

Ciężka nefropatia toczniowa: względna proteinuria i wskaźnik erytrocyturii (Ecyt) jako parametry monitorowania efektywności leczenia pulsami cyklofosfamidu

Wprowadzenie. Cyklofosfamid (CYC) jest nadal zalecany w terapii immunosupresyjnej aktywnej postaci nefropatii toczniowej (LN). Celem pracy było poszukiwanie laboratoryjnych wskaźników monitorowania efektywności leczenia pulsami CYC u pacjentów z ciężką LN.

Pacjenci i Metody. Analizie retrospektywnej poddano grupę chorych z LN leczonych pulsami CYC w jednym ośrodku klinicznym. W badanej grupie było 67 dorosłych pacjentów. CYC podawano dożylnie jeden raz w miesiącu przez okres 6 miesięcy. Leczenie CYC aktywnej LN nie okazało się efektywne u wszystkich pacjentów. Zatem badaną grupę podzielono na dwie podgrupy: RE - reagujących oraz N-RE - niereagujących na leczenie CYC. Kryterium podziału na te dwie podgrupy stanowił spadek białkomoczu w okresie 6 miesięcy leczenia. Erytrocyturię, która jest badaniem półilościowym oceniano jako wskaźnik erytrocyturii (Ecyt).

Wyniki. Przed rozpoczęciem leczenia CYC wyraźne różnice pomiędzy RE i N-RE stwierdzono w badaniach: wielkość erytrocyturii, miano przeciwciał ANA, stężenie IgG i C3 w surowicy. Po 6 miesiącach terapii zaobserwowano znaczącą różnicę w wielkości proteinurii (także względnej proteinurii) oraz erytrocyturii pomiędzy podgrupami. W okresie terapii CYC u RE zaobserwowano wyraźny spadek wskaźnika Ecyt. Ponadto stwierdzono znamiennej statystycznie korelację pomiędzy wskaźnikiem Ecyt i względną proteinurią u RE ($r=0,97$; $p=0,0004$). W grupie N-RE wskaźnik Ecyt nie uległ zmianie.

Wnioski. Wydaje się, że u pacjentów z aktywną LN istnieją dwie populacje pacjentów, jedna charakteryzująca się wrażliwością na leczenie pulsami CYC oraz druga niereagująca na tego typu terapię. Względna wielkość dobowego wydalania białka z moczem mierzona jako procentowy stosunek do wartości sprzed leczenia i erytrocyturia, mierzona jako wskaźnik Ecyt są równorzędnymi parametrami monitorowania leczenia CYC u chorych z LN.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 27-31)

Severe lupus nephritis: relative proteinuria and erythrocyturia marker (Ecyt) as the parameters of monitoring efficacy of cyclophosphamide pulse therapy

Introduction. Treatment with cyclophosphamide (CYC) is still recommended in active lupus nephritis (LN). The aim of this study was to attempt to identify laboratory markers for monitoring of the efficacy of CYC therapy in patients with severe LN.

Patients and Methods. A retrospective analysis was performed on data obtained from a group of patients with LN treated with CYC at single center. We evaluated 67 adult patients. CYC was administered iv once a month for a period of 6 months. CYC did not prove to be effective treatment in all the patients. Therefore, the group was divided into two subgroups: RE – responders; and N-RE – non-responders. The criterion for this classification was reduction of proteinuria within the 6 months of treatment. As a semi-quantitative assessment of severity of erythrocyturia the Ecyt marker was introduced.

Results. Prior to initiation of CYC significant differences between the subgroups were noted for: erythrocyturia, ANA, serum level of IgG, C3. After 6 months of CYC therapy a substantial difference was observed between the subgroups with 24-hour proteinuria (also relative proteinuria) and erythrocyturia. Over the period of CYC therapy a major decrease of the Ecyt was observed in the RE subgroup; also, a statistically significant correlation was found between the Ecyt marker and relative proteinuria ($r=0.97$; $P=0.0004$). In the N-RE the Ecyt remained unchanged.

Conclusions. It seems that in patients with active LN two populations of patients exist: one responding to CYC pulse therapy, and the other not. Relative proteinuria, expressed as percentage of baseline pretreatment value and

Barbara BUŁŁO-PIONTECKA¹
Zbigniew ZDROJEWSKI²
Ewa KRÓL¹
Bolesław RUTKOWSKI¹

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. *Bolesław Rutkowski*

²Klinika Chorób Wewnętrznych,
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. *Zbigniew Zdrojewski*

Słowa kluczowe:

- cyklofosfamid
- nefropatia toczniowa
- leczenie

Key words:

- cyclophosphamide
- lupus nephritis
- therapy

Adres do korespondencji:

Barbara Bułło-Piontecka
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel. +48 58 349 25 59
fax. +48 58 346 11 86
e-mail: bbullo@gumed.edu.pl

erythrocyturia, expressed as the Ecyt marker, appear to be equivalent markers for monitoring efficacy of CYC therapy in patients with LN.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 27-31)

