

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

LUPUSNI NEFRITIS

LUPUS NEPHRITIS

Jadranka Morović-Vergles ♦ Lea Šalamon

Rad je dio projekta "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu" br. 198-1081874-0183, MZOŠ RH

Sažetak

Sistemska eritematski lupus je autoimuna bolest koja se najčešće javlja u mladih žena uz česte promjene na bubrezima. Lupusni nefritis (LN) obilježava upalni proces glomerula i tubulointercistija posredovan imunim kompleksima koji dovodi do kroničnog zatajenja bubrega i u do 30% bolesnika. Biopsijom bubrega može se utvrditi dijagnoza LN i odrediti odgovarajuće liječenje. ISN/RPS klasifikacija LN predstavlja značajan napredak u odnosu na WHO klasifikaciju iz 1982. godine. Liječenje lupusnog nefritisa se često sastoji od razdoblja intenzivnog imunosupresivnog liječenja (indukcija) nakon kojeg slijedi raz-

doblje manje intenzivne terapije odnosno terapija održavanja. Liječenje lupusnog nefritisa s ciklofosfamidom i glukokortikoidima poboljšalo je ishod LN, ali je povezano i sa značajnim nuspojavama. Rezultati kliničkih studija su pokazali da je mikofenolat mofetil jednako učinkovit uz manje toksičnih komplikacija u usporedbi sa standardnim liječenjem no dugoročna učinkovitost je još uvijek nepoznata. Novi lijekovi (biološki) usmjereni na patogene mehanizme bolesti obećavaju poboljšanu učinkovitost uz manju toksičnost. Unatoč napretku, i dalje liječenje lupusnog nefritisa ostaje klinički izazov.

Ključne riječi

Lupusni nefritis, ISN/RPS klasifikacija, citostatici, biološki lijekovi

Summary

Systemic lupus erythematosus, an autoimmune disorder which predominantly affects young women, is frequently complicated by renal involvement. Lupus nephritis (LN) is characterized by immune-complex mediated glomerular and tubulointerstitial inflammation leading to chronic renal insufficiency in up to 30% affected patients. In patients with suspected lupus nephritis, renal biopsy may be used to confirm the diagnosis and determine appropriate therapy. The ISN/RPS classification of LN represents a significant advance over the 1982 WHO scheme. The treatment of lupus nephritis often consists of a period of intensive immunosuppressive therapy (in-

duction therapy) followed by a period of less intensive maintenance therapy. The established treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide and steroids has improved the outcome of LN but is burdened with significant adverse effects. Results of clinical studies showed that mycophenolate mofetil is equally effective with fewer toxic complications than standard therapy, but its long-term efficacy is not yet known. New therapeutic agents (biologic drugs) targeted to the pathogenetic mechanism of the disease are promising improved efficacy with less toxicity. Despite recent advances, treatment of lupus nephritis remains a challenging clinical problem.

Keywords

Lupus nephritis, ISN/RPS classification, cytotoxic drugs, biologic therapies

Uvod

Sistemska eritematski lupus (SLE) autoimuna je kronična upalna bolest koja može zahvatiti bilo koji or-

gan (premda su koža i zglobovi najčešće zahvaćeni) i klinički se očitovati vrlo raznoliko. Javlja se u ljudi svih

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti ♦ KB "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
fax: +385 (0)1 2903647 ♦ e-mail: jmorovic@kdbd.hr

rasa i etničkih skupina oba spola. Bolest se najčešće javlja između 15 i 40 godine života. Spol je glavni rizikni čimbenik za razvoj SLE. Odnos žene:muškarci raste od 2:1 u predpubertetskoj dobi do 4,5:1 tijekom starije dječje i adolescentne dobi do 8-12:1 u odrasloj dobi i ponovno pada na 2:1 u bolesnika iznad 60 godine života. S pravilnim liječenjem (u posljednjih 20-ak godina) 10-godišnje preživljenje iznosi 90% što je izrazito poboljšanje u usporedbi s podacima prije 50-ak godina kad je mortalitet od SLE iznosio 50%.

