

Zastosowanie takrolimusu w leczeniu zaostrenia toczniowego zapalenia nerek – opis przypadku

Toczniove zapalenie nerek jest jednym z najcięższych powikłań występujących w przebiegu tocznia rumieniowatego układuwego. Głównymi objawami toczniowego zapalenia nerek są białkomocz, aktywny osad moczu, nadciśnienie tętnicze oraz upośledzenie funkcji nerek. Decyzja odnośnie stosowanego leczenia opiera się na badaniu histopatologicznym bioptatu nerki. Klasy aktywne z proliferacją wymagają agresywnego leczenia immunosupresyjnego. Stosuje się schematy zawierające cyklofosfamid, bądź mykofenolan mofetylu z glikokortykosteroidami w indukcji remisji, natomiast w leczeniu podtrzymującym azatioprynę oraz mykofenolan mofetylu wraz z małymi dawkami glikokortykosteroidów. W opisywanym przypadku klinicznym mamy do czynienia z pacjentką z nefropatią toczniową klasy III u której doszło do zaostrenia przebiegu choroby. Ze względu na działania niepożądane oraz brak efektu leczniczego typowo stosowanych schematów immunosupresji, w terapii zastosowano takrolimus uzyskując remisję choroby.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 227-229)

The use of tacrolimus in the treatment of exacerbation of lupus nephritis - a case report

Lupus nephritis is one of the most serious complications of systemic lupus erythematosus. The main symptoms of lupus nephritis is proteinuria, active urinary sediment, hypertension and impaired renal function. The decision of treatment is based on histopathological image of kidney biopsy. Classes with active proliferation require aggressive immunosuppressive therapy. Regimens containing cyclophosphamide or mycophenolate mofetil in combination with glucocorticoid are used in induction of remission, in maintenance therapy azathioprine and mycophenolate mofetil with low-dose corticosteroids is used. In the described clinical case we are dealing with a patient with lupus nephritis class III in which there is an exacerbation of the disease. Due to the side effects and lack of therapeutic effect of typical immunosuppressive regimens used in the management, tacrolimus was used to obtain remission.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 227-229)

Wstęp

Toczniove zapalenie nerek jest jednym z najcięższych powikłań występujących w przebiegu tocznia rumieniowatego układuwego (SLE- Systemic Lupus Erythematosus). Występuje u 15-60 % pacjentów z SLE w Stanach Zjednoczonych i Europie oraz u 45-86% pacjentów w Japonii [1-3].

Patogeneza SLE związana jest z utratą tolerancji na własne antygeny i produkcją przeciwciał tworzących kompleksy immunologiczne, które odkładając się w narządach wywołują reakcję zapalną.

Głównymi objawami klinicznymi zajęcia nerek są białkomocz, aktywny osad moczu (erytrocyturia, leukocyturia, wałeczki erytrocytarne), nadciśnienie tętnicze oraz upośledzenie funkcji nerek.

W oparciu o obraz kliniczny oraz wynik badania histopatologicznego określający typ zmian, współczynnik aktywności i przewlekłości, dokonuje się wyboru odpowiedniej terapii. Głównym jej celem jest zapobieganie progresji niewydolności nerek, zapobieganie zaostreniom choroby oraz zmniejszenie białkomoczu.

W związku z większą aktywnością

choroby, w leczeniu zmian klasy III, IV oraz V stosuje się agresywne leczenie immunosupresyjne. Terapię rozpoczyna się indukcją remisji - cyklem intensywnej immunosupresji, a po uzyskaniu częściowej lub całkowitej remisji, rozpoczyna się leczenie podtrzymujące. Obecnie stosowane są 4 główne schematy indukcji [4], z których wszystkie zawierają glikokortykosteroid oraz cyklofosfamid (schemat NIH [5], Euro- Lupus [6], oraz schemat zawierający doustny cyklofosfamid [7]) lub mykofenolan mofetylu [8].

Leczenie podtrzymujące prowadzone jest przez co najmniej 12 miesięcy, ze stopniową redukcją dawek leków. Zastosowanie znalazły tu niskie dawki glikokortykosteroidów w połączeniu z azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu.

