

Lupusnefritt – diagnostikk og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en autoimmun multiorgansykdom som som oftest rammer unge kvinner. Hos nærmere en femdel av pasientene ses nyreaffeksjon. Bedre behandling og tidligere diagnostikk av lupusnefritt har i de senere år gitt betydelig bedret nyrefunksjon og overlevelse hos pasientene. Likevel ser vi at omkring 10–15 % av lupusnefritt-pasientene til slutt får nyresvikt med behov for nyreerstattende behandling. I artikkelen skisseres hovedprinsippene for diagnostikk og behandling av lupusnefritt slik det i dag praktiseres ved Oslo universitetssykehus.

Materiale og metode. Forfatterens kliniske erfaring, publiserte retningslinjer for behandling av lupusnefritt og gjennomgang av artikler funnet etter ikke-systematiske søk i PubMed er bakgrunn for denne oversikten.

Resultater. Ved lupusnefritt vil lavdose cyklofosamid og kortikosteroider være aktuell induksjonsbehandling, alternativt mykofenolatmofetil. Vi anbefaler vedlikeholdsbehandling med azatioprin eller mykofenolatmofetil i minst to år. Ved behandlingsrefraktær lupusnefritt kan behandling med rituximab vurderes.

Fortolkning. Både typen nyresykdom og aktuelle aktivitet av nyresykdommen vil være avgjørende for valg av behandling ved lupusnefritt.

Gudrun E. Norby
gudrun.elisabeth.norby@rikshospitalet.no

Karoline Lerang
Revmatologisk avdeling

Hallvard Holdaas
Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling

Jan Tore Gran
Revmatologisk avdeling

Erik H. Strøm
Patologiklinikken

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
0027 Oslo

Branimir Draganov
Ingrid Os
Nyremedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Anders Hartmann
Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling

Inge-Margrethe Gilboe
Revmatologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en autoimmun multiorgansykdom. Den rammer i stor grad kvinner i fertil alder, og man regner med en kvinne-mann-ratio på 9 : 1 (1).

Insidens og prevalens av systemisk lupus erythematosus varierer i ulike populasjoner. Den eneste norske insidens- og prevalensundersøkelse er gjort i Nord-Norge (2) og viser en insidens på 2,7 nye tilfeller per år og en prevalens på 44,9 per 100 000. Insidens-tall fra Danmark og Sverige varierer noe i de forskjellige studier, fra 1,4 til 4,8 (3–5). Opptil 20–30 % av pasientene utvikler klinisk nyreaffeksjon, oftest i form av glomerulonefritt (3, 6), men flere studier viser at forekomsten av nyreaffeksjon har gått ned de senere år (7, 8). Ved sykdomsdebut har omtrent 16 % allerede en manifest nefritt (1). Lupusnefritt utvikles oftest innen de fem første sykdomsårene.

Patologisk-anatomisk brukes lupusnefritt som eksempel på immunkompleksmediert glomerulonefritt. Tradisjonelt har man betraktet anti-dsDNA-antistoffer både som markørantistoffer for systemisk lupus erythematosus og som mulig årsaksfaktor (9). Det er imidlertid ikke avklart hvilken rolle slike autoantistoffer spiller i patogenesen (10).

Det er vanskelig å forutsi hvem som vil utvikle lupusnefritt. Man vet imidlertid at afroamerikansk og asiatisk etnisitet og lav sosioøkonomisk status er assosiert med mer

aggressiv nefritt og dårligere behandlingseffekt (11). Pasienter med aktiv lupusnefritt vil ha ulike behandlingsbehov avhengig av sykdomsaktivitet og type nyreaffeksjon. Det er derfor et behov for en behandlingsprotokoll som er tilpasset ulike kliniske varianter av sykdommen.