Tablica 1. Zahvaćenost organa na početku i tijekom trajanja bolesti u bolesnika od SLE
Table 1. Organ involvement initially and during the course of disease in SLE patients

Manifestacija	Na početku bolesti	Tijekom bolesti	8 serija 1956.-1991.
Malarni osip	40 %	58 %	10-61 %
Diskoidne lezije	6 %	10 %	NA
Subakutne kožne lezije	3 %	6 %	NA
Fotosenzitivnost	29 %	45 %	11-48 %
Ulceracije u ustima	11 %	24 %	7-36 %
Artritis	69 %	84 %	53-95 %
Serozitis	17 %	36 %	31-57 %
Nefropatija	16 %	39 %	2-65 %
Neurološko zahvaćanje	12 %	27 %	12-59 %
Trombocitopenija	9 %	22 %	7-30 %
Hemolitička anemija	4 %	8 %	2-18 %
Temperatura	36 %	52 %	41-86 %
Raynaudov fenomen	18 %	34 %	10-44 %
Livedo retikularis	5 %	14 %	NA
Trombosis	4 %	14 %	NA
Miozitis	4 %	9 %	*42-79 %
Zahvaćenost pluća	3 %	7 %	1-22 %
Koreja	1 %	2 %	NA
Sika sindrom	5 %	16 %	NA
Limfadenopatija	7 %	12 %	10-59 %
Gubitak težine	NA	NA	31-71 %
Perikarditis	NA	NA	6-45 %
Hipertenzija	NA	NA	14-16 %
Alopecija	NA	NA	3-45 %

NA - nije dostupno * mijalgija

Tablica 2. Podjela LN prema SZO (WHO) iz 1975.
Table 2. Classification of LN by WHO from 1975

Razred	Histološki nalaz
I	Normalni glomeruli
II	Mezangijski glomerulonefritis
III	Fokalni proliferativni glomerulonefritis
IV	Difuzni proliferativni glomerulonefritis
V	Membranski glomerulonefritis
VI	Glomeruloskleroza

Bolesnici sa SLE i lupusnim nefritisom (LN) ne predstavljaju jasnu skupinu s obzirom na druga očitovanja bolesti, premda statistički ti bolesnici rjeđe imaju osipe po koži, artritis i Raynaudov fenomen, a češće ulceracije u usnoj šupljini i alopeciju. Prema podacima Eurolypus studije i podacima Wallacea samo 16% bolesnika se očituje jasnim nefritisom na početku bolesti dok kasnije tijekom bolesti do 1/3 bolesnika (1,2) a prema nekim autorima i do 60% bolesnika ima LN. U tablici 1. prikazani su podaci iz Eurolypus studije (1) i istraživanja Wallacea (2) o zahvaćenosti organa na početku i tijekom bolesti.

Nefritis je čest u mladih bolesnika (pedijatrijska populacija), a rijedak u bolesnika starije životne dobi. Na LN treba pomišljati i u bolesnika sa SLE koji nemaju kliničko očitovanje bubrežne bolesti (dakle, u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom i s urednim nalazom urina) (3). Vođeci svjetski nefrolozi, reumatolozi i patolozi slažu se da je biopsija bubrega indicirana u bolesnika sa SLE u kojih se bubrežna bolest klinički očituje (patološki sediment urina, eritrociturija, proteinurija, snižen klirens kreatinina odnosno povišenje koncentracije kreatinina u krvi) kao i u bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije odnosno onih u kojih je došlo do povećanja proteinurije.

Proteinurija je česta u kliničkom očitovanju LN. U oko ¼ svih bolesnika sa SLE tijekom bolesti će se javiti nefrotički sindrom. Premda je perzistentna mikrohematurija česta, gotovo nikad nije izolirana. Makroskopska hematurija iznimno je rijetka (ako nastane, uglavnom se radi o LN u dječjoj dobi). Cilindri u urinu se nalaze u oko 1/3 neselekcioniranih bolesnika, česti su granulirani cilindri. U bolesnika s aktivnim LN nerijetko su u urinu u velikom broju prisutni leukociti i eritrociti.

