

# LIJEČENJE LUPUSNOG NEFRITISA

---

**Novak, Srđan**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 2014, 136, 215 - 219**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:473272>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



36. Feld SM, Figueroa P, Savin V i sur. Plasmapheresis in the treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2):230–7.
37. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007;20:268–87.
38. Beck LH, Bonegio RBG, Lambeau G i sur. M type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
39. Appel GB, Appel AS. New diagnostic tests and new therapies for glomerular diseases. *Blood Purif* 2013;35(1–3):81–85.
40. Hofstra JM, Wetzels JF. Anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice? *Neth J Med* 2012;70(3):109–13.
41. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA i sur. Anti PLA2R antibodies measured by ELISA predict longterm outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013;83:940–48.
42. Hofstra JM, Wetzels JF. Management of patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:6–9.
43. Cattran D, Pei Y, Greenwood CM i sur. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997;51:901–7.
44. Branten AJW, Bufvereijken PW, Klasen IS i sur. Urinary excretion of  $\beta$ 2microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:169–74.
45. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J i sur. The natural history of the nonnephrotic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;4:1417–22.
46. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(suppl 2):186–97.
47. Cattran D. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. UpToDate, pristupljeno lipanj 2014.
48. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(8):443–58.
49. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A i sur. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1416–25.
50. Waldeman M, Austin HA. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1617–30.
51. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis – A new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119–31.
52. Fervenza FC, Sethi S. Evaluation and treatment membranoproliferative glomerulonephritis. Up To Date, pristupljeno lipanj 2014.
53. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(suppl 2):198–9.
54. Evans R, Salama AD. Update on rituximab: An established treatment for all immune mediated kidney diseases? *Nephron Clin Pract* 2014;126:97–109.
55. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirshink M i sur. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012;366:1165–6.
56. Appel GB. Membranoproliferative glomerulonephritismechanisms and treatment. U: Chen N, ur. New insights into glomerulonephritis. Basel: Karger; 2013, str. 163–4.

## LIJEČENJE LUPUSNOG NEFRITISA

### TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS

SRĐAN NOVAK\*

**Deskriptori:** Lupusni nefritis – klasifikacija, dijagnoza, farmakoterapija; Bubrež – patologija; Imunosupresivni lijekovi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Ciklofosfamid – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Mikofenolna kiselina – analogi i derivati, terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Glukokortikoidi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Kimerna monoklonska protutijela – terapijska primjena, način uporabe i doziranje

**Sažetak.** U oko 50% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom razvije se lupusni nefritis. Znakovi zahvaćenosti bubrežga kao što su proteinurija  $\geq 0,5$  g/24 h, osobito uz glomerularnu hematuriju i/ili cilindre u sedimentu indikacija su za biopsiju. Cilj imunosupresivne terapije u lupusnom nefritisu jest remisija uz nastojanje da se izbjegnju oštećenja uzrokovana lijekovima. Inicijalni lijekovi u LN-u razreda III ( $\pm$ V) i IV ( $\pm$ V) jesu intravenski ciklofosfamid (ukupna doza 3 g tijekom 3 mjeseca) ili mikofenolat mofetil (ili mikofenolična kiselina) u ciljnoj dozi od 3 g/dan tijekom 6 mjeseci, uvijek u kombinaciji s glukokortikoidima, dok se u membranskom nefritisu preporučuje mikofenolat mofetil u kombinaciji s glukokortikoidima. U bolesnika u kojih se prati poboljšanje nakon inicijalnog liječenja preporučuje se ili nastaviti s mikofenolat mofetilom u nižoj dozi (2 g/dan) ili uvesti azatioprin (2 mg/kg/dan), oba u kombinaciji s niskim dozama glukokortikoida najmanje tijekom 3 godine. U rezistentnim ili relapsirajućim oblicima lupusnog nefritisa preporučuje se zamijentiti ciklofosfamid mikofenolat mofetilom, ili obrnuto, ili primijeniti rituksimab.