Denne artikkelen omhandler diagnostikk og behandling av nyreaffeksjon ved systemisk lupus erythematosus. Det er viktig å huske at lupuspasientene ofte har andre sykdomsmanifestasjoner samtidig med nyresykdommen. Det er helhetsbildet som blir avgjørende for endelig valg av behandling, og behandlingen av lupusnefritt vil oftest også ha effekt på de andre lupusmanifestasjonene.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på forfatterens kliniske erfaring, publiserte retningslinjer for behandling av lupusnefritt samt litteraturgjennomgang av artikler funnet etter ikke-systematiske søk i PubMed.

Diagnostikk av lupusnefritt

Som ved alle typer glomerulonefritt er diagnostikken av lupusnefritt først og fremst basert på urinfunn. De fleste med systemisk lupus erythematosus er uten kliniske symptomer tidlig i utviklingen av nefritt og bør rutinemessig kontrolleres minst to ganger årlig med urinstiks og urinmikroskopi de første årene fordi de vil dra nytte av tidlig oppstart av behandling. Ved positiv stiks gjøres kvantitering av proteinuri med urinprotein-kreatinin-ratio (normalverdi < 30 mg/mmol). Proteinuri er det vanligste kliniske funn ved etablert lupusnefritt, men ikke sjelden ses også mikroskopisk hematuri.

Risikofaktorer for utvikling av lupusne-

Hovedbudskap

- Nyrebiopsi er en viktig del av utredningen
- Induksjonsbehandlingen bør følge etablerte protokoller, som EuroLupus-protokollen eller NIH-protokollen
- Hvis man ikke ønsker cyklofosamid som induksjonsbehandling, er mykofenolatmofetil et alternativ
- Vedlikeholdsbehandlingen etter oppnådd remisjon bør pågå i minst to år

fritt er proteinuri, funn av høyavide antistoffer mot anti-dsDNA-antistoffer, anti-Smith-antistoffer og hypokomplementemi (12). Det er også foreslått at anti-C1q-antistoffer kan benyttes i diagnostikken, men dette er ikke etablert som rutineundersøkelse (13).

Nefrittisk urinsediment med glomerulær hematuri, sylindreruri og lav til moderat grad av proteinuri ses oftere enn nedsatt glomerulær filtrasjonsrate (GFR) ved lupusnefritt (14). Pasienter med systemisk lupus erythematosus kan imidlertid også ha andre former for nyreaffeksjon enn glomerulonefritt. Ved samtidig antifosfolipidsyndrom kan det utvikles mikroangiopati, med affeksjon av både vener og arterier i nyrene. Også nyre-venetrombose kan forårsakes av slike antistoffer (15). I ramme 1 er det en liste over de blod- og urinprøver som hører med i diagnostikken av lupusnefritt.

Ved påvist proteinuri, cellulære sylindrer og hematuri er det indikasjon for nyrebiopsi. Biopsireultatet er grunnlaget for behandlingen. Nyrebiopsi gir viktig informasjon om prognosen fordi de ulike lupusnefrittklassene kan ha svært forskjellig forløp.

Klassifikasjon av lupusnefritt

Klassifikasjonen er basert på type glomerulær skade og omfanget av denne. Særlig vurderes tilstedeværelse og lokalisasjon av proliferativ aktivitet og immunkompleksnedslag (16). Klassebenevnelsen definerer kun type glomerulær skade og er ikke i seg selv en fastsetting av aktivitets- eller alvorlighetsgrad. Ved lupusnefritt klasse 3 og klasse 4 gis det i tillegg en vurdering av aktivitetstegn (A) og kroniske forandringer (C), hvor aktive lesjoner omfatter særlig nekrose, store subendoteliale immunedslag, endokapillær proliferasjon og cellulære halvmåner. Kroniske lesjoner omfatter særlig glomerulær sklerose og fibrøse halvmåner. I tillegg kan det foreligge vaskulitt og tubulointerstitielle forandringer.