O patohistološkom nalazu bioptata bubrega ovisi liječenje bolesnika tj. odabir immunosupresivnih lijekova, a također je značajan i za prognozu bolesti. Godine 1975. SZO je, prema nalazu svjetlosne mikroskopije, podijelila LN u 6 razreda (tablica 2) (4). Klasifikacija je revidirana 1982. i 1995. godine (5).

U svibnju 2002. godine održan je sastanak u Sveučilištu Columbia u New Yorku (pod pokroviteljstvom ISN - kratica od eng. International Society of Nephrology i RPS - kratica od eng. Renal Pathology Society) dvadeset troje eminentnih liječnika (patologa, nefrologa i reumatologa) koji su nakon višemjesečnog rada 2003. godine predložili novu (6), sada opće prihvaćenu, klasifikaciju LN - tzv. ISN/RPS 2003 klasifikaciju LN, koja je navedena u tablici 3.

ISN/RNP 2003. klasifikacija LN istovremeno je objavljena u dva medicinska časopisa, u *Kidney International* i u *Journal of the American Society of Nephrology* u veljači 2004. godine (6,7).

Glavne razlike ISN/RNP klasifikacije LN u odnosu WHO (SZO) klasifikaciju LN su: isključenje razreda I (razred I - uredan nalaz glomerula na svjetlosnoj mi-

Tablica 3. ISN/RPS 2003 klasifikacija
Table 3. ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis

I. Minimalni mezangijski LN
Uredan nalaz na svjetlosnoj mikroskopiji; nalaz imunih depozita u mezangiju imunoflorescentnom mikroskopijom
II. Mezangijski proliferativni LN
Nalaz proliferacije mezangija na svjetlosnoj mikroskopiji; nalaz imunih depozita u mezangiju imunoflorescentnom mikroskopijom
III. Fokalni LN
Fokalni, segmentalni ili globalni endo- ili ekstrakapilarni GN, tipično s fokalnim subendotelnim imunim depozitima 'Fokalno' zahvaćanje definirano je zahvaćenošću <50% svih glomerula; 'Segmentalne' lezije definirane su zahvaćenošću <50% glomerularne petlje III (A). aktivne lezije III (A/C) aktivne i kronične lezije III (C) kronične inaktivne lezije; fokalni sklerozirajući LN
IV. Difuzni LN
Difuzni, segmentalni ili globalni endo- ili ekstrakapilarni GN, tipično s difuznim subendotelnim imunim depozitima 'Difuzno' zahvaćanje definira se zahvaćenošću >50% svih glomerula; 'globalne' lezije definirane su s >50% zahvaćenosti glomerularne petlje IV-S(A) aktivne lezije; difuzni segmentalni proliferativni LN IV-G(A) aktivne lezije; difuzni globalni proliferativni LN IV-S(A/C) aktivne i kronične lezije: difuzni segmentalni proliferativni i sklerozirajući LN IV-G(A/C) aktivne i kronične lezije: difuzni globalni proliferativni i sklerozirajući LN IV-S(C) kronične/inaktivne lezije s ožiljcima: difuzni segmentalni sklerozirajući LN IV-G(C) kronične inaktivne lezije s ožiljcima: difuzni globalni sklerozirajući LN
V. Membranski LN
Globalni ili segmentalni subepitelni imuni depoziti ili njihove morfološke sekvele na svjetlosnom mikroskopu Subepitelni depoziti moraju uključiti >50% glomerularne aree u najmanje 50% glomerula Kad se pojavljuje u kombinaciji s razredom III ili IV treba biti dijagnosticiran
VI. Uznapredovali sklerozirajući LN
>90% glomerula globalno skleroziranih bez rezidualne aktivnosti

roskopiji) i podrazreda membranskog GN (razred V) a dodani su podrazredi unutar difuznog LN (razred IV) za predominantno segmentalne (LN IV-S) i predominantno globalne (LN IV-G) lezije. Dogovorno, u ISN/RNP klasifikaciji LN, i sklerotični glomeruli se moraju ubrojiti u glomerule zahvaćene u LN (8).

