

Νεφρίτιδα Λύκου – Παθογένεια και Θεραπεία

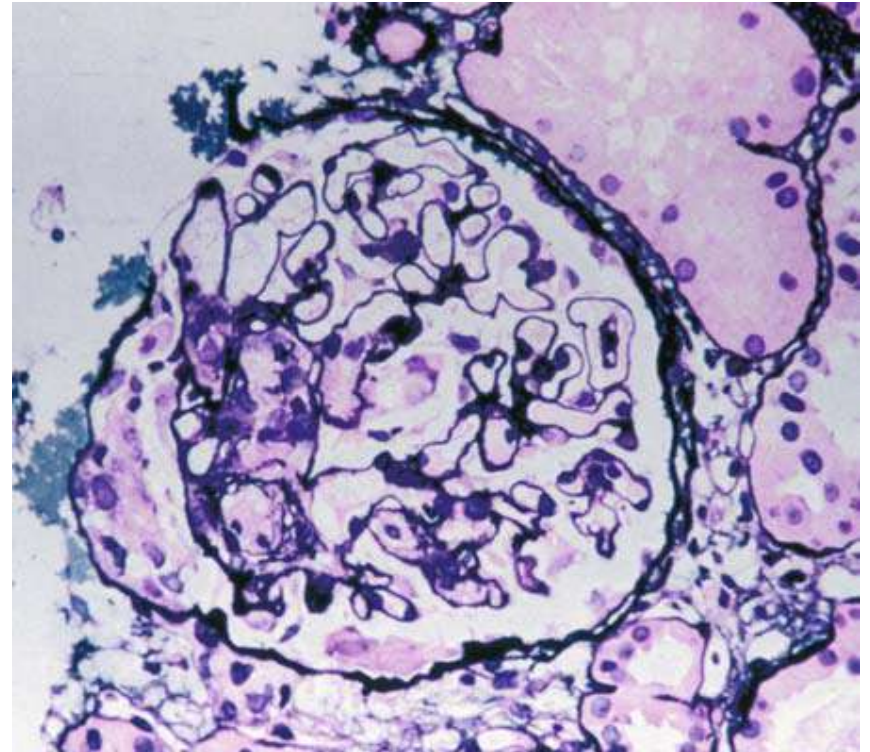
Παναγιώτα Γ. Σιάκκα

Ρευματολόγος

Επιστημονική συνεργάτης Δ' Π Ιπποκρατείου

Νεφρίτιδα ΣΕΛ

- 30-50% των ασθενών με ΣΕΛ
- Παρά τη θεραπεία $\frac{1}{4}$ των ασθενών θα κάνουν ESRD
- Ασθενείς με νεφρίτιδα παρουσιάζουν μειωμένη επιβίωση



Συσχέτιση των διάμεσων κυττάρων με την λειτουργία του σπειράματος

Alexopoulos et al Kidney Int 1990 Jan;37(1):100-9

- 35 δείγματα Βx από ασθενείς με νεφρίτιδα ΣΕΛ που έπαιρναν ήδη ανοσοκαταστολή
- Στην πλειονότητά τους τα διάμεσα κύτταρα ήταν Τ λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα/μακροφάγα
- Ο αριθμός των διάμεσων Τ κυττάρων, CD4+ και ΜΦ είχε ισχυρή συσχέτιση με την έκταση της χρόνιας βλάβης
- Συσχέτιση μεταξύ σπειραματικής λειτουργίας στη Βx και τον αριθμό των διάμεσων Τ κυττάρων, CD8+ , των ΜΦ και των κυττάρων που εξέφραζαν DR αντιγόνα
- Η επικείμενη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σχετιζονταν περισσότερο με τον αριθμό των μονοκυττάρων/ΜΦ και το μικρό αριθμό των κυττάρων με C3b-r

Εξέλιξη της νεφρίτιδας σε ποντίκια με ΣΕΛ

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα του νεφρού είναι δείκτες της έναρξης της νόσου και της ύφεσης

- Υπάρχει μια σταδιακή εξέλιξη στην φλεγμονώδη διεργασία της νεφρίτιδας. Αυτή επαναλαμβάνεται και κατά τη έξαρση που ακολουθεί θεραπεία ύφεσης.
- Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μεσολαβητών της φλεγμονής εκφράζονται στο νεφρό μετά από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο σπείραμα , αλλά πριν την έναρξη της λευκωματουρίας.
- Ο σχηματισμός λεμφαδενοειδών συναθροίσεων στη νεφρική πύελο προηγείται της διήθησης του νεφρού με φλεγμονώδη κύτταρα.
- Ρυθμιστικά μόρια εκφράζονται νωρίς στην πορεία της νόσου και κατά τη διάρκεια της ύφεσης, αλλά δεν προστατεύουν από την αναπόφευκτη εξέλιξη σε ενεργό φλεγμονή.

Εξέλιξη της νεφρικής βλάβης στην νεφρίτιδα ΣΕΛ

Έναρξη (Initiation)

Η έναρξη υπερπλαστικής ΣΝ και λευκωματουρίας σχετίζεται με:

- ενεργοποίηση του νεφρικού ενδοθηλίου
 - έκφραση χημειοκινών που υποκινούν την κυτταρική διήθηση του σπειράματος
 - διήθηση από ενεργοποιημένα DCs και μακροφάγα.
- Τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα μεταναστεύουν σε διαφορετικές τοπογραφικές περιοχές του νεφρού, αλλά εκφράζουν παρόμοιο profil φλεγμονωδών κυτταροκινών

Εξέλιξη (Progression)

- Η αυξημένη διήθηση του διάμεσου ιστού από μακροφάγα και η προοδευτική σωληναριακή βλάβη, που εκδηλώνεται με την παραγωγή λιποκαλίνης-2, συμβαίνει αργότερα.
- Τα τύπου II (M2b) ενεργοποιημένα μακροφάγα είναι δείκτες επαγωγής ύφεσής και επικείμενης υποτροπής.

Ο ρόλος των Β κυττάρων με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων είναι πρωταρχικός στην παθογένεση της νεφρίτιδας του ΣΕΛ, όμως δεν σταματάει εκεί!

Πέρα από τη χυμική ανοσία,
κυτταρικοί ανοσολογικοί
μηχανισμοί, χωρίς τη συμμετοχή
ανοσοσυμπλεγμάτων, ενέχονται
στην ιστική βλάβη και την εξέλιξη
της νόσου

- Ενεργοποιημένα από τη βλάβη νεφρικά κύτταρα που συμμετέχουν σε “καταστροφικές” διαδικασίες αποκατάστασης της ιστικής βλάβης απελευθερώνουν κυτταροκίνες που στοχεύουν στην προστασία του νεφρικού σπειράματος μέσω αλληλεπίδρασης κυττάρων-διάμεσης ουσίας, επιτείνοντας έτσι την καταστροφή
- MCP-1 και μόρια προσκόλλησης ($\beta 2$ ιντεγκρίνη / ICAM-1 και VLA-4/VCAM-1) υπερεκφράζονται και ευοδώνουν την εξαγγείωση κυττάρων (μονοκυττάρων και CD4+ & CD8+ T κυττάρων) τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν κυτταροκίνες, μεταλλοπρωτεϊνάσες, NO, και εικοσανοειδή που μπορούν να προκαλέσουν νεφρική βλάβη

Πόσο σημαντικός είναι ο ρόλος της μικροαγγειοπάθειας;

1. Θρόμβωση
2. Αυτοαντισώματα (κυρίως αντιφωσφολιπιδικά και έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων)
3. Προφλεγμονώδη μόρια
4. Παράγοντες όπως πρωτεϊνουρία, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και οξειδωτικοί παράγοντες
5. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης



Δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων - Βλάβη της μικροαγγείωσης - **Σπειραματοσκλήρυνση**

Για να αντιμετωπίσουμε σωστά τη νεφρίτιδα του ΣΕΛ...