**Descriptors:** Lupus nephritis – classification, diagnosis, drug therapy; Kidney – pathology; Immunosuppressive agents – therapeutic use, administration and dosage; Cyclophosphamide – therapeutic use, administration and dosage; Mycophenolic acid – analogs and derivatives, therapeutic use, administration and dosage; Glucocorticoids – therapeutic use, administration and dosage; Antibodies, monoclonal, murine-derived – therapeutic use, administration and dosage

**Summary.** Approximately 50% of patients with systemic lupus erythematosus will develop lupus nephritis. Signs of renal involvement such as proteinuria  $\geq 0.5$  g/24 h especially with glomerular hematuria and/or cellular casts should be an indication for biopsy. Goals of immunosuppressive treatment in lupus nephritis is remission with avoidance of treatment-re-

\* Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Novak, Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Rijeci, KBC Rijeka

Prilježeno 13. srpnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.

lated harms. Initial treatment for patients with class III ( $\pm$ V) and class IV ( $\pm$ V) LN are intravenous cyclophosphamide (total dose 3 g over 3 months) or mycophenolate mofetil (or mycophenolic acid) in target dose of 3 g/day for 6 months, always in combination with glucocorticoids, while in class V, mycophenolate mofetil in combination with glucocorticoids is recommended. In patients improving after initial treatment, mycophenolate mofetil at lower doses (2 g/day) or azathioprine (2 mg/kg/day), both in combination with low dose prednisone for at least 3 years are recommended. In resistant and relapse cases switch from cyclophosphamide to mycophenolate mofetil, or *vice versa*, or rituximab is recommended.

Liječ Vjesn 2014;136:215–219

Sustavni eritemski lupus (SLE, od engl. *systemic lupus erythematosus*) autoimunosna je bolest koja se prezentira izrazito šarolikom kliničkom slikom, a obilježena je prisutnošću različitih autoprotiljela. Zahvaćanje bubrega vrlo je često u ovoj bolesti. Oko 20–30% bolesnika na početku bolesti ima znakove zahvaćanja bubrega (poremećaj funkcije ili patološki sediment urina), a u oko 50% odraslih i 80% djece sa SLE-om razvije se oštećenje bubrega tijekom trajanja bolesti.<sup>1</sup> Zahvaćenost bubrega u SLE-u nastaje zbog taloženja cirkulirajućih imunokompleksa ili zbog stvaranja imunokompleksa *in situ* u području bazalne membrane glomerula i mezangija. Klinička prezentacija zahvaćanja bubrega kreće se od asimptomatske proteinurije i/ili patološkog sedimenta urina do kliničke slike nefrotskog sindroma ili akutnog zatajenja bubrega. S obzirom na mozaičnu kliničku sliku i varijabilne laboratorijske nalaze dijagnoza i klasifikacija SLE-a postavljaju se na temelju dijagnostičkih i klasifikacijskih kriterija.<sup>2,3</sup> Novi klasifikacijski kriteriji za SLE, koji su ujedno i dijagnostički, naglašavaju važnost zahvaćanja bubrega u sklopu SLE-a, tako da je za postavljanje dijagnoze dovoljan patohistološki nalaz karakterističan za lupusni nefritis (LN) uz pozitivno jedno od karakterističnih protutijela (ANA, od engl. *anti nuclear antibody*, ili anti ds DNA od *anti double stranded DNA*).<sup>3</sup> Ako nema karakterističan patohistološki nalaz bubrega, potrebno je zadovoljiti četiri klasifikacijska kriterija od kojih jedan mora biti klinički, a jedan serološki. Imajući u vidu navedeno, kao i važnost ranog i primjerenog liječenja, vrlo je bitno pravodobno učiniti biopsiju bubrega.<sup>4</sup> U bolesnika sa SLE-om ili u kojih postoji sumnja na SLE, potrebno je učiniti biopsiju bubrega ako imaju proteinuriju veću od 0,5 grama na dan uz prisutnost cilindara u urinu.<sup>5</sup> Iako su klinički relevantni nalazi biopsija češći uz signifikantnu proteinuriju, potrebu za biopsijom treba razmotriti i kod izolirane glomerularne hematurije te izolirane leukociturije (ako su isključeni drugi uzroci kao npr. infekcija ili lijekovi).<sup>6</sup> Na temelju patohistološkog nalaza bubrega potrebno je odrediti tip i stadij glomerulonefritisa (GN) u SLE-u. Stupanj oštećenja bubrega procjenjuje se kompleksnom analizom bioptičkog materijala svjetlosnom mikroskopijom, imuno fluorescencijom (određivanje imunodepozita u području GBM-a i mezangija) i elektronskom mikroskopijom. Do sada je provedeno nekoliko revizija histološke klasifikacije bubrežnih promjena (1982. i 1995. godine), a posljednja je predložena 2003. godine od Međunarodnog društva za nefrologiju i Međunarodnog društva za bubrežnu patologiju – ISN/RPS klasifikacija (prema engl. *The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*) (tablica 1.).<sup>7</sup>