Fokalni (razred III) i difuzni (razred IV) LN su razdvojeni s obzirom na zahvaćenost glomerula lezijom. Nadalje, difuzni LN (razred IV) se dijeli na podskupinu IV-S odnosno IV-G sukladno tomu pokazuje li >50% zahvaćenih glomerula segmentalnu ili globalnu endo- ili ekstrakapilarnu proliferaciju. Patolog, također, u preparatu treba utvrditi i proporciju glomerula s fibrinoidnom nekrozom ili celularnim polumjesecima.

Umjesto podrazreda membranskog LN (razred V), bioptati s membranskim i fokalnim odnosno difuznim LN svrstavaju se posebno, kao razred III+V odnosno IV+V. Nadalje, subklasifikacija fokalno segmentalnih ili difuznih lezija kao aktivnih ili sklerozirajućih (kroničnih) omogućuje klinički upotrebljivu informaciju u odnosu na moguću reverzibilnost. Samo bioptati bubrega koji pokazuju globalnu sklerozu u najmanje 90% glomerula bez aktivnih lezi-

ja klasificiraju se kao uznapredovala skleroza (razred VI). Također, nova klasifikacija zahtjeva jasan opis aktivnosti ili kroniciteta u bioptatu bubrega (tablica 4) (8).

Patohistološki nalaz bioptata bubrega treba također dati informaciju o proporciji glomerula zahvaćenih aktivnim ili kroničnim lezijama, fibrinoidnom nekrozom ili polumjesecima te tubulointersticijalnu ili vaskularnu patologiju. Promjene tubulointersticija (kao tubularna

Tablica 4. Parametri za aktivnost ili kronicitet prema klasifikaciji ISN/RPS 2003.
Table 4. Parameters to assess activity or chronicity according to ISN/RPS 2003 classification

Aktivne lezije
Endokapilarna hipercelularnost sa ili bez infiltracije leukocita; karioreksa; fibrinoidna nekroza; ruptura glomerularne bazalne membrane; celularni ili fibrocelularni polumjeseci; subendotelni depoziti na SM (wire loops - petlje poput žice); hijalini trombi
Kronične lezije
Segmentalna ili globalna glomerularna skleroza; fibrozne adhezije; fibrozni polumjeseci

atrofija, upala intersticija ili fibroza) trebaju se odrediti kao blage, umjerene ili teške.

ISN/RNP klasifikacija LN se od 2003. godine uspješno primjenjuje u brojnim kliničko-patološkim istra-

živanjima. Važno je istaći da je upotrebom ove klasifikacije povećan broj LN koji zadovoljavaju kriterije za razred IV. Također, ISN/RPS klasifikacija LN postigla je važan cilj - poboljšanje interobserverske reproducibilnosti (8).

Patogeneza LN

Općenito je prihvaćeno da LN započinje odlaganjem imunih kompleksa (IK) u glomerule. U nastanku LN važni su i brojni drugi modulirajući čimbenici koji uključuju genetsku predispoziciju, prirođenu imunost, citokine, komplement i aktivirane stanice (kako imunosne tako i bubrežne) (9). Premda je prisustvo anti DNA, anti-SmRNP i drugih autoantitijela koristan dijagnostički parametar u bolesnika s lupusom, razina autoantitijela u serumu često ne korelira s aktivnošću bolesti. Općenito je prihvaćeno, da su patogenetska antitijela u LN imunoglobulini klase G (IgG). Brojni, ali ne svi, odloženi IgG reagiraju s autoantigenima uključujući unutarstanične i izvanstanične antigene. Neki od odloženih imunoglobulina imaju visok afinitet prema autoantigenima (tj. DNA). Međutim, kako se ova antitijela odlažu odnosno stvaraju depozite i dalje je predmet rasprave. Tijekom godina, tri teorije su prihvaćene: 1) odlaganje cirkulirajućih IK 2) neposredno vezanje autoantitijela za glomerularne antigene i 3) vezanje autoantitijela na autoantigene koji su se prethodno vezali na glomerularne stanice (10).