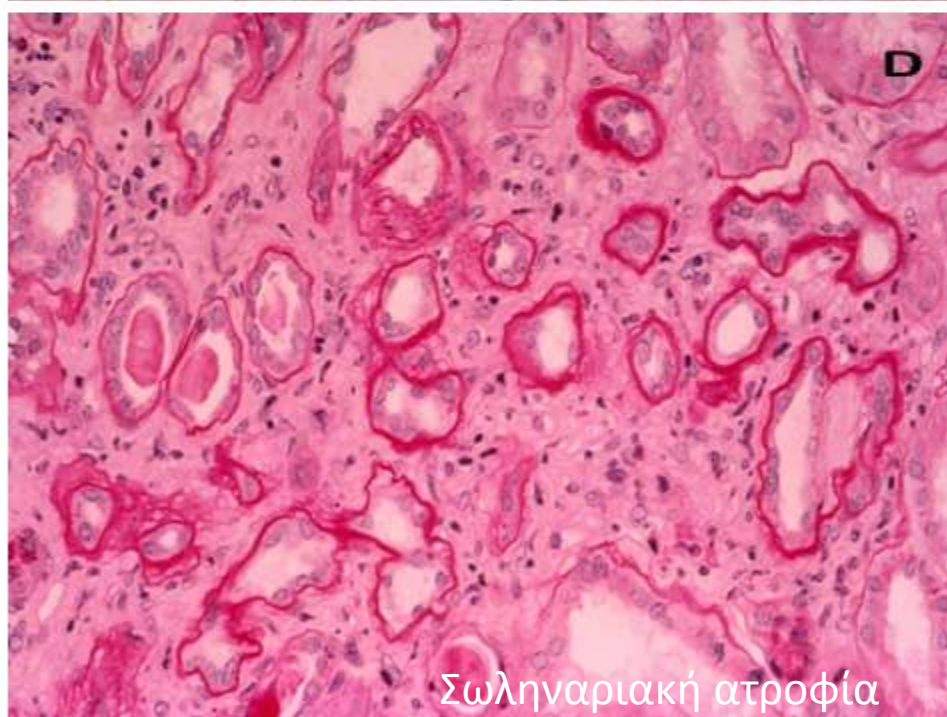
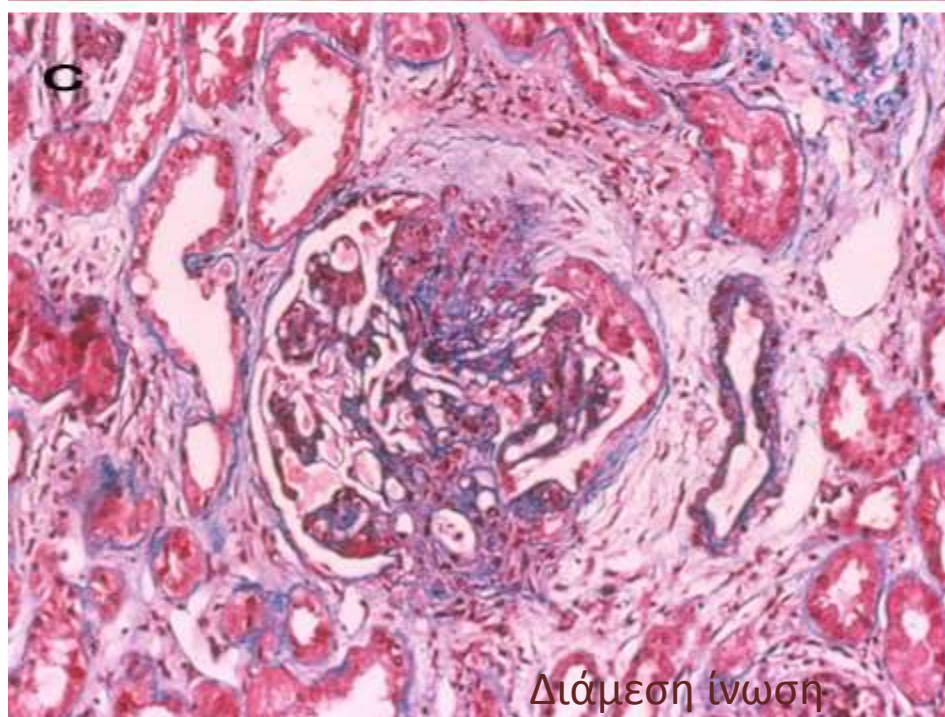
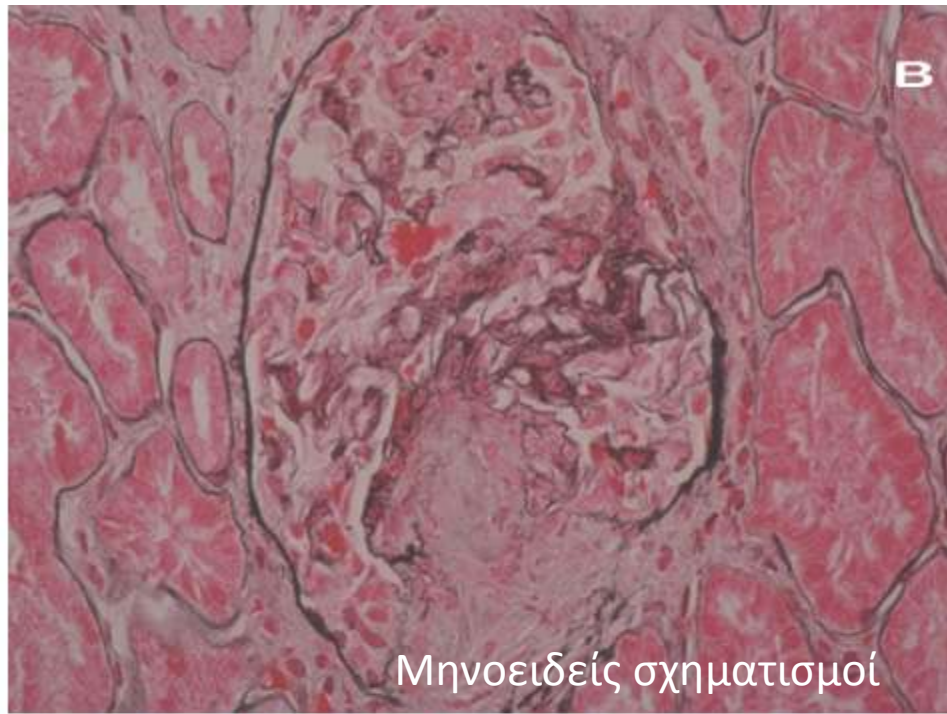
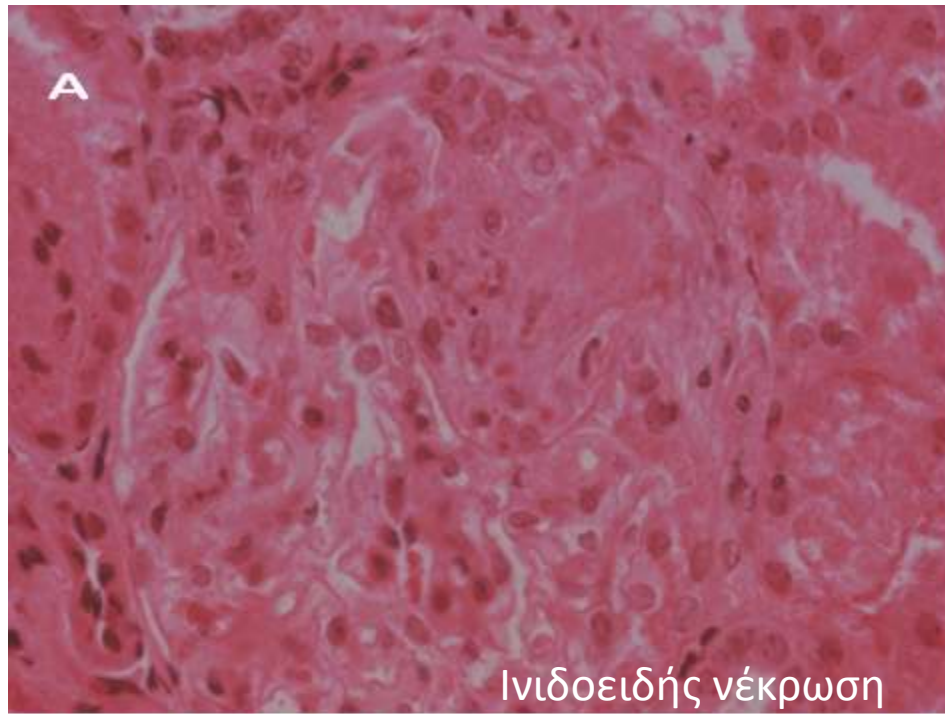
- Ενδείξεις/ερμηνεία νεφρικής βιοψίας
- Ταξινόμηση βάσει της σοβαρότητας/κινδύνου για ESRD
- Αντιμετώπιση : επαγωγή ύφεσης vs συντήρηση
- Κριτήρια για ανταπόκριση/αποτυχία/εξάρσεις
- Επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία, εγκατεστημένη αιματουρία/λευκωματουρία
- Θεραπεία βασιζόμενη σε ενδείξεις
- Ενδείξεις διακοπής ή αλλαγής θεραπείας
- Αντιμετώπιση υποτροπιάζουσας νόσου
- Συμπληρωματική θεραπεία
- Αλγόριθμοι για την αντιμετώπιση ύποπτης ή εγκατεστημένης νεφρίτιδας (υπερπλαστική/μεμβρανώδης)
- Κοινά λάθη στην αντιμετώπιση

Νεφρική βιοψία

- **Ενδείξεις** : ενεργό ίζημα ούρων (σπειραματική αιματουρία/κυλίνδρους) – λευκωματουρία 0.5-1gr – συνδυασμός και των δύο – ανεξήγητη επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας
- Η θεραπεία μπορεί να επηρεάσει τα ευρήματα : CS ή ανοσοκατασταλτικά μπορεί να καλύψουν στοιχεία σοβαρής νόσου
- **Τι ζητάμε** : απλή μικροσκόπηση , H-E, PAS, Τρίχρωμη – ανοσοφθορισμός **όχι** απαραίτητος αν τυπικός λύκος
- **Τι να αναζητήσουμε στην έκθεση** :
δείκτες χρονιότητας: σωληναριακή ατροφία/διάμεση ίνωση
δείκτες ενεργότητας: ινιδοειδής νέκρωση/μηνοειδείς σχ.