På bakgrunn av biopsifunn kan klasse 3-nefritt inndeles i mild og moderat/alvorlig (17), da dette er av betydning for valg av behandling. Ved den milde formen for lupusnefritt klasse 3 er det kun fokal segmental glomerulonefritt (som kun rammer enkelte glomeruli og bare en del av kapillarslyngene i affiserte glomeruli) med aktive lesjoner som endokapillær proliferasjon og lette mesangiale forandringer. Ved moderat/alvorlig lupusnefritt klasse 3 er det aktive lesjoner med nekrose eller cellulære halvmåner, men det kan også være skleroserende lesjoner (16). Man antar at de aktive lesjonene, i motsetning til de kroniske, responderer på terapi og derfor i stor grad er reversible. Ofte kan man se et histologisk blandingsbilde av f.eks. lupusnefritt klasse 3 og klasse 5 eller av lupusnefritt klasse 4 og klasse 5 (tab 1).

Behandling av lupusnefritt

Prognosen ved lupusnefritt er blitt bedre – i 1970-årene var femårsoverlevelsen på 50 %,

i 1990-årene var den på over 90 % (18). Bedret diagnostikk og klassifikasjon, i tillegg til inklusjon av pasienter med mildere sykdom, kan ha bidratt til dette. Man antar imidlertid at hovedårsaken er mer aggressive regimer med bruk av cytostatika og immunsuppressjon, i tillegg til høydose pulsbehandling med kortikosteroider (18). Bedre behandling av infeksjoner og hypertensjon og av nyresvikt med dialyse eller nyretransplantasjon har også bidratt til gunstigere prognose.

Målet for behandlingen er å bremse den aktive sykdommen og oppnå rask remisjon. Man starter med intensiv induksjonsterapi. Induksjonsbehandlingen gis med tette intervaller under nøye medisinsk overvåking. For å hindre oppblussing av sykdommen gis vedlikeholdsbehandling i en oppfølgingsperiode, med immunsuppressiver i lavere doser. De to hovedformer for medikamenter som brukes ved lupusnefritt er kortikosteroider – for å få kontroll over inflammasjonen – og immunsuppressjon, med eller uten cytostatika – for å dempe den kraftige aktiviteten i immunsystemet (19). Nefrittens alvorlighetsgrad avgjør hvilken behandling som skal gis. I tabell 2 skisseres kun hovedprinsippene for behandlingen av lupusnefritt i de ulike klasser (20). Det må presiseres at den må tilpasses den enkelte pasient og vil avhenge av vedkommendes alder, fertilitet/ønske om barn, tidligere behandling og akkumulerte doser av medikamenter som kortikosteroider og cellegift.

I løpet av de siste årene har det vært gjennomført flere studier der man sammenlikner effekter og bivirkninger av den etablerte syklofosamidbehandlingen med nyere regimer som mykofenolatmofetil og rituximab (21–23). Resultatet av disse studiene og andre undersøkelser viser at det er behov for stadig nye oppdaterte retningslinjer for behandling av lupusnefritt også i Norge. Det knytter seg særlig spørsmål til bruken av rituximab, etter at det i den foreløpig eneste randomiserte studien med midlet ikke var forskjell på effekt eller bivirkningsprofil i behandlingsarmene med og uten rituximab (24, 25). Våre anbefalinger er basert på rapporter om bruk av rituximab der annen behandling ikke har gitt ønsket effekt (26–28). Vi er klar over at anbefalingene ved rituximabbehandling kan bli noe endret de kommende år.

Induksjonsbehandling

I de lavgradige lupusnefrittklassene, klasse 1 og klasse 2, er det ikke nødvendig med spesifikk terapi. Dersom det påvises proteinuri, skal pasienten ha renoprotektiv behandling med angiotensinkonverterende enzymhemmer eller angiotensin II-reseptorblokker ved lupusnefritt klasse 2. Ved klasse 3-nefritt av mild grad kan behandling med kortikosteroider sammen med angiotensinkonverterende enzymhemmer eller angiotensin II-reseptorblokker være tilstrekkelig ved langvarig stabil nyrefunksjon og pro-