Čini se da IK odloženi u mezangiju ili subendotelijalno, koji su u kontaktu s ekstravaskularnim prostorom, novače upalne stanice, dok glomerularna bazalna membrana sprječava novačenje upalnih stanica u subepitelijalni

prostor. I isotip odloženog antitijela utječe na patogenost. Premda je odlaganje autoantitijela u bubrežima važna patogenetska komponenta LN, sve više se prepoznaje važnost i uloga prirođene i stanične imunosti u nastanku bubrežne bolesti. IK, putem Toll-like receptora, neposredno aktiviraju bubrežne stanice na stvaranje upalnih medijatora. Citokini mogu potaknuti endotelne stanice na ekspresiju adhezijskih molekula, povećavajući novačenje upalnih stanica nakon kontakta s IK (9). B stanice, T stanice, makrofagi i dendritičke stanice novače se u upalom zahvaćeni bubreg. Malo se zna o ovom procesu: kojim redom se stanice pojavljuju, je li aktivirane, kakva je njihova sposobnost proliferacije *in situ*, uloge u predočavanja antigena ili aktivaciji potaknutoj bubrežnim antigenima i dr. Rezultati nedavnih istraživanja indukcije remisije LN u eksperimentalnih miševa upućuju da je infiltracija stanica u bubregu dinamičan proces reguliran lokalnim stvaranjem kemokina. Naime, liječenje nefritisa u mišjem modelu (NZB/W) kombinacijom ciklofosfamida i CTLA4Ig - protutijela koje nakon vezanja na ciljno mjesto blokira kostimulacijski signal, nije dovelo do promjene odlaganja IK u bubreg ali je induciralo remisiju (11). Na novim spoznajama o važnosti upalnih stanica i citokina u nastanku LN temelje se i novi načini liječenja.

Liječenje

Zahvaćenost bubrega u sistemskom eritemskom lupusu može se očitovati vrlo raznoliko. U nekih bolesnika je upala blaga, u nekih, pak, dolazi do brze progresije bubrežne insuficijencije dok su u nekih bolesnika česte egzacerbacije. Stoga nije ni moguć jedinstveni, rigidni terapijski protokol. Liječenje LN osniva se na pažljivoj evaluaciji histološkog nalaza i praćenju bubrežnih parametara kao što je kreatinin u plazmi, klirens kreatinina, proteinurija i sediment urina.

Blagi oblici

Blagi oblici LN (čiste mezangijske lezije i razasute proliferativne lezije) obično se očituju minornim promjenama u mokraći (proteinurijom <1g/dan, "mirnim" sedimentom urina), urednom bubrežnom funkcijom i normalnim vrijednostima krvnog tlaka. Nema kontroliranih studija koje bi procjenile korist liječenja ovih bolesnika. Većina nefrologa smatra da specifično liječenje nije potrebno, jer ovi bolesnici s obzirom na bubreg obično imaju odličnu prognozu.

Bolesnici s membranskim GN, ne-nefrotskom proteinurijom i normalnom bubrežnom funkcijom općenito imaju benigni tijek bolesti. Ovi bolesnici ne zahtje-

vaju specifično liječenje, ali trebaju biti redovito praćeni zbog mogućeg nastanka nefrotskog sindroma ili prelaza u mnogo "teži" histološki razred.

Nefrotski sindrom i membranski GN

U bolesnika s nefrotskim sindromom i membranskim GN u liječenju se primjenjuje kombinacija glukokortikoida i citotoksičnih lijekova. Naime, kombinacija glukokortikoida i citostatika (klorambucila) je učinkovitija od samih glukokortikoida u postizanju stabilne remisije nefrotskog sindroma i sprječavanju "flera" kao i oštećenja bubrežne funkcije (12,13). Može se primjeniti i ciklosporin (14).

Teški oblici

Optimalno liječenje teških oblika LN (razred III i IV) i dalje je velik izazov za kliničare zbog raznolikog kliničkog tijeka obilježenog egzacerbacijama i remisijama. Terapijski cilj u novodijagnosticiranog LN (razred III i IV) je: 1) postići (indukcija) remisiju i 2) održavati remisiju (15).