Risk stratification: proliferative disease

Mild renal disease
▪ Class III with chronicity index ≤ 3 in the biopsy / with proteinuria $< 3\text{gr}/24\text{h}$ (<3 creatinine/protein ratio*) and normal renal function
Moderate severe renal disease
▪ Mild disease with partial or no response to the induction therapy
▪ Class III with chronicity index > 3 in the biopsy or crescents or increase of serum creatinine
▪ Class IV with chronicity index ≤ 3 / with proteinuria $< 3\text{gr}/24\text{h}$ and normal renal function
Severe renal disease
▪ Moderately severe with partial or no response after 6–12 months of induction therapy
▪ Class III, IV, V with impaired renal function
▪ Class III, IV with fibrinoid necrosis or crescents, or chronicity index >4 or activity index >10
▪ Rapidly progressive glomerulonephritis





EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)*

G K Bertsias, J P A Ioannidis, J Boletis, S Bombardieri, R Cervera, C Dostal, J Font, I M Gilboe, F Houssiau, T Huizinga, D Isenberg, C GM Kallenberg, M Khamashta, J C Piette, M Schneider, J Smolen, G Sturfelt, A Tincani, R van Vollenhoven, C Gordon and D T Boumpas

Ann Rheum Dis published online 15 May 2007;
doi:10.1136/ard.2007.070367

EULAR Recommendations for the Management of Lupus Nephritis

Table 5. EULAR Recommendations for the Management of Lupus Nephritis (category of evidence/strength of statement)

• Renal biopsy, urine sediment analysis, proteinuria, and kidney function may have independent predictive ability for clinical outcome in therapy of lupus nephritis but need to be interpreted in conjunction (**4/B**)

• Changes in immunological tests (anti-dsDNA, serum C3) have only limited ability to predict the response to treatment and may be used only as supplemental information (**4/B**)

• In patients with proliferative lupus nephritis, glucocorticoids in combination with immunosuppressive agents are effective against progression to end-stage renal disease (**1/A**)

• Long-term efficacy has been demonstrated only for cyclophosphamide-based regimens, which are however associated with considerable adverse effects. In short- and medium-term trials, mycophenolate mofetil has demonstrated at least similar efficacy compared with pulse cyclophosphamide and a more favourable toxicity profile; failure to respond by 6 months should evoke discussions for intensification of therapy (**2/A**)

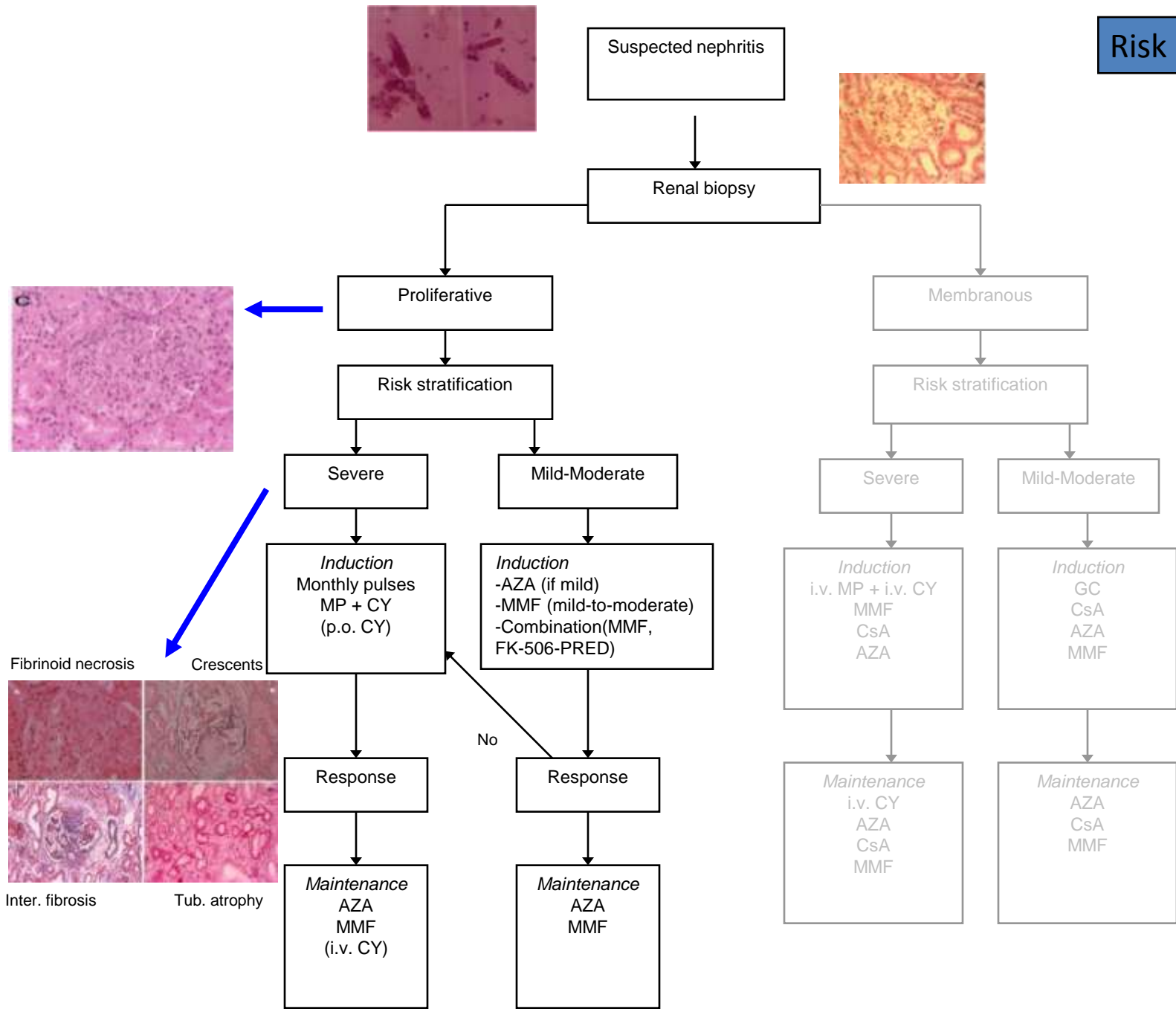
• Flares following remission are not uncommon and require diligent follow-up (**2/A**).

• Dialysis and transplantation in SLE have rates for long-term patient and graft-survival comparable with those observed in non-diabetic non-SLE patients (**3/B**), with transplantation being the method of choice (**5/C**).

EULAR Recommendations for the Management of Lupus Nephritis

- **Βιοψία, ίζημα ούρων βοηθούν (4A)**
- **Anti-DNA, C3, C4 λιγότερο βοηθητικά(4A)**
- **Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι αποτελεσματική στην προστασία από εξέλιξη σε ESRD (1A)**
- **Στη μετρίως σοβαρή νεφρίτιδα το MMF είναι εξίσου καλό με IV-CY και με λιγότερες παρενέργειες**
- **Μακροχρόνια δεδομένα, πχ > 5 χρόνια και δεδομένα για σοβαρή νεφρίτιδα υπάρχουν μόνο για την CY και την AZA, αλλά όχι για το MMF**
- **Οι εξάρσεις είναι συχνές και ως εκ τούτου επιβάλλεται στενή παρακολούθηση**

Risk stratification



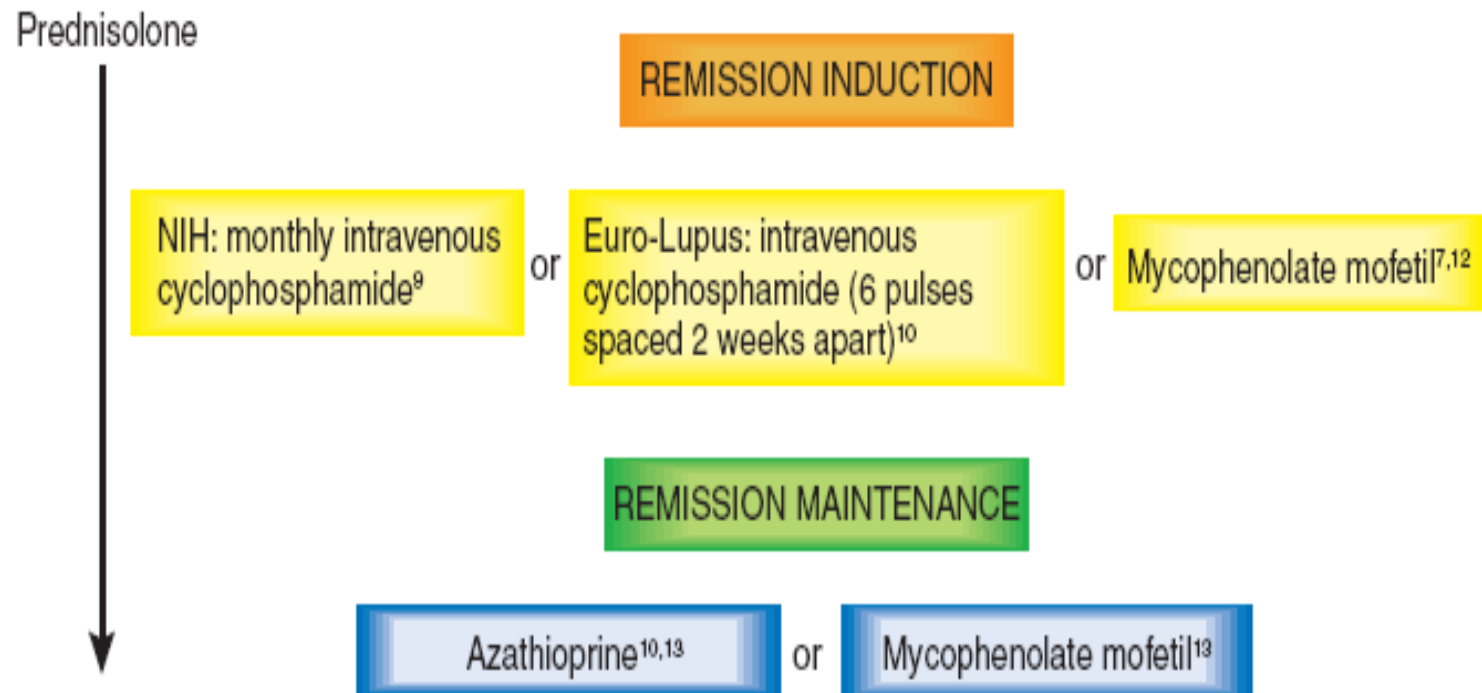


Figure 1 | Treatment of proliferative lupus nephritis (World Health Organization class III or IV). Evidence-based treatment of proliferative lupus nephritis.