Ramme 1

Aktuelle blod- og urinprøver ved diagnostikk av lupusnefritt

Blodprøver

- SR, Hb, leukocytter m/differensialtelling og trombocytter
- Nyrefunksjon med s-kreatinin, s-urea, GFR
- Albumin, totalprotein, lipider (kolesterol, HDL, LDL)
- ANA, anti-dsDNA IF/EliA, anti-ENA + anti-dsDNA (ELISA)-komplementaktivitet med C3, C4, antikardiolipin, lupusantikoagulans

Urinanalyse

- Urinstiks
- Urinmikroskopi
- Urindyrking
- Urin protein-kreatinin-ratio i morgenurin (spoturin)

teinuri < 0,3 g/døgn (protein-kreatinin-ratio < 30 mg/mmol). Imidlertid vil immunsuppressiv behandling med azatioprin (2–2,5 mg/kg/dag) som førstevalg, eller ev. mykofenolatmofetil (2–3 g/dag), velges ved proteinuri > 0,3 g/døgn (protein-kreatinin-ratio > 30 mg/mmol). Behandlingen bør pågå i 24–30 måneder. Ved moderat/alvorlig lupusnefritt klasse 3 er det alltid indisert å benytte samme «aggressive» behandlingsopplegg som for klasse 4-nefritt (29). Klasse 4-lupusnefritt har den dårligste prognosen og krever alltid aktiv behandling.

De mest brukte behandlingsregimer i Norge har vært NIH-protokollen (30), med høydose syklofosamid, eller Eurolypus-protokollen (31), med lavdose syklofosamid. Førstevalget hos oss vil være Eurolypus-protokollen. Vårt valg av denne er basert på studieresultater som viser like god effekt av lavdose syklofosamid (totalt 3 000 mg) som høydose (totalt 6 000–8 000 mg) hos kauasiere, som er den gruppen vi i hovedsak behandler (31). Høyere doser av cellegift gir flere og mer alvorlige bivirkninger.

Ved Eurolypus-protokollen gis syklofos-

Tabell 1 Lupusnefrittklassifisering. I klasse 3 og klasse 4 angis også funn av aktive og kroniske lesjoner

Klasse	Manifestasjon
Klasse 1	Minimal mesangial lupusnefritt
Klasse 2	Mesangial proliferativ lupusnefritt
Klasse 3	Fokal lupusnefritt
Klasse 4	Diffus segmental eller global lupusnefritt
Klasse 5	Membranøs lupusnefritt
Klasse 6	Avansert sklerotisk lupusnefritt

famid 500 mg intravenøst hver 14. dag med seks infusjoner. Ved behandlingsstart gis intravenøst metylprednisolon 750 mg i tre daglige infusjoner. Prednisolon doseres med 0,5 mg/kg/dag i fire uker, deretter langsom nedtrapping mot 10 mg/dag. Etter tre måneder gis vedlikeholdsbehandling med azatioprin (2–2,5 mg/kg/dag) eller mykofenolatmofetil (2–3 g/dag), i tillegg til prednisolon 5–10 mg/dag.

Ved det NIH-baserte regimet gis pasienten først intravenøst metylprednisolon 750 mg daglig i tre påfølgende dager. Den tredje dagen gis også intravenøst cyklofosfamid 15 mg/kg. Dette gjentas i seks månedlige pulser samtidig med intravenøst 750 mg metylprednisolon forut for hver infusjon. Deretter gis intravenøst cyklofosfamid 15 mg/kg hver tredje måned i inntil ett år etter behandlingsstart. Prednisolon doseres med 30 mg daglig i fire uker. Deretter trappes det ned med 5 mg hver fjerde uke til 7,5 mg som vedlikeholdsdose.

Ved påvist svært høy aktivitetskår ved nyrebiopsi ved lupusnefritt klasse 3 og klasse 4, og ved behandling av lupusnefritt hos afroamerikanere og asiater, bedømmes nyresykdommen som alvorlig. Erfaringsmessig kan disse pasientene være vanskelige å få i remisjon. Induksjonsbehandling med standard NIH-protokoll bør da overveies som første alternativ (32).