Pomimo że wyżej wymienione leczenie obniża ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek, to związane jest ono z licznymi działaniami niepożądanymi, z których najczęstsze to infekcje oraz supresja szpiku. Ponadto długoterminowymi powikłaniami leczenia cyklofosfamidem jest dysfunkcja gonad oraz wtórne nowotwory [9].

Paweł PODGÓRSKI
Monika RYBA
Zbigniew HRUBY
Wojciech WITKIEWICZ

Oddział Nefrologiczny, z Pododdziałem Diabetologii i Stacją Dializ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
Ośrodek Badawczo – Rozwojowy
Ordynator:
prof. dr hab. Zbigniew Hruby

Słowa kluczowe:

- toczniowe zapalenie nerek
- takrolimus

Key words:

- lupus nephritis
- tacrolimus

Adres do korespondencji:

Oddział Nefrologiczny, z Pododdziałem Diabetologicznym i Transplantacyjnym.
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
Ośrodek Badawczo – Rozwojowy
51 – 124 Wrocław
ul. H. Kamieńskiego 73a
Tel./fax 71-32- 70-418
E-mail: nefrologia@wssk.wroc.pl

Częstotliwość nawrotów choroby (rozpoznanawych klinicznie na podstawie nasilenia zmian w osadzie moczu, białkomoczu oraz zmianie stężenia kreatyniny) w zależności od badań wahają się od 4% - 40% [10]. W leczeniu zalecany jest schemat stosowany w indukcji remisji, a następnie leczenie podtrzymujące. W razie przekroczenia dawki sumarycznej cyklofosfamidu wskazane jest zastosowanie schematu z mykofenolanem mofetylu, jako leku o potwierdzonej skuteczności leczenia, porównywalnej do cyklofosfamidu. W związku z możliwą transformacją obrazu histopatologicznego zmian, należy rozważyć powtórny biopsję nerki.

Opisywany przypadek kliniczny przedstawia leczenie nawrotu toczniowego zapalenia nerek klasy III (zmiany ogniskowe segmentalne proliferacyjne i stwardniające) takrolimusem wobec wyczerpania możliwości terapeutycznych z powodu braku efektu leczenia oraz działań niepożądanych typowo stosowanych leków

Opis przypadku

22 - letnia pacjentka z toczniem rumieniowatym układowym, z toczniowym zapaleniem nerek klasy III A/C została przyjęta pod opiekę naszego oddziału w 2011 roku.

Z wywiadu i dostępnej dokumentacji medycznej wiadomo, że choroba rozpoznana została w 2001 roku, w wieku 11 lat. Pacjentka była wówczas pod opieką Kliniki Nefrologii Pediatricznej. Na podstawie badań serologicznych oraz wykonanej biopsji nerki rozpoznano toczniowe zapalenie nerek klasy IV wg WHO (Rozlane proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek). Chora otrzymała początkowo leczenie doustne: cyklofosfamid i prednizon, następnie stosowano metyloprednizolon i cyklofosfamid w postaci pulsów dożylnych. Sumaryczna dawka cyklofosfamidu wyniosła 150 mg/

kg m.c. (4,2 g). W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano całkowitą remisję.

Następnie w latach 2002–2007 w leczeniu podtrzymującym stosowana była azatiopryna (25 mg/d) oraz metyloprednizolon, które ostatecznie zostały odstawione wobec utrzymującej się remisji.

W latach 2007–2012 roku doszło do jednego epizodu zaostrzenia objawów pozanerkowych tocznia: rumień na twarzy, ból głowy oraz objawy ogólne, które były skutecznie leczone za pomocą arechiny i metyloprednizonu. Nie obserwowano wówczas manifestacji ze strony nerek.

