



Sławomir Lizakowski, Bolesław Rutkowski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Problemy terapeutyczne w leczeniu chorych z błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek

STRESZCZENIE

Nefropatia błoniasta jest jedną z najczęstszych przyczyn zespołu nerczycowego u osób dorosłych. Przebieg choroby jest bardzo różnorodny — od łagodnego do szybkiej progresji w kierunku niewydolności nerek. Obecnie trwają poszukiwania najlepszego algorytmu terapeutycznego dla tej postaci kłębuszkowego zapalenia nerek. Do tej pory ustaloną pozycję

w leczeniu immunosupresyjnym ma połączenie glikokortykoidów i chlorambucilu lub cyklofosfamid. Poszukiwane są schematy leczenia również skuteczne, lecz obarczone mniejszą liczbą działań niepożądanych.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 3, 141–149

Słowa kluczowe: nefropatia błoniasta, zespół nerczycowy, leczenie, chlorambucil, cyklofosfamid, inhibitory kalcyneuryny, mykofenolan mofetilu

WSTĘP

Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN, *membranous glomerulonephritis*) — nefropatia błoniasta — jest jedną z głównych przyczyn zespołu nerczycowego u dorosłych. Stwierdzana jest ona w około 30% biopsji nerki wykonywanych u dorosłych z zespołem nerczycowym oraz u 5–10% spośród wszystkich postaci histopatologicznych pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek [1, 2]. Częstość tego rozpoznania wzrasta wraz z wiekiem chorych (dotyczy 50% chorych starszych niż 60 lat z zespołem nerczycowym) [3]. Choroba ta występuje dwukrotnie częściej u mężczyzn aniżeli u kobiet. W większości przypadków przyczyna nefropatii błoniastej nie jest znana, określana jest jako idiopatyczna nefropatia błoniasta (ok. 70% przypadków) [4]. W przypadku wtórnych postaci choroby należy brać pod uwagę infekcje, nowotwory, choroby tkanki łącznej oraz zażywane leki (tab. 1). Szczególną uwagę należy zwrócić na wystąpienie nefropatii błoniastej u chorych w wieku ponad 60 lat, bowiem w tej grupie znacząco wzrasta częstość

nefropatii w przebiegu nowotworów (ok. 20% chorych). Zwraca się również uwagę, iż zespół nerczycowy w przebiegu nefropatii błoniastej może o kilka lat wyprzedzać ujawnienie się innych objawów tocznia układowego [5].

MANIFESTACJA KLINICZNA NEFROPATII BŁONIASTEJ

Głównym objawem nefropatii błoniastej jest zespół nerczycowy, który stwierdza się w 60–75% przypadków, u pozostałych chorych jest to bezobjawowy białkomocz nieprzekraczający 3,5 g/24 godz. W 30–40% przypadków białkomoczowi towarzyszy krwinkomocz — wystąpienie makroskopowego krwiomoczu wskazuje zwykle na inną diagnozę. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u niewielkiego odsetka chorych (10–20%), również do 20% chorych ma niewydolność nerek w chwili rozpoznania choroby.

PRZEBIEG CHOROBY

Nefropatia błoniasta ma dość charakterystyczny przebieg, do którego można odnieść

Adres do korespondencji:
dr n. med. Sławomir Lizakowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: slizak@wp.pl

Tabela 1. Wtórne przyczyny nefropatii błoniastej [6]

Choroby układowe i nowotwory	Infekcje	Leki i środki toksyczne
Nowotwory złośliwe (narządowe)	WZW typu B	Kaptopril
Chłoniaki	WZW typu C	Klopidogrel
Przewlekła białaczka limfocytowa	Paciorkowce	Penicylamina
Toczeń układowy	Malaria	Pochodne złota
Sarkoidoza	Gruźlica	Formaldehyd
Zespół Sjögrena		
Reumatoidalne zapalenie stawów		

Tabela 2. Możliwe czynniki rokownicze w nefropatii błoniastej [6]

Czynnik	Korzystny rokowniczo	Niekorzystny rokowniczo
Płeć	Żeńska	Męska
Wiek	Młodszy	Starszy
Funkcja nerek	Prawidłowa	Upośledzona
Białkomocz	< 4 g/dobę przez 6 miesięcy	> 8 g/dobę przez 6 miesięcy
Wydalenie IgG z moczem	< 250 mg/24 godz.	> 250 mg/24 godz.
β_2 -mikroglobulina w moczu	< 0,5 μ g/min	> 0,5 μ g/min
Remisja zespołu nerczycowego	Tak (szczególnie całkowita)	Nie
Obraz histopatologiczny	Bez zmian cewkowo-śródmiąższowych	Ciężkie zmiany cewkowo-śródmiąższowe