Lupusnefritt klasse 5 gir ofte høy grad av proteinuri og krever aktiv terapi. Behandling med kortikosteroider og angiotensinkonverterende enzyminhibitor eller angiotensin II-reseptorblokker benyttes alltid. Immunsuppresjon med ciklosporin (3–5 mg/kg/dag) er førstevalg. Azatioprin (2–2,5 mg/kg/dag) eller mykofenolatmofetil (2–3 g/dag) er andre behandlingsmuligheter. Ved et blandingsbilde av klasse 3 og/eller klasse 4 foretrekker vi Eurolypus-protokollen. Det er viktig med god blodtrykkkontroll samt behandling av hyperkoagulabilitet og hyperlipidemi.

Behandling med kortikosteroider i høy-

dose innledes med metylprednisolon intravenøst de første tre dager ved lupusnefritt klasse 3, klasse 4 og klasse 5. Dette fordi effekten inntreffer raskere (33) og fordi det gir mindre bivirkninger med tanke på osteoporoseutvikling enn tilsvarende perorale doser (34). Prednisolon gis videre som standardbehandling ved nefritt klasse 3–5 og doseres med 0,5 mg/kg/døgn i 3–4 uker, etterfulgt av nedtrapping til 10–15 mg/døgn. Man anbefaler en vedlikeholdsdose prednisolon på 5–10 mg helt til proteinurien er borte. Etter det første behandlingsåret skal pasienten fortsatt ha prednisolon 5 mg daglig i ytterligere ett år.

Mykofenolatmofetil som induksjonsbehandling har i flere studier vist like god effekt som cyklofosfamid, men med mindre bivirkninger (21). Det foreligger nå resultater fra den store Aspreva-studien, der man har sammenliknet cyklofosfamid og mykofenolatmofetil som induksjonsterapi ved lupusnefritt. Der var det ingen forskjell i effekt og heller ikke forskjell i bivirkninger (35). Ved lupusnefritt hos fertile kvinner som ønsker seg barn i fremtiden og hos pasienter med tidligere høy akkumulert cyklofosfamid (> 10–20 g), tidligere alvorlige bivirkninger av cyklofosfamid eller tidligere kreftsykdom er det ikke ønskelig med cyklofosfamidbehandling. Da vil mykofenolatmofetil (2–3 g/dag) være et viktig behandlingsalternativ.

Ved planlegging av graviditet vil det være aktuelt å gi azatioprin (2–2,5 mg/kg/dag) som induksjonsterapi. I en nederlandsk randomisert studie ble azatioprin som induksjonsbehandling sammenliknet med cyklofosfamid ved lupusnefritt klasse 4. Cyklofosfamid ga lavere frekvens av residiv og infeksjon enn azatioprin etter en periode på to år (36).

Vedlikeholdsbehandling

Tidlig respons på induksjonsbehandling er den beste prognostiske indikator på langtidsprognosen ved lupusnefritt (37). Induk-

sjonsbehandlingen går over 3–6 måneder, avhengig av hvilken protokoll som velges. Det er ikke etablert retningslinjer for lengden av vedlikeholdsbehandling, men denne vil avhenge av respons på induksjonsbehandling. Vi anbefaler vedlikeholdsbehandling i minst 24–30 måneder.

Ved remisjon, definert som stabil sykdom og nyrefunksjon med lav proteinuri < 0,3 g/døgn (protein-kreatinin-ratio < 30 mg/mmol), tilstrebes lavest mulig vedlikeholdsdose med prednisolon i gradvis avtakende dose og seponering i løpet av ett år. Videre anbefales enten azatioprin (2–2,5 mg/kg/dag) eller mykofenolatmofetil (2–3 g/dag). Azatioprin har i tidligere studier vist seg egnet som vedlikeholdsbehandling på linje med mykofenolat (38), men direkte sammenlikninger mangler. I praksis vil førstevalget for vedlikeholdsbehandling være azatioprin, da mykofenolatmofetil ikke gir refusjonsrett uten at det er forsøkt behandling med azatioprin først. Mykofenolatmofetil kan forsøkes redusert til 1,5 g/dag etter 6–12 måneder i remisjon og etter ytterligere 6–12 måneder til 1,0 g/dag (37).