W drugiej połowie 2012 roku doszło do zaostrzenia przebiegu toczniowego zapalenia nerek pod postacią białkomoczu oraz aktywnego osadu moczu z prawidłowymi parametrami filtracyjnymi nerek. Wykonano biopsję nerki, w której stwierdzono zmiany morfologiczne klasy IIIA/C (zmiany ogniskowe segmentalne proliferacyjne i stwardniające. AI (Wskaźnik aktywności): 6/24. CI (Wskaźnik zaawansowania zmian przewlekłych): 4/12. W terapii zastosowano azatioprynę w dawce 100 mg/d oraz prednizon, jednak ze względu na limfopenię (WBC 2,51 K/μl) konieczne było odstawienie pochodnej merkaptopuryny i dalsza intensyfikacja steroidoterapii.

W trakcie kolejnych hospitalizacji wobec braku remisji choroby oraz dalszego narastania białkomoczu w leczeniu zastosowano pulsus metyloprednizonu oraz rozpoczęto leczenie mykofenolanem mofetylu (początkowo 1 g/dobę w 2 dawkach podzielonych, następnie 2 g/dobę). Pomimo stosowanego leczenia doszło do nawrotu zespołu nerczycowego, a z powodu pogłębiającej się limfopenii konieczne było odstawienie leku.

Wykonano kolejną biopsję nerki, w której stwierdzono utrzymujące się współistnienie zmian aktywnych i przewlekłych w klasie III,

z przewagą zmian przewlekłych (AI 6/24, CI 4/12). Pomimo przekroczenia w dzieciństwie maksymalnej dawki sumarycznej cyklofosfamidu, podjęto decyzję o zastosowaniu leku alkilującego. Pacjentka otrzymała łącznie 3 pulsus cyklofosfamidu po 500 mg w odstępach 4 tygodniowych, kontynuując terapię prednizonem doustnymi. Po raz kolejny z powodu leukopenii i utrzymującego się białkomoczu odstąpiono od dalszej terapii (Tab. I).

Biorąc pod uwagę, że w owym czasie jedyną manifestacją choroby był zespół nerczycowy, kolejnym lekiem który zastosowano w leczeniu była cyklosporyna A. Ze względu na złą tolerancję terapii przez pacjentkę (nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, przerost dziąseł) lek odstawiono.

W związku z wyczerpaniem możliwości terapeutycznych oraz narastaniem objawów zespołu nerczycowego w sierpniu 2013, rozpoczęto leczenie takrolimusem (TAC) w dawce 0,15 mg/kg m.c., która następnie była modyfikowana wg oznaczeń stężenia w surowicy. W ciągu 6 miesięcy leczenia udało się osiągnąć częściową remisję choroby ze znacznym zmniejszeniem białkomoczu i normalizacją stężenia białka całkowitego i albumin (Tab. II).

Dyskusja

W opisanym powyżej przypadku klinicznym mamy do czynienia z działaniami niepożądanymi oraz brakiem skuteczności w indukcji remisji typowego, oraz najlepiej udokumentowanego w badaniach klinicznych leczenia, które skłoniły nas do poszukiwania alternatywnej terapii.

Zgodnie z aktualną wiedzą główne schematy leczenia immunosupresyjnego w toczniowym zapaleniu nerek klasy III i IV opierają się na leczeniu cyklofosfamidem lub alternatywnie mykofenolanem mofetylu z

Tabela I

Stosowane leki i dawki.

Medications and doses.

	2012		2013								2014		
	X		II	III	IV	V	VI	VII	VIII	X	II	III	VI
AZA	2x50 mg												
MMF			2x500 mg	2x250 mg									
IVCYC					500 mg	500 mg	500 mg						
CsA								2x75 mg					
TAC									2x4 mg	3-0-2 mg	2x2 mg	2x2 mg	2x2 mg

(AZA – azatiopryna, MMF – mykofenolan mofetylu, IVCYC - cyklofosfamid w postaci pozajelitowej, CsA – cyklosporyna A, TAC - takrolimus)

Tabela II

Wyniki badań dodatkowych w trakcie kontrolnych hospitalizacji.

Results of laboratory tests during subsequent hospitalizations.

