

Lupus Nefritinin Tedavisi

Treatment of Lupus Nephritis

Kübra Kaynar

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Trabzon

ÖZET

Renal tutulum, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığının majör mortalite ve morbidite sebebi olmaktadır. Tedavide kullanılan en etkin rejimlerin puls siklofosfamid ve steroid içerenler olmasına karşılık, bunlar toksisite bakımından ideal değildir. Neoplazi riskinde, infeksiyonlarda ve gonadal toksisitede artış siklofosfamide karşı olan majör kaygılardır. Ciddi derecedeki lupus nefritinin tedavisi seçilirken, risk ve yarar oranı bireysel olarak iyi düşünülmelidir. Klinik durumu, aktivite derecesi, renal histolojide kronisite, hastanın tolerasyonu, infeksiyon varlığı, sitopeni, ekstrarenal tutulum varlığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bu derleme ile lupus nefritinin tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: lupus nefriti, prognoz, tedavi algoritması

ABSTRACT

Renal involvement is the cause of major mortality and morbidity of systemic lupus erythematosus (SLE) disease. Although regimens including pulse cyclophosphamide and corticosteroid are the most effective treatment modalities, they are not ideal for toxicity. The increase in neoplasm risk, infections and gonadal toxicity are the major concerns about cyclophosphamide. While choosing the treatment of severe lupus nephritis, risk benefit ratio should be thought individually. Clinical status, activity degree, chronicity in renal histology, tolerability of the patient, presence of infection, cytopenia, extrarenal involvement should be evaluated in detail. The treatment of lupus nephritis was discussed with this review.

Keywords: lupus nephritis, prognosis, treatment algorithm

2006;15 (2) 71-76

Renal tutulum, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığının majör mortalite ve morbidite sebebi olmaktadır. SLE hastalarının ortalama %66'sında, hastalıklarının bir döneminde renal tutulum olmaktadır (1). Farklı histolojik sınıfları arasında, difüz proliferatif tip en kötü prognozu taşımaktadır (2). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından, 20 yıldan fazladır intravenöz (IV) puls siklofosfamid rejimi altın standart immünsüpresif olarak lupus nefritinde uygulanmaktadır (3). Bu tedavinin lupus nefritinin prognozunu belirgin olarak iyileştirdiği üzerinde fikir birliği olsa da, istenmeyen etkiler bakımından maliyet oldukça fazla olmaktadır.

On yıldan fazladır lupus nefritinin tedavisinde yeni ilaçların etkisi konusu ilgi odağıdır. Transplant immunolojisinde kullanılan mikofenolat mofetil, siklosporin A gibi ilaçların, lupus nefritindeki otoimmünitenin kontrolü üzerindeki etkileri test edilmektedir. Bu derleme ile lupus nefritinin tedavisinde yapılmış olan klinik çalışmalar gözden geçirilecektir.

Proliferatif Lupus Nefritinde Neden Yeni Rejimlere İhtiyaç Duyulmaktadır?

İmmünsüpresif ilaçlar lupus nefritinin temel tedavisini oluşturmaktadır. Genel olarak immünsüpresif tedavinin dozu serolojik ve histolojik aktivite düzeyine göre yapılmaktadır. Ciddi derecede proliferatif lupus nefritinin tedavisi ilk indüksiyon ve takibinde uzun idame fazları olarak ayrılmaktadır. İndüksiyon tedavisinin amacı remisyonu sağlayıp renal parankimi korumak iken, idame tedavisinin

