

**ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ
ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟΥ**
«Αντιμετώπιση
εμμένουσας λευκωματουρίας :
Μπορώ και στο ιατρείο μου;»

1^ο Πανελλήνιο Θερινό Επιστημονικό Συμπόσιο για τη
Μυοσκελετική Υγεία, Καλαμάτα, Ιούνιος 2021

Κωνσταντίνα Μπούνια
Ρευματολόγος Επιμελήτρια Β΄
Π.Γ.Ν. Πατρών «Παναγία η Βοήθεια»

Σύγκρουση συμφερόντων

- Καμία γι' αυτή την παρουσίαση

Ασθενής 1

- Γυναίκα 50 ετών με Dx SLE από 25ετίας
- Πλευρο-περικαρδίτιδα προ 16ετίας
- Λευκωματουρία & αιματουρία
ενδοноσοκομειακά αλλά καλή νεφρική
λειτουργία
- Ώσεις κυκλοφωσφαμίδης προ 15 ετίας & HCQ &
CS

Ασθενής 1

- Προ 3ετίας: ΔΕ πυρ. συνδρομή/ισχαιμικό ΑΕΕ
- Λευκωματουρία. PCR: 1270mg/d
 - Ώσεις κυκλοφωσφαμίδης/CS X 6.
 - MMF έναρξη 3 μήνες μετά 3g/d PCR :1250mg
 - ↓326mg 1.5 μήνα μετά

Ασθενής 2

- Γυναίκα 49ετών
- Εισαγωγή στη Ν/Φ κλινική προ διετίας για υπέρταση, οίδημα βλεφάρων και οιδήματα κάτω άκρων από 3 μήνου
- Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας, λευκωματουρία, αιματουρία

Εργαστηριακά

Ασθενής 1

- Urea : 47
- Creatinine :0,8
- Urine :

Prot+++,Hb+++, RBC 20-25

- PCR: 1270mg
- Ht:34,4 Hb:11,2 WBC:8350
PLT:434000
- CRP:8,64 ESR:86

Ασθενής 2

- Urea:102
- Creatinine:1,9
- Urine :

prot +++, Hb++,RBC 8-10

- PCR :1318mg
- Ht:31,9 Hb:10,9 WBC:8240
PLT:259000
- CRP: 0,29 ESR:30

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ

Ασθενής 1

- ANA:1/320 OM
- Anti-dsDNA: Θετικά
- Anti Ro/La : αρνητικά
- Anti Sm/RNP : Θετικά
- C3:53 C4:8

Ασθενής 2

- ANA: 1/160 OM
- Anti-dsDNA:αρνητικά
- Anti Ro/La : αρνητικά
- Anti sm/RNP : αρνητικά
- C3:48 C4:13

ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Ασθενής 1

- **Βιοψία νεφρού :**

V/III με δείκτη ενεργότητας 5
και χρονιότητας 8

Ασθενής 2

- **Βιοψία νεφρού:**

IV-G με δείκτη ενεργότητας 13
και χρονιότητας 3

Ασθενής 1

- Για 2 χρόνια χωρίς λευκωματουρία
- Προ 2ετίας ↓ MMF 2gr/d
- Προ έτους PCR = 400mg >> 1124mg
- ↑ MMF 3 gr/d
- Προσθήκη RTX +valsartan λόγω PCR :1600mg προ 7 μήνου
- Εμμονή λευκωματουρίας PCR :1441 mg προ 4 μήνου
- Προσθήκη προ 3μήνου Tacrolimus 1mg X2
- PCR: 300mg προ μηνός

Ασθενής 2

- Ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (n=6)
- 2 μήνες μετά: MMF 2gr/d (μέγιστη ανεκτή δόση) PCR : 950mg
- 6 μήνες μετά PCR:2239mg προσθήκη RTX.
- RTX 2ος κύκλος. PCR : 657mg
 - + lisinopril d/c λόγω βήχα
 - 4 μήνες μετά + valsartan d/c οιδήματα
- PCR : 400-700mg/d
- Έναρξη tacrolimus προ 8 μήνου 2mg X2
PCR :176mg