Wstęp

Cyklofosfamid (CYC) lub mykofenolan mofetilu (MMF) w połączeniu ze steroidami są rekomendowane w leczeniu aktywnej nefropatii toczniowej (LN) [1,2]. Po wielu latach doświadczeń klinicznych zwraca się uwagę, że CYC posiada szereg działań niepożądanych i powikłań, związanych min. z jego działaniem cytostatycznym [3-6]. Leczenie w postaci pulsów dożylnych CYC zaleca się w ciężkich postaciach LN, np.: z obecnością licznych półksiężyców w biopsji nerki. Lek podaje się również w przypadkach opornych na leczenie MMF oraz w grupie pacjentów z nefropatią, przebiegającą jako ciężki zespół nerczycowy, z towarzyszącymi nasilonymi zaburzeniami białkowymi. W przypadku występowania niskich poziomów białek w surowicy u chorych leczonych MMF obserwuje się wysokie stężenia kwasu mykofenolowego, co prowadzi do rozwoju ciężkich powikłań infekcyjnych [7]. Nie wydaje się zatem, aby w chwili obecnej można było zrezygnować z podawania CYC w terapii aktywnej LN [8-10]. Zwraca się uwagę, że CYC zalecany jest w wyłącznie leczeniu indukcyjnym [1,2]. W piśmiennictwie naukowym opisano wiele badań klinicznych, w których za równorzędne rodzaje terapii uznaje się: CYC vs MMF i nie ma potwierdzenia w badaniach, aby jedna z terapii miała wyraźną przewagę nad drugą [11-15]. Pomimo szerokiej wiedzy na temat terapii LN nie znamy odpowiedzi na szereg ważnych pytań. Przykładowo w jakich konkretnych sytuacjach klinicznych należy podawać mniejsze dawki CYC w indukcji? Co dokładnie oznacza, że chory pozytywnie reaguje na leczenie CYC? Czy tylko wówczas, kiedy uzyskujemy całkowitą odpowiedź na leczenie? Czy po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie należy dokonać konwersji (MMF lub azatiopryna) czy wystarczy, że osiągamy spadek białkomoczu? W związku z powyższym celem prezentowanych badań była próba poszukiwania laboratoryjnych wskaźników monitorowania efektywności terapii CYC u chorych z aktywną postacią LN.

Materiał i Metody

Analizie retrospektywnej poddano grupę chorych leczonych pulsami CYC w

Tabela I
Wartość punktowa wskaźnika erythrocyturii (Ecyt) w badanej grupie pacjentów z nefropatią toczniową. Point score of erythrocyturia (Ecyt) in the study patients with lupus nephritis.

Ecyt [punkty]	Erythrocyturia [liczba/wpw]
0	0 - 3
0,5	4 - 10
1	11 - 15
2	16 - 25
3	pokrywające pw

wpw- w polu widzenia

Klinice Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wzięto pod uwagę tych chorych, którzy otrzymali w terapii indukcyjnej co najmniej sześciomiesięczne leczenie pulsami CYC.

W badanej grupie było 56 kobiet i 11 mężczyzn, w wieku od 18 do 71 lat. U wszystkich badanych rozpoznano toczeń rumieniowaty układowy (SLE), opierając się na kryteriach *American College of Rheumatology (ACR)*. U wszystkich badanych postawiono rozpoznanie LN w oparciu o obecność zmian w moczu: białkomoczu powyżej 0,5g na dobę i/lub krwinkomoczu powyżej 5 erytrocytów w polu widzenia w badanych osadzie moczu oraz rozpoznanie LN było potwierdzone badaniem biopsyjnym nerki. Biopsję nerki wykonano u 63 badanych, u 4 chorych z powodu przeciwwskazań nie było możliwe przeprowadzenie biopsji nerki.

Protokół leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia CYC, badani pacjenci otrzymywali leczenie steroidami w postaci dożylnych pulsów metylprednizolonu w dawce 1,0g dziennie w ciągu kolejnych trzech dni, a następnie podawano prednizon doustnie w dawce 0,5–1,0 mg/kg/masy ciała. W okresie trwania leczenia dawkę steroidów doustnych zmniejszano. U chorych z upośledzoną funkcją nerek dawkę steroidów dożylnych obniżano proporcjonalnie do wielkości klirensu kreatyniny endogennej (CL_{CR}). CYC podawano parenteralnie w dawce 0,75g/m² powierzchni ciała, ale nie więcej

niż 1,0g na dawkę, jeden raz w miesiącu przez okres sześciu miesięcy [16,17]. U pacjentów z nieprawidłową funkcją nerek dawkę leku modyfikowano do ilości 0,25-0,5g/m² powierzchni ciała w zależności od wielkości CL_{CR} .

Po leczeniu indukcyjnym badani pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące w postaci: azatiopryna, cyklosporyna, MMF oraz CYC w pulsach co trzy miesiące (zgodnie z obowiązującymi w tym czasie standardami) [17-20].