►► Nefropatia błoniasta jest jedną z głównych przyczyn zespołu nerczycowego u dorosłych ◀◀

tw. „regułę 1/3”. **Ponad 30% chorych uzyskuje spontaniczne remisje choroby w okresie pierwszych dwóch lat od rozpoznania.** Co ważne, spontaniczne remisje sporadycznie występują u chorych z białkomoczem przekraczającym 8 g/24 godz. [7]. 1/3 chorych charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na stosowane leczenie, co łączy się z wieloletnim utrzymaniem funkcji nerek. Natomiast u pozostałych chorych dochodzi do progresji niewydolności pomimo stosowanego leczenia. Określa się, iż 10-letnie przeżycie nerek u chorych z nefropatią błoniastą stwierdza się u ponad 70% chorych [8–10]. Wiele danych wskazuje, iż długie przeżycie nerek charakterystyczne jest dla chorych z białkomoczem subnerczycowym lub tych, którzy uzyskali remisję zespołu nerczycowego (samoistną lub w efekcie stosowanego leczenia) [7]. Przeciwno łagodnemu przebiegowi tej choroby przemawia fakt, iż jest to 2. lub 3. pod względem częstości (w zależności od populacji) postać morfolo-

giczna pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek u chorych dializowanych [11] oraz, że 25% chorych wymaga leczenia nerkozastępczego w okresie 8 lat od rozpoznania [10]. Należy zwrócić uwagę, iż w przebiegu zespołu nerczycowego spowodowanego MGN dość często dochodzi do poważnych i często decydujących o losach chorego powikłań zakrzepowo-zatorowych (zatorowość płucna, zakrzep żył nerkowych) [12].

WSKAŹNIKI ROKOWNICZE

Bardzo różnorodny przebieg kliniczny MGN wskazuje na ważną rolę wyodrębnienia grupy pacjentów charakteryzujących się dużym ryzykiem progresji w kierunku niewydolności nerek. Grupę największego ryzyka stanowią chorzy płci męskiej, w starszym wieku, z upośledzoną funkcją nerek w chwili rozpoznania, z białkomoczem przekraczającym 8 g/24 godz., u których nie uzyskano remisji białkomoczu oraz z zaawansowanymi zmianami cewkowo-śródmiąższowymi w badaniu histopatologicznym biopsjatu nerki (tab. 2). Pośród tych czynników warto również zwrócić uwagę na laboratoryjne wskaźniki złego rokowania, którymi są: stosunek IgG do kreatyniny w moczu przekraczający 110 mg/g lub IgG w moczu >250 mg/24 godziny oraz wydalanie β_2 -mikroglobuliny przekraczające 0,5 μ g/min [13, 14].

LECZENIE NEFROPATII BŁONIASTEJ

Postępowanie wstępne

Biorąc pod uwagę częste występowanie nefropatii błoniastej jako schorzenia wtórne- go, **przed przystąpieniem do leczenia należy przeprowadzić skrining w kierunku nowotworów i infekcji.** Proponowane badania skrinin- gowe obejmują badania immunologiczne, przeciwciała anti-HCV, antygen HBs, badanie radiologiczne klatki piersiowej, gastroscopię, kolonoskopię (bezwzględnie konieczne u chorych z dodatnim wynikiem badania kału na krew utajoną, chorych z obciążeniami rodzinnymi nowotworami przewodu pokarmowego oraz u osób w starszym wieku), USG jamy brzusznej, mammografię u kobiet (lub USG piersi) oraz odpowiednie konsultacje (gineko- logiczną, urologiczną). U każdego chorego z limfadenopatią należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę tego stanu. Inne badania (tomografia komputerowa [TK], magnetyczny rezonans jądrowy [MRI, *magnetic resonance*

imaging], bronchoskopia, badania bakteriologiczne i wirusologiczne) należy przeprowadzić indywidualnie w zależności od sytuacji klinicznej [6].

Leczenie schorzenia, które jest przyczyną nefropatii błoniastej, w wielu wypadkach powoduje, iż uzyskuje się remisję choroby nerek z ustąpieniem zespołu nerczycowego oraz cofaniem się zmian w obrazie histopatologicznym.

Leczenie objawowe

Postępowanie objawowe u chorych z nefropatią błoniastą zasadniczo nie różni się od postępowania w innych postaciach kłębuszkowego zapalenia nerek. Chorzy z zespołem nerczycowym wymagają leczenia moczopędnego (często konieczne jest łączenie leków z różnym punktem uchwytu, a przede wszystkim diuretyków pętlowych z tiazydowymi), odpowiedniego bilansu płynowego (zależnego od funkcji nerek oraz wielkości przewodnienia) oraz leczenia przeciwkrzepliwego. Należy zwrócić uwagę, iż zespół nerczycowy z białkomoczem przekraczającym 8 g/dobę oraz ciężką hypoalbuminemią (< 2 g/l) w przebiegu nefropatii błoniastej obarczony jest bardzo dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i wymaga bezwzględnie profilaktyki lekami przeciwkrzepliwymi (heparyny drobnocząsteczkowe), zwłaszcza w okresie intensywnego odwadniania [15].

W leczeniu nefroprotekcijnym, podobnie jak w innych chorobach przebiegających z białkomoczem, należy zastosować inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) i/lub sartany (ARB, *angiotensin receptor blocker*). Dawki tych leków powinny być stopniowo zwiększane do dawek maksymalnych, dobrze tolerowanych przez chorego oraz niepowodujących działań niepożądanych (tj. niepowodujących wzrostu poziomu potasu poza zakres prawidłowy oraz narastania poziomu kreatyniny). Celem leczenia jest utrzymywanie ciśnienia niższego aniżeli 130/80 mm Hg oraz redukcja białkomoczu poniżej 0,5 g/24 godz. [16–18]. Należy zaznaczyć, iż efekt tej terapii jest zadowalający w głównej mierze u chorych z białkomoczem mniejszym niż 4 g/24 godz.

