

**Σύγχρονες εξελίξεις
στη θεραπευτική αντιμετώπιση
της νεφρίτιδας του ΣΕΛ**

**Αλέξ. Ανδριανάκος
Ρευματολόγος
Α.Ε. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών**

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

- Επιπολασμός ΣΕΛ στο γενικό πληθυσμό ενηλίκων της Ελλάδος: **0,05%**
- Περίπου **4.500** ασθενείς με ΣΕΛ στην Ελλάδα

Andrianakos A et al. J Rheumatol 2003; 30: 1589-1601

Νεφρίτιδα του ΣΕΛ

- Σημαντικός παράγοντας
 - ▣ Πρόγνωσης του ΣΕΛ
 - ▣ Θνητότητας του ΣΕΛ
- Συχνότητα: **40-70%** των ασθενών με ΣΕΛ
 - ▣ Εμφανίζεται συνήθως μέσα στα 5 πρώτα χρόνια από την έναρξη του ΣΕΛ
 - ▣ Σπανιότερα κατά την πορεία του ΣΕΛ

Cervera R et al. Medicine 1993; 72: 113-24

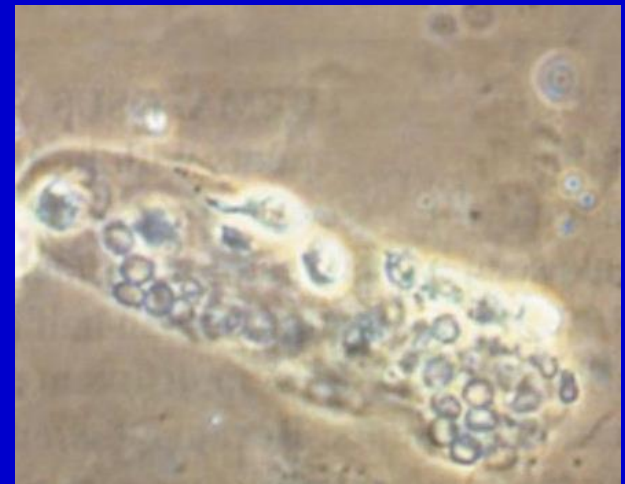
Νεφρίτιδα του ΣΕΛ

Κριτήρια ACR για τη διάγνωση

- Επιμένουσα λευκωματουρία $> 0,5$ gm/24ωρο ή μεγαλύτερη από 3+ εάν δεν γίνει ποσοτικός προσδιορισμός

ή

- Κυτταρικοί κύλινδροι (**ερυθροκυτταρικοί**, αιμοσφαιρινικοί, κοκκώδεις, σωληναριακοί ή μεικτοί)

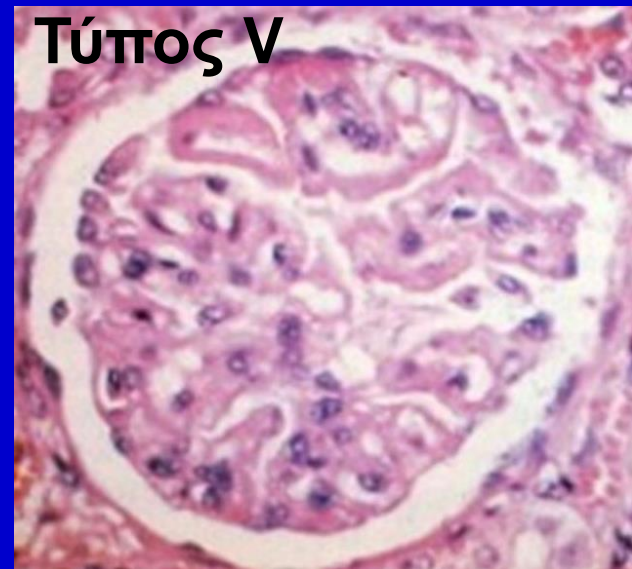
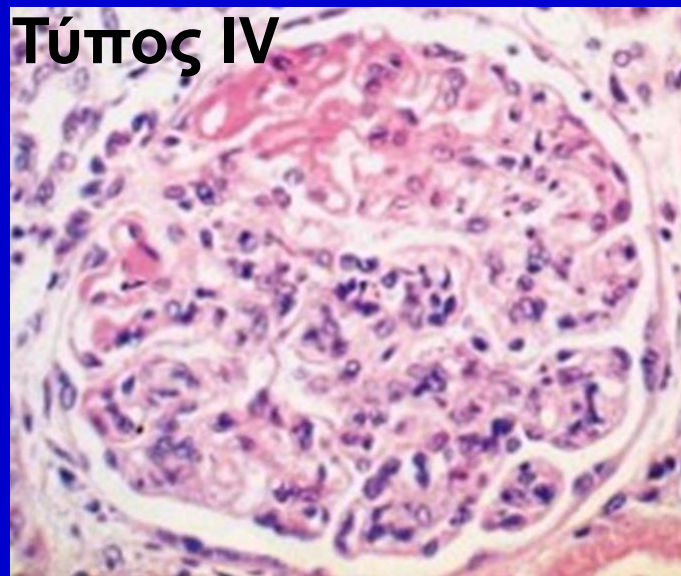
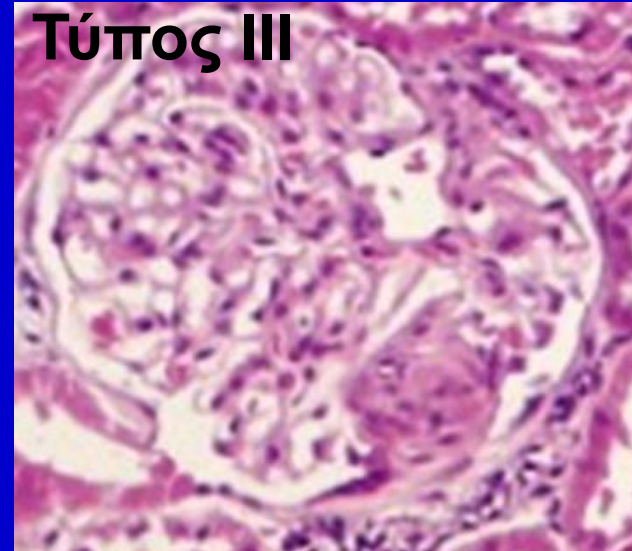
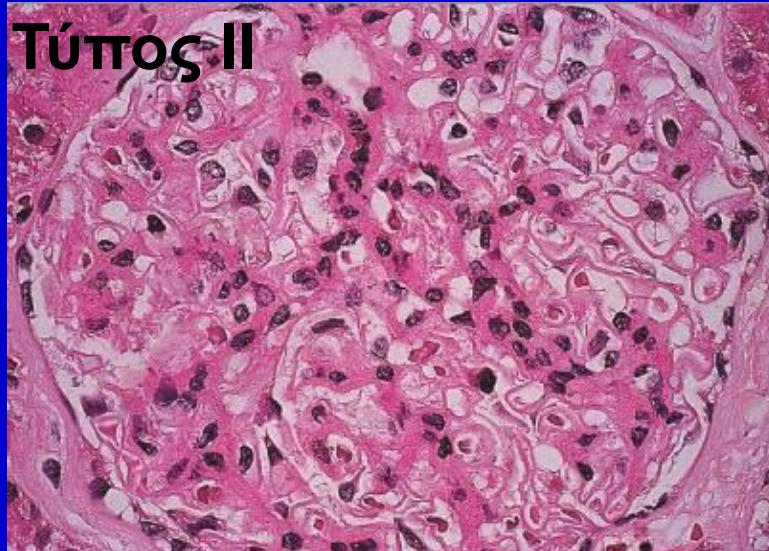


Tan EM et al. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-7

Νεφρίτιδα του ΣΕΛ - Ταξινόμηση WHO

- Τύπος I: φυσιολογικά σπειράματα
(Εναποθέσεις Ig & C3 με ανοσοφθορισμό ή ηλ. μικροσκόπιο)
- Τύπος II: Μεσαγγειοϋπερπλαστική
(Υπερπλασία κυττάρων μεσαγγείου)
- Τύπος III: Εστιακή υπερπλαστική
(Τμηματική υπερπλασία ενδοθηλίου στο <50% των σπειραμάτων)
- Τύπος IV: Διάχυτη υπερπλαστική
(Διάχυτη υπερπλασία ενδοθηλίου στο >50% των σπειραμάτων)
- Τύπος V: Μεμβρανώδης νεφροπάθεια
(Ομοιογενής πάχυνση βασικής μεμβράνης)

Τύποι νεφρίτιδας του ΣΕΛ



Νεφρίτιδα του ΣΕΛ

Κλινικο-ιστολογική συσχέτιση

Τύπος

Κλινικά χαρακτηριστικά

- II Λευκωματουρία (<1 γρ/ημ.), αιματουρία, όχι κύλινδροι
- III Αιματουρία, λευκωματουρία, αραιοί κυτταρικοί κύλινδροι, ελαφρά ή όχι αύξηση κρεατινίνης ορού
- IV Αιματουρία, λευκωματουρία, κυτταρικοί κύλινδροι, αύξηση κρεατινίνης ορού υπέρταση, ↓ C3, ↑ αντι-DNA
- V Λευκωματουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, κρεατινίνη ορού & C3 κ.φ.