Podział grupy badanej na reagujących i niereagujących. Leczenie aktywnej LN pulsami CYC nie okazało się leczeniem efektywnym u wszystkich pacjentów. Zatem badaną grupę ze względu na efektywność leczenia podzielono na dwie grupy: RE - reagujących oraz N-RE - niereagujących na leczenie CYC. Kryterium podziału na te dwie grupy stanowił spadek białkomoczu w okresie pierwszych sześciu miesięcy leczenia. Do grupy RE zakwalifikowano chorych, u których uzyskano spadek białkomoczu dobowego o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia w okresie podawania sześciu pulsów CYC. Z kolei chorzy, u których w okresie leczenia spadek białkomoczu nie przekraczał 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia zakwalifikowano jako N-RE. Wielkość wydalania białka z moczem oceniano jako względną proteinurię, czyli procentowy stosunek wielkości proteinurii w kolejnym miesiącu terapii do wartości jej sprzed leczenia. Badanie półilościowe,

Tabela II

Charakterystyka badanych pacjentów z podziałem na reagujących (RE) i niereagujących (N-RE) na leczenie cyklofosfamidem.

Characteristics of the study patients divided into responders (RE) and non-responders (N-RE) on cyclophosphamide treatment.

Parametr	Wszyscy badani n=67	Reagujący (RE) n=47	Niereagujący (N-RE) n=20	P RE vs N-RE
Kobiety/Mężczyźni	56/11	41 / 6	15 / 5	0,39
Wiek, (lata) zakres	35,8 ± 13,4 18 – 71	37,2 ± 2,0 18 – 71	32,6 ± 2,7 18 – 68	0,27
Masa ciała (kg) zakres	64,1 ± 11,9 45 – 90	62,7 ± 1,6 45 – 90	67,6 ± 3,0 46 – 90	0,12
Rozpoznanie kliniczne:				
N-NP	14 (21%)	12 (26%)	2 (10%)	
NS	53 (79%)	35 (74%)	18 (90%)	
Biopsja nerki:	n=63	n=45	n=18	
Klasa III	8	8	0	
Klasa IV	53	37	16	
Klasa Vb	2	0	2	
Proteinuria (g/24h) zakres	5,5±3,2 1,2 – 16,0	5,2 ± 0,4 1,2 – 16,0	6,4 ± 0,7 1,7 – 12,0	0,11
Erythrocyturia > 5 (liczba / wpw)	67	47	20	
Czas trwania SLE (miesiące) zakres	53 ± 66 1 – 314	55 ± 11 1 – 314	51 ± 11 1 – 169	0,88
Czas trwania LN (miesiące) zakres	33 ± 51 1 – 288	35 ± 8 1 – 288	26 ± 7 1 – 114	0,85

Wyniki przedstawiono jako średnia ± SE.

LN – nefropatia toczniowa; N-NP – nienercycowa proteinuria; NS – zespół nerczycowy; SLE – toczeń rumieniowaty układowy

Tabela III

Wyniki badań laboratoryjnych badanych pacjentów przed leczeniem cyklofosfamidem.

Laboratory values of the study patients before cyclophosphamide treatment.

Parametr	Reagujący (RE)	Niereagujący (N-RE)	P RE vs N-RE
Kreatynina (mg/dl)	1.41±0.12	1.46±0.21	0.55
Klirens kreatyniny (ml/min)	69.1±3.9	66.8±5.8	0.78
Hemoglobina (g/dl)	11.4±0.2	12.5±0.4	0.03
Limfocytoza (Gpt/l)	1.4±0.1	1.6±0.2	0.08
Białko całkowite (g/l)	59±1.0	55±2.0	0.13
Albumina (g/l)	32±1.0	29±2.0	0.10
Cholesterol całkowity (mg/dl)	256±11	316±28	0.13
Triglicerydy (mg/dl)	204±14	251±36	0.35
Białkomocz dobowy (g/24h)	5.2±0.4	6.4±0.7	0.11
Erytrocyturia (liczba/wpw)	17.9±1.2	11.4±1.4	0.01
IgA (g/l)	2.4±0.1	2.6±0.4	0.74
IgG (g/l)	11.6±0.8	9.0±0.8	0.05
IgM (g/l)	1.2±0.2	1.3±0.2	0.19
C3 (g/l)	0.63±0.03	0.74±0.05	0.07
C4 (g/l)	0.13±0.01	0.15±0.01	0.29
ANA (miano)	1620±140	740±190	0.002

Wyniki przedstawiono jako średnia ± SE.

jakim jest wielkość erytrocyturii oceniono jako wskaźnik Ecyt. Poszczególnym zakresom liczby erytrocytów w polu widzenia w badaniu osadu moczu przypisano liniowo zależne wartości punktowe, co przedstawiono w tabeli I.