Większość chorych z nefropatią błoniastą (zwłaszcza z dużym białkomoczem) wymaga również leczenia hipolipemizującego, w szczególności z zastosowaniem statyn. Tęgo typu terapia korzystnie wpływa na redukcję białkomoczu, zwolnienie progresji choroby nerek oraz zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe [19, 20].

Tabela 3. Grupy ryzyka chorych z nefropatią błoniastą w zależności od białkomoczu dobowego i funkcji nerek

Grupa ryzyka	Białkomocz dobowy (g/24 godz.)	Funkcja nerek (klirens kreatyniny)
Małe	< 4	Prawidłowa
Średnie	4–8 (> 6 miesięcy)	Prawidłowa
Wysokie	> 8	Prawidłowa/nieprawidłowa

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE („SPECYFICZNE”)

Leczenie błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek stanowi od wielu lat duży problem z uwagi na skłonność do samoistnych remisji oraz dość łagodny przebieg kliniczny w części przypadków [10, 21–24]. Należy jednak pamiętać o tym, że u około 30% chorych stwierdza się dość szybką progresję w kierunku niewydolności nerek. Wieloletnie obserwacje tych pacjentów wskazują wszakże, iż uzyskanie remisji powoduje nawet 100% przeżywalność nerek [25]. Nawet uzyskanie częściowej remisji powoduje, że znacząco mniej chorych wymaga leczenia nerkozastępczego [26, 27].

Chorych z nefropatią błoniastą można ze względu na ryzyko progresji zakwalifikować do trzech grup, które opisano w tabeli 3.

Wątpliwości nie budzi konieczność zastosowania leczenia immunosupresyjnego w grupie chorych wysokiego ryzyka (tj. białkomocz przekraczający 8 g/dobę i/lub nieprawidłowa funkcja nerek). Wiadomo bowiem, iż chorzy z MGN bez zespołu nerczycowego oraz pacjenci, którzy osiągnęli remisję, charakteryzują się bardzo dobrym rokowaniem dotyczącym przeżycia nerek [27]. Wiele badań wskazuje, że w grupie chorych małego ryzyka (białkomocz < 4 g/dobę oraz prawidłowa funkcja nerek w okresie 6-miesięcznej obserwacji) leczenie objawowe jest wystarczające i stosowanie leczenia immunosupresyjnego powoduje zwiększenie ryzyka w stosunku do oczekiwanych korzyści.

Najwięcej wątpliwości stwarza podjęcie decyzji o leczeniu immunosupresyjnym w grupie chorych średniego ryzyka (białkomocz pomiędzy 4 a 8 g/dobę i prawidłowa funkcja nerek w okresie 6 miesięcy obserwacji). Nasuwa się kilka pytań dotyczących postępowania terapeutycznego w tej grupie pacjentów. Czy wcześniej podjąć próbę leczenia objawowego i oczekiwać na uzyskanie remisji białkomoczu? Jak długo prowadzić leczenie objawowe? Kiedy włączyć leczenie immunosupresyjne? Wy-

»» Chorzy z zespołem nerczycowym wymagają leczenia moczopędnego, odpowiedniego bilansu płynowego oraz leczenia przeciwkrzepliwego ««

»» Celem leczenia jest utrzymywanie ciśnienia niższego aniżeli 130/80 mm Hg oraz redukcja białkomoczu poniżej 0,5 g/24 godz. ««

▶▶ W „schemacie Ponticellego” naprzemiennie stosuje się przez okres 6 miesięcy glikokortykoidy oraz chlorambucil ◀◀

daje się, że w tej grupie chorych szczególnie pomocne mogą być dodatkowe parametry oceniające ryzyko progresji choroby nerek, takie jak stosunek IgG/kreatyniny w moczu przekraczający 110 mg/g lub IgG w moczu > 250 mg/24 godziny oraz wydalanie β_2 -mikroglobuliny przekraczające 0,5 μ g/min [13, 14]. Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu immunosupresyjnym należy pamiętać o możliwych jego powikłaniach (uszkodzenie szpiku i gonad, zwiększone ryzyko infekcji, krwotoczne zapalenie pęcherza czy też zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w przyszłości). Natomiast odroczenie tego leczenia może skutkować pozbawieniem lub zmniejszeniem szans na zahamowanie procesu zapalnego i tym samym powodować progresję w kierunku niewydolności nerek. Jak ważne jest uzyskanie remisji zespołu nerczycowego, mogą uświadamiać dane z pracy Troyanova i wsp. [27], którzy przedstawili grupę 350 chorych z zespołem nerczycowym w przebiegu nefropatii błoniastej i wykazali 100% przeżycie nerek w czasie 10 lat w podgrupie, w której uzyskano całkowitą remisję (CR), 90% z częściową remisją (PR) oraz 45% w grupie chorych, u których nie uzyskano remisji (NR). Chorzy z CR i PR wykazywali podobny ubytek filtracji, który wynosił 1,5 ml/min/rok w grupie CR oraz 2 ml/min/rok w grupie PR. Dla porównania w grupie NR ubytek filtracji wynosił 10 ml/min/rok.