Νεφρίτιδα του ΣΕΛ

Εκατοστιαία αναλογία τύπων

<u>Τύπος</u>	<u>Ποσοστό</u>
• Τύπος II: Μεσαγγειοϋπερπλαστική	20%
• Τύπος III: Εστιακή υπερπλαστική	25%
• Τύπος IV: Διάχυτη υπερπλαστική	40%
• Τύπος V: Μεμβρανώδης	15%

Νεφρίτιδα του ΣΕΛ:

«Εργαλεία» για τη διάγνωση, αξιολόγηση & ρύθμιση
θεραπευτικής αγωγής

- Γενική ούρων
- Λεύκωμα ούρων 2ώρου
- Κρεατινίνη ορού
- Κάθαρση κρεατινίνης
- C3 ορού
- Αντι-DNA αντισώματα
- Βιοψία νεφρού
- Ιστολογικοί δείκτες ενεργότητας και χρονιότητας

Θεραπεία νεφρίτιδας του ΣΕΛ

- **Στόχοι:** Πλήρης ή μερική ύφεση
- **Πλήρης ύφεση (Ορισμός)**
 - Φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης ορού
 - Λεύκωμα ούρων 24ώρου <0,5 γρ.
 - Ανενεργό ίζημα ούρων
- **Μερική ύφεση (Ορισμός)**
 - >50% βελτίωση όλων των παθολογικών νεφρικών δεικτών

Ginzler EM et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2219-28

Sinclair A et al. Lupus 2007; 16; 972-80

Θεραπεία νεφρίτιδας του ΣΕΛ: Φάρμακα

- **Τύπου II**
 - Γλυκοκορτικοειδή
- **Τύπου III & V (ήπια μορφή)**
 - Γλυκοκορτικοειδή (ΓΚ)
- **Τύπου III & μέτρια ή σοβαρή Τύπου III & V**
 - Κυκλοφωσφαμίδη (ενδοφλέβιες ώσεις) + ΓΚ
 - Παράγωγα μυκοφαινολικού οξέος + ΓΚ
 - Μυκοφαινολική μοφετίλη
 - Μυκοφαινολικό νάτριο
 - Αζαθειοπρίνη + ΓΚ
- **Τύπου V (νεφρωσικό σύνδρομο)**
 - Κυκλοσπορίνη + ΓΚ

Θεραπεία νεφρίτιδας του ΣΕΛ

- **Επαγωγή ύφεσης**

- ▣ Ώσεις κυκλοσφαμίδης (*Μεγάλες δόσεις IV*) + ΓΚ
(Πρωτόκολλο NIH)
- ▣ Ώσεις κυκλοσφαμίδης (*Χαμηλές δόσεις IV*) + ΓΚ
(Πρωτόκολλο Euro-Lupus)
- ▣ Παράγωγα μυκοφαινολικού οξέος + ΓΚ

- **Συντηρητική θεραπεία**

- ▣ Ώσεις κυκλοσφαμίδης (*Μεγάλες δόσεις IV*) + ΓΚ
- ▣ Αζαθειοπρίνη + ΓΚ
- ▣ Παράγωγα μυκοφαινολικού οξέος + ΓΚ

Θεραπεία νεφρίτιδας του ΣΕΛ

Πρωτόκολλο ΝΙΗ

Ώσεις κυκλοσφαμίδης (ΚΦ) (Μεγάλες δόσεις IV) + ΓΚ

- **Επαγωγή ύφεσης**
 - ▣ Ώσεις ΚΦ: 0,75-1 g/m²/μήνα x 6-7 μήνες + ΓΚ
- **Συντηρητική θεραπεία**
 - ▣ Ώσεις ΚΦ: 0,75-1 g/m²/3μηνο x 2-2,5 χρόνια + ΓΚ
- **Υποστηρικτικά μέτρα**
 - ▣ Υπερυδάτωση
 - ▣ Mesna
 - ▣ Leuprolide acetate

Austin HA et al. N Engl J Med 1986; 314: 614-9

Somers EC et al. Arthritis Rheum 2005; 52 :2761-7

Θεραπεία νεφρίτιδας του ΣΕΛ

Πρωτόκολλο NIH

- **Αποτελεσματικότητα Πρωτοκόλλου**
 - ▣ Σε σύγκριση με μεγάλες δόσεις ΓΚ μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου
- **Κυριότερα μειονεκτήματα Πρωτοκόλλου**
 - ▣ Δεν έχει αποδειχθεί αύξηση της επιβίωσης των ασθενών
 - ▣ Είναι λιγότερο αποτελεσματικό στη μαύρη φυλή
 - ▣ Συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Σοβαρές λοιμώξεις (25%)
 - Γοναδοτοξικότητα (50%)

Austin HA et al. N Engl J Med 1986; 314: 614-9

Boumpas DT et al. Ann Intern Med 1993; 119: 366-9

Dooley MA et al. Kidney Int 1997; 51: 1188-95

Θεραπεία νεφρίτιδας του ΣΕΛ

Πρωτόκολλο Euro-Lupus

Ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (ΚΦ) (Χαμηλές δόσεις IV)

- Επαγωγή ύφεσης
 - ▣ Ώσεις ΚΦ: 500 mg/15ήμερο x 6
- Συντηρητική θεραπεία
 - ▣ Αζαθειοπρίνη

Houssiau FA et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121-31

Πρωτόκολλο Euro-Lupus vs NIH:

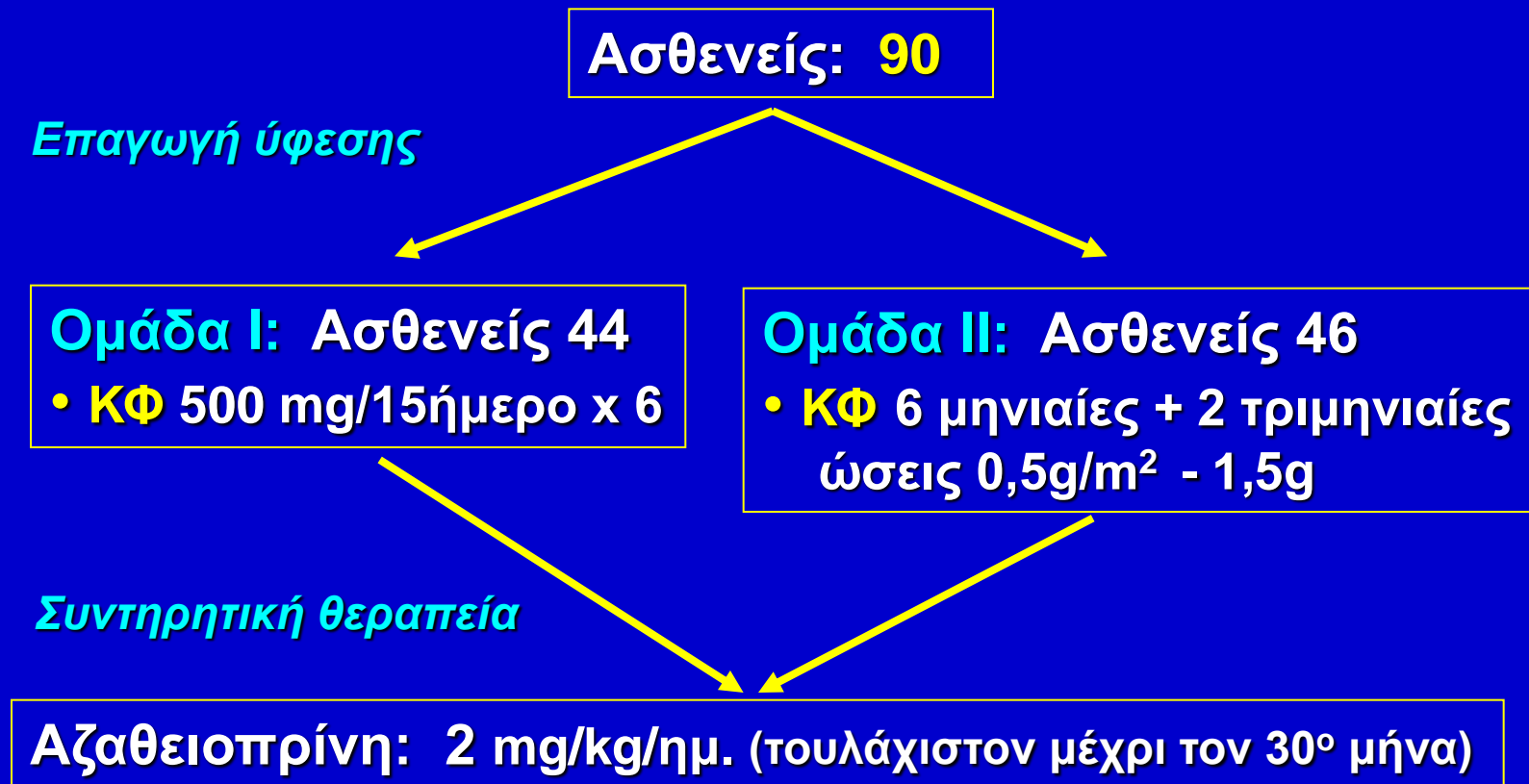
Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη

Ασθενείς με υπερπλαστική νεφρίτιδα ΣΕΛ : **90**

- Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 750 mg/ημ. X 3
- Πρεδνιζολόνη 0,5 mg/kg/ημ. → 5-7,5 mg/ημ.