Yazışma Adresi: Dr. Kübra Kaynar

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,
61080, Trabzon

Tel : 0 (542) 241 58 79

Faks : 0 (462) 325 05 18

E-posta : kkaynar@yahoo.com

amacı nüksleri önlemektir. İndüksiyon fazı 4-6 hafta sürmekte, kortikosteroid ve beraberinde anti-proliferatif ajan içermektedir. Hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra kortikosteroid dozu azaltılıp, potent immünsüpresif ajan daha az toksik olanla değiştirilebilmektedir. Hastanın yaşam süresini uzatmak, böbreğin fonksiyonlarını korumak, hastalığın komplikasyonlarını azaltmak ve tedaviye bağlı istenmeyen etkilerden kaçınmak ana tedavi amaçlarıdır. Siklofosfamid eklenmesi, steroid tedavisinin tek başına verilmesine göre daha iyi renal koruma ve daha stabil remisyon sağlamıştır. En etkin rejimlerin puls siklofosfamid ve steroid içerenler olmasına karşılık, bunlar toksisite bakımından ideal değildir. Tedaviye cevap veren hastaların önemli bir kısmında nüks ortaya çıkmaktadır. Beş yıllık kümülatif nüks oranı %44'ü bulmaktadır (4). Yaklaşık SLE'ye bağlı difüz proliferatif glomerülo-nefriti olan hastaların %5-15'inde siklofosfamid rejimine direnç olmakta (5) ve %30-50'sinde de 5 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği ya da serum kreatininde iki kat artış olmaktadır (6). Ayrıca immünsüpresif tedaviye cevap iyi olsa bile pek çok fatal olma potansiyeli taşıyan yan etki bu cevabı gölgelemektedir. Neoplazi riskinde (özellikle lenfoproliferatif neoplazilerde ve mesane tümörlerinde), infeksiyonlarda ve gonadal toksisitede artış siklofosfamide karşı olan majör kaygılardır.

Proliferatif Lupus Nefritinde IV Siklofosfamid ile Tedavi Programı

Intravenöz puls siklofosfamidin günlük oral siklofosfamide üstünlüğünün gösterilmesi ve sistit, amenore ve malignite gibi yan etkilerin IV puls rejimi ile daha az olması oral siklofosfamid kullanımını tercih sebebi olmaktan çıkarmıştır (3). NIH çalışmasında, IV puls siklofosfamid oral siklofosfamide göre renal fonksiyonu korumada daha etkin bulunmuştur; ancak, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Lupus nefriti için önerilen NIH tedavi programı Tablo I'de verilmiştir.

Çokmerkezli, rasgele yöntemli bir Avrupa çalışmasında, 12 ayda 8 standart puls siklosporin tedavisi 15 günde bir 500 mg verilen 6 doz siklosporin rejimi ile karşılaştırılarak ve azatioprin (2 mg/kg/gün) idame tedavisinde kullanılarak düşük ve yüksek doz siklosporin etkisi karşılaştırılmıştır (7). Düşük doz rejiminde renal nüks ve tedavi yet-

mezliği açısından istatistiksel bir fazlalık gözlenmeyip, infeksiyöz komplikasyonlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek doz rejimine oranla daha az olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile daha düşük doz ve daha kısa süreli siklofosfamid ve takibinde azatioprin idame tedavisi ile hem toksisiteyi azaltmak hem de etkinliği korumak mümkün olduğu için, beyaz ırk için difüz proliferatif glomerülo-nefrit (DPGN) tedavisinde önerilebilir. Ancak, Afrika kökenli Amerikalı hastalar için bu rejimin önerilmeden önce daha fazla denenmesi gerekmektedir. Günümüzde lupus nefritinin tedavisinde Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün platin standartı IV siklofosfamid tedavisidir (8). Ancak düşük doz siklofosfamid ile daha az yan etki görülmesine rağmen, eşit derecede etkinlik henüz kanıtlanmamıştır (7). Ancak bu tartışma yeni bir ilacın, mikofenolat mofetil orta-ya çıkışı ile gündem dışı kalmıştır.