Na rycinie 1. przedstawiono zaproponowany przez Cattrana i wsp. algorytm postępowania terapeutycznego w nefropatii błoniastej uwzględniający podział chorych na 3 grupy ryzyka według kryteriów przedstawionych wcześniej [28]. Należy jednak zwrócić uwagę, że większość autorów wskazuje cyklosporynę jako lek II rzutu w leczeniu nefropatii błoniastej (jako leczenie I rzutu proponowane jest stosowanie glikokortykoidów i leków alkilujących).

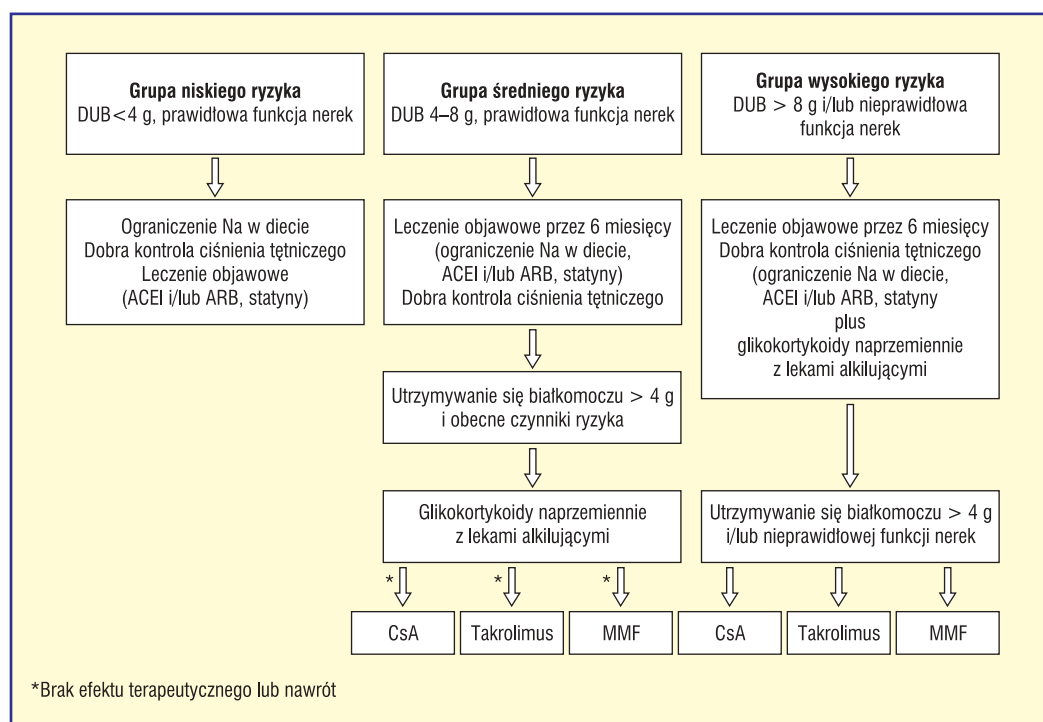
POSZCZEGÓLNE SCHEMATY IMMUNOSUPRESYJNE

Glikokortykoidy

Większość badań dość jednoznacznie wskazuje na brak efektu terapeutycznego glikokortykoidów jako leczenia samodzielnego [29, 30].

Glikokortykoidy w połączeniu z lekami cytotoksycznymi

Od wielu lat stosowany jest schemat zaproponowany przez Ponticellego (zwany „schematem Ponticellego”), w którym naprzemiennie stosuje się przez okres 6 miesięcy glikokortykoidy oraz chlorambucil [31]. Leczenie to rozpoczyna się od podawania metyloprednizolonu w codziennych pulsach (3 pulsy po 0,5 lub 1,0 g), a następnie prednizon w dawce 0,5 mg/kg mc./dzień. Po 30 dniach zamie-



Rycina 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w nefropatii błoniastej

nia się prednizon na chlorambucil w dawce 0,2 mg/kg mc./dobę. Łącznie chory otrzymuje 3 takie cykle leczenia — prednizon w miesiącach 1., 3. i 5., natomiast chlorambucil w miesiącach 2., 4. i 6. Efekty takiego leczenia są zadowalające. Umożliwia ono uzyskanie CR u 50%, a PR u 31% pacjentów, w porównaniu odpowiednio z 7% i 24% chorych w grupie kontrolnej leczonej zachowawczo. Po 10 latach obserwacji prawdopodobieństwo utrzymania funkcji nerek wynosiło 92% w grupie leczonej, w porównaniu z 60% w grupie kontrolnej. Co jeszcze istotniejsze, jedynie u 8% chorych leczonych według schematu Ponticellego *v.* 40% z grupy kontrolnej stwierdzano schyłkową niewydolność nerek. Możliwa jest w tym schemacie zamiana chlorambucilu na cyklofosfamid w dawce 2–2,5 mg/kg mc./dzień podawany doustnie, co daje porównywalne wyniki leczenia [32, 33]. Ograniczeniem stosowania schematu Ponticellego są działania niepożądane używanych w nim leków i głównie dotyczą uszkodzenia szpiku (leukopenia) i większej częstości infekcji. Jak wynika z metaanalizy obejmującej 1045 chorych, przedstawionej przez Perna i wsp., większe ryzyko wczesnych działań niepożądanych cechuje leczenie chlorambucilem niż cyklofosfamidem (21 *v.* 8 zdarzeń, $p = 0,002$) [34]. Należy również pamiętać o odległych powikłaniach kuracji lekami alkilującymi, jakimi są uszkodzenie gonad, mielodysplazja oraz zwiększone ryzyko choroby nowotworowej (ustalono, iż dawka przekraczająca 36 g cyklofosfamidu podawanego doustnie znacząco zwiększa ryzyko nowotworu) [7, 35]. Biorąc pod uwagę dawki używane w „schemacie Ponticellego”, można za nieduże uznać ryzyko poważnych powikłań odległych, po zastosowaniu jednego kursu [7].