Houssiau FA et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121-31

Πρωτόκολλο Euro-Lupus vs NIH



Houssiau FA et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121-31

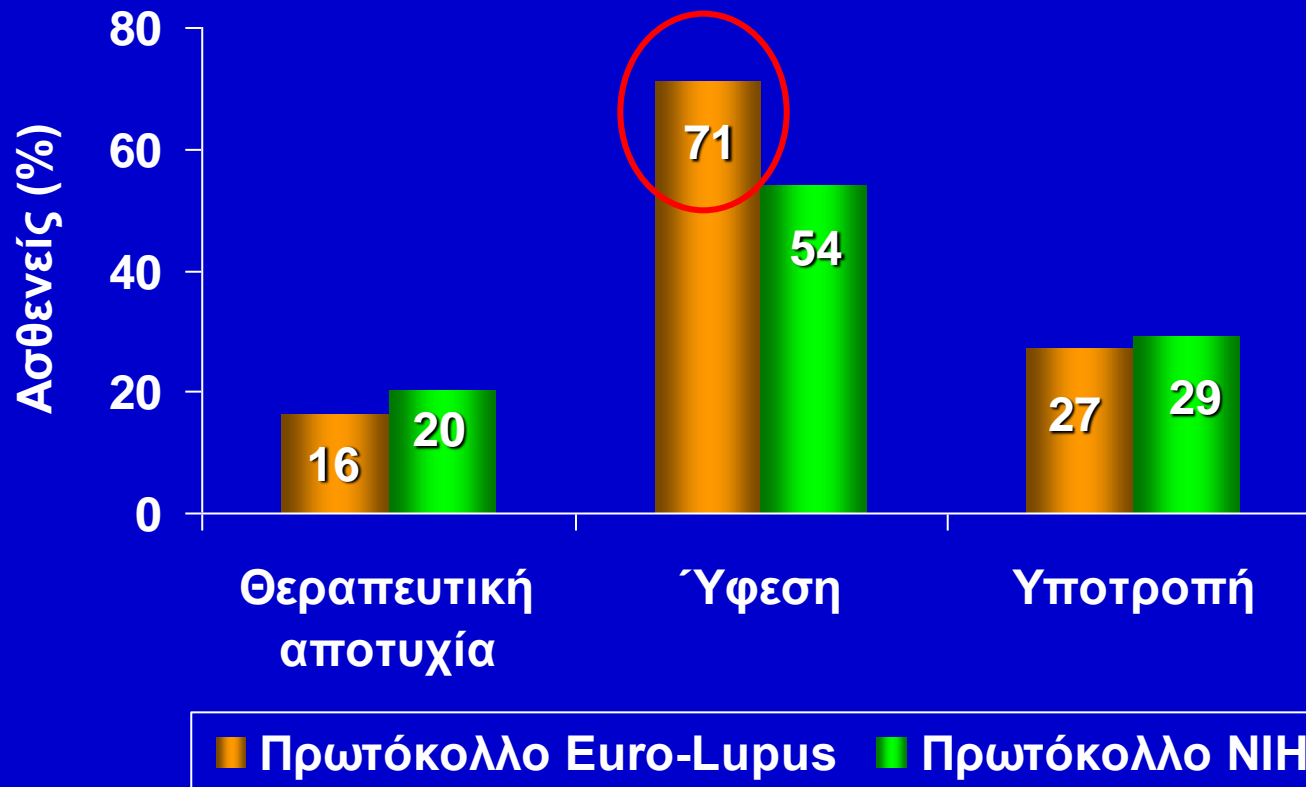
Πρωτόκολλο Euro-Lupus vs NIH

- Μέση διάρκεια θεραπείας: **41 μήνες**
- Κύριο καταληκτικό σημείο: **Θεραπευτική αποτυχία**
 - ▣ Απουσία θεραπευτικής απάντησης μετά από 6 μήνες (έλλειψη βελτίωσης Cr ή λευκωματουρίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρωσικό σύνδρομο) **ή**
 - ▣ Υποτροπή ανθεκτική στα γλυκοκορτικοειδή **ή**
 - ▣ Διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού
- Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Ύφεση
Υποτροπή

Houssiau FA et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121-31

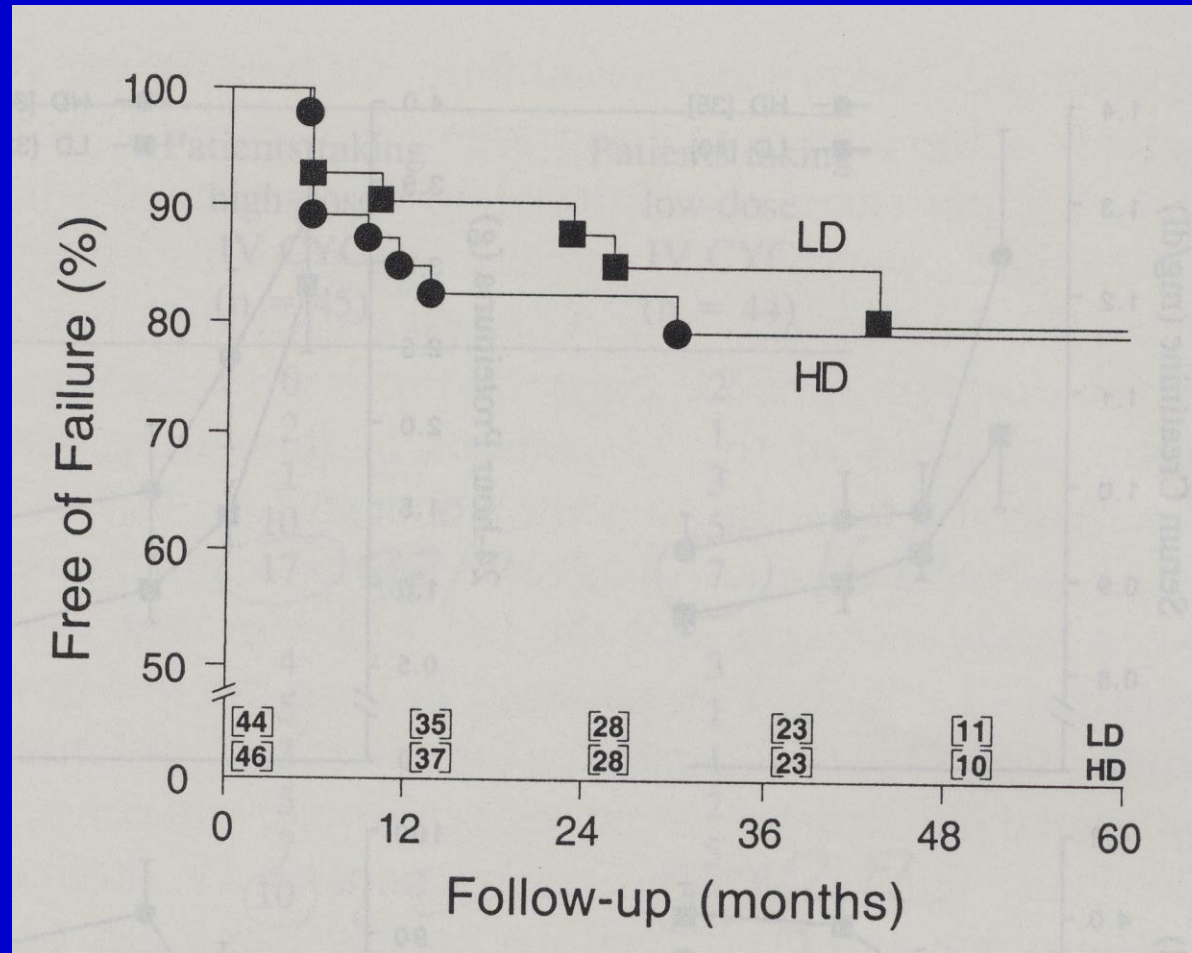
Πρωτόκολλο Euro-Lupus vs NIH:

Μη σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα



Houssiau FA et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121-31

Πιθανότητα απουσίας θεραπευτικής αποτυχίας: Ίδια και στις 2 ομάδες



Houssiau FA et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121-31

Συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του Πρωτοκόλλου NIH

Ανεπιθ. ενέργειες	Πρωτόκολλο	
	Euro-Lupus	NIH
Σοβαρές λοιμώξεις	11%	22%
Λευκοπενία	11%	11%
Τοξική δράση στους γεννητικούς αδένες	4%	5%

Houssiau FA et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121-31

Πρωτόκολλο Euro-Lupus vs NIH

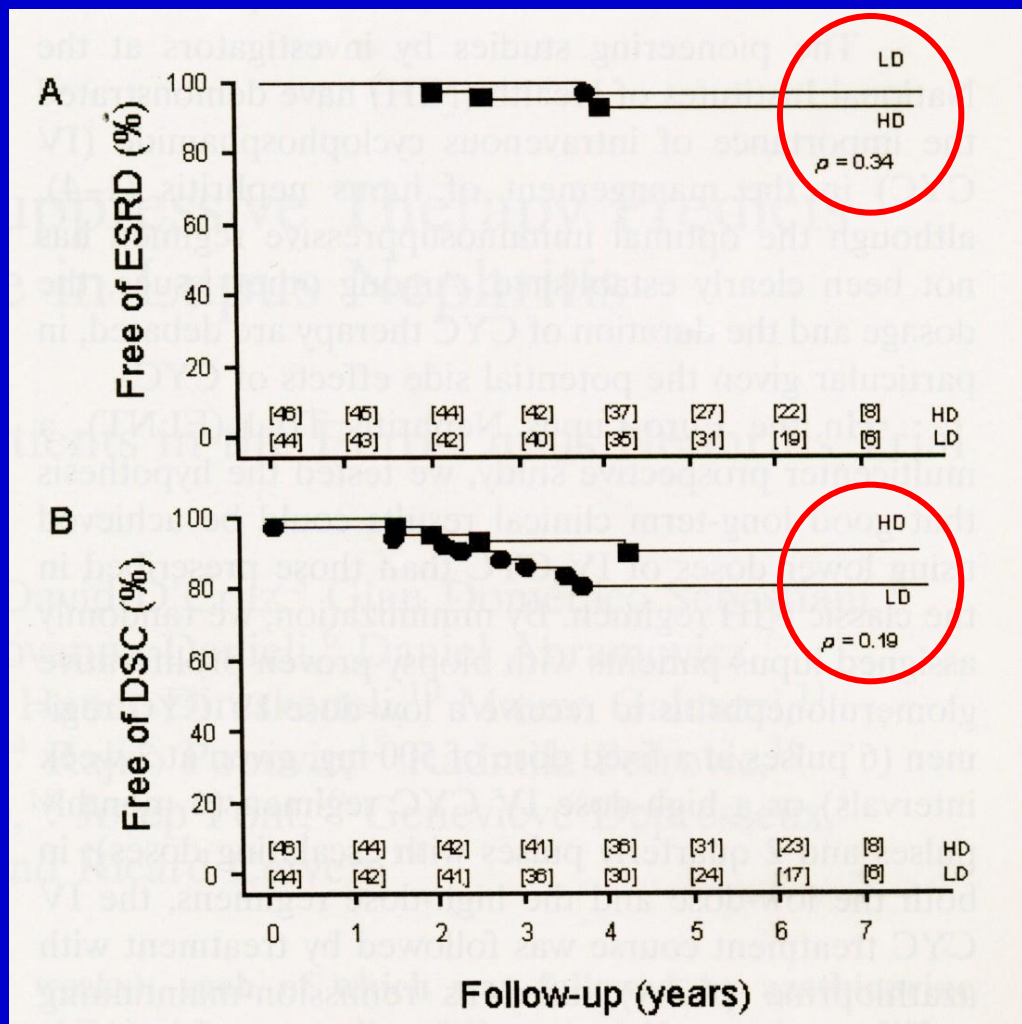
Επέκταση της προηγούμενης μελέτης

Ασθενείς: **85** (44 από Ομάδα I: 44, Ομάδα II: 41)