Cilj liječenja LN-a jest dugotrajno očuvanje funkcije bubrega uz poboljšanje kvalitete života te nastojanje da se izbjegnju oštećenja uzrokovana lijekovima. O kompletnoj remisiji LN-a govori se kad je omjer protein/kreatinin u urinu < 50 mg/mol uz urednu bubrežnu funkciju (unutar 10% od normalnog GFR-a ako je na početku bio poremećen), a o parcijalnoj remisiji kad imamo > 50%-tne redukcije proteinurije do subnephrotskih razina i urednu bubrežnu funkciju

(unutar 10% od normalnog GFR-a, ako je na početku bio poremećen) postignutu unutar šest do najviše dvanaest mjeseci od započinjanja imunosupresivne terapije.<sup>6,7</sup> Iako parcijalna remisija ima lošiju prognozu od kompletne, smatra se prihvatljivim ishodom u slučaju kada su mogućnosti imunosupresivne terapije iscrpljene i kad postoji znatan rizik od toksičnosti.<sup>8</sup> Uz danas dostupne lijekove i pravodobno započeto imunosupresivno liječenje moguće je postići remisiju u velikog broja bolesnika – remisija se u prvih 6 mjeseci liječenja postiže u do 40% bolesnika, a tijekom 5-godišnjeg praćenja i u do 80% bolesnika.<sup>6,9</sup> Međutim, u oko 30% bolesnika javlja se relaps bolesti bilo u obliku nefritičkog sindroma ili pogoršanja proteinurije.<sup>9</sup> Pogoršanje proteinurije ima znatno veći utjecaj na prognozu bubrežne bolesti.<sup>10</sup>

Imunosupresivni lijekovi nisu indicirani u razredima I i VI LN-a ako ne postoji aktivnost bolesti u drugim organima,<sup>11</sup> dok se u klasi II LN-a u bolesnika u kojih perzistira proteinurija > 1 g/24 h usprkos liječenju blokatorima angiotenzinskih receptora preporučuju niske doze glukokortikoida (prednizon ili ekvivalent 0,25 – 0,5 mg/kg/dan), katkad i u kombinaciji s azatioprinom.<sup>6</sup>

U liječenju LN-a razreda III, IV i V ili kombinacija razlikujemo lijekove koje primjenjujemo za postizanje remisije te one koje primjenjujemo za njezino održavanje.

Za postizanje remisije uz glukokortikoide lijekovima prvog izbora danas se smatraju ciklofosfamid ili mikofenolat mofetil. Da bi se pojačala učinkovitost, a smanjila kumulativna toksičnost glukokortikoida, preporučuje se primijeniti pulsne doze metilprednizolona (500 – 750 mg intraveniski) tijekom 3 dana, a potom nastaviti peroralno prednizon ili ekvivalent u dozi od 0,5 mg/kg tijekom 4 tjedna, reducirajući dozu do 10 mg u 4. – 6. mjesecu.<sup>6</sup> Devedesetih godina 20. stoljeća primjena ciklofosfamida dovela je do znatnog napretka u liječenju difuznoga proliferativnog LN-a, uz stalne rasprave o razlici učinkovitosti i sigurnosti intravenijske i peroralne primjene.<sup>12–14</sup> U to se vrijeme u Hrvatskoj počinje primijenjivati kombinirana pulsna primjena ciklofosfamida i glukokortikoida.<sup>15</sup> Iako istraživanje Yeeja i sur.<sup>16</sup> nije pokazalo razliku u učinkovitosti i sigurnosti peroralne i intravenijske primjene, etablirala se intraveniska primjena doza od 1 grama svakih mjesec dana uz daljnje održavanje postignutog učinka primjenom pulseva od 1 grama svaka 3 mjeseca.<sup>17</sup> S obzirom na to da liječenje prema tom protokolu ima i dalje relativno česte nuspojave ciklofosfamida u obliku citopenija, infekcija, hemoragičnog cistitisa te da utječe na gonadalnu funkciju premenopausalnih žena, a ELT (od engl. *Euro Lupus Trial*) pokazao je u 10-godišnjem praćenju da je primjena 500 mg ciklofosfamida svaka 2 tjedna tijekom 3 mjeseca jednako učinkovita kao i primjena 1000 mg svaka 4 tjedna tijekom 6 mjeseci, ali uz znatno manju toksičnost i potrebu praćenja vrijednosti leukocita,<sup>18</sup> danas se u liječenju LN-a IIIA ili IIIA/C ( $\pm$ V) i LN-a razreda IVA ili IVA/C ( $\pm$ V) preporučuje takvo doziranje ciklofosfamida.<sup>6</sup> U bolesnika s brzoprogresivnim oblicima LN-a i lošom prognozom bolesti (brzo bubrežno zatajenje na početku bo-