Vedlikeholdsterapi med peroral cyklofosfamid er ikke lenger anbefalt pga. toksisiteten. Ved fortsatt remisjon etter 24–30 måneders vedlikeholdsbehandling kan nedtrapping mot full seponering forsøkes, dog anbefales fortsatt hydroksyklorokin og eventuelt prednisolon 2,5–5 mg.

Manglende behandlingsrespons

Hos opptil 22 % av dem som behandles for lupusnefritt, finner man vedvarende proteinuri på > 0,3 g/døgn (protein-kreatinin-ratio > 30 mg/mmol) og vedvarende aktivt urinsediment som tegn på manglende behandlingsrespons (32). Ved manglende effekt av cyklofosfamid gis mykofenolatmofetil 2–3 g daglig som første alternativ. Dersom heller ikke dette gir tilfredsstillende effekt, er rituximab et behandlingsalternativ. Rituximab gitt som 1 000 mg intravenøs infusjon × 2 med 14 dagers mellomrom anbefales sammen med cyklofosfamid 500–750 mg intravenøst forut for infusjonene (23). Dersom man ikke ønsker å bruke cyklofosfamid, gis rituximab alene i samme dosering (39). Ved slik behandling anbefales 125 mg metylprednisolon intravenøst og 1 000 mg paracetamol peroralt, i tillegg til antihistaminer intravenøst eller peroralt for å forebygge allergisk reaksjon (23). Ved effekt av rituximab vil noen fortsette behandlingen med halvårslige infusjoner, mens andre vil velge å avvente ny behandling til eventuell oppblussing av lupusnefritt.

Residiv av lupusnefritt

Den største utfordringen ved lupusnefritt er tilbakefall av nefritt etter at behandlingen er trappet ned eller helt avsluttet. Residiv defineres enten ved økt proteinuri > 0,3 g/døgn (protein-kreatinin-ratio > 30 mg/mmol), aktivt urinsediment og/eller økning i kreatininnivået med over 30 % fra utgangsverdien (40). Mel-

Tabell 2 Klassifisering og behandling av undergrupper av lupusnefritt

Klassifisering	Hovedbehandling	Tilleggsbehandling
Klasse 1	Ingen	Ingen
Klasse 2	Ingen	Angiotensinkonverterende enzyminhibitor eller angiotensin II-reseptorblokker ved proteinuri
Klasse 3	Mild: Kortikosteroider + ev. azatioprin/mykofenolatmofetil	Angiotensinkonverterende enzyminhibitor eller angiotensin II-reseptorblokker ved proteinuri
	Moderat/alvorlig: Som klasse 4	
Klasse 4	Kortikosteroider + cyklofosfamid eller mykofenolatmofetil	Angiotensinkonverterende enzyminhibitor eller angiotensin II-reseptorblokker
Klasse 5	Kortikosteroider + en av ciklosporin/tacrolimus/azatioprin/mykofenolatmofetil/cyklofosfamid	Angiotensinkonverterende enzyminhibitor eller angiotensin II-reseptorblokker
Klasse 6	Ingen spesifikk, nyreerstatning	

lom en firedel og to tredeler av pasientene vil få minst ett residiv (37). Man anbefaler derfor at også pasienter i antatt remisjon kontrolleres hver tredje måned for å avdekke eventuelle tegn til tidlig residiv (37).

Ved residiv anbefales en av følgende behandlingsmuligheter:

- Standard NIH-protokoll
- Eurolypus-protokoll
- Mykofenolatmofetil (2–3 g/dag)
- Rituximab 1 000 mg intravenøst × 2 med 14 dagers mellomrom, ev. kombinert med cyklofosamid 500–750 mg intravenøst ved begge infusjonene

Tilleggsbehandling

Det er viktig at pasienten følges med faste kontroller av blodtrykk, blodlipider og koagulasjonsstatus (hos dem med positive antifosfolipidantistoffer og/eller positiv lupuskoagulans) samt beintetthetsmåling (tab 3).