Indukcija remisije

Kombinacija glukokortikoida i ciklofosfamida i dalje je najbolja opcija za očuvanje bubrežne funkcije

u bolesnika s LN (razred III i IV). Ova kombinacija lijekova primjenjena ili na tradicionalan (glukokortikoidi i visoke doze ciklofosfamida i.v. jednom mjesečno) ili modificiran način (niže doze - 500 mg ciklofosfamida u tjednom ili dvotjednom intervalu tijekom kraćeg trajanja - što se češće primjenjuje u Europi) dovodi do kompletne ili parcijalne remisije u više od 80% bolesnika.

Intermitentna intravenska primjena nižih doza pulseva ciklofosfamida istraživana je kao moguć alternativni terapijski postupak s ciljem sniženja ukupne doze ciklofosfamida koje bolesnik primi uz sljedstveno smanjenje nuspojava. Podaci od Euro-Lupus Nephritis Trial pokazali su da remisija inducirana i.v. primjenom niske doze ciklofosfamida (6 pulseva u 2-tjednom intervalu u dozi od 500mg), nakon čega slijedi primjena azatioprina ima komparabilne kliničke rezultate u bolesnika s LN (III i IV) prema onima dobivenim u protokolu s visokim dozama ciklofosfamida. Naime, udio bubrežnih remisija nije statistički različit između te dvije skupine (71% u bolesnika na niskoj dozi ciklofosfamida naspram 54% u skupini bolesnika na visokoj dozi ciklofosfamida) ali je broj nuspojava tijekom liječenja bio manji u skupini bolesnika koji su primali niže doze ciklofosfamida (15).

Azatioprin se pokazao učinkovitim u indukciji remisije u LN (III i IV). No podaci su dobiveni na osnovu malog broja bolesnika i bez kontrolne skupine. Stoga su

potrebna daljnja kontrolirana ispitivanja za dokaz učinkovitosti azatioprina u indukciji remisije LN (III i IV).

Mikofenolat mofetil je selektivni, reverzibilni, nekompetitivni inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze (IMP-DH) koji inhibira sintezu purina potrebnu za proliferaciju limfocita i leukocita te T-stanično ovisni protutijelni odgovor. Nekoliko prospektivnih, kontroliranih kliničkih ispitivanja uspoređivalo je primjenu mikofenolat mofetila i i.v. intermitentnu primjenu ciklofosfamida u indukciji remisije LN. Učinkovitost je bila jednaka, čak i bolja u odnosu na ciklofosfamid s manje nuspojava (15).

Održavanje remisije

Kad je postignuta remisija, primjena imunosupresiva pomaže u održavanju remisije, sprječava relaps bolesti i snižava rizik od razvoja zatajenja bubrežne funkcije.

Azatioprin, antagonist metabolizma purina, primjenjuje se u održavanju remisije i s ciljem snižavanja doze glukokortikoida u različitim imunim bolestima. Precizni mehanizam djelovanja azatioprina u imunološkim bolestima nije jasan, no čini si da je u osnovi važna uravnotežena kombinacija antimetaboličkog i antiapoptotičkog djelovanja. Utvrđeno je da azatioprin može biti zamjena za ciklofosfamid, nakon faze indukcije, te da je djelotvoran i siguran za dugotrajnu terapiju održavanja remisije u SLE (15).

Mikofenolat mofetil je jednako djelotvoran kao i azatioprin u održavanju remisije.

Novi pristupi u liječenju LN

Rituximab

CD20 je specifična molekula na površini B stanica. Ima važnu ulogu u aktivaciji, proliferaciji i diferencijaciji B stanica. Rituximab, kimerično protutijelo naspram CD20 antigena na B-limfocitu obećavajući je pristup liječenja bolesnika od SLE. Mehanizam djelovanja rituksimaba nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da rituksimab vežući se za CD20 antigen ubija B stanice putem komplementom posredovane lize stanice i antitijelima ovisne stanične citotoksičnosti (16).