- Μέση διάρκεια παρακολούθησης: **73 μήνες**
- Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας: **Κάθε 3 μήνες**
- Υπολογισμός καμπυλών επιβίωσης Kaplan-Meier:
 - ▣ Πιθανότητα απουσίας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (**Free of ESRD**)
 - ▣ Πιθανότητα απουσίας διπλασιασμού κρεατινίνης ορού (**Free of DSC**)

Houssiau FA et al. Arthritis Rheum 2004; 50: 3934-40

Πιθανότητα απουσίας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (Free of ESRD) ή απουσίας διπλασιασμού κρεατινίνης ορού (Free of DSC): Ίδια και στις 2 ομάδες



Houssiau FA et al. Arthritis Rheum. 2004; 50: 3934-40

Πρωτόκολλο Euro-Lupus vs NIH

Δείκτες καλής μακροχρόνιας έκβασης της νεφρικής νόσου

- Μείωση των επιπέδων της κρεατινίνης μέσα στους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας
- Λευκωματουρία <1 γρ./24ωρο μέσα στους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας

Houssiau FA et al. Arthritis Rheum. 2004; 50: 3934-40

Θεραπεία νεφρίτιδας του ΣΕΛ με ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης

Μειονεκτήματα

- Συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς
- ~ 35% των ασθενών παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υποτροπής
- 5-10% των ασθενών αναπτύσσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου μέσα σε 10 χρόνια

Houssiau FA, Ginzler EM. Lupus 2008; 17: 426-30

Παράγωγα μυκοφαινολικού οξέος στη θεραπεία της νεφρίτιδας του ΣΕΛ

- Μυκοφαινολική μοφετίλη
- Μυκοφαινολικό νάτριο

Μηχανισμός δράσης

Αναστολή αφυδρογονάσης μονοφωσφορικής ινοσίνης



Αναστολή σύνθεσης πουρινών



Αναστολή πολλαπλασιασμού Β & Τ κυττάρων

Μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF) vs Ώσεις ΚΦ (μεγάλες δόσεις IV): Επαγωγή ύφεσης

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη «μη κατωτερότητας»:
Ασθενείς με νεφρίτιδα τύπου III/IV/V: 140

- Πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/ημ. (Μείωση 10-20 mg/1-2w)

Ασθενείς: 71

- **MMF** 3 g/ημ.

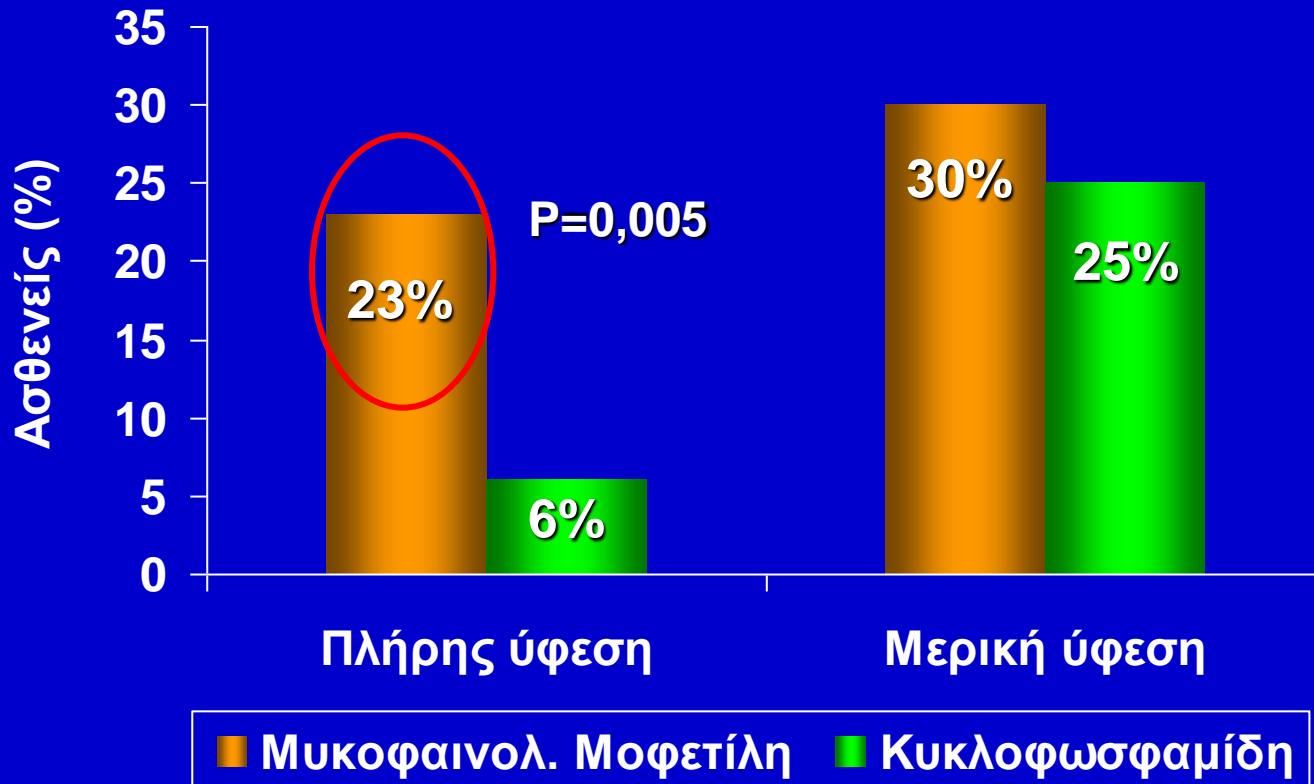
Ασθενείς: 69

- **ΚΦ** ώσεις 0,5-1 g/m²/μήνα

- Διάρκεια θεραπείας: 6 μήνες
- Κύριο καταληκτικό σημείο: Πλήρης ύφεση
- Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Μερική ύφεση

Ginzler EM et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2219-28

Σημαντικά συχνότερη η πλήρης ύφεση στην ομάδα της MMF



Ginzler EM et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2219-28

Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) (%)

ΑΕ	MMF	ΚΦ
Σοβαρές λοιμώξεις	1	9
Ναυτία/Έμετοι/Επιγαστραλγία	28	33
Διάρροια	16	3
Λεμφοπενία	22	37
Αλωπεκία	0	11
Αμηνόρροια	0	3

Ginzler EM et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2219-28

MMF vs IV ώσεις ΚΦ για επαγωγή ύφεσης Μεταανάλυση

- Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες: 4
- Μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες: 2
- Ασθενείς με νεφρίτιδα τύπου III/IV/V: 268

- Κύριο καταληκτικό σημείο: Σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) αποτυχίας επαγωγής πλήρους ή μερικής ύφεσης
- Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Σχετικός κίνδυνος θανάτου ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου

Walsh M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 968-975

Σημαντική υπεροχή MMF έναντι IV ώσεις ΚΦ

Η MMF σε σύγκριση με τις IV ώσεις ΚΦ μειώνει σημαντικά

- Τον κίνδυνο (ΣΚ: 0.7, $P=0,005$) αποτυχίας επαγωγής ύφεσης
- Τον κίνδυνο (ΣΚ: 0.44, $P=0,02$) θανάτου ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου

Walsh M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 968-975

MMF vs Ώσεις ΚΦ vs Αζαθειοπρίνη

(υπερπλαστ. νεφρίτιδα): Συντηρητική θεραπεία

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη

Ασθενείς 59: **Επαγωγή ύφεσης**

- Κυκλοσφαμίδη (7 μηνιαίες ώσεις 0,5 - 1g/m²)
- Πρεδνιζολόνη (1 mg/kg/ημ. → 0,5 mg/kg/ημ.)

Συντηρητική θεραπεία

Ομάδα II: Ασθενείς 20
• **MMF** 0,5 - 3 g/ημ. + ΓΚ

Ομάδα I: Ασθενείς 20
• **ΚΦ** 0,5 - 1 g/m²/3μηνo + ΓΚ

Ομάδα III: Ασθενείς 19
• **Αζαθειοπρίνη** 1 - 3 mg/kg/ημ.