Tablica 1. Klasifikacija lupusnog nefritisa prema ISN/RPS iz 2003. godine<sup>7</sup>

Table 1. Classification of lupus nephritis according to ISN/RPS 2003

<b>I. Minimalni mezangijski LN/Minimal mesangial LN</b>
Uredan nalaz na svjetlosnoj mikroskopiji; nalaz imunih depozita u mezangiju imunofluorescentnom mikroskopijom/Normal finding by light microscopy; mesangial immune deposits by immunofluorescence
<b>II. Mezangijski proliferativni LN/Mesangial proliferative LN</b>
Nalaz proliferacije mezangija na svjetlosnoj mikroskopiji; nalaz imunih depozita u mezangiju imunofluorescentnom mikroskopijom /Mesangial proliferation by light microscopy; mesangial immune deposits by immunofluorescence
<b>III. Fokalni LN/Focal LN</b>
Fokalni*, segmentalni** ili globalni endokapilarni ili ekstrakapilarni GN, tipično s fokalnim subendotelnim imunim depozitima /Focal*, segmental**, or global endo- or extracapillary GN, typically with focal subendothelial immune deposits
3 (A) aktivne lezije/3 (A) active lesions
3 (A/C) aktivne i kronične lezije/3 (A/C) active and chronic lesions
3 (C) kronične inaktivne lezije; fokalni sklerozirajući LN /3 (C) chronic inactive lesions; focal sclerosing LN
<b>IV. Difuzni LN/Diffuse LN</b>
Difuzni***, segmentalni ili globalno**** endokapilarni ili ekstrakapilarni GN, tipično s difuznim subendotelnim imunim depozitima /Diffuse***, segmental or global**** endo- or extracapillary GN, typically with diffuse subendothelial immune deposits
4-S (A) aktivne lezije; difuzni segmentalni proliferativni LN /4-S (A) active lesions; diffuse segmental proliferative LN
4-G (A) aktivne lezije; difuzni globalni proliferativni LN /4-G (A) active lesions; diffuse global proliferative LN
4-S (A/C) aktivne lezije; difuzni segmentalni proliferativni i sklerozirajući LN /4-S (A/C) active lesions; diffuse segmental proliferative and sclerosing LN
4-G (A/C) aktivne lezije; difuzni globalni proliferativni i sklerozirajući LN /4-G (A/C) active lesions; diffuse global proliferative and sclerosing LN
4-S (C) kronične inaktivne lezije s ožiljcima; difuzni segmentalni i sklerozirajući LN/4-S (C) chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental and sclerosing LN
4-G (C) kronične inaktivne lezije s ožiljcima; difuzni globalni sklerozirajući LN/4-G (C) chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing LN
<b>V. Membranski LN/Membranous LN</b>
Globalni ili segmentalni subepitelni imuni depoziti ili njihove morfološke sekvele na svjetlosnom mikroskopu/Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy
Subepitelni depoziti moraju uključiti >50% glomerularne areje u najmanje 50% glomerula/Subepithelial deposits must involve >50% of glomerular area in at least 50% of glomeruli
Kad se pojavljuje u kombinaciji s razredom 3 ili 4, treba biti dijagnosticiran /When occurring in combination with class 3 or 4 it should be diagnosed
<b>VI. Uznapredovali LN/Advanced LN</b>
> 90% glomerula globalno skleroziranih bez rezidualne aktivnosti. />90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