	2012		2013								2014		
	X	XII	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	X	II	III	VI
Białko w moczu (g)	53		293	1127	500	176	358	108	224	71	15	22,4	17,8
Albumina g/l	3,3	3,2	2,8	2,6	2,3	2,3	2,6	2,6	2,3	3,2	3,6	3,5	3,3
Białko całkowite (g/l)	6	5,5	4,9	4,3	4,5	4,2	4,7	5,1	4,1	5,3	5,9	5,7	
DZM			1,97	3,53	1,59	1,35		0,84					
WBC (w tys.)	5,74	3,59	6,7	4,42	5,01	5,55	5,13	3,16	3,17	4,43	4,0	3,34	4,04

glikokortykosteroidami. Sumaryczna dawka cyklofosfamidu powyżej 150 mg/kg m.c. łączy się ze znacznie większym ryzykiem działań niepożądanych. Wykazano również, że potrojenie dawki nie wpływa na wyniki leczenia [6]. W związku z przyjmowaniem w dzieciństwie cyklofosfamidu i przekroczeniem dawki maksymalnej (150 mg/kg m.c przy masie ok. 34-36 kg) włączono do leczenia mykofenolan mofetylu – lek uznany jako powszechna alternatywa w leczeniu aktywnego toczniowego zapalenia nerek klasy III i IV [11,12]. W trakcie terapii obserwowano leukopenię, doszło również do zaostrzenia choroby pod postacią zespołu nerczycowego, w związku z czym poszukiwano alternatywnej terapii. Pomimo przekroczenia dawki sumarycznej cyklofosfamidu podjęto kolejną próbę leczenia, jednak po podaniu 3 pulsów leku nie osiągnięto remisji.

Biorąc pod uwagę białkomoczną nerczycę jako główny objaw toczniowego zapalenia nerek podjęto decyzję o zastosowaniu cyklosporyny, która ma udowodnione działanie zmniejszające białkomoczną w kłębuszkowym zapaleniu nerek [13-16]. Szereg działań ubocznych, przy prawidłowych poziomach terapeutycznych leku, uniemożliwił kontynuację terapii.

Z powodu wyczerpania możliwości leczenia zdecydowano się na włączenie kolejnego inhibitora kalcyneuryny – takrolimusu. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu kaskady przenoszenia sygnałów limfocytach T zapobiegając w ten sposób transkrypcji oraz syntezie interleukin i cytokin co odróżnia go od cyklofosfamidu, którego mechanizm działania polega na interakcji alkilujących metabolitów z DNA limfocytów B prowadzącym do uszkodzenia łańcuchów DNA i zmniejszenia populacji limfocytów B.

Pacjentka dobrze zareagowała na leczenie - po kilku tygodniach obserwowaliśmy znaczną redukcję białkomoczu z normalizacją stężenia białka całkowitego i albumin (przy stężeniu takrolimusu w surowicy ok. 10 ng/ml.). W ponad rocznej obserwacji od czasu wprowadzenia inhibitora kalcyneuryny nie wystąpił nawrót choroby, dawki glikokortykosteroidu były stopniowo redukowane.

W dostępnej literaturze opisywane są badania kliniczne w których skutecznie stosowano takrolimus jako podstawowy lek w indukcji remisji jak i w terapii podtrzymującej [17-23]. Potwierdzono bezpieczeństwo stosowania leku jak i skuteczność terapii, jednak głównym ograniczeniem tych badań były: mała populacja pacjentów, ograniczona głównie do rasy azjatyckiej oraz stosowanie leczenia w różnych klasach histologicznych chorób [24].

Kolejnym przykładem stosowania takrolimusu są badania wykorzystujące złożone schematy zawierające takrolimus wraz z mykofenolanem mofetylu oraz glikokortykosteroidami - schemat powszechnie stosowany w transplantologii [25]. Udokumentowano lepsze wyniki wyżej wymienionego leczenia w porównaniu do standardowej terapii z użyciem cyklofosfamidu, badanie dotyczy jednak toczniowego zapalenia nerek klasy V+IV. Brak badań dotyczących innych typów

histologicznych.