Wyniki badań

W grupie chorych RE na leczenie w porównaniu z grupą N-RE nie wykazano istotnych różnic w poszczególnych parametrach, charakteryzujących stan chorych, jak: wiek, masa ciała, czas trwania SLE czy LN czy wielkość białkomoczu dobowego (Tab. II). W okresie sześciu miesięcy leczenia pulsami CYC w grupie pacjentów RE obserwowano ogromny, bo ponad 80% spadek wielkości proteinurii. W grupie pacjentów N-RE wielkość białkomoczu dobowego zmniejszyła się w niewielkim stopniu, średnio około 20% wartości wyjściowych, chociaż porównując wartości sprzed i po 6 miesiącach terapii okazał się on znamiennej statystycznie ($p=0,01$). Największy spadek proteinurii w grupie RE zaobserwowano w okresie pierwszych trzech miesięcy terapii nawet o 60% (Ryc. 1A). W przypadku N-RE w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia proteinuria ulegała jedynie niewielkim zmianom, wynosząc około 10–15%.

Wyniki badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia pulsami CYC w obydwu grupach przedstawiono w tabeli III. Zaobserwowano jedynie nieco niższe stężenie hemoglobiny we krwi pacjentów RE. Najwyraźniej uwidoczniła się różnica w wielkości erytrocyturii, która była niemal dwukrotnie mniejsza w grupie N-RE. Ponadto zaobserwowano w grupie N-RE niższe miano przeciwciała ANA oraz stężenie IgG w surowicy. Stężenie C3 było niższe w grupie RE, ale różnica nie była znamiennej statystycznie.

Po sześciu miesiącach terapii CYC

zaobserwowano znaczącą różnicę w wielkości proteinurii pomiędzy RE i N-RE i jednocześnie wyraźnie wyższe stężenia białka całkowitego i albuminy w surowicy oraz niższe stężenia całkowitego cholesterolu i trójglicerydów w grupie RE. Stężenie kreatyniny w surowicy było niższe w grupie RE, ale różnica nie była znamiennej statystycznie. Spośród badań immunologicznych wyraźne różnice zaobserwowano jedynie w przypadku stężenia IgG w surowicy, które było ok. 1,5 razy wyższe w grupie RE (Tab. IV).

Wskaźniki monitorowania efektywności leczenia CYC. Spośród przeprowadzonych badań, wyraźne różnice pomiędzy grupami zaobserwowano w przypadku: wielkości względnej proteinurii, wielkości erytrocyturii (wskaźnika Ecyt), miana ANA oraz stężenia C3. W okresie sześciu miesięcy terapii CYC zaobserwowano wyraźny spadek wskaźnika Ecyt w grupie RE, podczas gdy u N-RE utrzymywał się na niezmiennym poziomie (rycina 1C). Wyraźnie szybszy spadek Ecyt występował w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, a po czwartym miesiącu był niższy w grupie RE. W celu sprawdzenia czy istnieje związek pomiędzy wskaźnikiem Ecyt i względną proteinurią zbadano korelację pomiędzy tymi parametrami. Uzyskano wysoce znamiennej statystycznie korelację w grupie RE: $r=0,97$; $p=0,0004$ (Ryc. 1D). W przypadku N-RE zależność jest słabiej zaznaczona: $r=0,75$; $p<0,05$. W grupie RE wskaźnik Ecyt obniżył się o około 80%. W grupie N-RE nie obserwowano takich zmian. Po sześciu miesiącach leczenia CYC obserwowano również wyraźne zmiany w pozostałych parametrach, jak: miano ANA czy stężenie C3. Jedynym wskaźnikiem, który wzrósł po sześciu miesiącach terapii CYC do poziomów podobnych w obydwu grupach było stężenie C3 w surowicy.

Funkcja nerek w okresie 6 miesięcy leczenia. W okresie 6 miesięcy leczenia

Tabela IV

Wyniki badań laboratoryjnych badanych pacjentów po sześciu miesiącach leczenia cyklofosfamidem.

Laboratory values of the study patients after six months of cyclophosphamide treatment.