\* Fokalno zahvaćanje definirano je zahvaćenošću <50% svih glomerula /Focal involvement is defined by involvement of <50% of all glomeruli

\*\* Segmentalne lezije definirane su zahvaćenošću <50% glomerularne petlje/Segmental lesions are defined by involvement of <50% of all glomerular loop

\*\*\* Difuzno zahvaćanje definira se zahvaćenošću >50% svih glomerula /Diffuse involvement is defined by involvement of >50% of all glomeruli

\*\*\*\* Globalne lezije definirane su s >50% zahvaćenošću glomerularne petlje/Global lesions are defined by >50% involvement of glomerular loop

lesti, fibrinoidna nekroza i polumjeseci u patohistološkom nalazu) potrebno je ipak primijeniti više doze ciklofosfamida (0,75 – 1 g/m<sup>2</sup>) tijekom 6 mjeseci što je prepoznato u smjernicama EULAR/EDTA.<sup>6</sup> Druga mogućnost inicijalnog liječenja LN-a IIIA ili IIIA/C (±V) i LN-a razreda IVA ili IVA/C (±V) jest primjena mikofenolat mofetila (ili mikofenolične kiseline) u ciljnoj dozi od 3 g/dan tijekom šest

mjeseci. Lijek se pokazao učinkovitijim u Afroamerikancima te su u toj populaciji Ginzlerova i suradnici pokazali da je čak bolji nego ciklofosfamid.<sup>19</sup> Druga klinička istraživanja uglavnom su pokazala da mu je učinkovitost slična onoj ciklofosfamida.<sup>20,21</sup> Iako podaci o dugotrajnoj učinkovitosti i sigurnosti nisu objavljeni, najveće kliničko istraživanje s tim lijekom pokazalo je da mu je sigurnosni profil u očuvanju gonadalne funkcije bolji od profila ciklofosfamida.<sup>20</sup> U bolesnika bez loših prognostičkih obilježja i u kojih su ciklofosfamid i mikofenolat mofetil kontraindicirani ili nedostupni može se primijeniti azatioprin (2 mg/kg/dan). Njegova primjena povezana je s češćim pogoršanjima bolesti.

U održavanju postignute remisije LN-a danas se najčešće rabe mikofenolat mofetil ili azatioprin. Kliničke studije provedene u SAD-u daju prednost mikofenolat mofetilu,<sup>22</sup> dok su Houssiau i suradnici u bolesnika koji su nakon inicijalno postignute remisije niskim dozama ciklofosfamida (tzv. protokol EUROLUPUS) pokazali statistički podjednaku učinkovitost azatioprina i mikofenolat mofetila iako je ipak nešto više relapsa bolesti bilo u liječenih azatioprinom.<sup>23</sup> S obzirom na to da inicijalna terapija u prethodno spomenutim kliničkim istraživanjima nije bila jednaka, preporuka je da se u bolesnika u kojih je remisija postignuta mikofenolat mofetilom on i nastavi davati, dok se u onih koji su inicijalno uspješno liječeni ciklofosfamidom kao terapija održavanja postignute remisije može nastaviti s azatioprinom.<sup>6</sup> Mikofenolat mofetil u održavanju remisije primjenjuje se u dozi od 1 do 2 g na dan, dok se azatioprin primjenjuje u dozi od 2 mg/kg na dan. Dodatno treba imati na umu da je mikofenolat mofetil kontraindiciran u trudnoći te ako se ona planira, potrebno ga je zamijeniti azatioprinom. U određenim slučajevima u bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom kao terapija održavanja mogu se primijeniti i kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus).<sup>24</sup> Imunosupresivnu terapiju zajedno s niskim dozama glukokortikoida (5 – 7,5 mg/dan) trebalo bi primjenjivati najmanje 3 godine nakon postizanja remisije, a potom se doze lijekova postupno snižuju do ukidanja.<sup>6</sup> U bolesnika u kojih ne dolazi do poboljšanja unutar 3 – 4 mjeseca ili nije postignuta parcijalna remisija unutar 6 – 12 mjeseci potrebno je promijeniti liječenje.<sup>6</sup> Ako je prvoizabrani način liječenja bio ciklofosfamid, možemo ga zamijeniti mikofenolat mofetilom ili obrnuto, mikofenolat mofetil zamjenjujemo ciklofosfamidom.<sup>6,25</sup>