Innym schematem stosowanym z dobrym rezultatem jest jednoczesne podawanie prednizonu z cyklofosfamidem *p.o.* Prednizon podaje się w dawce 1 mg/kg mc./dobę przez 3 miesiące, od 3. do 6. miesiąca w dawce 0,5 mg/kg mc. co drugi dzień. Jednocześnie przez okres pierwszych 3 miesięcy stosowany jest cyklofosfamid w dawce 1,5 mg/kg mc./dobę, który po tym okresie zamieniany jest na mniej toksyczną azatioprynę w dawce dobowej 1,5 mg/kg mc. (przy założeniu, że lek jest dobrze tolerowany oraz leukocytoza jest wyższa niż $4,0 \times 10^9/l$). Leczenie to powinno być prowadzone łącznie przez 12 miesięcy.

Alternatywnym do doustnego leczenia cyklofosfamidem jest jego podawanie dożylnie

w postaci comiesięcznych wlewów w dawce 0,75 g/m²; maksymalna dawka leku wynosi 1,0 g i jest dostosowywana do funkcji nerek (łącznie podaje się 6 pulsów w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następne pulsy w odstępach 3-miesięcznych). Dożylnie podawanie cyklofosfamidu stosowane jest w naszym ośrodku i nie obserwujemy w trakcie tego leczenia charakterystycznych dla tego leku ostrych powikłań w postaci uszkodzenia szpiku czy też krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego (chory jest intensywnie nawadniany przed podaniem leku oraz otrzymuje profilaktycznie mesnę *i.v.*, a ponadto zalecamy pacjentom kontrolę morfologii krwi obwodowej po 10 dniach od wlewu). Przed rozpoczęciem stosowania cyklofosfamidu chorzy otrzymują metyloprednizolon w postaci 3 pulsów po 1,0 g, a następnie prednizon 0,5 mg/kg mc./dobę, systematycznie zmniejszanych do dawki około 10 mg/dobę pod koniec 6. miesiąca leczenia [36].

Cyklosporyna A

Cyklosporyna A (CsA) jest coraz częściej stosowana u chorych z kłębuszkowymi zapaleniami nerek, w tym u chorych z nefropatią błoniastą. Leczenie tym lekiem wydaje się być korzystne u pacjentów, którzy mają nawrót białkomoczu po zastosowaniu leków cytotoksycznych, u których leczenie to było nieskuteczne bądź niemożliwe do prowadzenia z uwagi na działania niepożądane lub brak zgody chorego. Proponowana dawka początkowa wynosi 5–6 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych), a następnie jest zależna od poziomu leku. Zalecany poziom po 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki (poziom C₀) powinien wynosić 120–200 ng/ml. W większości dostępnych opracowań CsA stosowana była łącznie z glikokortykoidami, co dawało większą skuteczność leczenia. Jak jednak wynika z pracy Alexopoulusa i wsp., stosowanie cyklosporyny w monoterapii i cyklosporyny z prednizonem charakteryzowało podobny odsetek remisji (ok. 85%, biorąc pod uwagę CR + PR). W grupie leczonej jedynie cyklosporyną obserwowano więcej nawrotów w trakcie przedłużonej obserwacji (15 *v.* 47% po 12 miesiącach leczenia) i związane to było z niskimi poziomami cyklosporyny (< 100 ng/ml) [37]. Jak wynika z badań Cattrana i wsp., stosowanie CsA charakteryzuje znaczny odsetek remisji, także u chorych z niepowodzeniem po leczeniu lekami cytotoksycznymi (75% chorych *v.* 25% z grupy placebo). Niestety, aż 40% cho-

» Schematem stosowanym z dobrym rezultatem jest jednoczesne podawanie prednizonu z cyklofosfamidem *p.o.* ◀◀

▶▶ Wadą w stosowaniu cyklosporyny A jest znaczny odsetek nawrotów po odstawieniu leku oraz ryzyko nefrotoksyczności długotrwałej terapii ◀◀