Blokada TNF alfa

Eksperimentalni podaci upućuju da TNF-alfa (proupalni citokin kojeg luče limfociti T, dendritičke i druge stanice) ima važnu ulogu u podržavanju upale u SLE. TNF alfa stimulira rast limfocita B, aktivira proupalne čimbenike i može, također, uzrokovati neposredno oštećenje tkiva (17).

Prvi rezultati s primjenom rituksimaba odnosno anti-TNF alfa lijekova u liječenju LN su ohrabrujući. Podaci su dobiveni na malom broju bolesnika i tek se očekuju rezultati kliničkih ispitivanja.

Rezistentni LN

Poznato je da je do 15% bolesnika s LN je refrakterno na terapiju indukcije primjenom ciklofosfamida i glukokortikoida, a da 30-50% bolesnika s LN i dalje za-

Leflunomid

Leflunomid je selektivni inhibitor de novo sinteze pirimidina i proliferacije T stanica. Njegov protuupalni učinak osniva se na inhibiciji NFκB koji je potreban za aktivaciju gena koji su odgovorni za nastanak različitih upalnih citokina i metaloproteinaza (18). Također, leflunomid inhibira stvaranje proupalnog citokina TNF-alfa i interleukina-1b. Nedavno je primjenjen za indukciju remisije bolesnika s LN (III i IV). Učinkovitost je uspoređivana prema i.v. ciklofosfamidu, nakon 6 mjesecnog praćenja, u prospektivnom, multicentričnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključilo 47 bolesnika s histološkim LN (III, IV). Nije bilo statistički značajne razlike između skupine bolesnika na leflunomidu prema skupini na ciklofosfamid u postizanju kompletne odnosno parcijalne remisije. Sigurnost i učinkovitost leflunomida u očuvanju bubrežne funkcije treba se ispitati u većim, kontroliranim studijama (15). Objavljeni su rezultati liječenja LN i drugim agensima (abetismus, LJP 394 - anti-anti DNA protutijela; ruplizumab - anti-CD40 monoklonsko protutijelo i dr.) čiju sigurnost i učinkovitost treba ispitati u kontroliranim, kliničkim studijama (19)

vršava u kroničnoj renalnoj insuficijenciji (20). Kako liječiti bolesnike refrakterne na terapiju indukcije ciklofosfamidom i glukokortikoidima?

Pojedinačni prikazi jednog ili više bolesnika uspješno liječenih iv imunoglobulinima upućuju na učinkovitost primjene iv imunoglobulina u SLE (21). Uspješnost iv primjene imunoglobulina zabilježena je u širokom spektru kliničkog očitovanja SLE: serozitisu, hematološkim očitovanjima (autoimuna hemolitička anemija, stečeni inhibitor faktora VIII, stečena von Willenbrandova bolest, trombocitopenija, mijelofibroza) i zahvaćenosti središnjeg i perifernog živčanog sustava (21). Mehanizam učinkovitosti imunoglobulina primjenjenih u različitim autoimunim bolestima vezivnog tkiva može se objasniti na sjedeći način: od neutralizacije patogenih autoantitijela, smanjenja stvaranja autoantitijela, apoptoze limfocita i monocita, modulacije stvaranja citokina i antagonista citokina, smanjenja diferencijacije dendritičkih stanica do inhibicije komplemantom posredovanog oštećenja (21).

Pulsna iv primjena imunoglobulina može se primjeniti u liječenju rezistentnih oblika LN (22). Usprkos riziku razvoja bubrežnog zatajenja zbog nefrotoksičnosti imunoglobulina, utvđena je dobrobit u LN (22,23). S obzirom da se podaci o uspješnosti i učinkovitosti iv primjene imunoglobulina osnivaju na malom broju bolesnika potrebne su daljnje kontrolirane kliničke studije kojima bi se odredila sigurnost, učinkovitost, optimalna doza i duljina primjene imunoglobulina. Stoga se za sada primjena imunoglobulina preporuča samo u bolesnika s

teškim LN koji nisu odgovorili na konvencionalno liječenje ili u onih bolesnika čija se bolest može kontrolirati samo primjenom visokih doza glukokortikoida.