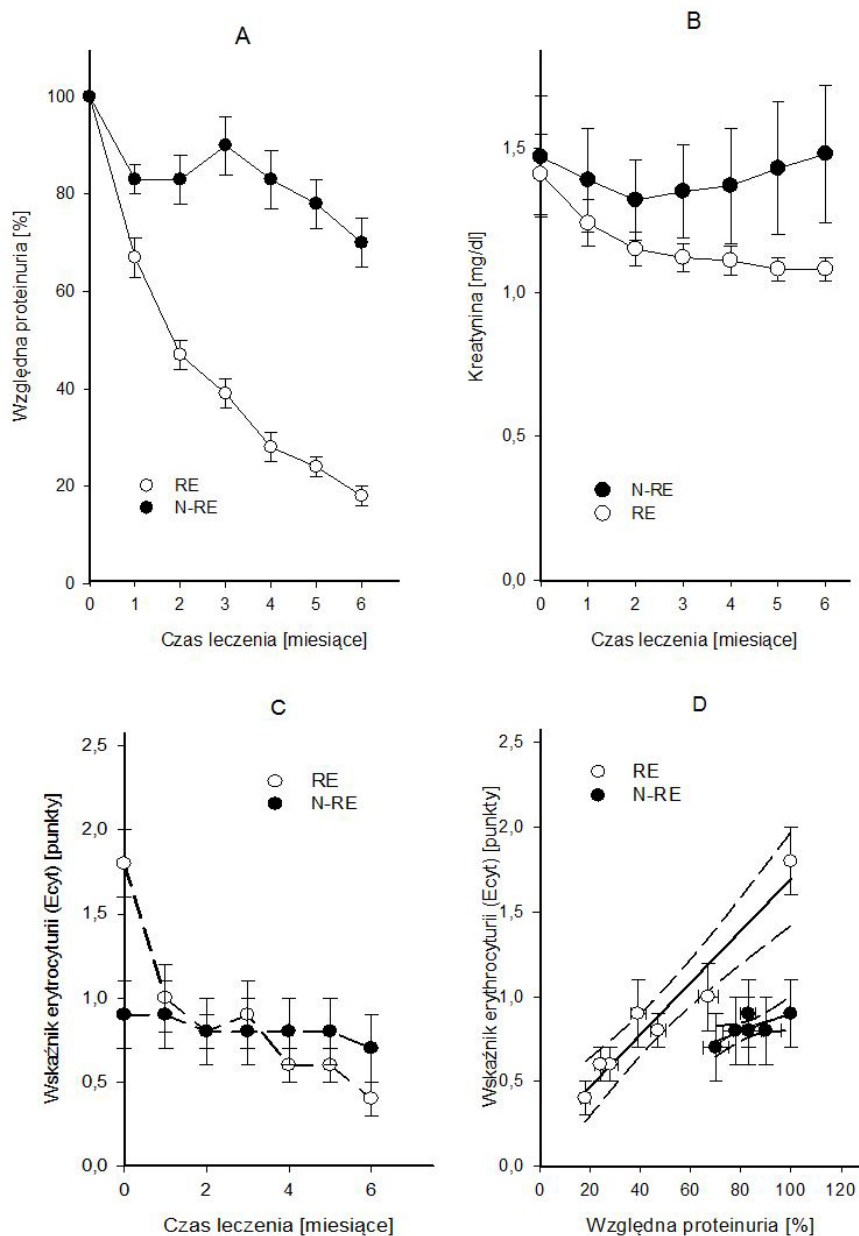
Parametr	Reagujący (RE)	Niereagujący (N-RE)	P RE vs N-RE
Kreatynina (mg/dl)	1.08±0.04	1.48±0.24	0.40
Klirens kreatyniny (ml/min)	86.7±4.7	74.3±8.1	0.17
Hemoglobina (g/dl)	12.5±0.3	13.4±0.4	0.06
Limfocytoza (Gpt/l)	1.6±0.1	1.9±0.3	0.82
Białko całkowite (g/l)	69±1.0	60±2.0	<0.001
Albumina (g/l)	42±1.0	35±2.0	<0.001
Cholesterol całkowity (mg/dl)	240±10	308±26	0.02
Triglicerydy (mg/dl)	180±12	223±22	0.04
Białkomocz dobowy (g/24h)	0.9±0.1	4.2±0.5	<0.001
Erytrocyturia (liczba/wpw)	4.6±1.0	8.3±1.7	0.02
IgA (g/l)	2.5±0.3	2.3±0.1	0.49
IgG (g/l)	10.5±0.4	7.4±0.7	<0.001
IgM (g/l)	1.0±0.1	2.1±0.9	0.94
C3 (g/l)	0.87±0.04	0.88±0.07	0.57
C4 (g/l)	0.15±0.01	0.18±0.02	0.14
ANA (miano)	660±120	700±190	0.90

Wyniki przedstawiono jako średnia ± SE.

immunosupresyjnego pulsami CYC stężenie kreatyniny w surowicy stopniowo malało u chorych RE z $1,41 \pm 0,12$ do $1,08 \pm 0,04$ ($p<0,001$), podczas gdy u N-RE po przejściowym spadku w okresie pierwszych miesięcy leczenia, praktycznie nie uległo zmianie (Ryc. 1B). W grupie RE zaobserwowano wysoce znamiennej związek pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy a względnym wydalaniem białka z moczem w okresie 6 miesięcy terapii ($r=0,986$; $p=0,00005$). Takiej współzależności nie obserwowano w grupie N-RE. Na poprawę funkcji nerek wskazywał również wzrost CL_{CR} ($69,1 \pm 3,9$ do $86,7 \pm 4,7$; $p<0,001$). CL_{CR} wzrósł po 6 miesiącu leczenia o ok. 25% w grupie RE u N-RE o ok. 11%.