rych miało nawrót białkomoczu w trakcie pierwszego roku po odstawieniu leku [38]. Podobny odsetek remisji i nawrotów podawany jest także przez innych badaczy. Większość remisji uzyskiwana jest w czasie kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia, jednakże w wielu przypadkach uzyskanie CR wymaga co najmniej 6-miesięcznego leczenia. Brak znaczącej redukcji białkomoczu po 3–4 miesiącach odpowiedniej terapii wskazuje na małe prawdopodobieństwo skuteczności tego leczenia [39]. Jak wskazują badania Goumenosa i wsp., uzyskanie remisji w trakcie 24-miesięcznego leczenia małymi dawkami cyklosporyny oraz prednizonu nie łączy się z poprawą obrazu histopatologicznego [40]. Optymalny czas stosowania leku nie jest ustalony, ale wydaje się, iż jest to 12 miesięcy (6 miesięcy w dawce docelowej, a następnie bardzo powolne odstawianie leku), natomiast u chorych, u których uzyskano jedynie częściową remisję, wskazane jest przedłużenie leczenia do 24 miesięcy. Wadą w stosowaniu cyklosporyny A jest znaczny odsetek nawrotów po odstawieniu leku oraz ryzyko nefrotoksyczności długotrwałej terapii [2]. Maksymalny czas stosowania cyklosporyny w pierwotnych kłębuszkowych zapaleniach nerek nie jest ustalony, natomiast dostępne są dane na temat wieloletniego podawania leku w niskich dawkach bez objawów toksyczności (dane takie dotyczą głównie stosowania CsA u dzieci) [41].

Takrolimus

Nowszym od cyklosporyny A inhibitorem kalcyneuryny jest takrolimus. Badania Pragi i wsp. wskazują na efektywność i bezpieczeństwo takrolimusu stosowanego w monoterapii [42]. Badanie to obejmowało chorych ze średnim dobowym białkomoczem około 8 g i porównywało grupę chorych leczonych takrolimusem w dawce 0,5 mg/kg mc./dobę z grupą kontrolną. Leczenie takrolimusem prowadzono u 25 chorych przez okres 12 miesięcy, a następnie przez kolejne 6 miesięcy stopniowo odstawiano lek. W grupie leczonej uzyskano remisję u 94% chorych (v. 35% z grupy kontrolnej). Leczenie takrolimusem miało korzystny wpływ na funkcję nerek, bowiem jedynie u 1 chorego doszło do 50% wzrostu kreatyniny (w grupie kontrolnej u 5/23 chorych). Niestety, podobnie jak w przypadku CsA, po zaprzestaniu leczenia u 50% chorych doszło do nawrotu białkomoczu.

Najczęściej proponowane dawkowanie takrolimusu u pacjentów z kłębuszkowym za-

paleniem nerek to: 0,15–0,2 mg/kg mc. jako dawka początkowa, a następnie w leczeniu podtrzymującym 0,06–0,08 mg/kg mc. Dawkowanie powinno być ustalane w oparciu o poziom takrolimusu w surowicy, pozwalając na utrzymywanie stężeń leku w granicach od 5 do 10 ng/ml (poziom C0) [43].

Wydaje się, iż takrolimus może być alternatywą dla cyklosporyny A w leczeniu nefropatii błoniastej; może znaleźć zastosowanie w przypadkach braku efektów leczenia cyklosporyną oraz umożliwiać indywidualizację terapii, co wymaga dalszych badań [44–46].

Mykofenolan mofetilu

Wczesne doniesienia na temat zastosowania mykofenolanu mofetilu (MMF) w leczeniu nefropatii błoniastej dotyczyły chorych, u których inne schematy terapii były nieskuteczne (leczenie „ratunkowe”) oraz chorych w fazie niewydolności nerek. Miller i wsp. w swoim pilotażowym badaniu zastosowali MMF w dawce 1,5–2,0 g/dobę przez okres 8 miesięcy u chorych ze średnim i dużym ryzykiem progresji glomerulopatii [47]. Należy zaznaczyć, iż byli to chorzy, u których wcześniej stosowano inne schematy leczenia, lecz nie uzyskano redukcji białkomoczu. W trakcie prowadzonego leczenia u 6 chorych uzyskano CR, u 2 z nich PR, natomiast u 6 pacjentów białkomocz pozostał bez zmian (NR). U 4 chorych zaprzestano leczenia — u 3 z powodu objawów niepożądanych, natomiast jeden pacjent zrezygnował z leczenia. Podobnej, retrospektywnej analizy leczenia 17 chorych z nefropatią błoniastą dokonał Choi i wsp. Wskazaniem do zastosowania MMF była oporność lub zależność od steroidów i CsA. Innym powodem użycia MMF były objawy niepożądane steroidów lub CsA. Leczenie MMF prowadzono przez okres 12 miesięcy w dawce 1–2 g/dobę. Pod wpływem prowadzonej terapii uzyskano statystycznie znamienne obniżenie białkomoczu (z 7,3 do 2,3 g/24 godz., $p = 0,001$), wzrost poziomu albuminy oraz poprawę funkcji nerek u 3 z 6 chorych z niewydolnością nerek w chwili włączenia MMF. Ponadto u 93% chorych możliwe było odstawienie steroidów i/lub CsA. Branten i wsp. dokonali porównania wyników 12-miesięcznego leczenia MMF z porównywalną historyczną grupą chorych leczonych cyklofosfamidem [48]. W obu grupach równocześnie chorzy otrzymywali glikokortykoidy (metyloprednizolon 3×1 g w miesiącach 1., 3. i 5. oraz prednizon 0,5 mg/kg mc./dobę

przez 6 miesięcy). Co istotne, w obu grupach stwierdzano niewydolność nerek (kreatynina > 1,5 mg/dl; średnia 1,8 mg/dl). U chorych leczonych MMF uzyskano 66% remisji (v. 72% chorych leczonych cyklofosfamidem), należy jednak podkreślić, że chorych leczonych MMF charakteryzował większy odsetek nawrotów (31% v. 13%; $p < 0,01$). W obu grupach po 12 miesiącach leczenia uzyskano spadek poziomu kreatyniny (do 1,4 mg/dl i 1,3 mg/dl odpowiednio w grupie MMF i cyklofosfamidu, $p = 0,04$). Liczba działań niepożądanych była porównywalna w obu porównywanych grupach.