Induction treatment

Remission and response

- Decrease in proteinuria to <1 g/day (or <0.3 g/day in cases of lupus nephritis that were diagnosed in the past 6 months) with normal serum albumin concentrations: inactive urine sediment: improved or stable renal function

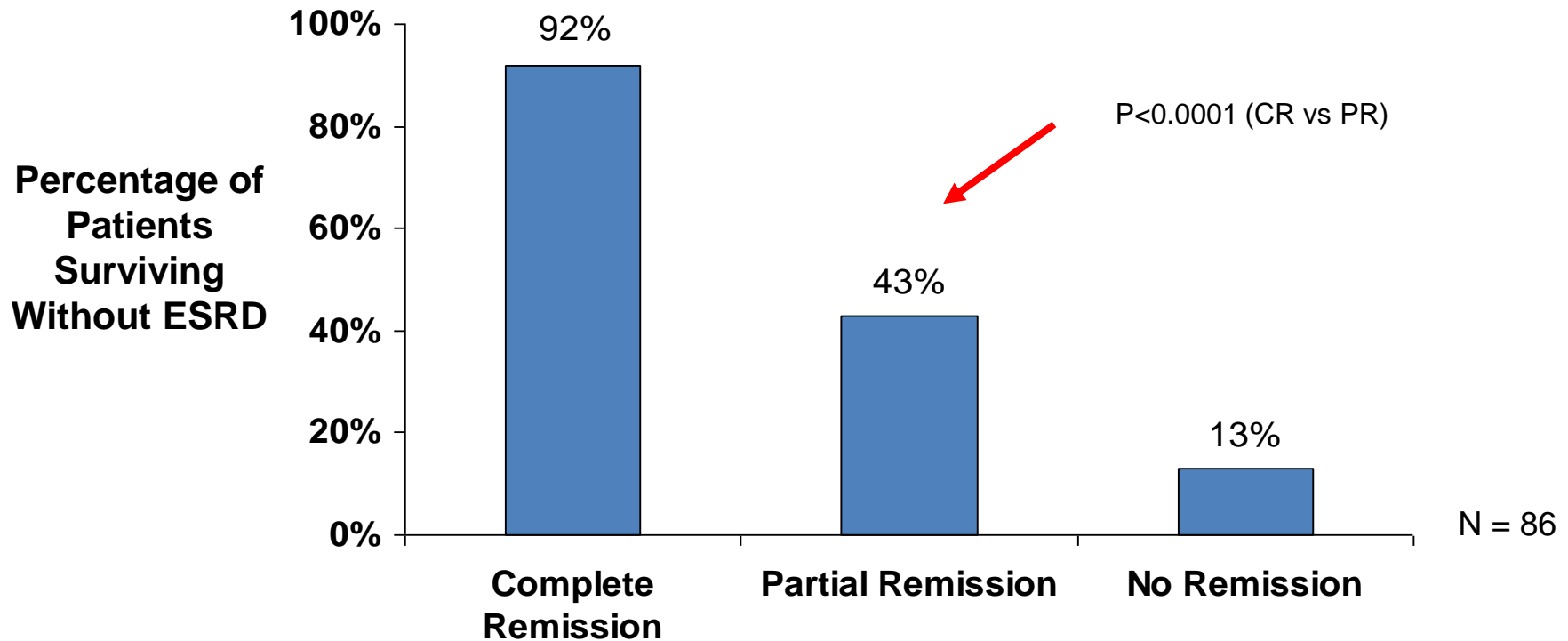
Partial remission or partial response

- Significant change in proteinuria (i.e. if nephrotic at baseline $\geq 50\%$ decrease in proteinuria to <3 g/day; if non-nephrotic at baseline but not meeting the remission and response criteria decrease to ≤ 1 g/day) and improved or stable renal function

Η μερική ύφεση/ανταπόκριση έχει χειρότερη πρόγνωση Συχνότητα ESRD 15-30% (σε Ευρωπαίους ασθενείς)

Αποτελέσματα από μακροχρόνια προοπτική μελέτη σε ασθενείς με διάχυτη υπερπλαστική νεφρίτιδα

Patient Survival Without ESRD at 10 Years



Partial Remission: 50% reduction in baseline proteinuria to < 1.5 g/d with not more than 25% increase in baseline sCr.

Complete Remission: Proteinuria < 0.33 g/d and serum creatinine < 1.4 mg/dl

Source: Chen et al. Clin J Am Soc Neph. 2008; 3(1)

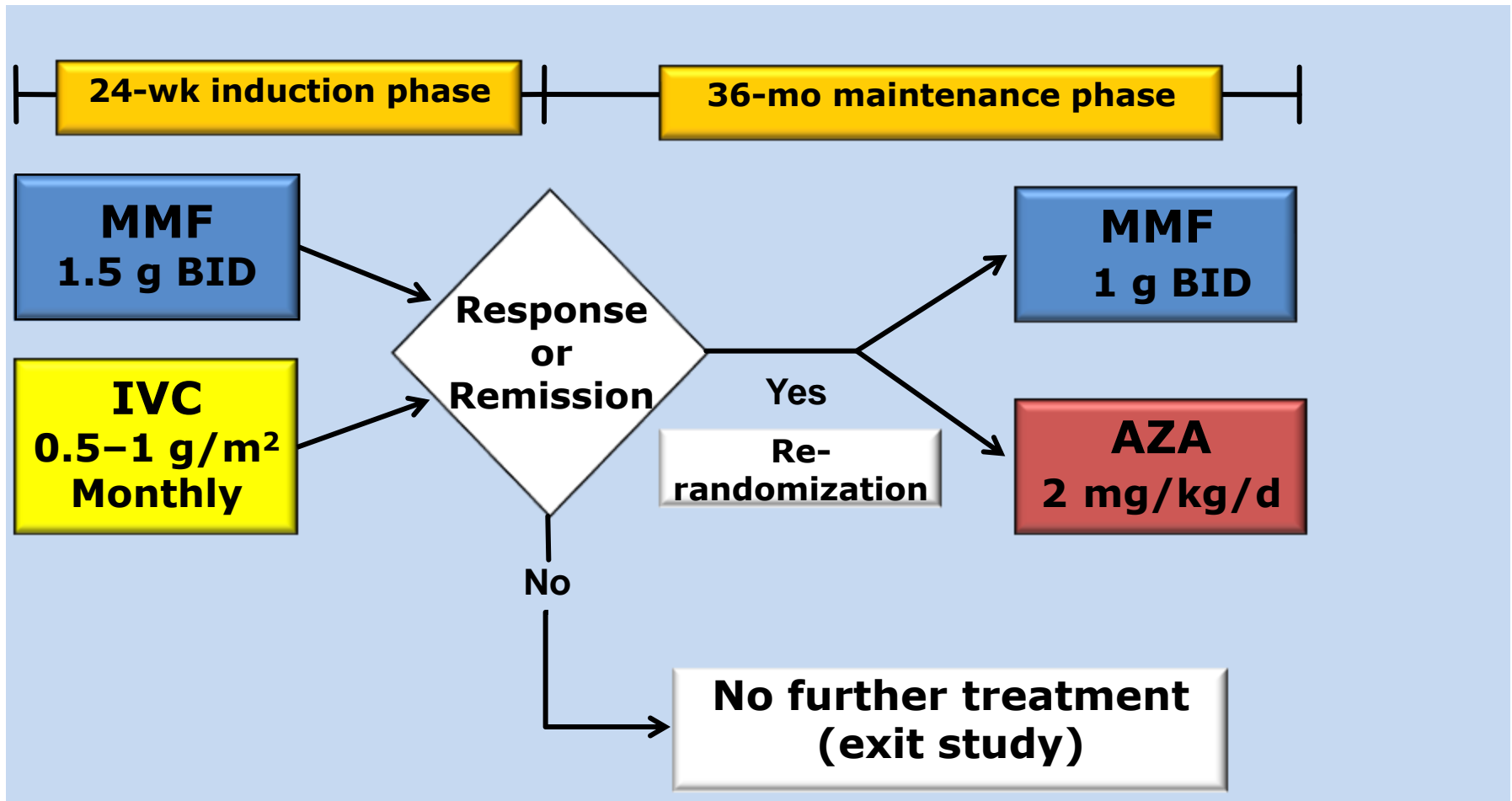
Κλινικές μελέτες: Που βρισκόμαστε σήμερα