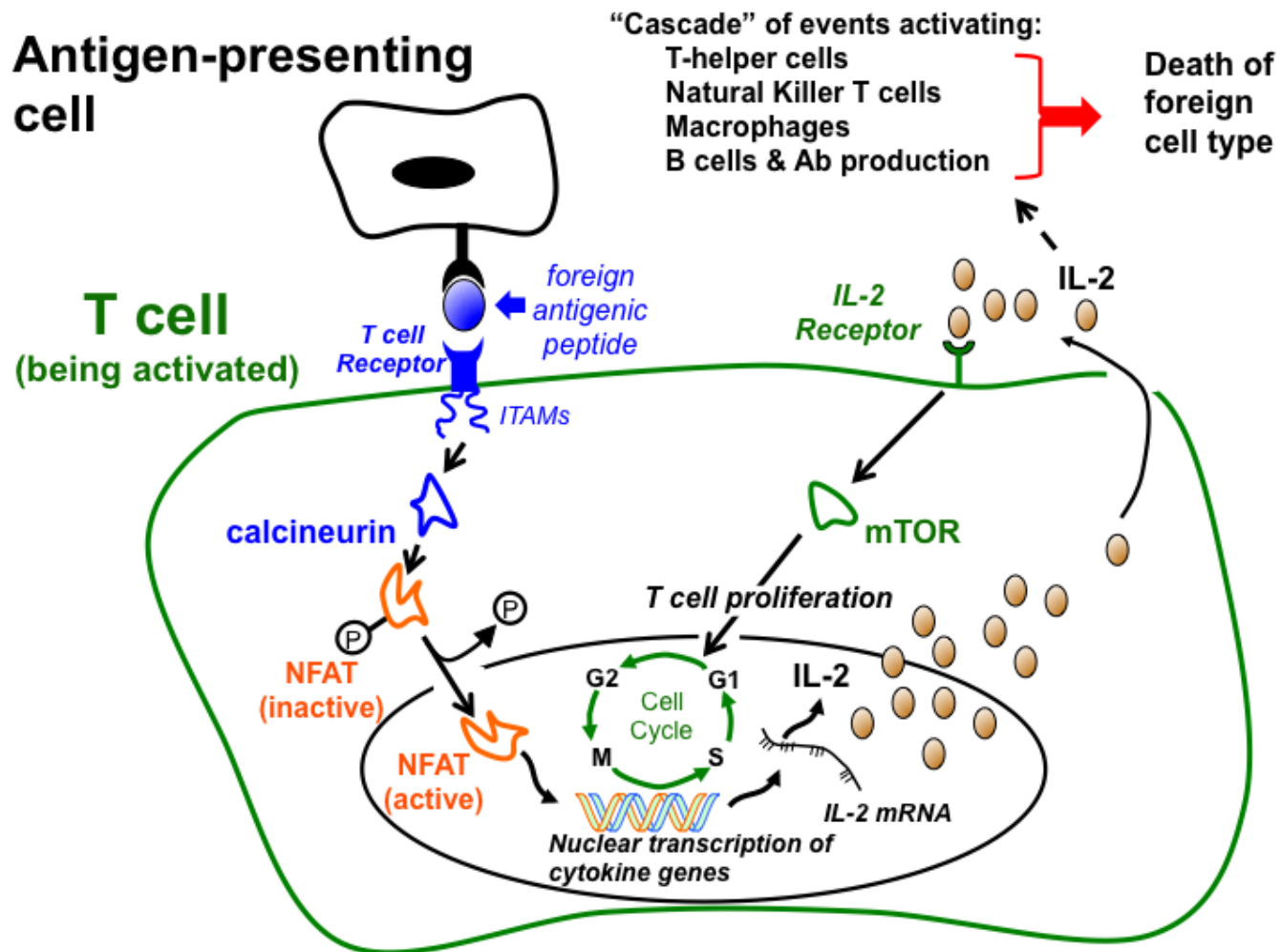
Διακυμάνσεις PCR ασθενών κατά την πορεία νόσου

PCR	time	points							
Ασθενής1	1269	1249	326		1124	916	1152	1889	1441
Ασθενής 2	1318	950	2239	1532	1456	657	1119	432	649

PCR ασθενών μετά έναρξη tacrolimus

PCR	Before tacrolimus	After tacrolimus	
Ασθενής 1	1441 mg	300mg	268mg
Ασθενής 2	649 mg	176mg	291mg

Calcineurin inhibitors(CsA,TAC) block the synthesis of IL-2, a cytokine necessary for activation of T cells