Kalcineurinski inhibitori, lijekovi koji se prvenstveno primjenjuju za imunosupresiju u bolesnika s transplantiranim organima, mogu se primjeniti i u raznim autoimunim bolestima. Međutim, ograničena su iskustva s primjenom kalcineurinskih inhibitora u bolesnika s LN. Nekoliko, nedavno objavljenih radova, upućuje da ciklosporin uz glukokortikoide može biti učinkovit u liječenju bolesnika s LN (III i IV) koji nisu odgovorili na standardnu imunosupresivnu terapiju (24).

Tacrolimus, relativno novi kalcineurinski inhibitor koji se sve više primjenjuje u transplantacijskoj medicini, je uz glukokortikoide ispitivan kao alternativno liječenje LN (IV) standardnom imunosupresivnom protokolu. U studiju je uključeno 9 bolesnika s histološki utvrđenim LN (IV) koji su prospektivno praćeni 6 mjeseci (25). Nakon 6 mjeseci liječenja kompletna odnosno parcijalna remisija postignuta je u 6 odnosno 2 bolesnika (25). Kako je najteža nuspojava kalcineurinskih inhibitora razvoj akutne i kronične nefrotoksičnosti, potrebno je pažljivo i redovito praćenje bubrežne funkcije bolesnika. No i za ovu skupinu lijekova potrebna su daljnja prospektivna kontrolirana klinička ispitivanja da bi se utvrdila učinkovitost i sigurnost inhibitora kalcineurina u liječenju bolesnika od SLE koji nisu odgovorili na standardno liječenje.

Literatura

1. Cervera R, Khamastha M, Font J. i dr. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113-24.
2. Wallace DJ. The clinical presentation of SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois lupus erythematosus*. Philadelphia: Lea and Febiger. 1993:317-21.
3. Mc Laughlin JR, Bombardier MB, Cole E i dr. Kidney biopsy in SLE. III Survival analysis controlling for clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum* 1994;37:559-64.
4. McCluskey RT. Lupus nephritis. U: Sommers SC, ur. *Kidney pathology decennial 1966-1975*. East Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts. 1975:435-450.
5. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ, ur. Lupus nephritis. U: *Renal disease: classification and atlas of glomerular disease 2nd ed*. Tokyo: IGAKU-Shoin. 1995: 151-155.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM i sur. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-530.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. i sur. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 241-250.
8. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney* 2007;71:491-495.
9. Davidson A, Aranon C. Pathogenesis and treatment of systemic lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:468-475.
10. Conser WG. Mediation of glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:13-29.
11. Daikh DI, Wofsy D. Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide. *J Immunol* 2001;166:2913-2916.
12. Pointicelli C. Current treatment recommendations for lupus nephritis. *Drugs* 1990;40(1):19-30.
13. Moroni G, Maccario M, Banfi G, Quaglini S, Ponticelli C. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kid Dis* 1998;31:681-686.
14. Radhakrishnan J, Kunis CL, D'Agati VD, Appel GB. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;42:147-154.
15. Buhaescu I, Covic A, Deray G. Treatment of proliferative lupus nephritis - a critical approach. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:224-237.
16. Sfrikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A. i dr. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy

is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):501-513.

17. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3161-3169.

18. Kale VP, Bichile LS. Leflunomide: a novel disease modifying anti-rheumatic drug. *J Postgrad Med* 2004;50:154-157.

19. Schieppati A, Remuzzi G. Novel therapies of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:156-161.

20. Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G. Advances in the treatment of lupus nephritis. *Ann Rev Med* 2001;52:63-78.

21. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y.

Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29(3):219-228.

22. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999;354(9178):569-70.

23. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and kidney - a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(3):593-601.

24. Tam LS, Li EK, Leung CB, Wong KC, Lai FM, Wang A I dr. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJM* 1998;91(8):573-580.

25. Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Au TC. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68(2):813-817.