Posljednjih godina u slučaju refraktornog LN-a sve se više primjenjuje rituksimab, bilo da se dodaje imunosupresivnom lijeku bilo da se primjenjuje kao monoterapija.<sup>26–28</sup> Iako patogeneza SLE-a, a tako i lupusnog nefritisa, još nije dovoljno jasna, eksperimentalni podaci govore da B-staniće imaju ključnu ulogu u imunopatogenezi putem produkcije protutijela, ali i mehanizmima koji su neovisni o produkciji protutijela, a odgovorni su za poremećaje T-stanica.<sup>29</sup> Rituksimab je kimeričko protutijelo na površinski antigen CD20 stanica B i dovodi do deplecije CD20-pozitivnih limfocita B. Lijek se od 1997. rabi u liječenju neHodgkinova limfoma, a potom je odobren i za liječenje reumatoidnog artritisa, ponajprije nakon neučinkovitosti anti-TNF lijekova. U SLE-u je primjena rituksimaba prvi put opisana 2002. godine,<sup>30</sup> a od tada se uspješno primjenjuje u liječenju različitih refraktornih kliničkih manifestacija SLE-a pa tako i LN-a, bilo u dozi od 2 x 1000 mg s razmakom od 14 dana ili 4 x 375 mg/m<sup>2</sup>, uz ponavljanje ciklusa nakon 6 mjeseci.<sup>31</sup> Doduše, kliničko istraživanje u novo dijagnosticiranih bolesnika s LN-om razreda III/IV u kojem su uspoređivani rituksimab i placebo uz popratnu terapiju mikofenolat mofetilom, nije pokazalo razliku u postizanju primarnog cilja –

kompletne remisije.<sup>32</sup> Međutim, u kliničkoj se praksi primjena rituksimaba u bolesnika s rezistentnim i relapsnim oblicima LN-a, često uz konkomitantnu primjenu ciklofosfamida, pokazala vrlo uspješnom, što su prepoznale europske i američke smjernice za liječenje LN-a.<sup>6,26–28,33</sup>

Drugi biološki lijek koji se rabi u liječenju SLE-a – inhibitor stimulatora limfocita B – belimumab nije u kliničkim istraživanjima imao za cilj pokazati uspješnost u liječenju LN-a, tako da iako je odobren za liječenje SLE-a, nije indiciran u bolesnika s LN-om. Njegovu potencijalnu učinkovitost u LN-a pokazat će kliničke studije koje su u tijeku. U liječenju rezistentnih oblika LN-a uspješnim su se pokazali i kalcineurinski inhibitori, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s mikofenolat mofetilom,<sup>34,35</sup> a osobito se često primjenjuju u azijskoj populaciji.

U membranskom LN-u (razred V) prvi lijek izbora su glukokortikoidi (prednizon ili ekvivalent) u dozi od 0,5 mg/kg/dan. Jedno kliničko istraživanje pokazalo je da je liječenje uspješnije ako su glukokortikoidi primijenjeni uz mjesečne pulsove ciklofosfamida 0,5 – 1 g/m<sup>2</sup>.<sup>37</sup> Kombinirana analiza bolesnika s »čistim« membranskom nefritisom pokazala je pak komparabilni učinak mikofenolat mofetila i visokih doza ciklofosfamida na razinu proteinurije,<sup>37</sup> tako da se danas, s obzirom na svoj bolji sigurnosni profil, mikofenolat mofetil smatra uz glukokortikoide prvim lijekom izbora za membranski LN.<sup>6,25</sup> U slučaju refraktornih oblika ili kao alternativa mikofenolat mofetilu primjenjuju se pulsne visoke doze ciklofosfamida, kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus) ili rituksimab.<sup>6,28</sup> Ciklosporin se rabi i u održavanju remisije u ovih bolesnika.<sup>6</sup>