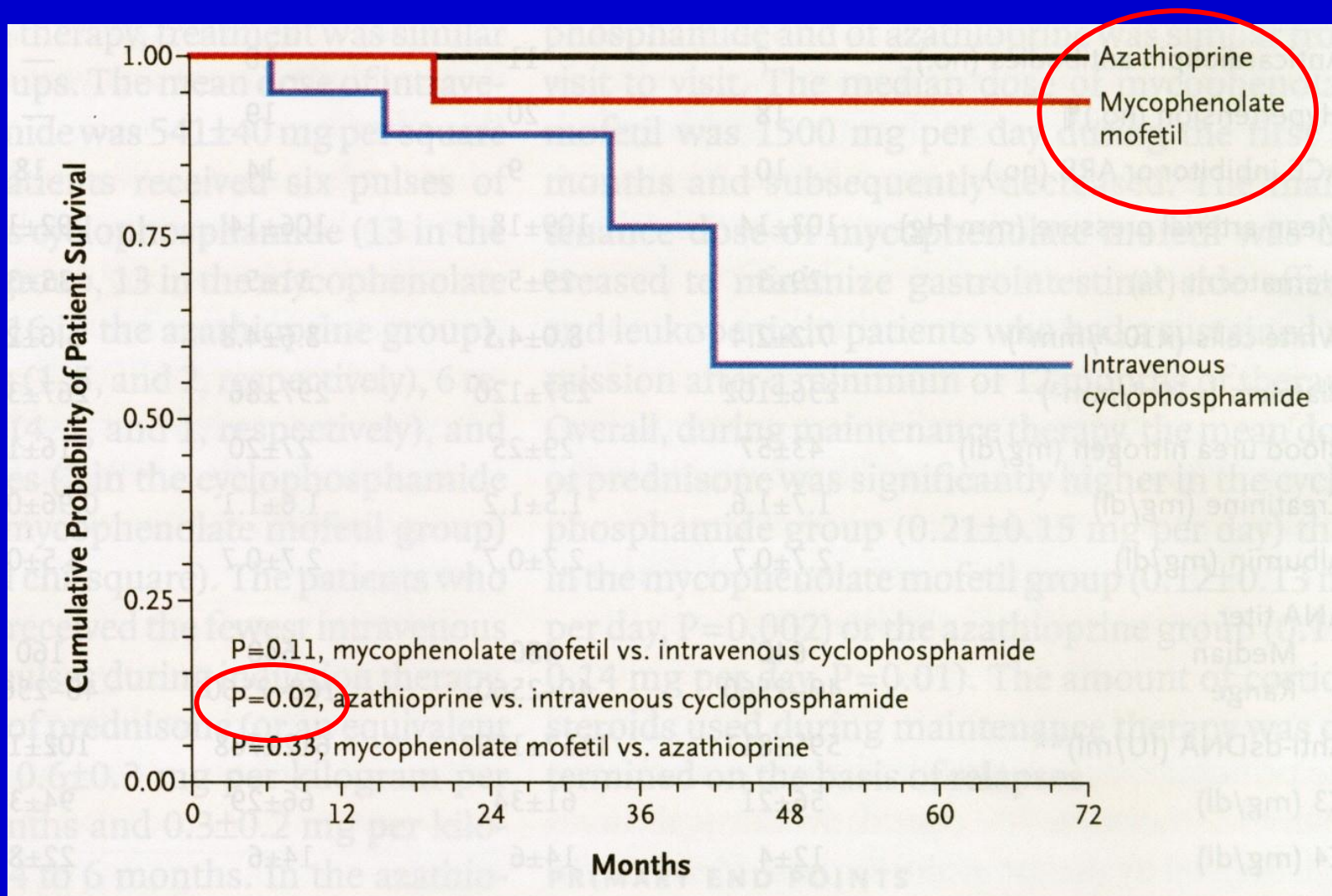
Ώσεις ΚΦ vs MMF vs Αζαθειοπρίνη (υπερπλαστ. νεφρίτιδα): Συντηρητική θεραπεία

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη

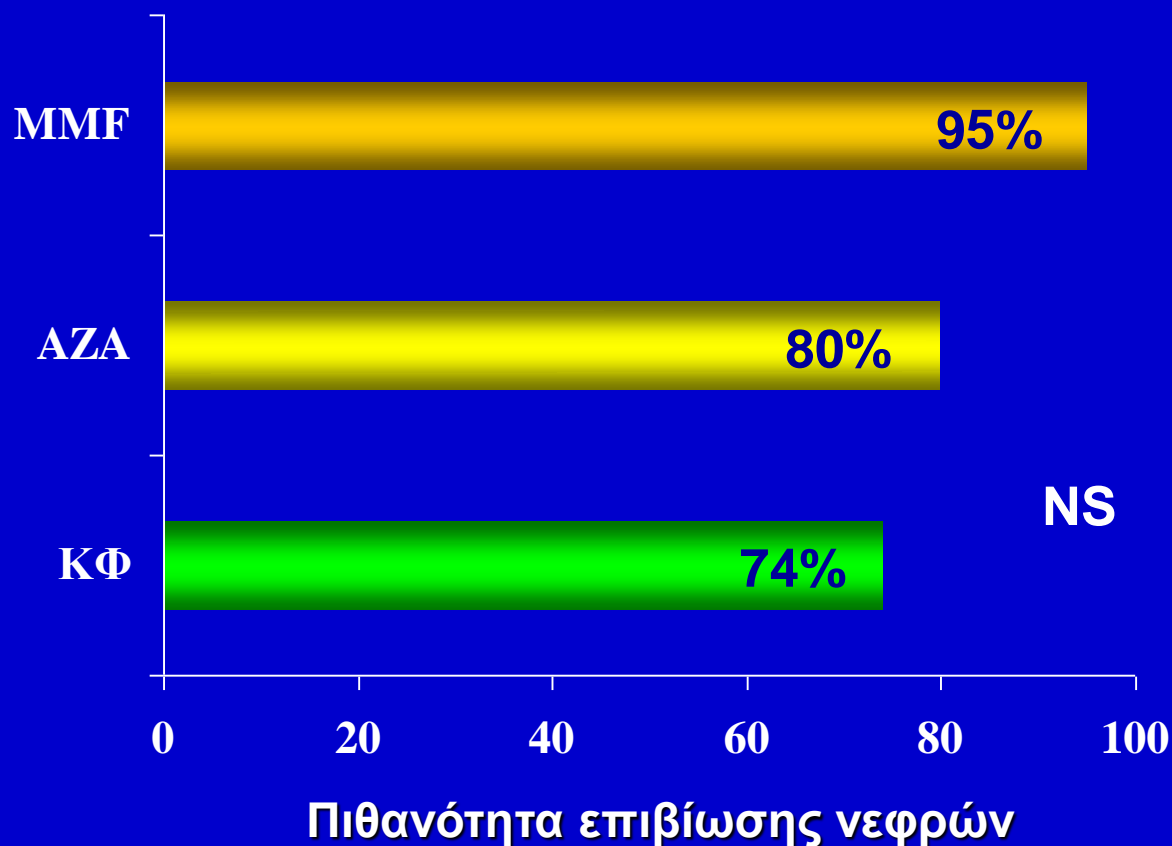
- Μέση διάρκεια θεραπείας: **28 μήνες**
- Κύριο καταληκτικό σημείο: Επιβίωση ασθενών
Επιβίωση νεφρών
- Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Υποτροπή

Contreras G et al. N Engl J Med. 2004; 350: 971-80

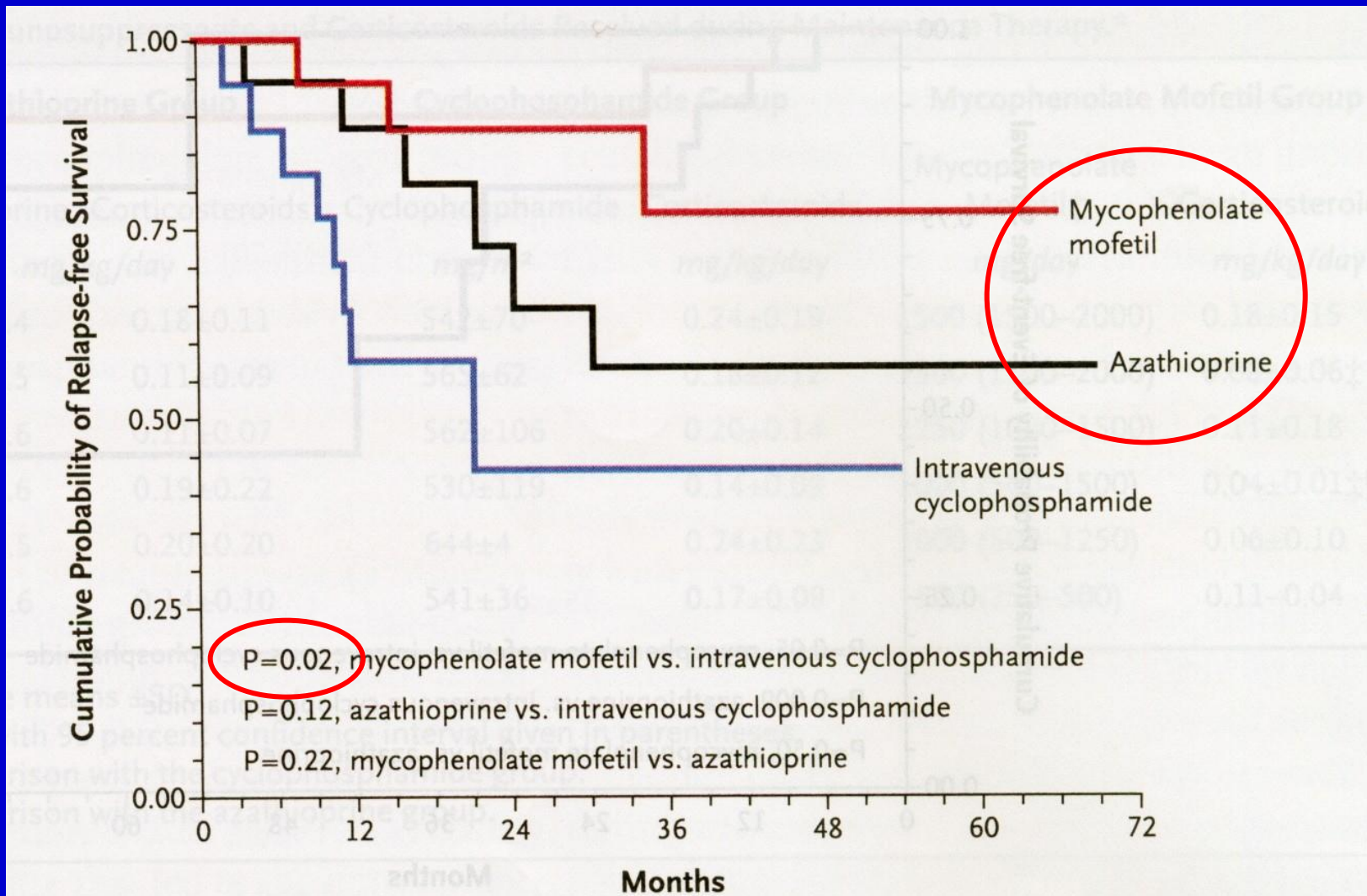
Πιθανότητα επιβίωσης ασθενών μεγαλύτερη στις ομάδες MMF & αζαθειοπρίνης έναντι ΚΦ