Dyskusja

Niezależnie od postępu badań naukowych, ocena leczenia immunosupresyjnego aktywnej LN opiera się na ocenie białkomoczu, osadu moczu oraz parametrów funkcji nerek [1,2,21]. Niektórzy badacze proponują wykonanie biopsji nerki po okresie jednego roku leczenia. Jest to oczywiście bardzo dobry sposób oceny efektywności terapii, ale nie zawsze możliwy do przeprowadzenia. Przebieg LN jest wieloletni, z okresami remisji i nawrotów, z których każdy może prezentować odmienny obraz kliniczny i morfologiczny [22]. Zatem zaistniałaby konieczność wykonywania nie kilku, a nawet kilkunastu biopsji w okresie długoletniego przebiegu choroby. Ponadto nie zaleca się, aby takie badanie przeprowadzać wcześniej niż po okresie roku leczenia. Pozostaje zatem nam dokładna, oparta na obserwacjach klinicznych ocena skuteczności terapii w okresie roku czy nawet pierwszych miesięcy leczenia (ocena efektywności leczenia indukcyjnego). Przedstawiony w pracy podział na RE i N-RE na leczenie pulsami CYC był wynikiem wieloletniej obserwacji



Rycina 1
Względna proteinuria (A), stężenie kreatyniny w surowicy (B) i wskaźnik erytrocyturii (Ecyt) w dwóch grupach pacjentów reagujących (RE) i nie reagujących (N-RE) na leczenie cyklofosfamidem. Współzależność pomiędzy względną proteinurią a Ecyt u badanych pacjentów w okresie sześciu miesięcy leczenia cyklofosfamidem (D). Wyniki przedstawiono jako: średnia ± SE. RE: $r=0.97$, $P=0.0004$; N-RE: $r=0.75$, $P<0.05$.
 Relative proteinuria (A), serum creatinine level (B) and erythrocytosis marker (Ecyt) (C) in the two groups of patients responders (RE) and non-responders (N-RE) on cyclophosphamide treatment. Interdependence between relative proteinuria and Ecyt in the study patients during the six months period of cyclophosphamide treatment (D). Values reported as mean ± SE. RE: $r=0.97$, $P=0.0004$; N-RE: $r=0.75$, $P<0.05$.

klinicznej grupy chorych z ciężką postacią LN. CYC jest zalecany jako leczenie indukcyjne, zarówno przez EULAR czy ACR. Jest lekiem skutecznym, co potwierdziły wyniki obecnego badania oraz wyniki innych badań [23-26]. W opisanej grupie chorych RE po sześciu miesiącach uzyskano bardzo dobry efekt terapeutyczny: średni białkomocz 0.9 ± 0.1 g/dobę, wycofanie się erytrocyturii w zdecydowanej większości pacjentów, średnio prawidłową funkcję nerek.

W badaniu ALMS po 24-tygodniowym okresie terapii CYC vs MMF, tylko w nieznacznym procencie badanych uzyskano pełny efekt leczenia [15]. Kryterium całkowitej odpowiedzi na leczenie w przypadku białkomoczu spełniało 23,8% leczonych CYC w porównaniu z 27% z MMF, podob-

nie brak aktywnego osadu moczu: 31,4% leczonych CYC i 23,8% leczonych MMF, a trzy kryteria remisji spełniło tylko 8,6% leczonych MMF i 8,1% leczonych CYC. W przedstawionym badaniu, niezależnie od ciężkości przebiegu LN, chory utrzymywał CYC albo MMF. U pacjentów RE uzyskano zdecydowanie lepszy efekt terapeutyczny niż w badaniu ALMS. Nie oznacza to, że pacjenci, którzy uczestniczyli w tym badaniu nie byli leczeni efektywnie, zastosowano inne kryteria oceny skuteczności terapii. Zalecane kryteria odpowiedzi na leczenie są pomocne w ocenie klinicznej łagodniejszych postaci LN, np. przebiegających z subnerczycowym białkomoczem. W przypadku ciężkich jej postaci, z towarzyszącym z dużym białkomoczem, hipalbuminemią i

hipoproteinemią oraz obniżoną wielkością filtracji kłębuszkowej uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie rzadko jest możliwe, zwłaszcza w okresie pierwszych sześciu miesięcy leczenia. Obecność niskiego białkomoczu (poniżej 1,0 g/dobę), brak erytrocyturii, prawidłowy CL_{CR} już zdecydowanie świadczą na korzyść zastosowanej terapii immunosupresyjnej.