Inną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu nefropatii toczniowej jest rytuksymab – przeciwciało monoklonalne anty – CD20. Lek jest stosowany w leczeniu SLE od ponad 10 lat, jego skuteczność stwierdzana jest w kilku mniejszych badaniach klinicznych [26-29] natomiast w dużych badaniach z randomizacją jak EXPLORER [30] i LUNAR [31] wyniki końcowe są niezadowolające. Związane jest to najprawdopodobniej z niewłaściwym zaprojektowaniem badania (użycie steroidów, wielkość badania, punkty końcowe). Jednak obecnie przeprowadzane są kolejne 2 badania kliniczne: RING oraz RITUXILUP, które mają udowodnić skuteczność leczenia rytuksymabem.

Wnioski

Takrolimus może stanowić dobrą alternatywę jako lek stosowany w indukcji remisji w razie nietolerancji podstawowych schematów leczenia, klinicznych przeciwwskazań do ich stosowania jak i w przypadku odpornej postaci toczniowego zapalenia nerek.

Piśmiennictwo

1. Yokoyama H, Okuyama H, Yamaya H: Clinicopathological insights into lupus glomerulonephritis in Japanese and Asians. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 321-330.
2. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA: Demographic differences in the development of lupus nephritis: A retrospective analysis. *Am J Med*. 2002; 112: 726-729.
3. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Friedman AW. et al: LUMINA Study Group: Lupus in Minority populations: Nature vs nurture: Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11: 152-160.
4. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.** *Kidney Int*. Suppl. 2012; 2: 139-274.
5. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD. et al: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986; 314: 614-619.
6. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ED. et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2121-2131.
7. McKinley A, Park E, Spetie D et al: Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1754-1760.
8. Mak A, Cheak AA, Tan JY, Su HC, Ho RC. et al: Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 944-952.
9. Tesar V, Hruskova Z: Treatment of proliferative lupus nephritis: a slowly changing landscape. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7: 96-109.
10. Lenz O, Waheed AA, Baig A, Pop A, Contreras G: Lupus nephritis: maintenance therapy for lupus nephritis—do we now have a plan? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 162-171.
11. Chan TM, Tse KC, Tang CS: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 1076-1084.
12. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM,

- Isenberg D. et al: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 1103-1112.
13. Radhakrishnan J, Halesy D: Cyclosporin treatment of glomerular diseases. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9: 1053-1063.
14. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, Schalekamp MA, Weimar W: Effects of cyclosporin A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1992; 82: 641-650.
15. Ponticelli C: Treatment of the nephrotic syndrome with cyclosporin A. *J Autoimmun*. 1992; 5 (Suppl. A): 315-324.
16. Borel JF: Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 1991; 35 (Suppl. 1):S23-30.
17. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H: Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol*. 2009; 19: 606-615.
18. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, Tam LS, Li EK. et al: Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology* 2008; 47: 1678-1681.
19. Lee T, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Ahn C. et al: Tacrolimus is an alternative therapeutic option for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 2010; 19: 974-980.
20. Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, Tang CS, Chan TM. et al: Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 6-12.
21. Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, Yashiro T, Hanada I. et al: Management of young patients with lupus nephritis using tacrolimus administered as a single daily dose. *Clin Nephrol*. 2009; 72: 430-436.
22. Asamiya Y, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Nitta K: Clinical assessment of tacrolimus therapy in lupus nephritis: one-year followup study in a single center. *Nephron Clin Pract*. 2009; 113: c330-336.
23. Mok CC, Tong KH, Joo CH, Siu YP, Au TC: Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int*. 2005; 68: 813-817.
24. Lee YH, Lee HS, Choi SJ, Dai Ji J, Song GG: Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011; 20: 636-640.
25. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, et al: Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 2001-2010.
26. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T. et al: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 2015; 19: 1-7.
27. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, Ceccarelli F, Conti F. et al: Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 449-456.
28. Mok CC: Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015; 18: 154-163.
29. Leone A, Sciascia S, Kamal A, Khamashta M: Biologicals for the treatment of systemic lupus erythematosus: current status and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11: 109-116.
30. Merrill J, Buyon J, Furie R, Latinis K, Gordon C. et al: Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011; 20: 709-716.
31. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC. et al: LUNAR Investigator Group: Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 1215-1226.