Πιθανότητα επιβίωσης νεφρών μεγαλύτερη στις ομάδες MMF & αζαθειοπρίνης έναντι ΚΦ



Πιθανότητα επιβίωσης χωρίς υποτροπές μεγαλύτερη στις ομάδες MMF & αζαθειοπρίνης έναντι ΚΦ



Σημαντικά λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) στις ομάδες MMF & αζαθειοπρίνης (ΑΖΑ) (%)

ΑΕ	MMF	ΑΖΑ	ΚΦ	P
Σοβαρές λοιμώξεις	2	2	25	0,02
Αμηνόρροια	6	8	32	0,03
Ναυτία	14	7	65	0,001
Έμετοι	10	4	55	0,001
Διάρροια	12	9	12	0,63

Contreras G et al. N Engl J Med. 2004; 350: 971-80

MMF vs Ώσεις ΚΦ στη νεφρίτιδα ΣΕΛ

Συμπεράσματα

Από τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών φαίνεται ότι:

- Η μυκοφαινολική μοφετίλη σε σύγκριση με τις ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοσφαμίδης σε μεγάλες δόσεις:
 - Είναι περισσότερο αποτελεσματική τόσο για την επαγωγή ύφεσης όσο και για τη συντηρητική θεραπεία της νεφρίτιδας ΣΕΛ
 - Είναι λιγότερο τοξική

MMF vs Ώσεις ΚΦ (μεγάλες δόσεις IV) Επαγωγή ύφεσης & Συντηρητική θεραπεία

Μελέτη ALMS: Apreva Lupus Management Study
Διεθνής τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη
«ανωτερότητας MMF»

Ασθενείς με νεφρίτιδα τύπου III/IV/V: **370**

- Πρεδνιζολόνη 60 mg/ημ. (Βαθμιαία μείωση)

Ασθενείς: **185**

- **MMF** 3 g/ημ.

Ασθενείς: **185**

- **ΚΦ** 0,5g - 1 g/m²/μήνα

Contreras G et al. J Am Soc Nephrol April 2009
Isenberg DA. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl3):23

MMF vs Ώσεις ΚΦ (μεγάλες δόσεις IV)

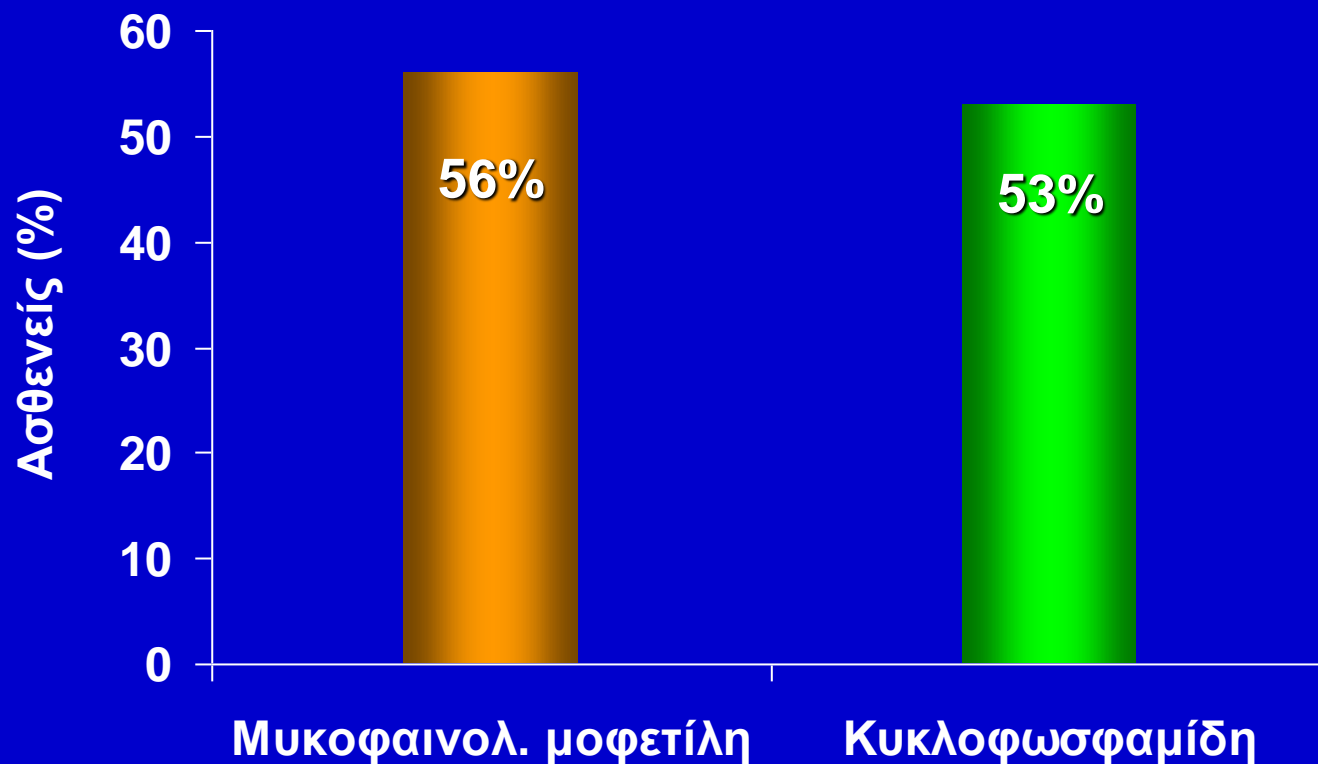
Μελέτη ALMS: Επαγωγή ύφεσης

- Διάρκεια θεραπείας: 24 εβδομάδες
- Κύριο καταληκτικό σημείο: Θεραπευτική απάντηση
 - ▣ Μείωση της αναλογίας λεύκωμα/κρεατινίνη ούρων 24ώρου <3 ή κατά 50% ή
 - ▣ Σταθεροποίηση κρεατινίνης ορού στο $\pm 25\%$ των επιπέδων της κατά την έναρξη της θεραπείας
- Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία
 - ▣ Πλήρης ύφεση
 - ▣ Δείκτης ενεργότητας του ΣΕΛ
 - ▣ Ανεπιθύμητες ενέργειες

Contreras G et al. J Am Soc Nephrol April 2009
Isenberg DA. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl3):23

Μελέτη ALMS:

Όχι διαφορά στη θεραπευτική απάντηση



Contreras G et al. J Am Soc Nephrol April 2009
Isenberg DA. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl3):23

Μελέτη ALMS

Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων των ασθενών ως προς:

- Την πλήρη ύφεση
- Το δείκτη ενεργότητας του ΣΕΛ
- Τις ανεπιθύμητες ενέργειες

Contreras G et al. J Am Soc Nephrol April 2009

MMF vs Αζαθειοπρίνη

Συντηρητική θεραπεία

- **Ισοδύναμη αποτελεσματικότητα**
Contreras G et al. N Engl J Med. 2004; 350: 971-80
- **Αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης ALMS**
- **Αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης MANTAIN**

Μυκοφαινολικό Νάτριο (MPS)

**Παρασκευάστηκε και εισήχθη στη
θεραπευτική με μορφή εντεροδιαλυτών
δισκίων με στόχο τη μείωση των
σχετιζόμενων με τη MMF ανεπιθύμητων
ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα**

Σύγκριση ανεπιθυμητών ενεργειών Μυκοφαινολικού Νατρίου (MPS) και MMF

Σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχει δειχτεί ότι, σε σύγκριση με τη MMF, το MPS παρουσιάζει:

- Σημαντικά καλύτερη ανοχή από το γαστρεντερικό σύστημα
- Σημαντικά λιγότερο συχνές σοβαρές λοιμώξεις

Chan L et al, Transplantation 2006; 81: 1290-1297,

Budde K et al. Transplant Proc 2004; 36(Suppl 2): 524S-527S

Εκτίμηση θεραπευτικής ισοδυναμίας MPS και MMF

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη

- Ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού: **423**

Ασθενείς: **213**

- **MPS** 1,44 g/ημ.

Ασθενείς: **210**

- **MMF** 2 g/ημ.

- Διάρκεια θεραπείας: **12 μήνες**

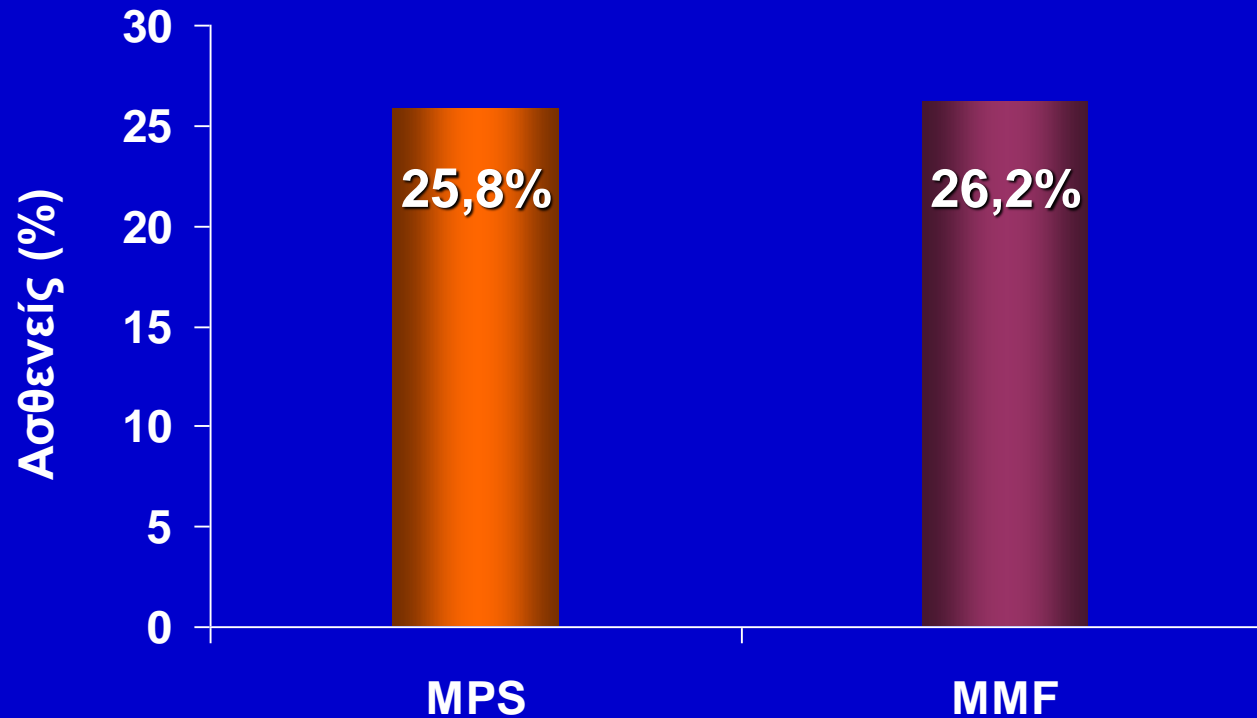
Κύριο καταληκτικό σημείο

- Θεραπευτική αποτυχία (επιβεβαιωμένη με βιοψία οξεία απόρριψη, απώλεια μοσχεύματος, θάνατος ή απώλεια παρακολούθησης)