Badacze francuscy przedstawili wyniki prospektywnego, randomizowanego badania, w którym u 19 chorych przez okres 12 miesięcy stosowano MMF, a grupę kontrolną stanowili chorzy z porównywalnym białkomoczem, u których stosowano leczenie objawowe (wskaźnik białko/kreatynina wynosił 4,6 v. 6,5 mg/g; $p = 0,1$) [49, 50]. Wyniki badania wykazały podobną skuteczność obu form terapii. Częstość remisji całkowitych i częściowych była podobna w obu grupach (CR 1 w grupie MMF i 2 w grupie leczonej zachowawczo oraz PR odpowiednio 6 i 5). U 4 chorych z grupy MMF obserwowano działania niepożądane. Te dość nieoczekiwane wyniki badania autorzy tłumaczą małą liczebnością badanych grup oraz krótkim okresem obserwacji.

Dotychczasowe doniesienia wskazują, iż MMF może stanowić obiecującą alternatywę dla innych typów terapii (leki alkilujące, inhibitory kalcyneuryny) w leczeniu chorych z nefropatią błoniastą. Skuteczność MMF wydaje się być porównywalna do terapii konwencjonalnej, ale jego niezaprzeczną zaletą jest brak nefrotoksyczności oraz niekorzystnych działań metabolicznych.

Rituksimab

Z uwagi na możliwy udział limfocytów B w patomechanizmie nefropatii błoniastej, w ostatnim czasie przedstawiono kilka badań oceniających skuteczność rituksimabu (monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi anty-CD20 na limfocytach B) w leczeniu tej postaci kłębuszkowego zapalenia nerek [51]. W swoim pilotażowym, prospektywnym badaniu, Ruggenti i wsp. zastosowali rituksimab w dawce 375 mg/m² tygodniowo (przez 4 tygodnie) u 14 chorych [52]. Białkomocz uległ redukcji (z 9,1 do 4,6 g/24 godz.) u 8 chorych z łagodnymi zmianami cewkowo-

-śródmiaższowymi, natomiast nie zmienił się u 6 chorych z większym uszkodzeniem cewkowo-śródmiaższowym. Jak wynika z tego badania, zaawansowanie zmian w śródmiaższu może być dobrym predyktorem odpowiedzi na leczenie rituksimabem. W innym badaniu rituksimab stosowano w dawce 1,0 g w dniach 1. i 15. oraz powtarzano po 6 miesiącach u chorych z białkomoczem przekraczającym 3 g/dobę [39]. Uzyskano remisję całkowitą u 2 na 14 chorych, natomiast częściową u 6 chorych (łącznie u 60% chorych). Segarra i wsp. zastosowali rituksimab u 13 pacjentów zależnych od CsA [53] i prowadzili obserwację przez 30 miesięcy. Zastosowane leczenie (4 cotygodniowe dawki po 375 mg/m²) pozwoliło na odstawienie CsA oraz innych leków immunosupresyjnych i spowodowało znamiennej redukcję białkomoczu (z 2,5 do 0,85 g/dobę, $p = 0,003$). Jedynie u 3 chorych (w 19., 23. i 28. miesiącu leczenia) doszło do nawrotu białkomoczu, który był z sukcesem leczony powtórny kurs rituksimabu.

Nefropatia błoniasta od wielu lat stanowi duży dylemat terapeutyczny. Nie budzi wątpliwości konieczność stosowania leczenia objawowego i nefroprotekcijnego u wszystkich chorych z białkomoczem, co jest wystarczającym postępowaniem u chorych z białkomoczem poniżej 4 g/dobę. Niezbędne jest leczenie immunosupresyjne u chorych z białkomoczem przekraczającym 8 g/dobę lub z niewydolnością nerek. Leczenie grupy chorych niespełniających powyższych kryteriów jest najbardziej kłopotliwe i w wielu przypadkach zależne od doświadczeń ośrodka. Istnieje co najmniej kilka algorytmów postępowania leczniczego u chorych z nefropatią błoniastą, z których jeden został przedstawiony w niniejszej pracy (uwzględniający nowe czynniki rokownicze). Wydaje się jednak, iż indywidualne podejście do każdego pacjenta z nefropatią błoniastą jest postępowaniem najwłaściwszym. Jak do tej pory „złotym standardem” leczenia immunosupresyjnego, do którego porównuje się inne schematy terapeutyczne, jest naprzemienne stosowanie glikokortykoidów oraz leków alkilujących. Jednak coraz częściej w badaniach klinicznych, jak również w codziennej praktyce klinicznej, są stosowane nowsze leki immunosupresyjne, co pozwala na indywidualizację terapii immunosupresyjnej. Wprowadzenie tych leków do codziennej praktyki wymaga dalszych badań na większej grupie chorych.