Siklofosfamidin Gonadal Toksisitesi

Kadınlardaki Amenore Riski

Yapılan çalışmalarda, SLE hastası olan kadınlarda, siklofosfamidin kalıcı amenore riski için kümülatif dozu 12 ile 25 g arasında bildirilmiştir (3,9-13). Genel olarak amenore siklofosfamid tedavisi başladıktan ortalama 4 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Bu durum geçici olabilir; ancak, hastaların %80'inde kalıcı olmaktadır. Kalıcı amenore için risk faktörleri tedavi başlangıcındaki hasta yaşı ve siklofosfamidin kümülatif dozu olarak bilinmektedir. Amenore riski 25 yaşın altındaki hastalarda %10, 25-31 yaşla-

Tablo I. IV siklofosfamid ile lupus nefritinin tedavi şeması

İndüksiyon tedavisi 0-6. aylar

Altı aylık IV siklofosfamid 750 mg/m²
Prednizolon oral olarak 1 mg/kg/gün tedricen
15 mg/güne düşürülmesi

İdame tedavisi 6-24. aylar

Siklofosfamid 750 mg/m² 3 ayda bir
Prednizon 10 mg/gün oral

İdame tedavisi 24-48. aylar

Prednizon 10 mg/gün
Azatioprin 2 mg/kg/gün

rı arasında %30, 32 yaşın üstünde ise %90 olarak bilinmektedir. Amenore riski siklofosfamidin kümülatif dozu 10 g altında olduğunda ise ihmal edilebilir oranda az olarak kabul edilmektedir. Amenore riski ile siklofosfamidin verilmiş yolu arasında bir ilişki bulunmamıştır (14).

Erkeklerde Azospermi Etkisi

SLE insidansı erkeklerde az olduğu için, erkeklerdeki gonadal toksisitesi ile ilgili veri daha az bulunmaktadır. Puberte öncesi verilen siklofosfamid ile azospermi riskinin daha az olacağı düşünülmektedir (15). Erişkin hastalar için kümülatif siklofosfamid dozu 168 mg/kg (70 kg olan bir hasta için toplam 12 g) altı güvenli olarak düşünülmektedir.

Mikofenolat Mofetil Proliferatif Lupus Nefritinde Kullanımı

Mikofenolat mofetil (MMF) mikofenolik asidin önölacı olup, inosin 5'-monofosfat dehidrogenaz enziminin nonkompetatif inhibitörüdür. Bu enzimin blokajı pürin sentezini, lenfosit proliferasyonunu ve T hücre bağımlı antikor üretimini inhibe etmektedir (16). MMF'nin renal transplantların rejeksiyonunun önlenmesinde etkin bir ilaç olduğu ve standart siklosporin ve prednizon tedavisine eklenerek akut rejeksiyonları %50 azalttığı bilinmektedir (17). Son zamanlarda, MMF, renal transplantasyon dışında, özellikle lupus nefriti başta olmak üzere, otoimmün hastalıklarda da sıklıkla kullanılmaya başlandı.

İlk olarak 1998 yılında, Briggs ve arkadaşları, proliferatif lupus nefriti olan iki hastada MMF kullanımını sonrasında proteinürinin başarılı bir şekilde azaldığını bildirdiler (18). 2002 yılında Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, difüz proliferatif lupus nefriti olan 23 hastaya 1-1.5 g/gün dozunda MMF, 23 hastaya da konvansiyonel puls siklofosfamid tedavisi verilmiş olup, 6 aylık takip sonucunda, MMF grubunda proteinüride %50 azalma oranı siklofosfamid alanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (hastaların sırasıyla %70 ve %48'i) (19).

Bir başka prospektif çalışma olan Contreras ve arkadaşlarının çalışmasında, lupus nefriti olan 59 hastaya maksimum 7 ay boyunca aylık puls siklofosfamid (0.5-1 g/m²) ve kortikosteroid tedavisi verilip, daha sonra da hastalar ya 3 ayda bir IV siklo-

fosfamid ya da oral azatioprin (1-3 mg/kg/gün) ya da oral MMF (0.5-3 g/gün) protokolü ile 1-3 yıl boyunca takip edilmiştir (20). Nüks olmadan yaşam MMF grubunda IV siklofosfamid grubuna göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Hastaneye yatış, amenore, infeksiyon ve bulantı, kusma gibi yan etkiler de MMF grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. MMF ile daha az nüks oranı konusu daha büyük çalışmalar ile desteklenmek durumundadır. Ancak kortikosteroid ile MMF kombinasyonunun siklofosfamidin yerini alması olası görünmektedir (21).