Calcineurin inhibitors & λευκωματουρία

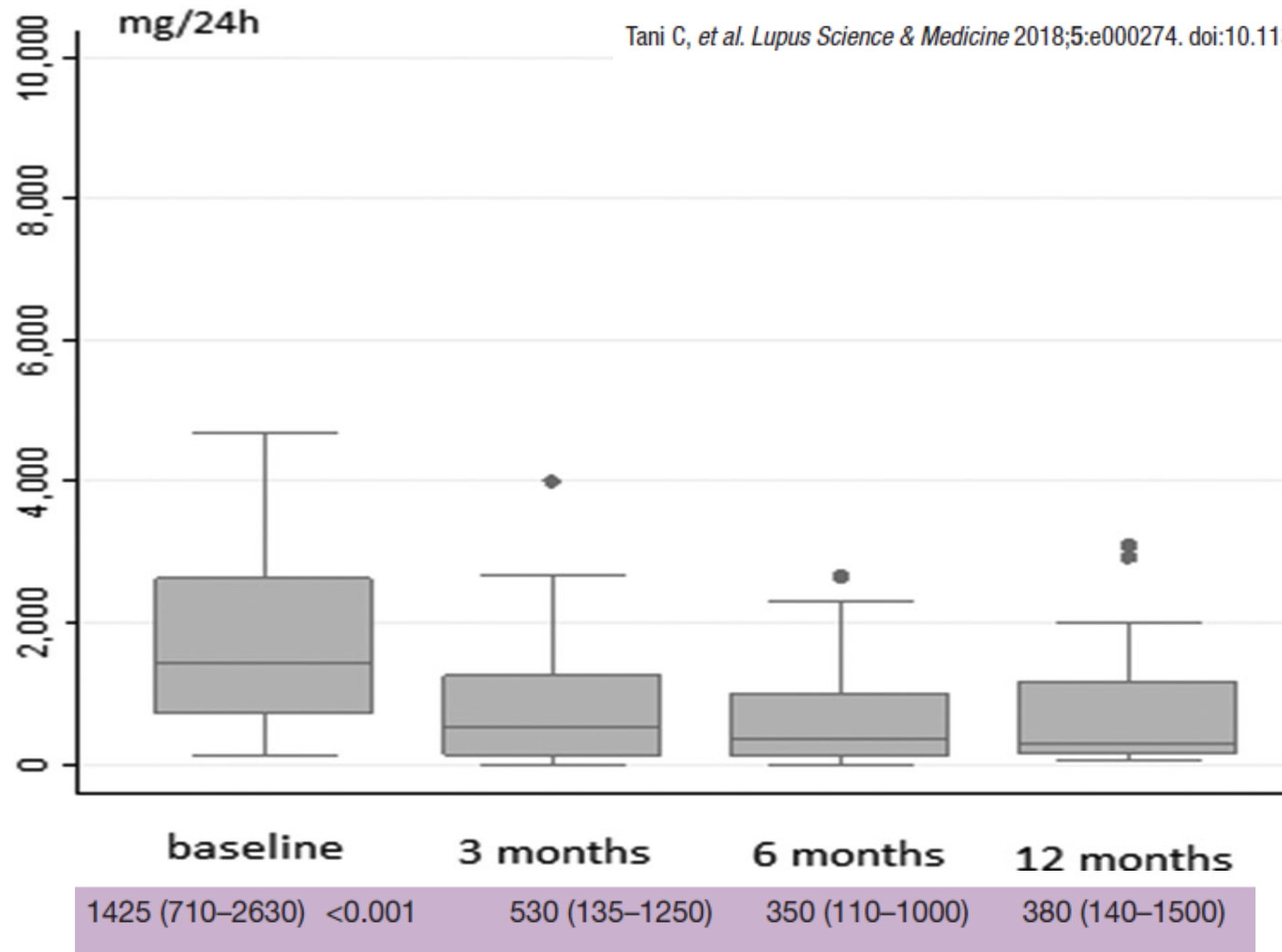
- Ανοσοκατασταλτική δράση
- Δρουν στα ποδοκύτταρα ↓ πρωτεϊνουρία
 - Σταθεροποίηση ακτίνης στα ποδοκύτταρα
- CsA δεσμεύεται στον κυττ/κο υποδοχέα cyclophillin και το σύμπλοκο αλληλεπιδρά με καλσινευρίνη
- Tacrolimus δεσμεύεται σε άλλο υποδοχέα the FK-binding protein-12 (FKBP12), που μετά αλληλεπιδρά με καλσινευρίνη

Νεφρίτιδα λύκου & Tacrolimus

- TAC ανώτερο από CYC στην επαγωγή ύφεσης, αλλά
- **TAC ισάξιο με MMF στην επαγωγή ύφεσης**
- **TAC+ MMF ανώτερο από CYC**
- TAC πιο αποτελεσματικό στην ελάττωση της πρωτεϊνουρίας
καλύτερα μακροπροθεσμά αποτελέσματα
- TAC Ασφαλές στην κύηση
- TAC Λιγότερες ΑΕ (λοιμώξεις, λευκοπενία, ΓΕΣ)

Tacrolimus in non-Asian patients with SLE: a real-life experience from three European centres