» Zaawansowanie zmian w śródmiaższu może być dobrym predyktorem odpowiedzi na leczenie rituksimabem «

» Leczenie immunosupresyjne jest konieczne u chorych z białkomoczem przekraczającym 8 g/dobę lub z niewydolnością nerek «

1. Deegens J.K., Wetzels J.F. Diagnosis and treatment of primary glomerular diseases. Membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy. *Minerva Urol. Nefrol.* 2005; 57 (3): 211–236.
2. Klingler M., Krajewska M. Niezapalne choroby kłębuszków nerkowych. W: Książek A., Rutkowski B. (red.) *Nefrologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004: 270–286.
3. Schena F.P. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12 (3): 418–426.
4. Czekalski S., Oko A. Leczenie bloniestego kłębuszkowego zapalenia nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006; 10: 58–61.
5. Adu D. i wsp. Late onset systemic lupus erythematosus and lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q. J. Med.* 1983; 52 (208): 471–487.
6. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J. Nephrol.* 2007; 20 (3): 268–287.
7. Fervenza F.C., Sethi S., Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (3): 905–919.
8. Zucchelli P. i wsp. Long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1987; 2 (2): 73–78.
9. Donadio J.V., Torres V.E., Velosa J.A. i wsp. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int.* 1988; 33 (3): 708–715.
10. Schieppati A., Mosconi L., Perna A. i wsp. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (2): 85–89.
11. Maisonneuve, P., Agodoa L., Gellert R. i wsp. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35 (1): 157–165.
12. Nickolas T.L., Radhakrishnan J., Appel G.B. Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2003; 23 (4): 406–411.
13. Hofstra J.M., Deegens J.K.J., Willems H.L. i wsp. Beta-2-microglobulin is superior to N-acetyl-beta-glucosaminidase in predicting prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (8): 2546–2551.
14. Branten A.J. i wsp. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (1): 169–174.
15. Rostoker G. i wsp. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron.* 1995; 69 (1): 20–28.
16. Schieppati A. i wsp. Nonimmunosuppressive therapy of membranous nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2003; 23 (4): 333–339.
17. Rostoker G. i wsp. Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: a prospective study of long-term treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10 (1): 25–29.
18. Peterson J. i wsp. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123 (10): 754–762.
19. Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001; 59 (1): 260–269.
20. Bianchi S. i wsp. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (3): 565–570.
21. Cameron J.S. Membranous nephropathy: the treatment dilemma. *Am. J. Kidney Dis.* 1982; 1 (6): 371–375.
22. Cameron J.S. Membranous nephropathy — still a treatment dilemma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (9): 638–639.
23. Glasscock R.J. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44 (3): 562–566.
24. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (5): 1188–1194.
25. Passerini P. i wsp. Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989; 4 (6): 525–529.
26. Glasscock R.J. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2003; 23 (4): 324–332.
27. Troyanov S. i wsp. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004; 66 (3): 1199–1205.
28. Cattran D.C. i wsp. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007; 72 (12): 1427–1447.
29. Cattran D.C. i wsp. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320 (4): 210–215.
30. Cameron J.S., Healy M.J., Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q. J. Med.* 1990; 74 (274): 133–156.
31. Ponticelli C. i wsp. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320 (1): 8–13.
32. Ponticelli C. i wsp. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9 (3): 444–450.
33. Jha V. i wsp. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (6): 1899–1904.
34. Perna A. i wsp. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44 (3): 385–401.
35. Faurschou M. i wsp. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (1): 100–105.
36. Rutkowski B. i wsp. Cyclophosphamide pulse therapy in patients with primary glomerulonephritis. *Przegl. Lek.* 2000; 57 (11): 624–627.
37. Alexopoulos E. i wsp. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (11): 3127–3132.
38. Cattran D.C. i wsp. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001; 59(4): 1484–1490.
39. Fervenza F.C. i wsp. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2008; 73 (1): 117–125.

40. Goumenos D.S. i wsp. The remission of nephrotic syndrome with cyclosporin treatment does not attenuate the progression of idiopathic membranous nephropathy. *Clin. Nephrol.* 2004; 61 (1): 17–24.
41. Kranz B. i wsp. Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal-change nephrotic syndrome: long-term treatment up to 10 years. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23 (4): 581–586.
42. Praga M. Response to “Tacrolimus in membranous nephropathy”. *Kidney Int.* 2008; 74 (6): 824.
43. Ballarin J. i wsp. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: results of a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (11): 3196–3201.
44. Arıkan H. i wsp. Tacrolimus rescue therapy in resistant or relapsing cases of primary glomerulonephritis. *J. Nephrol.* 2008; 21 (5): 713–721.
45. Li X. i wsp. Tacrolimus Therapy in Adults With Steroid- and Cyclophosphamide-Resistant Nephrotic Syndrome and Normal or Mildly Reduced GFR. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54 (1): 51–58
46. Choudhry S. i wsp. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53 (5): 760–769.
47. Miller G. i wsp. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36 (2): 250–256.
48. Branten A.J. i wsp. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (2): 248–256.
49. Dussol B. i wsp. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52 (4): 699–705.
50. Klinger M., Durlik M. Zastosowanie MMF w pierwotnych kłębuszkowych zapaleniach nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 67–70.
51. Fervenza F.C. Overcoming calcineurin dependence in membranous nephropathy: is rituximab the answer? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (6): 1017–1019.
52. Ruggenti P. i wsp. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1 (4): 738–748.
53. Segarra A., Praga M., Ramos N. i wsp. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (6): 1083–1088.