Siklosporin A'nın Proliferatif Lupus Nefritindeki Yeri

Erişkin SLE hastalarında siklosporin A ve siklofosfamidi kıyaslayan çalışmalar mevcut olmadığı için, ciddi lupus nefritinde siklosporin A'nın ilk tedavide önceliği bulunmamaktadır. MMF'nin lupus nefriti için kullanılmaya başlanmasından önce, siklosporin A diğer sitotoksik ilaçların kullanılmadığı hastalarda bir alternatif olmuştur.

İmmünoadsorpsiyon

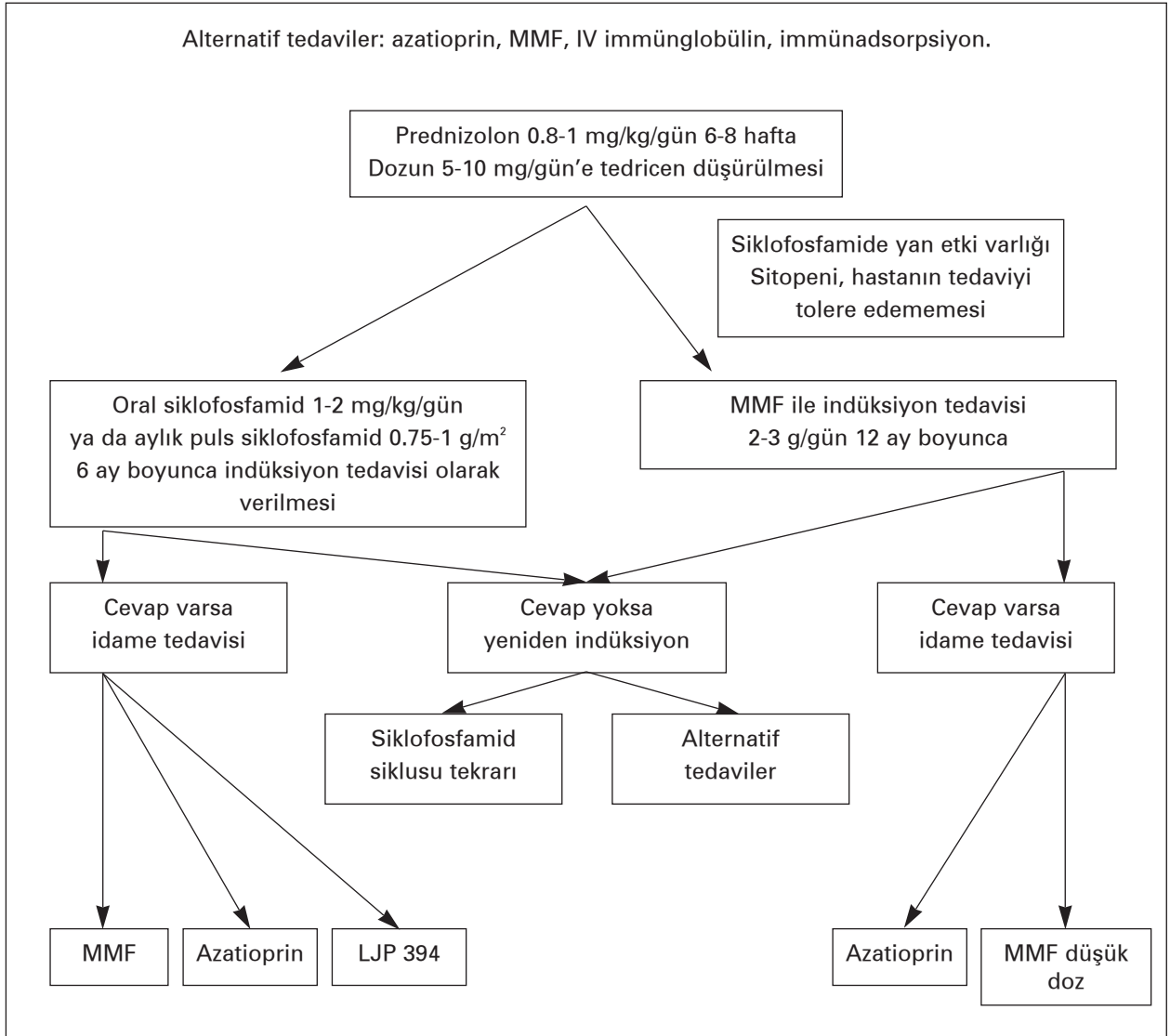
Plazmaferezin, ciddi lupus nefriti olan hastalarda bir yararı gösterilememiş olmasına rağmen, stafilokok protein A veya C1q kullanılarak yapılan immünoadsorpsiyonun, dirençli SLE hastaları ile yapılan küçük serilerde yararlı olduğu gösterilmiştir (22,23).