- Σε αντίθεση με τους αρχικούς ισχυρισμούς το MMF δεν υπερτερεί της CY ως θεραπεία επαγωγής ύφεσης στην ALMS (Appel et al JASN, 2009).
- Μία ευρωπαϊκή μελέτη (MAINTAIN) υποστηρίζει ότι το MMF δεν υπερτερεί της AZA στην αγγειίτιδα και σε ευρωπαίους ασθενείς. Σε αντίθεση η ALMS (μεγαλύτερη και παγκόσμια) δείχνει ότι υπερτερεί της AZA ως θεραπεία συντήρησης.
- Φάρμακα που είναι αποτελεσματικά στην PA και την αγγειίτιδα, όπως το rituximab δεν έδειξαν διαφορά από το placebo στο ΣΕΛ και τη νεφρίτιδα.
- Μια νέα θεραπεία στοχευμένη έναντι των Β κυττάρων (Epratuzumab anti-CD22) φαίνεται αποτελεσματική.
- Το abatacept στον ΣΕΛ γενικά δεν έδειξε διαφορά. Σε εξέλιξη μελέτες όπου χορηγείται ως πρόσθετη θεραπεία σε CY.
- Belimumab : αποτελεσματικό στη μείωση της ενεργότητας και την πρόληψη των εξάρσεων ως πρόσθετη θεραπεία σε μέτρια σοβαρή νόσο

Νεώτερες θεραπείες στον ΣΕΛ

<i>A. Targeting B cells</i>	
• B cell depleting	Anti-CD20 mAb (rituximab, ocrelizumab)
• Modulating B cells	Anti-CD22 mAb (epratuzumab)
• Inhibiting B cell growth factors	Anti-BAFF (anti-BLyS) (belimumab) TACI-Ig (atacicept)
• Targeting plasma cells	Bosertan
<i>B. Targeting T cells</i>	
• Inhibiting costimulation	CTLA4-Ig (abatacept)
<i>C. Targeting cytokines</i>	
	Anti-IL-6 (tocilizumab) Anti-IL-10 Anti-TNF (infliximab) Anti-IFN α (MEDI-545)

ALMS: μία από τις μεγαλύτερες μελέτες στην νεφρίτιδα ΣΕΛ



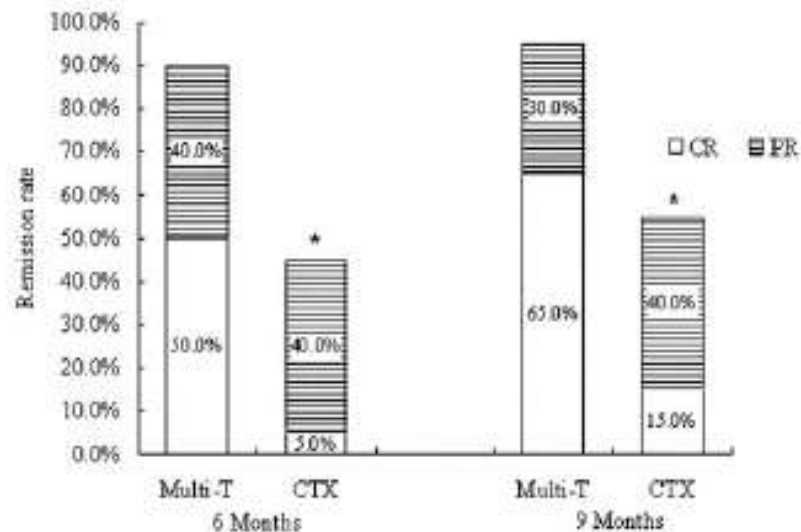
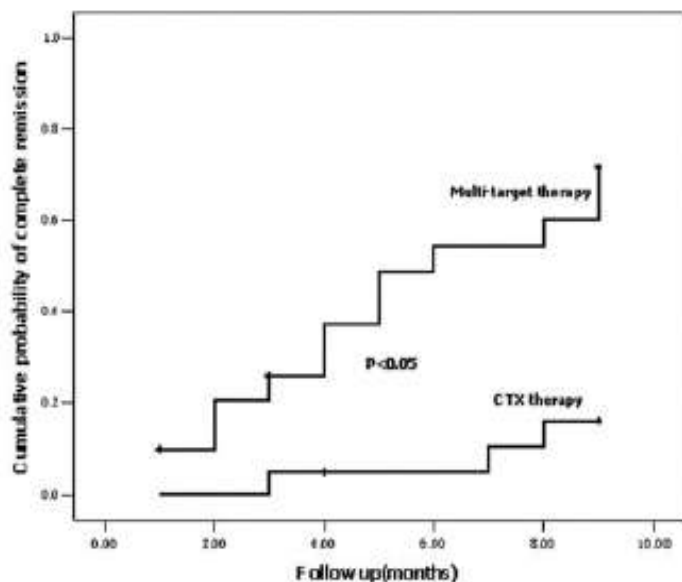
*Oral corticosteroids administered in induction and maintenance phases

AZA, azathioprine; IVC, intravenous cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil

Induction Rx: MMF/tacrolimus/steroids (multitarget Rx) vs IV-CY

Remission rates during this study and historic controls

Remission rates (CR/PR) in this study



Comparison with historic controls mono vs combo Rx

Table 9. Complete remission rate of class V+IV LN after 6 mo of induction therapy^a

Parameter	Multitarget Therapy	IVCY	MMF ⁷	Tacrolimus ⁹
Sample size	20	20	20	19
CR (n [%])	10 (50.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	4 (21.1)

^aCR, complete remission.

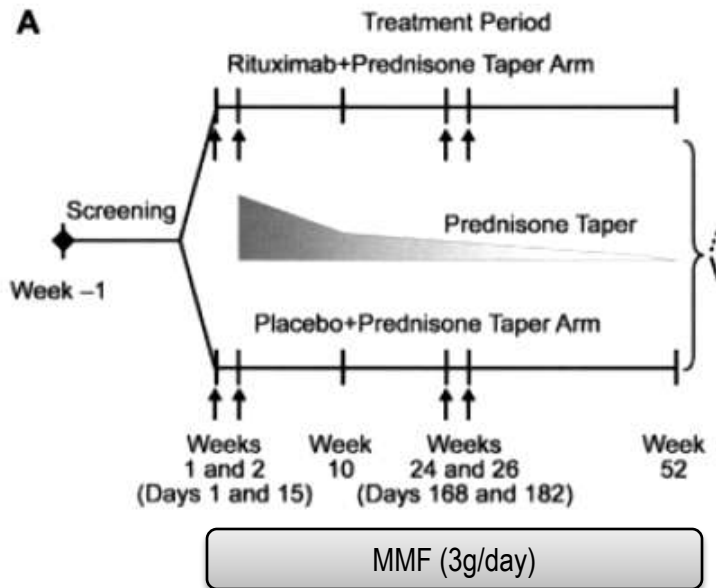
CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

Successful Treatment of Class V+IV Lupus Nephritis with Multitarget Therapy

Hao Bao, Zhi-Hong Liu, Hong-Lang Xie, Wei-Xin Hu, Hai-Tao Zhang, and Lei-Shi Li
Research Institute of Nephrology, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China

JASN Express. Published on July 2, 2008

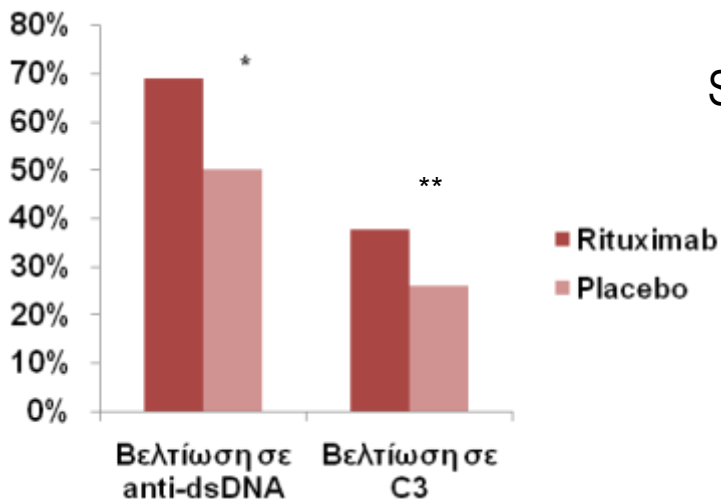
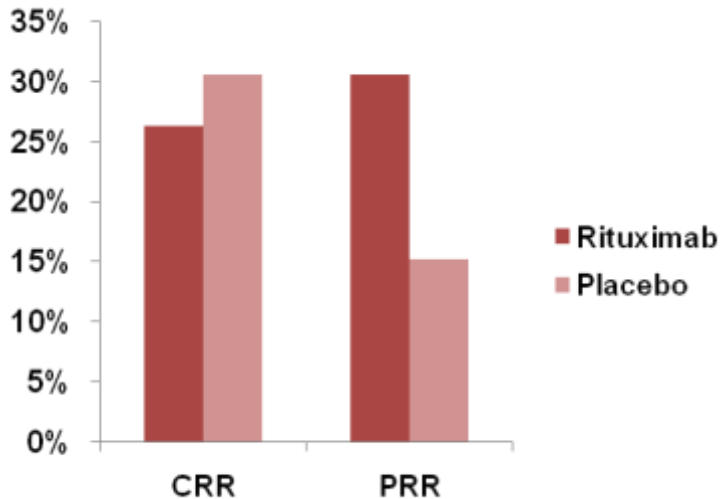
Rituximab in Nephritis *LUNAR*