U svih bolesnika s LN-om (osim trudnica) koji imaju signifikantnu proteinuriju i/ili hipertenziju trebalo bi primijeniti blokatore angiotenzinskih receptora s obzirom na jasne dokaze o njihovu antihipertenzivnom, renoprotektivnom i antiproteinuričnom učinku.<sup>6,38,39</sup> Treba istaknuti da se u svih bolesnika sa SLE-om, pa tako i bolesnika s LN-om, preporučuje primjena antimalarika (hidroksiklorokin) s obzirom na to da su klinička istraživanja pokazala da njihova primjena smanjuje relapse LN-a te ima niz dobrih učinaka uključujući i protektivni kardiovaskularni učinak.<sup>40,41</sup>

Usprikoš imunosupresivnom liječenju u 10 – 30% bolesnika s LN-om bolest progredira u terminalno bubrežno zatajenje te je u tih bolesnika potrebna trajna hemodijaliza. Iako u bolesnika sa SLE-om na dijalizi obično dolazi do kliničkog i serološkog smirivanja bolesti, moguće su pojave pogoršanja, i bubrežnog i izvanbubrežnoga.<sup>42,43</sup> Bolesnici sa SLE-om koji su na dijalizi kandidati su za transplantaciju bubrega, što bi trebalo učiniti u klinički i serološki neaktivnom stadiju bolesti.<sup>44</sup>

#### LITERATURA

- Domsic RT, Ramsey-Goldman R, Manzi S. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weinsman MH, ur. Rheumatology. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008, str. 1211–16.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25:1271–77.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012;64 Suppl 8: 2677–86.
- Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM i sur. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. Arthritis Rheum 1990;33:970–7.
- Rahman P, Gladman DD, Ibanez D i sur. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. Lupus 2001; 10:418–23.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z i sur. 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(11):1771–82.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM i sur. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004;15:241–50.
- Illei GG, Takada K, Parkin D i sur. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. Arthritis Rheum 2002; 46:995–1002.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D i sur. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. Arthritis Rheum 2004;50:3934–40.
- Mok CC, Ying KY, Tang S i sur. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. Arthritis Rheum 2004;50:2559–68.
- Faucsichou M, Dreyer L, Kamper AL i sur. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. Arthritis Care Res 2010;62:873–80.
- Austin HA III, Klippel JH, Balow JE i sur. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986; 314:614–19.
- Gourley MF, Austin HA III, Scott D i sur. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:549–57.
- Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM i sur. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1993; 119:366–9.
- Anić B, Crkvenčić N, Mayer M i sur. Liječenje lupusnog nefritisa intermitentnom intravenskom primjenom ciklofosfamida. Liječ Vjesn 1999; 121:283–9.
- Yee C-S, Gordon C, Dostal C i sur. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2003;63:525–529.
- Boumpas DT, Austin HA III, Vaughn EM i sur. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992;340:741–5.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D i sur. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2010;69:61–4.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C i sur. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005; 353:2219–28.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA i sur. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2009;20:1103–12.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS i sur. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076–84.
- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM i sur. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med 2011; 365:1886–95.
- Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S i sur. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis 2010; 69:2083–9.
- Moroni G, Doria A, Mosca M i sur. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:925–32.
- Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ i sur. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatology (Oxford) 2002;41:876–82.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A i sur. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012;64(6):797–808.
- Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S i sur. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev 2012;11:357–64.
- Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis where do we stand? Lupus 2013;22:381–9.
- Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2008;358(9):929–39.
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2002; 46(10):2673–7.
- Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamasta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus. A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus 2009;18:767–76.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K i sur. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012;64:1215–26.