İntravenöz İmmünglobülin

İntravenöz immünglobülin tedavisi, konvansiyonel tedavilere dirençli lupus nefritinin tedavisinde başarıyla kullanılmış olsa da, tedavinin çok pahalı olması ve osmotik nefropati riski taşıması kullanımına sınırlılık getirmektedir (24).

B Hücre Tolerasyonu

Abetimus sodyum (LJP 394), B hücrelerinin yüzeyindeki anti-dsDNA immünglobülin reseptörlerine bağlanarak, B hücrelerinin tolerasyonunu sağlamaktadır. Böylelikle B hücrelerinde enerji ya da apoptoz olmaktadır. Bu tedavinin anti-ds DNA titrelerinde belirgin azalma yaptığı rapor edilmiştir (25). Ancak tedaviden sonra ilaca karşı B hücre afinitesinde azalma olduğu da saptanmıştır (26). So-



Şekil 1. Proliferatif lupus nefriti için tedavi algoritması.

nuç olarak, tedavide kullanılabilmesi için faz III çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Membranöz Lupus Nefritinin Tedavisi

Membranöz lupus nefriti oldukça farklı klinik seyir ve prognoza sahiptir. Bunun sebebinin de beraberinde izlenen proliferasyonun şiddeti olduğu düşünülmektedir. Difüz proliferatif lupus nefritinden daha iyi renal yaşam oranı olmasına rağmen; membranöz lupus nefritinde nefrotik düzeydeki proteinüri nedeniyle hiperkoagülabilite ve prot-

rombotik aktiviteye sekonder, tromboz ve ateroskleroz riski oldukça fazladır (27). Bu nedenle tedavi gerekmektedir.

Prospektif bir çalışmada, oral prednizon ve siklofosfamid ile indüksiyon sonrası oral prednizon ve azatioprin ile idame tedavisi ile %55 tam, %35 de kısmi remisyon saptanmıştır (27). Küçük hasta serili bir çalışmada, MMF ile cevap oranı çok düşük olmasına rağmen (28), bir başka çalışmada membranöz lupus nefriti olan ve kortikosteroid, azatioprin ve siklofosfamide dirençli 20 hastanın %55'inde MMF ile tam remisyon sağlanmıştır (29).

Tedavi Algoritması

Ciddi derecedeki difüz proliferatif lupus nefriti için genel immünsüpresif protokoller bulunmamaktadır. Ciddi derecedeki lupus nefritinin tedavisi seçilirken, risk ve yarar oranı bireysel olarak iyi düşünülmelidir. Klinik durumu, aktivite derecesi, renal histolojide kronisite, hastanın tolerasyonu, enfeksiyon varlığı, sitopeni, ekstrarenal tutulum varlığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Farklı merkezlerde farklı protokoller kullanılmaktadır; önerilen protokollerden biri Şekil 1'de sunulmuştur (30).