- N=144 (72 rituximab; 72 placebo)
- Class III (33%) – IV (67%) (31% caucasians))
- patients with no response after MMF και steroids
- Upr/Ucr 4.0 ± 2.8 g/24h – SCr 1.0 ± 0.5 mg/dL
- RX:
 - Rituximab: 1000mg (d1 & 15) → repeat in 6 months
 - IV-MP 1g ×2 → prednisone (0.75mg/kg → 10mg/d at 16 wks.)
 - MMF: gradual increase to 3g/day
- Renal reponse at 52 wks

Rituximab *LUNAR*

- Rituximab και placebo (CRR + PRR: 57% vs 46%, p=NS)
- Trend in Afroamericans (70% vs 45%, p=0.20)



Serology (anti-dsDNA, C3) better in the rituximab group

Short follow-up: with longer better differences
Is this the best design? Background Rx: RAVE

TABLE 2. Summary of published studies on the use of rituximab in lupus nephritis

Study	No. of patients (WHO class)	Rituximab dose	Concomitant treatments	Remission	B cell depletion	Relapse	Adverse events
Looney <i>et al.</i> (2004)	6 (3 III, 3 IV)	100mg/m ² × 1 or 375mg/m ² × 1 or 375mg/m ² weekly × 4	AZA, MTX, HCQ, GC, MMF	4/6	4/6	NR	None
Sfikakis <i>et al.</i> (2005)	10 (4 III, 6 IV)	375mg/m ² weekly × 4	GC	5/10 CR 3/10 PR	9/10	3/8 (5, 5, 8 mos)	Infusion reaction (n=1) Bacterial infection (n=1)
Gottenberg <i>et al.</i> (2005)	4 (NR)	375mg/m ² weekly × 4	HCQ, CSA, CY Plasma	2/4	NR	2/2 (9,15 mos)	Deep vein thrombosis (n=1)
Smith <i>et al.</i> (2006)	6 (NR)	375mg/m ² weekly × 4	i.v. CY 500mg at 1 st infusion AZA, MMF, GC	2/6 CR 4/6 PR	6/6	5/6 (median 12 mos)	Infusion reactions, bacterial infections, herpes zoster infection
Vigna-Perez <i>et al.</i> (2006)	22 (2 III, 18 IV, 2 V)	500-1000mg every other week × 2	GC, AZA, MMF, MTX, CY	5/22 CR 7/12 PR	20/22	NR	NR
Ng <i>et al.</i> (2007)	21 (20 IV, 1 IV/V)	500 or 1000mg every other week × 2	i.v. CY 750mg and i.v. MP 100-250mg at infusion HCQ	20/21 responded	20/21	13/20 (median 7 mos)	Severe infection (n=1) Serum sickness (n=1) Death (n=1, pancarditis)
Gunnarsson <i>et al.</i> (2007)	7 (2 III, 5 IV)	375mg/m ² weekly × 4	i.v. CY 0.5g/m ² and i.v. MP 250mg at 1 st infusion GC, CY, AZA, CSA	3/7 CR 1/7 PR	7/7	NR	Urinary tract infection (n=1) Neutropenic fever (n=1) Herpes zoster infection (n=1) Photosensitive eruption (n=1)
Tanaka <i>et al.</i> (2007)	7 (NR)	500mg weekly or 1000mg every other week × 4	GC	2/7 CR 1/7 PR	7/7	NR	NR specifically for nephritis patients: mostly mild infections

Rituximab στο ΣΕΛ σήμερα: Σημαντικές ερωτήσεις

- ✓ **Efficacious? Indications?**
 - ▶ *Mainly in refractory SLE. Response rates 40-70%*
 - ▶ *'Rescue therapy' in severe proliferative or membranous who failed IV-CY (Evidence D)*
- ✓ **Rx Protocol? Combination??**
 - ▶ *Safe with concurrent CY or MMF
? Increased efficacy with CY → BELONG trial (ocrelizumab)*
- ✓ **Monitoring of B cells in peripheral blood?**
 - ▶ *No data*
- ✓ **Repeat and when?**
 - ▶ *No data. If evidence of relapse or every ~6-12 months*

Major features of B-cell targeted therapies: epratuzumab, rituximab and belimumab

Belimumab (anti-BlyS)

- Human IgG 1
- No depletion *in vivo* but long-term reduction in B cell numbers (~75%)
- BlyS blockade allows B cell apoptosis and prevents differentiation of Ig-producing plasma cells
- Efficacy through prevention of survival

Rituximab (anti-CD20)

- Chimeric IgG 1
- Causes rapid and sustained (>99%) decreases in B cell numbers *in vivo*
- Causes ADCC, CDC and apoptosis of B cells *in vitro*
- CD20 is probably not a signalling molecule
- Efficacy through extensive B-cell depletion

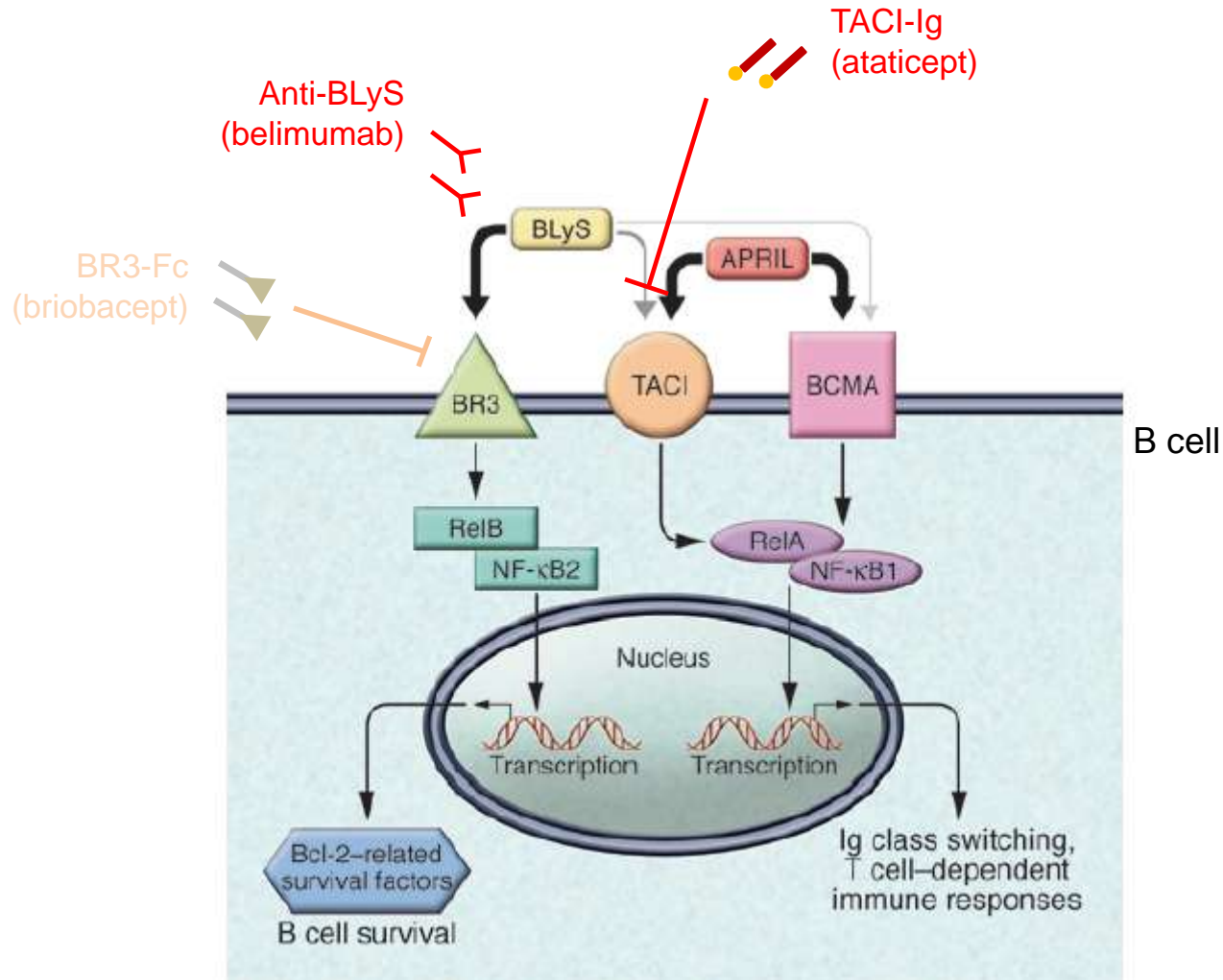


Epratuzumab (anti-CD22)

- Humanised IgG 1
- Causes rapid but only partial decreases in B cell numbers *in vivo*
- No obvious CDC and apoptosis, but partial ADCC, of B cells *in vitro*
- Induces internalisation of CD22; potential for effects on signalling through CD22
- Efficacy without extensive B-cell reduction *in vitro*