33. Ramos-Casals M, Díaz-Lagares C, Khamashta MA. Rituximab and lupus: Good in real life, bad in controlled trials. *Arthritis Care Res* 2009; 61:1281–1282.
34. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE *i sur.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31.
35. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido MT, Medrano AS *i sur.* Long-term outcomes—mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3939–48.
36. Austin HA III, Illei GG, Braun MJ *i sur.* Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:901–11.
37. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM *i sur.* Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;77:152–60.
38. Tse KC, Li FK, Tang S *i sur.* Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005;14:947–52.
39. Kanda H, Kubo K, Tateishi S *i sur.* Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 2005;14:288–92.
40. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G Jr *i sur.* Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61: 830–9.
41. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI *i sur.* Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(9):577–83.
42. Okano K, Yumura W, Nitta K *i sur.* Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis. *Intern Med* 2001;40:598–602.
43. Ribeiro FM, Leite MA, Velarde GC *i sur.* Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol* 2005;25:596–603.
44. Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC *i sur.* The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3623–30.

## TRANSPLANTACIJA BUBREGA U BOLESNIKA S LUPUSNIM NEFRITISOM

### RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS

LEA KATALINIĆ, EMMA ELIASSON, LJUBICA BUBIĆ-FILIPI, PETAR KES,  
BRANIMIR ANIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ\*

**Deskriptori:** Lupusni nefritis – komplikacije, kirurgija; Kronično zatajenje bubrega – etiologija, kirurgija; Sustavni eritemski lupus – komplikacije; Transplantacija bubrega – komplikacije, imunologija; Odbacivanje presatka – etiologija; Tromboza – etiologija; Ishod liječenja; Stopa preživljenja

**Sažetak.** Zahvaćanje bubrega teška je komplikacija sistemskog eritemskog lupusa, praćena visokim poboljšanjem i smrtnošću. Do razvoja lupusnog nefritisa dolazi u do 60% oboljelih, a unatoč primjeni novih i potentnijih terapijskih protokola u 5 do 22% ove specifične populacije razvije se završni stadij kronične bubrežne bolesti unutar 15 godina od postavljanja dijagnoze. Kako je SLE ponajprije vezan uz mlađu životnu dob, izuzetno je važno odabrati optimalan modalitet nadomještanja bubrežne funkcije. Brojne su studije provedene ne bi li se odgovorilo na kontroverzna pitanja vezana uz ovu specifičnu populaciju. Veća sklonost infekcijama, rizik od povratka osnovne bolesti u presađak, nedefinirani kriteriji praćenja aktivnosti bolesti nakon transplantacije te veća učestalost epizoda odbacivanja i trombotskih događaja rizični su čimbenici zbog kojih se ovoj skupini dugo vremena onemogućavalo liječenje transplantacijom. Rezultati studija nedvojbeno pokazuju da je dugoročno preživljenje podjednako u liječenih hemodijalizom i peritonealnom dijalizom, no transplantacija bubrega nametnula se kao mnogo bolja metoda koja omogućava dulje preživljenje i veću kvalitetu života, umanjujući istodobno aktivnost samog SLE-a. Iako postoje brojna neistražena i neodgovorena pitanja vezana uz zbrinjavanje ove imunosno vrlo osjetljive i zahtjevne skupine bolesnika, pažljiva skrb prije i nakon transplantacije te uska suradnja nefrologa i imunologa omogućavaju dobar ishod uz znatno povećanje kvalitete života.

**Descriptors:** Lupus nephritis – complications, surgery; Kidney failure, chronic – etiology, surgery; Lupus erythematosus, systemic – complications; Kidney transplantation – adverse effects, immunology; Graft rejection – etiology; Thrombosis – etiology; Treatment outcome; Survival rate

**Summary.** Lupus nephritis (LN) is a severe complication of systemic lupus erythematosus (SLE), associated with high morbidity and mortality. Up to 60% of SLE patients develop LN, and despite novel and potent therapeutic regimens, 5 to 22% develop end-stage renal disease within 15 years of diagnosis. While LN primarily affects younger individuals, it is important to choose optimal method of renal replacement therapy for those who develop end-stage renal disease. Numerous studies were carried out trying to solve problems of treatment of patients with LN. Increased risk of infections, disease recurrence in renal allograft, undefined criteria for follow-up of disease activity after transplantation, as well as higher inci-

\* **Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Lea Katalinić, dr. med.; Emma Eliason, cand. med.; prim. Ljubica Bubi Filipi, dr. med.; prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Bašić-Jukić, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb, e-mail: nina\_basic@net.hr

Primljeno 8. lipnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.