Bütün bu optimum immünsüpresif rejim tartışmalarının yanı sıra, hastaların immünsüpresif dışı takipleri de önem taşımaktadır. Örneğin dikkatli hasta eğitimi, yakın takip, sıkı kan basıncı regülasyonu, proteinüri için erken anjiyotensin II blokajı başlanması ve dislipidemi kontrolü için statin tedavisi hastaların uzun dönem sağkalımlarında önem taşımaktadır. Lupus nefriti olan hastalarda ölüm nedenlerinin %48'inin kardiyovasküler olaylar olduğu rapor edilmiştir (31). Lupus nefriti olan hastaların üçte birinde hipertansiyon, beşte birinde de hiperlipidemi saptanmıştır. Kontrolsüz hipertansiyonun tehlikesi, tüm hastalar için oldukça iyi şekilde belirlenmiştir. Proteinürinin kendisi de tübülointerstisyel inflamasyonu ve fibrozisi artırmaktadır (32). Her ne kadar lupus hastalarında anjiyotensin II blokajının proteinüri ya da renal proteksiyon üzerine etkisi net olarak ortaya konulmuş olmasa da, anjiyotensin II blokajının optimal hastalık kontrolü yapılsa bile proteinürisi devam eden hastalar için akılcı bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu hastalarda, hızlanmış ateroskleroz ve koroner vasküler hastalığa sıklıkla rastlanmaktadır (33).

Kaynaklar

1. Mok CC, Tang SSK. Incidence and predictors of renal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2004;117:791-5.
2. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 1994;45:525-37.
3. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Eng J Med* 1986; 314:614-9.
4. Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-68.
5. Mok CC, Ho CTK, Siu YP, et al. Treatment of diffuse proliferative

6. Sesso R, Monteiro M, Sato E, Kirsztajn G, Silva L, Ajzen H. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methyl-prednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus* 1994; 3:107-12.
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, 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;46:2121-31.
8. Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10: 154-61.
9. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
10. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. Long term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002;46:995-1002.
11. Illei GG, Austin III HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135: 248-57.
12. Huang Du L, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002;29:2571-6.
13. Mok CC, Ho CK, Chan KW, Lau CS, Wong RW. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002;46:1003-13.
14. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41:831-7.
15. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988;259: 2123-5.
16. Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996;51:278-98.
17. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60:225-32.
18. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:213-17.
19. Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J* 2002;115:705-9.
20. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Eng J Med* 2004;350:971-80.
21. Chan TM. Preventing renal failure in patients with severe lupus nephritis. *Kidney International Suppl* 2005;67:116-9.
22. Braun N, Erley C, Klein R, Kotter I, Saal J, Risler T. Immuno-adsorption onto protein A induces remission in severe syste-

- mic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1367-72.
23. Pfueller B, Wolbart K, Bruns A, Burmester GR, Hiepe F. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoabsorption with a C1q column: A pilot study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1962-3.
 24. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:321-7.
 25. Furie RA, Cash JM, Cronin ME, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394. *J Rheumatol* 2001;28:257-65.
 26. Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;48: 442-54.
 27. Chan TM, Li FK, Hao WK, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus* 1999;8:545-51.
 28. Austin HA, Vaughan EM, Balow JE. Lupus membranous nephropathy: Randomized controlled trial of prednisone, cyclosporine and cyclophosphamide. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A81.
 29. Borber EF, Guedes LK, Figueiredo CP, Christmann RB, Goncalves CR, Bonfa E. Prospective study of MMF in lupus membranous nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:S448.
 30. Lai KL, Tang SCW, Mok CC. Treatment for lupus nephritis : A revisit. *Nephrology* 2005;10:180-8.
 31. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995;38:1492-9.
 32. Clark WF, Moist LM. Management of chronic renal insufficiency in lupus nephritis: Role of proteinuria, hypertension and dyslipidemia in the progression of renal disease. *Lupus* 1998;7: 649-53.
 33. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2003;349:2407-15.