Chiara Tani,^{1,2,3} Elena Elefante,^{1,2,3} Miguel Martin-Cascon,^{1,2,3} Meriem Belhocine,^{1,2,3} Cristina Lavilla Olleros,^{1,2,3} Roberta Vagelli,^{1,2,3} Chiara Stagnaro,^{1,2,3} Nathalie Costedoat-Chalumeau,^{1,2,3} Guillermo Ruiz-Irastorza,^{1,2,3} Marta Mosca^{1,2,3}



Tacrolimus

Οδηγίες Χρήσης

- Ακατάλληλο για επηρεασμένη νεφρική λειτουργία
- Αρχική δόση: tabl 1mg X 2
- Επίπεδα φαρμάκου: 1 εβδ μετά την αλλαγή δοσολογίας
- Επί μη ανταπόκρισης: αύξηση δόσης κάθε 2 - 4 εβδ
- Στόχος επιπέδων: 4 – 7 ng /ml
- Διατήρηση > 6 μήνες μετά την ύφεση - μετά taper MMF
- Αλλαγή MMF σε AZA για σχεδιασμό εγκυμοσύνης
- Τί κοιτάμε? Επίπεδα φαρμάκου, Cr, Glu

Η προσθήκη TAC ή CsA σε άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία: αποτελεσματική σε ασθενείς με δύσκολες στη θεραπεία LN (διάχυτη υπερπλαστική ή μεμβρανώδη)

A. Kronbichler, et al.

Autoimmunity Reviews 18 (2019) 510–518

Table 3

Efficacy and side effects of calcineurin inhibitors in the treatment of refractory LN. Refractory LN was defined as: #1 refractory disease despite MMF therapy, #2 LN resistant to CYC treatment, #3 patients failed to respond to sufficient intravenous CYC therapy, #4 refractory to glucocorticoids (and other immunosuppressants), * Side effects are given for the whole cohort of patients (comprising a total of 70 MMF treated patients and tacrolimus was added in 17); ^{*1} No information regarding complete renal remission were given and side effects were reported for the whole cohort comprising 59 patients. Abbreviations used: CMV = cytomegalovirus, CRR = complete renal response, PRR = partial renal response.

Country	Definition refractory LN	Number (patients)	Response rate (CRR/PRR)	Side effects
China [57]	Not defined	20	90% (50%/40%)	Infections (20%), new onset hypertension (15%), leukopenia (10%), gastrointestinal symptoms (10%), new onset diabetes mellitus (5%)
Spain [58]	#6	17	70% (35%/35%)	Leucopenia (2.9%), gastrointestinal side effects (23%), tremor (1.4%)*
China [59]	#6	26	88.5% (38.5%/50%)	Aspergillosis/CMV (3.8%), new onset hypertension (3.8%), alopecia (3.8%)
Korea [60]	#4	9	78% (22%/56%)	Tremor (77.7%), new onset diabetes mellitus (11.1%)
USA [61]	#6	7	57.1% (14.3%/42.8%)	Infections (57.1%), diabetic ketoacidosis (14.3%)
Japan [62]	#5	26	61.5%* ¹	New onset hypertension (15.3%), renal dysfunction (11.9%)* ¹
Portugal [63]	#6	6	83.4% (66.7%/16.7%)	No adverse events

ΠΡΟΣΟΧΗ

- Προφανείς “non-responders” έχουν **ανενεργό ιστολογική εικόνα** σε επαναληπτική βιοψία
- Η **συνεχής ενεργότητα νόσου** στο νεφρό μπορεί να **διακριθεί δύσκολα** από **μη αναστρέψιμη βλάβη**. Χωρίς βιοψία νεφρού μπορεί να γίνουν λάθη...

Παράγοντες που οδηγούν σε ανθεκτική νόσο

- Πτωχή συμμόρφωση,
- Ανοχή Tx//ΑΕ,
- Όψιμη εμφάνιση νόσου/μη αναστρέψιμη βλάβη
- Αποτυχία στην επαγωγή της ύφεσης.

Algorithm for refractory lupus nephritis

Criteria for complete or partial remission not met after 6 to 12 months of induction therapy



Assess adherence to therapy (mycophenolate levels if no MMF/prescription refill monitoring)
Review prescribed therapy to ensure this follows guideline directed dosages
Repeat renal biopsy to exclude other renal lesions and to assess for chronicity or significant persisting glomerular or interstitial inflammation



Refractory lupus nephritis



Switch between MMF and CYC or vice versa



Consider:

RTX as additional or alternative therapy or

Combined CNI multitarget therapy or

Prolonged courses of intravenous pulsed CYS or

Enrolment in clinical trials

Αντιμετώπιση
εμμένουσας λευκωματουρίας;

Και στο ιατρείο μου ΜΠΟΡΩ