tse K.C., Tang C.S. et al.: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1076.
6. Conterras G., Parado V., Leclercq B. et al.: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 971.
7. Czekański S., Oko A.: Nerki w chorobach reumatycznych. [W:] *Reumatologia kliniczna red.: I. Zimmermann-Górska, Wydawnictwo Lekarskie PZWL (w druku).*
8. Jayne D.: Current management of lupus nephritis: popular misconceptions. *Lupus* 2007, 16, 217.
9. Klinger M., Magott - Procelewska M.: Toczniowe zapalenie nerek. [W:] *Kłębuszkowe choroby nerek, red.: B. Rutkowski, M. Klinger, Wydawnictwo Medyczne MAKmed, Gdańsk 2003, 281.*
10. Korbet S.M., Lewis E. J., Schwartz M.M. et al.: Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am. J. Kidney Dis.* 2000, 35, 904.

11. Mole C.C., Lan C.S., Wong R.W.: Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum.* 1998, 41, 831.
12. Parker B.J., Bruce I.N.: High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007, 16, 387.
13. Radis C.D., Kahl I.E., Baker G.L. et al.: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year follow-up study. *Arthritis Rheum.* 1995, 38, 1120.
14. Sollinger H.W.: Mycophenolates in transplantation. *Clin. Transplant.* 2004, 18, 485.
15. Stassen P.M., Kallenberg C.G., Stegeman C.A.: Use of mycophenolic acid in non-transplant renal diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1013.
16. Waldman M., Appel G.B.: Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* 2006, 70, 1403.
17. Zhu B., Chen N., Lin Y. et al.: Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1933.