Salvadori M et al. Am J Transplant 2004; 4: 231-6

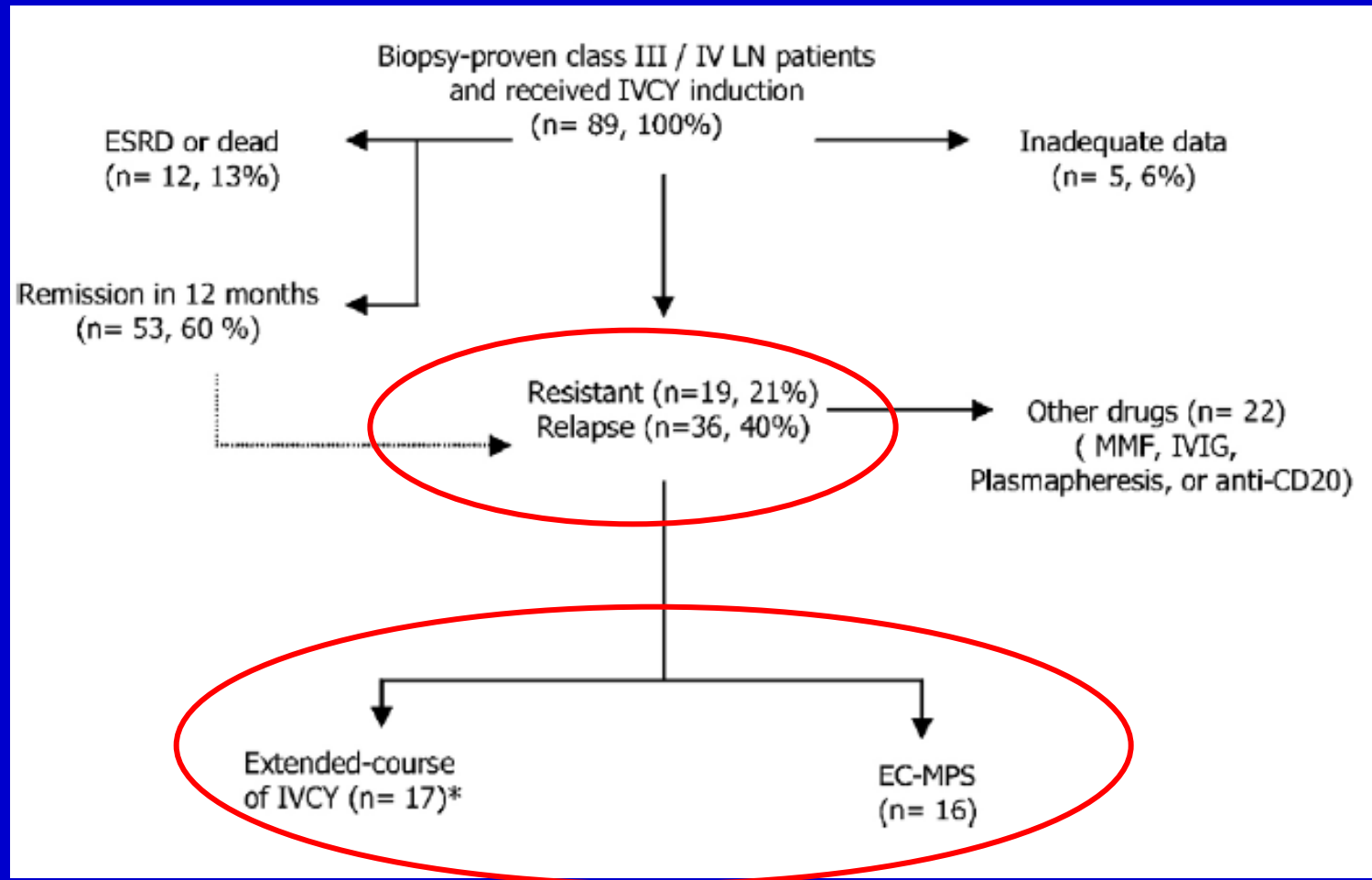
MPS vs MMF:

Θεραπευτική αποτυχία στο ίδιο επίπεδο



Salvadori M et al. Am J Transplant 2004; 4: 231-6

Μυκοφαινολικό Νάτριο (MPS) vs Ώσεις ΚΦ (μεγάλες δόσεις IV) σε ανθεκτική νεφρίτιδα ΣΕΛ



Μυκοφαινολικό Νάτριο (MPS) vs Ώσεις ΚΦ (μεγάλες δόσεις IV) σε ανθεκτική νεφρίτιδα ΣΕΛ

Προοπτική μελέτη

Ασθενείς: 31

- Πρεδνιζολόνη 0,5-1 mg/kg/ημ.

Ασθενείς: 16

- **MPS** 1,44 g/ημ.