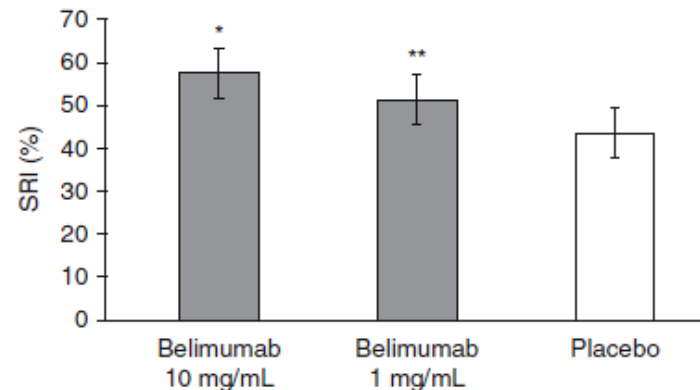
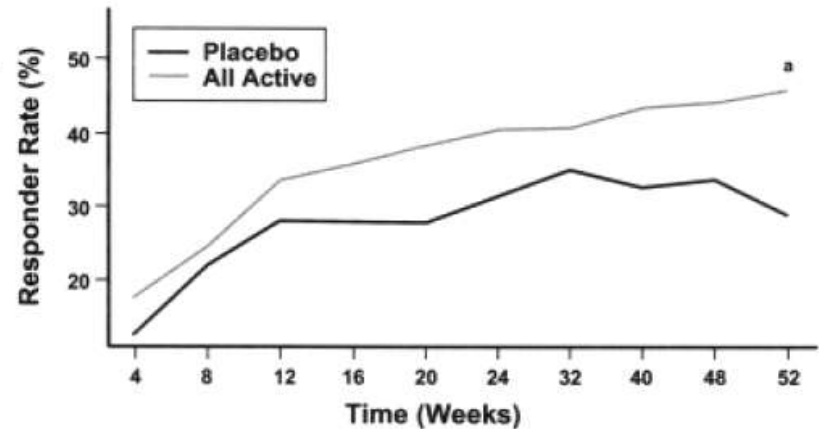
Hu C, et al. *Clin Exp Immunol* 2009;157:181–190; Wallace DJ, et al. *Arthritis & Rheum* 2009;61:1168–1178; Levesque MC. *Clin Exp Immunol* 2009;157:198–208; McCluskey G, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):469; Jacobi AM, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:450–457; Carnahan J, et al. *Clin Cancer Res* 2003;9:3982s–3990s; Carnahan J, et al. *Mol Immunol* 2007;44:1331–1341

Inhibition of B-cell growth factors



Belimumab: ο πρώτος επιτυχής βιολογικός παράγοντας σε RCT

- N=865 patients (double-blind, placebo, RCT)
- Moderate disease (SLEDAI ~9, 58% with ≥ 1 BILAG A or ≥ 2 BILAG B)
- iv belimumab (1, 10mg/kg) vs placebo (days 0,14,28 and then q 28 days till week 52)
- SLE responder index (SRI):
-improvement in SLEDAI by at least 4 without worsening in BILAG and PGA
- Small treatment effect (ARR = 9–14% vs placebo).
- Modest decrease (30% in SLEDAI especially in ANA, dsDNA (+)
- Decreased number of activated B cells, plasma cells and anti-DNA
- Efficacy in severe lupus (nephritis, CNS)?



Εξάρσεις νεφρίτιδας

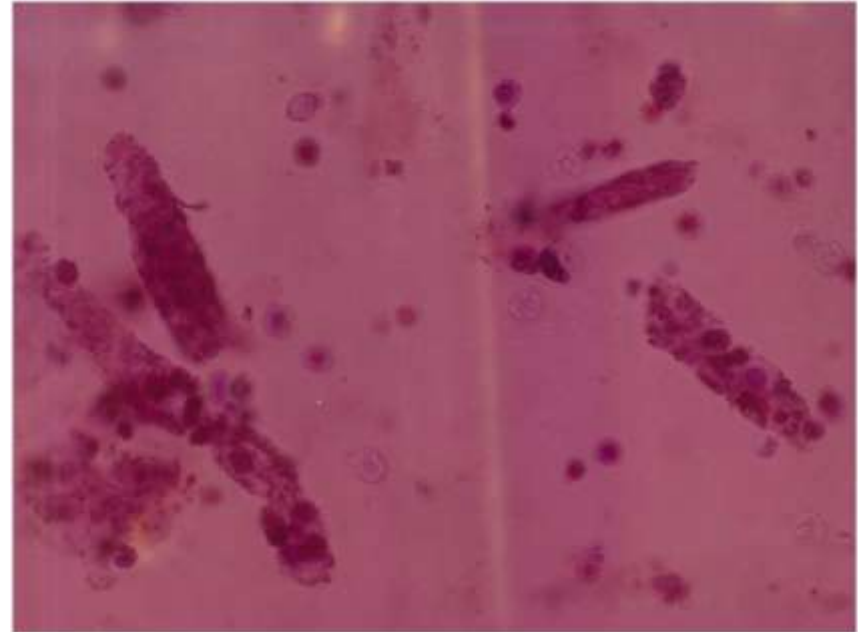
- Οι υποτροπές δεν είναι ασυνήθιστες (20-45%) ειδικά μετά από διακοπή της θεραπείας
- Οι νεφρικές υποτροπές έχουν χειρότερη πρόγνωση από τις πρωτεϊνουρικές
- Καθυστέρηση στη θεραπεία: χειρότερη έκβαση και περισσότερες εξάρσεις

Προσέγγιση των εξάρσεων της νεφρίτιδας του ΣΕΛ

- Επιβεβαίωση της έξαρσης ελέγχοντας για εξωνεφρικές εκδηλώσεις, ενεργό ίζημα ούρων πτώση του C3 ή αυξημένους τίτλους anti-ds DNA, ή αύξηση της κρεατινίνης.
- Αποκλεισμός άλλων αιτίων (που δε σχετίζονται με τον λύκο) επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. φάρμακα, μη καλά ελεγχόμενη υπέρταση, αφυδάτωση, σκιαγραφικές ουσίες) ή της αιματουρίας (π.χ. μη σπειραματική αιματουρία).

Εξάρσεις νεφρίτιδας ΣΕΛ

- Ταξινόμηση:
 - Νεφριτική ή πρωτεϊνουρική.
 - Ήπια νεφριτική (σταθερή Cr) ή σοβαρή
- Ίζημα: πρώιμη/έγκυρη αναγνώριση.
- Ορολογικοί δείκτες (C3, anti-DNA): λιγότερο αξιόπιστοι
- Προφύλαξη. Βιοψία. Θεραπεία



Επαναληπτική βιοψία (κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία)

- Ανεξήγητη επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας (π.χ. αύξηση >2g/24ωρο επί ελλείψεως νεφρωσικού συνδρόμου ή >50% αύξηση επί νεφρωσικού)
- Ανεξήγητη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση της κρεατινίνης του ορού $\geq 30\%$ σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις)
- Επίμονη σπειραματική αιματουρία με πρωτεϊνουρία >2g/24ωρο ή πρωτεϊνουρία >3g/24ωρο (ειδικά αν το C3 είναι ελαττωμένο)
- Έξαρση νεφρικού ή νεφρωσικού συνδρόμου

- **Νεφριτική ή πρωτεϊνουρική έξαρση;**

Νεφριτική έξαρση : ενεργό ίζημα ούρων, αύξηση της πρωτεϊνουρίας, αύξηση της κρεατινίνης, χαμηλό C3, αυξημένα anti- DNA.

Νεφρωσική έξαρση: αύξηση της πρωτεϊνουρίας μόνο

- **Ήπια ή σοβαρή;**

Ήπια: ενεργό ίζημα ούρων με μέτρια αύξηση της πρωτεϊνουρίας (λιγότερο του διπλάσιου ή $<1\text{g}/24\text{ωρο}$ συνολικά) και σταθερή κρεατινίνη

Σοβαρή: ενεργό ίζημα ούρων και ή αύξηση της κρεατινίνης $\geq 30\%$ της αρχικής ή αύξηση της πρωτεϊνουρίας πάνω από το διπλάσιο, σε επίπεδα νεφρωσικού

Θεραπευτικές επιλογές για την επαγωγή ύφεσης σε σοβαρό, υποτροπιάζοντα ΣΕΛ

- Ευρέως διαθέσιμες
 - Συνδυασμός IV-CY and IV-MP
 - Rituximab
 - IV-IgG
 - MMF
- Πιο «τολμηρές», ειδικά κέντρα αναφοράς
 - High-dose IV-CY
 - HSCT
- Πλασμαφαίρεση

Ενδείξεις διακοπής κυτταροτοξικής θεραπείας

1. Αποτυχία επίτευξης ύφεσης

- Οριστική επιδείνωση ύστερα από 6-12 μήνες θεραπείας (π.χ. επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ή αύξηση της πρωτεϊνουρίας $\geq 50\%$ σε επίπεδα νεφρωσικού).
- Συνεχιζόμενη ενεργότητα μετά από παρατεταμένη (π.χ. 3-4έτη) θεραπεία
 - Η νεφρική ύφεση μπορεί να καθυστερήσει πάνω από 2 έτη
 - Αποκλεισμός “μόνιμης” αιματουρίας ή πρωτεϊνουρίας. Η βιοψία νεφρού μπορεί να αποκλείσει χαμηλού βαθμού ενεργότητα.
 - Αποκλεισμός εφαρμογής μη αποτελεσματικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων (π.χ. παρατεινόμενα μεσοδιαστήματα μεταξύ των θεραπειών, ανεπαρκείς δόσεις) και αιτιών αιματουρίας ή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας που δε σχετίζονται με τον ΣΕΛ (ιδίως φάρμακα και μη καλά ελεγχόμενη υπέρταση).