Spadek dobowego wydalania białka z moczem jest jednym z parametrów, oceniających efektywność leczenia immunosupresyjnego LN. Wiele ośrodków zaleca wykonywanie wydalania białka na 1g kreatyniny [1,2,21]. Obydwa sposoby oceny białkomoczu są podobnie dobre, obciążone błędami, które zawsze będą występować w procedurze wykonywania badań laboratoryjnych. Białkomocz może występować u pacjentów z aktywną chorobą nerek, ale również być wynikiem obecności zmian przewlekłych (nieodwracalnych) w kłębuszku. Dopiero dynamika zmian tego parametru świadczy na korzyść stosowanej terapii. W przedstawionej grupie pacjentów procentowy spadek białkomoczu decydował o podziale na pacjentów RE i N-RE. Znaczący spadek DUB przekraczający nawet 80%, potwierdzał skuteczność leczenia. Nie zawsze oznaczało to osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie. Przy ciężkim przebiegu nefropatii, znaczący spadek białkomoczu i poprawa funkcji nerek w okresie sześciu miesięcy oznaczała pozytywny efekt terapii, czyli badanego kwalifikowano jako RE na leczenie pulsami CYC. Duży procent pacjentów z aktywną LN prezentuje obraz kliniczny zespołu nerczycowego. Potwierdzają to badania, np. NIH (75%), Moroni (54%), Contreras (64%) [11,26,27]. Zatem procentowy spadek białkomoczu wydaje się być dobrym parametrem, który ocenia efektywność leczenia pulsami CYC w LN, z towarzyszącym NS. W okresie już pierwszych trzech miesięcy terapii obserwowano znaczący, około 60% spadek DUB u pacjentów RE. Badacze amerykańscy zaobserwowali, że $\geq 50\%$ redukcja proteinurii w okresie pierwszych sześciu miesięcy terapii stanowi bardzo dobry wskaźnik prognostyczny utrzymania odległej funkcji nerek [28].

Erytrocyturia jest kolejnym parametrem, który świadczy o aktywności nefropatii w przebiegu SLE. Erytrocyturia jest badaniem półilościowym, wprowadzenie prostego wskaźnika, umożliwiło interpretację wyników badania. Wskaźnik Ecyt okazał się tak samo dobrym jak proteinuria parametrem monitorowania leczenia. Potwierdziły to wyniki badania, zwłaszcza przebieg krzywych spadku DUB i Ecyt w okresie sześciu miesięcy leczenia. W kilku badaniach klinicznych przedstawiano erytrocyturię, podając wartości bezpośrednio uzyskane z badania, co powodowało problemy z interpretacją wyników. W badaniu *Contreras et al.* podaje erytrocyturię w formie zakresów [11]. Przed rozpoczęciem leczenia wynosiła ona $10-25 \pm 0-2$ wpw, a następnie po terapii indukcyjnej $1-5 \pm 1-5$ wpw. Po leczeniu uzyskano wyraźny spadek erytrocyturii. W innym badaniu klinicznym [14], posługiwano się podobnie zakresami wartości liczby erytrocytów w polu widzenia, a po okresie 12 tygodni leczenia immunosupresyjnego erytrocyturia wynosiła: $20,22 \pm 94,39$ wpw w

grupie leczonej CYC a $12,53 \pm 19,28$ wpw w leczonych MMF. Przedstawione dane pokazują jak trudna jest interpretacja uzyskanych wyników, w tym przypadku odchylenie standardowe jest 4,5-krotnie wyższe od średniej arytmetycznej. W kolejnym badaniu [27] podawano nie tylko zakresy erytrocyturii, ale wyliczono dodatkowo średnią ich ilość w polu widzenia, która wynosiła około 20 erytrocytów w okresie prowadzenia aktywnego leczenia immunosupresyjnego, czyli wartości podobne jak w przedstawianej pracy. Pacjenci RE od początku choroby wykazywali występowanie większej erytrocyturii (wyższy Ecyt) niż N-RE. Erytrocyturia wynika min. z obecności aktywnych zmian (proliferacyjnych) w kłębuszku. CYC, lek z grupy cytostatyków, działa na komórki dzielące się, może blokować każdy etap podziału komórkowego, najsilniej w momencie przejścia w fazę S. Nie posiada on jednak działania specyficznego na konkretny typ komórek. Wydaje się zatem, że CYC jest szczególnie zalecany w ciężkich postaciach LN (wysoki wskaźnik zmian aktywnych w biopsji), a klinicznie z towarzyszącym NS i obniżoną GFR. Podawanie CYC w wymienionej grupie chorych jest bezpieczniejsze niż leczenie MMF ze względu na mniejsze ryzyko powikłań, np. związanych z wysokimi stężeniami kwasu mykofenolowego u chorych z hipoproteinemią.