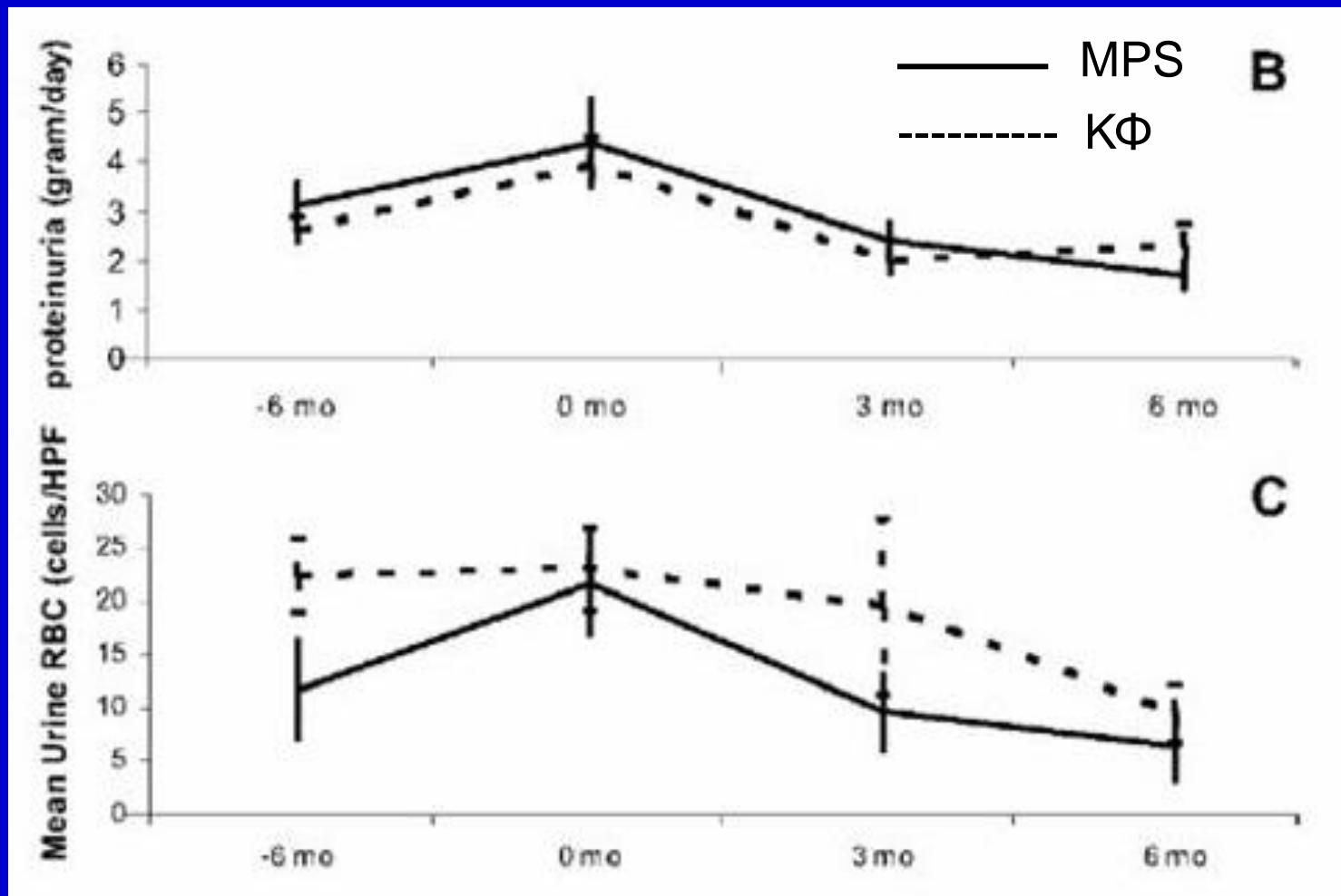
Ασθενείς: 15

- **ΚΦ** 0,5g - 1 g/m²/μήνα

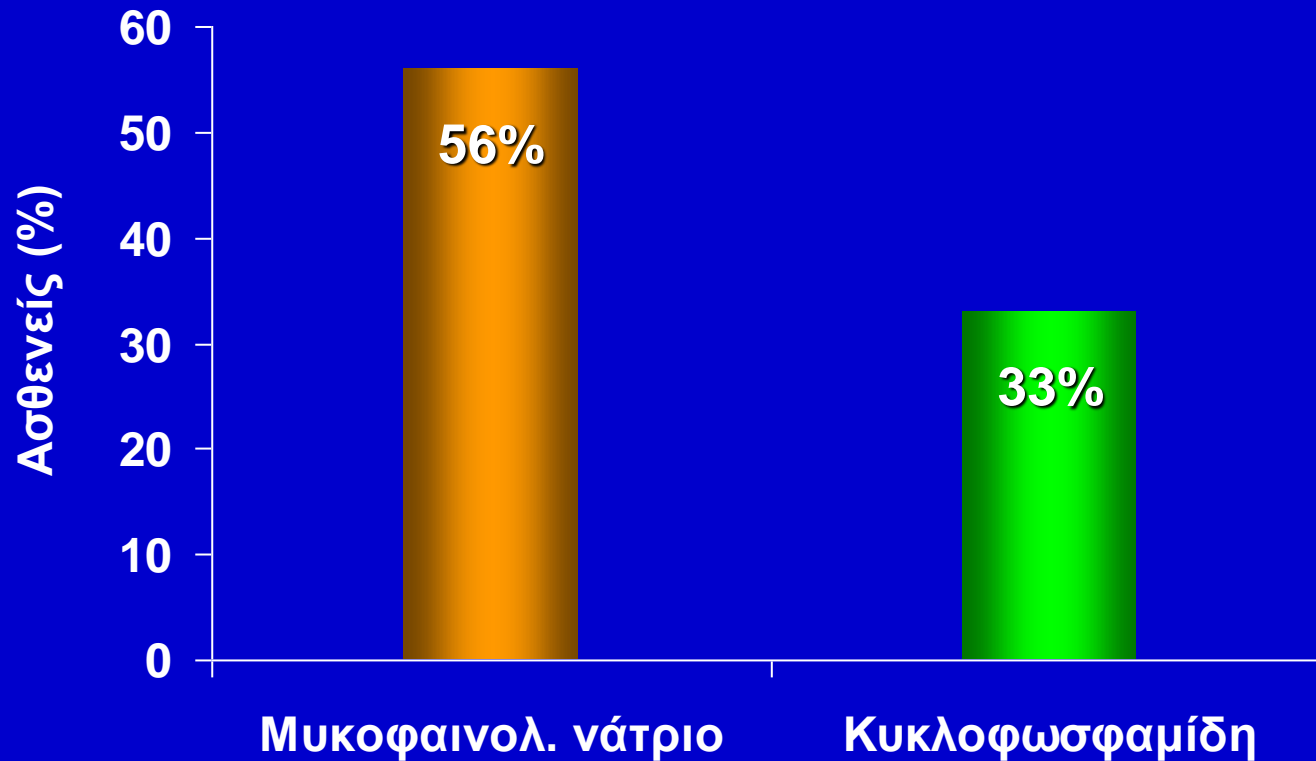
- Διάρκεια θεραπείας: 6 μήνες
- Κύριο καταληκτικό σημείο: Πλήρης ή μερική ύφεση

Traitanon O et al. Lupus 2008; 17; 744-51

Ρυθμός μείωσης λευκωματουρίας & αιματουρίας: Ίδιος και στις 2 ομάδες



Συχνότερη πλήρης ή μερική ύφεση στην ομάδα του MPS



Traitanon O et al. Lupus 2008; 17; 744-51

Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) MPS (%)

ΑΕ	MPS	ΚΦ	P
Σοβαρές λοιμώξεις	0	27	0,04
Αναιμία	7	67	0,001
Λευκοπενία	13	33	0,22
Ναυτία/έμετοι	13	67	0,001
Διάρροια	13	7	1
Κοιλιακά άλγη	13	7	1
Αμηνόρροια	0	13	0,22
Αλωπεκία	6	33	0,08

Traitanon O et al. Lupus 2008; 17; 744-51

Κυκλοσπορίνη vs Ώσεις ΚΦ vs Πρεδνιζόνη στη μεμβρανώδη νεφροπάθεια: Επαγωγή ύφεσης

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (διάρκειας 1 χρ.)

- Ασθενείς: 42
 - Μέση τιμή λευκωματουρίας: 5,4 γρ./24ωρο
 - Πρεδνιζόνη (1 mg/kg/2^η ημ. → 0,25 mg/kg/2^η ημ.)

1^η Ομάδα

- Κυκλοσπορίνη ≤ 5 mg/kg/ημ.

2^η Ομάδα

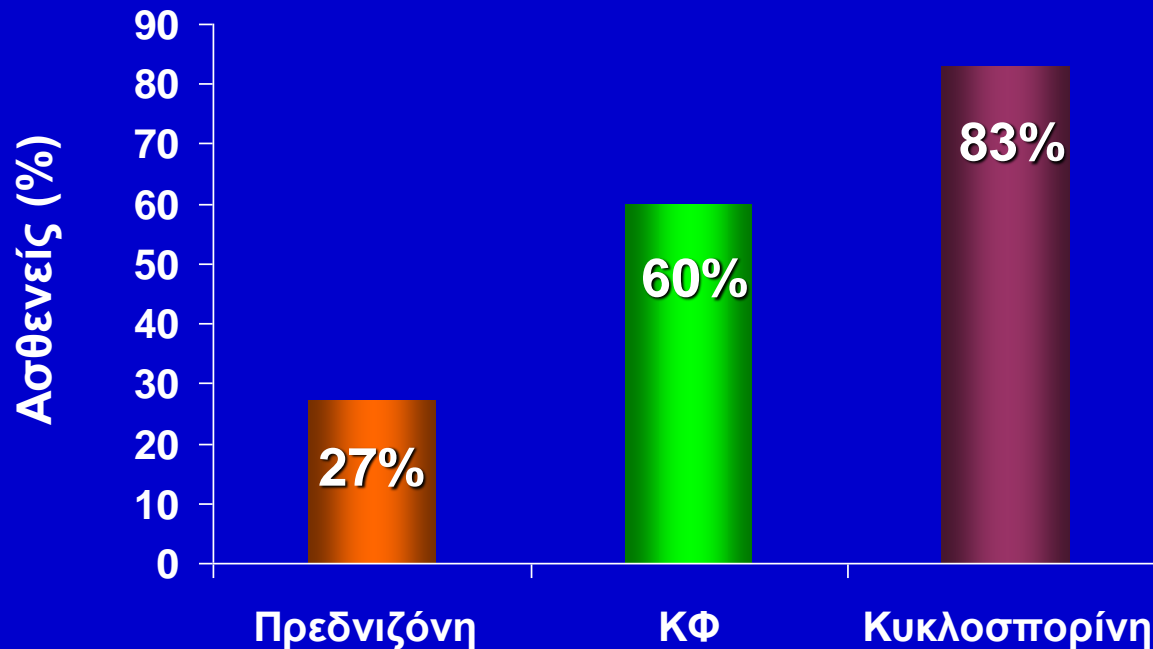
- ΚΦ 6 διμηνιαίες
ώσεις 0,75-1 g/m²

3^η Ομάδα

- Πρεδνιζόνη (μονοθεραπεία)

- Κύριο καταληκτικό σημείο: Πλήρης ύφεση

Συχνότερη πλήρης ύφεση στις ομάδες της κυκλοσπορίνης* και της ΚΦ



* Υποτροπή παρατηρήθηκε σημαντικά συχνότερα στην ομάδα της κυκλοσπορίνης

Ανοσοθεραπεία νεφρίτιδας ΣΕΛ

- Τυχασιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε εξέλιξη
 - Αντι-CD20 (Ocrelizumab)
 - CTLA4-IgG (Abatacept)
 - TACI-IgG (Atacicept)
- Ανοιχτές κλινικές μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών
 - Αντι-CD20 (Rituximab)

Sfikakis PP et al. Arthritis Rheum 2005; 52; 501-13

Vigna-Perez M et al. Arthritis Res Ther 2006; 8: R83

Gunnarsson I et al. Arthritis Rheum 2007; 56: 1263–72

Rituximab στην υπερπλαστική νεφρίτιδα ΣΕΛ

Προοπτική μελέτη παρατήρησης

- **Ασθενείς: 10**
 - Rituximab 375 mg/m²/εβδ. x 4
 - Πρεδνιζολόνη 0,5 mg/kg/ημ. X 10 εβδ. & μείωση 4 mg/2 εβδ.
 - Διάρκεια παρακολούθησης: 12 μήνες
- **Αποτελέσματα**
 - Πλήρης ή μερική ύφεση: 8 ασθενείς
 - Υποτροπή: 1 ασθενής

Sfikakis PP et al. Arthritis Rheum 2005; 52; 501-13

Σημαντικές εξελίξεις της τελευταίας επταετίας στη θεραπεία της νεφρίτιδας ΣΕΛ

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι σε σύγκριση με ενδοφλέβιες ώσεις ΚΦ σε μεγάλες δόσεις:

1. Οι ενδοφλέβιες ώσεις ΚΦ σε χαμηλές δόσεις είναι το ίδιο αποτελεσματικές & έχουν λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
2. Η MMF είναι το ίδιο (ή περισσότερο) αποτελεσματική τόσο στην επαγωγή ύφεσης όσο και στη συντηρητική θεραπεία, ενώ έχει τις ίδιες (ή σημαντικά λιγότερο συχνές) ανεπιθύμητες ενέργειες

Σημαντικές εξελίξεις της τελευταίας επταετίας στη θεραπεία της νεφρίτιδας ΣΕΛ

3. Το MPS είναι το ίδιο αποτελεσματικό στην επαγωγή ύφεσης & έχει σημαντικά λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
4. Η αζαθειοπρίνη είναι περισσότερο αποτελεσματική στη συντηρητική θεραπεία, ενώ έχει σημαντικά λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Η κυκλοσπορίνη και οι ενδοφλέβιες ώσεις ΚΦ είναι αποτελεσματικές στην επαγωγή ύφεσης στη μεμβρανώδη νεφροπάθεια
6. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για την εκτίμηση της ανοσοθεραπείας