2. Προχωρημένη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

- Σταδιακά αυξανόμενη κρεατινίνη $\geq 6\text{mg/dl}$
- Ανενεργό ίζημα ούρων με ευρείς ή κηρώδεις κυλλίνδρους.
- Νεφρική βιοψία που δείχνει μόνο ατροφία και ίνωση
- Παρατεταμένη (≥ 3 months) αιμοδιάλυση με ελαττωμένο μέγεθος νεφρών ($< 3/4$ του φυσιολογικού)

Μεμβρανώδης ΣΝ : Κατάταξη

Membranous nephropathy (Class V)

Mild disease

Proteinuria <3 g/day with normal renal function

Moderate disease

Nephrotic range proteinuria with normal renal function

Severe disease

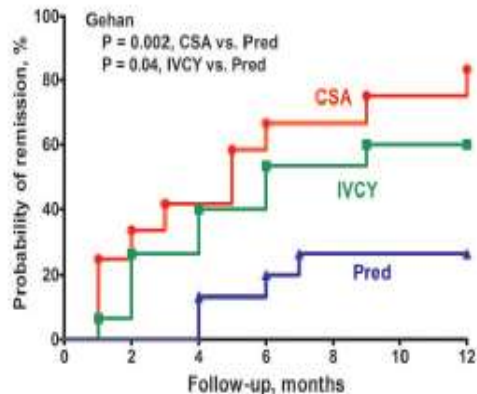
Nephrotic range proteinuria in combination with impaired renal function (at least 30% increase in serum creatinine)

Randomized, Controlled Trial of Prednisone, Cyclophosphamide, and Cyclosporine In Lupus Membranous Nephropathy

Howard A. Austin, III,* Gabor G. Illei,^{†‡} Michelle J. Braun,* and James E. Balow*

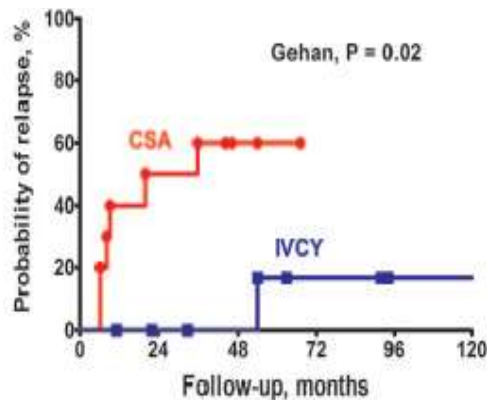
42 patients

Forty-two patients with LMN participated in a randomized, controlled trial to compare adjunctive immunosuppressive drugs with prednisone alone. Adjunctive regimens included either cyclosporine (CsA) for 11 mo or alternate-month intravenous pulse cyclophosphamide (IVCY) for six doses; the control group received alternate-day prednisone alone. Median proteinuria was 5.4 g/d



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12
CSA	12	9	7	5	4	3	3
IVCY	15	14	11	9	7	6	6
Pred	15	15	15	13	11	11	11

Remission



No. at Risk	0	24	48	72	96	120
CSA	10	5	2	2	2	2
IVCY	9	7	6	4	2	2

Relapse

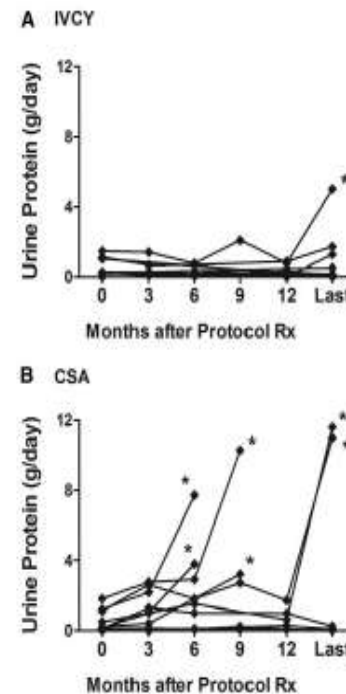


Figure 4. (A and B) Protein excretion rates after completion of the 12-mo protocol treatment for individual patients who achieved a remission on IVCY (A; n = 9) and CsA (B; n = 10).

In conclusion, regimens containing CsA or IVCY are each more effective than prednisone alone in inducing remission of proteinuria among patients with LMN.

Κοινά λάθη στην αντιμετώπιση

- **Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας: αφυδάτωση, φάρμακα, θρόμβωση νεφρικής φλέβας... πριν αποδώσουμε στον λύκο**
- **Παρακολούθηση:**
 - ενεργό ίζημα ούρων (ιδιαίτερα αν σχετίζεται με λευκωματουρία 1 gm/day) πιο αξιόπιστο από την λευκωματουρία στην πρόληψη των υποτροπών
 - C3 πιο αξιόπιστο στην υπερπλαστική νόσο από το C4; Ακόμα περισσότερο αν σχετίζεται με αύξηση των anti-dsDNA
- **CS, AZA ή MMF βελτιώνουν τη νόσο «προσωρινά»: όμως επιδιώκουμε ύφεση**
- **Η CY αργεί να δράσει: χρονικό διάστημα για ύφεση 3 - 32 μήνες: κατά μέσο όρο 18 μήνες στη σοβαρή νεφρίτιδα !!!**
- **Να μην παραμελούμε την υποστηρικτική θεραπεία**

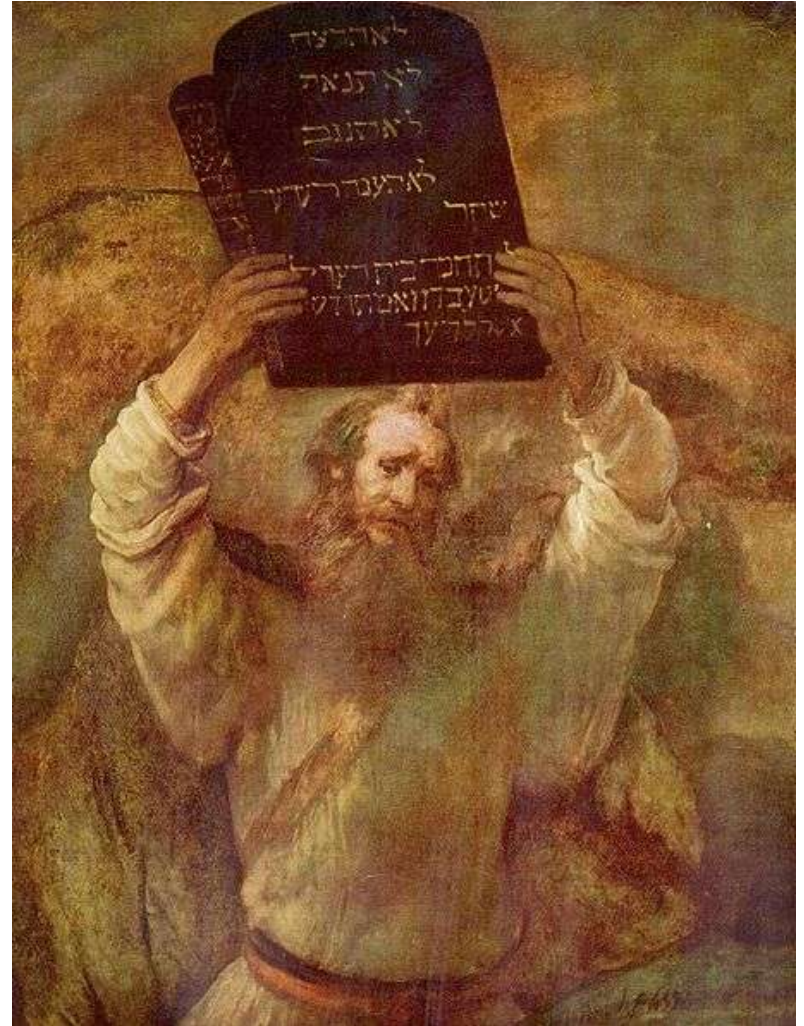
Καθυστέρηση στη θεραπεία: χειρότερη έκβαση, περισσότερες εξάρσεις

Να θυμόμαστε...

- Να μην υπερβάλουμε στις φιλοδοξίες μας
- Να θεραπεύουμε τους σωστούς ασθενείς (δηλ. άρρωστους)
- Να μην προσπαθούμε να λύσουμε όλα τα προβλήματα σε ένα μόνο κύκλο θεραπείας
- Να προσαρμόζουμε τα θεραπευτικά σχήματα στους ασθενείς μας
- Υπομονή : τα καλά πράγματα στη ζωή θέλουν χρόνο

The 10 Commandments in Lupus Nephritis

1. Honor your baseline GFR and proteinuria (UA, protein/cr ratio)
2. You shall establish type and severity (biopsy) and stratify according to severity
3. You shall not delay treatment
4. You shall induce remission and maintain it
5. You shall not overtreat or undertreat!
6. You shall intensify if no remission within 6 months
7. You shall monitor for flare
8. You shall use the use NKF guideline (ACEi/ARBs/statins/erythropoietin)if CKD stage 3 (GFR <60 ml)
9. You shall not automatically discontinue ACEi/ARB solely on a basis of a small (<30%) increase in serum Cr
10. You shall refer to Nephrologist for GF<30ml/min



Slide courtesy : Prof D. Boumpas