Funkcja nerek w badanej pracy mierzona była stężeniem kreatyniny oraz przy użyciu CL_{CR} . Zwłaszcza to drugie badanie obarczone jest znacznym błędem. Obecnie zaleca się stosowanie wzorów MDRD czy CKD. Duża grupa badanych w niniejszej pracy była leczona w latach 90-ych i początkach 2000, wtedy takie wskaźniki nie były powszechnie używane. Pomimo wielu lat doświadczeń CL_{CR} nadal jest dobrym parametrem funkcji nerek, jeżeli oczywiście poprawnie wykona się dobową zbiórkę moczu. Także dobrze ocenia on filtrację kłębuszkową u pacjentów szczupłych i generalnie z niższą masą ciała. Znaczny procent badanych to były osoby bez nadwagi, o czym świadczy średnia masa ciała. W innych populacjach, np. amerykańskiej wygląda to odmiennie, ze względu na duży procent pacjentów z nadwagą [11, 14, 26]. Poprawa CL_{CR} w trakcie leczenia pulsami CYC tylko w grupie RE świadczy na korzyść tej terapii. Należy także zauważyć, że w grupie N-RE w okresie sześciu miesięcy nie obserwowano znamiennego pogorszenia funkcji nerek, pomimo braku skuteczności stosowanego leczenia. Podkreśla to fakt, jak trudno jest ocenić wpływ różnych terapii na funkcję nerek w stosunkowo krótkich okresach czasowych. Przedstawiony czas sześciu miesięcy leczenia pulsami CYC w grupie pacjentów z ciężką postacią LN ocenia nam wpływ terapii tylko na wielkość białkomoczu i erytrocyturii. Stężenie kreatyniny i CL_{CR} nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy obiema grupami po sześciu miesiącach terapii CYC.

Przedstawiona grupa pacjentów RE na leczenie CYC, ogólnie charakteryzowała się: znaczącą erytrocyturią oraz wyższą aktywnością immunologiczną choroby w momencie rozpoczęcia terapii (wyższe mia-

no ANA, niższe stężenie C3, wyższe stężenie IgG, niższa limfocytoza). Prawdopodobnie w tej grupie pacjentów leczenie w postaci dożylnych pulsów CYC jest leczeniem najskuteczniejszym. Po sześciu miesiącach terapii w grupie RE, średnie wartości parametrów, oceniających efektywność terapii spełniały kryteria całkowitej remisji nefropatii i były zadowalające z punktu widzenia klinicznego (niski białkomocz, brak zaburzeń białkowych i lipidowych, prawidłowa funkcja nerek). Natomiast pacjenci, których zakwalifikowano jako N-RE na CYC prawdopodobnie od początku powinni mieć podjętą próbę leczenia innymi lekami, np. MMF albo inhibitorami kalcyneuryny.

Wydaje się, że u pacjentów z aktywną LN istnieją dwie populacje pacjentów, jedna charakteryzująca się wrażliwością na leczenie pulsami CYC oraz druga niereagująca na tego typu terapię. Względna wielkość dobowego wydalania białka z moczem mierzona jako procentowy stosunek do wartości sprzed leczenia i erytrocyturia, mierzona jako wskaźnik Ecyt są równorzędnymi parametrami monitorowania efektywności leczenia CYC u chorych z ciężką postacią LN.

Piśmiennictwo

- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I. et al: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1771-1782.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI. et al: American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 797-808.
- Bono L, Cameron JS, Hicks JA: The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med.* 1999; 92: 211-218.
- Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE: Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 366-369.
- Hui M, Garner R, Rees F, Bavakunji R, Daniel P. et al: Lupus nephritis: a 15-year multi-centre experience in the UK. *Lupus* 2013; 22: 328-332.
- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: 557-574.
- Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D: Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2005; 14 (Suppl.): 33-38.
- Navaneethan SD, Viswanathan G, Strippoli GF: Treatment options for proliferative lupus nephritis: an update clinical trial evidence. *Drugs* 2008; 68: 2095-2104.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E. et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2121-2131.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E. et al: The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 61-64.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E. et al: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 971-980.

- Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX. et al: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1156-1162.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. for the Hong Kong Nephrology Study Group: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1076-1084.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J. et al: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2219-2228.
- Appel GB, Conteras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D. et al: and Aspreva Lupus Management Study Group: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1103-1112.
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD. et al: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986; 314, 10: 614-619.
- Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD. et al: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.
- Grootsoorten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ. et al: Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56, 3: 924-937.
- Yee CS, Gordon C, Dostal C, Patera P, Dadoniene J. et al: EULAR randomized controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 525-529.
- Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D. et al: Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* 2007; 16: 972-980.
- Boumpas DT, Balow JE: Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998; 7: 622-629.
- Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. for the Collaborative Study Group: The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 23: 1298-1306.
- Klinger M, Rychlewska B, Czyż W: Miesiąciczne dożylnie wlewy cyklofosfamid w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. *Pol Arch Med. Wewn.* 1994; 92: 70-77.
- Klinger M: Toczyń rumieniowaty układowy z zajęciem nerek; postępy w badaniach nad patogenezą, diagnostyką i terapią. *Pol Arch Med Wewn.* 1997; 97: 287-293.
- Steinberg AD, Steinberg SC: Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone alone. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 945-950.
- Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. for the Glomerular Disease Collaborative Network: Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: Poor renal survival in black Americans. *Kidney Int.* 1997; 51: 1188-1195.
- Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C: The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 2531-2539.
- Korbet SM, Lewis EJ. for the Collaborative Study Group: Severe lupus nephritis: the predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2313-2318.