Dersom det ikke foreligger klare kontraindikasjoner, bør alle med aktiv sykdom ha hydroksylorokin som grunnmedisinering, vanligvis i en dose av 200 mg to ganger daglig. Dette er et godt innarbeidet medikament ved systemisk lupus erythematosus og har sykdomsstabiliserende effekt (41, 42). Hydroksylorokin kan også redusere risikoen for renal sykdomsoppblussing (43).

Antiproteinurisk behandling er viktig ved lupusnefritt fordi proteinurien i seg selv gir økt risiko for progrediering av nyresykdommen og økt insidens av hyperlipidemi og trombose. Blodtrykket bør være 130/80 mm Hg eller lavere (44). Angiotensinkonverterende enzymhemmer og angiotensin II-reseptorblokkere har både blodtrykkssenkende og antiproteinurisk effekt og kan gis hver for seg eller kombineres.

Kalktilskudd anbefales til dem som behandles med kortikosteroider. Bisfosfonat er anbefalt ved påvist osteoporose (45).

Ved høyt LDL-kolesterolnivå bør man vurdere kostendring, vektreduksjon og ev. statinbehandling. LDL-kolesterolnivået bør måles i stabil fase, da pasienter med systemisk lupus erythematosus har forbigående høy kolesterolverdi i aktiv fase. Det er generelt svært sparsomt med dokumentasjon på statinbehandling hos disse pasientene (46), men det er naturlig at Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines for pasienter med nyreaffeksjon og dyslipidemi (47) også legges til grunn som veileder for pasienter med lupusnefritt.

Nyrene påvirkes av sykdommen og behandlingen over tid, og de initiale histologiske forandringene kan endre seg. Studier med rebiopsi ved lupusnefritt viser at det skjer en overgang til andre klasser i 30–50 % av tilfellene (48). Ved residiv blir behandlingen derfor ikke nødvendigvis den samme som ved start av nyresykdommen. Ny biopsi er derfor viktig ved oppblussing av lupusnefritt, ved manglende remisjon under pågående behandling og ved tilbakefall etter lengre tids remisjon. Rebiopsi gir også verdifull

informasjon om prognosen ved lupusnefritt i disse situasjonene.

I enkelte nyere studier er det utført rebiopsi etter 6–24 måneder som et evalueringsmål på behandlingen (49, 50). Per i dag er dette ikke rutinemessig innført hos oss.

Nefrotisk syndrom

ved systemisk lupus erythematosus

Nefrotisk syndrom er definert som proteinuri > 3 g i døgnutskilling (protein-kreatinin-ratio > 300 mg/mmol), hypoalbuminemi (< 30 g/l) samt ødemer. Av pasientene med lupusnefritt klasse 4 har omtrent halvparten nefrotisk syndrom, mens hele 70–90 % av dem med klasse 5 vil ha det (51, 52). Det er også beskrevet nefrotisk syndrom for andre histologisk former av lupusnefritt, f.eks. ved minimal mesangial lupusnefritt klasse 1, ved fokal segmental glomerulær sklerose (53) og ved mesangial proliferativ lupusnefritt klasse 2 (54). Nefrotisk syndrom er imidlertid ikke typisk for lupusnefritt klasse 1 og klasse 2.

Behandlingen av nefrotisk syndrom må rettes mot grunnsykdommen. Ødemer behandles med slyngediuretika. Det kan være nødvendig å legge til andre typer diuretika, f.eks. tiazider, eller kaliumsparere, som amilorid eller spironolakton. For proteinurien per se er første behandlingsalternativ angiotensinkonverterende enzymhemmer, som vil kunne redusere proteinurien med 30–50 %. Dette gjelder selv når det ikke foreligger hypertensjon. Angiotensin II-reseptorblokkere kan forsøkes ved manglende toleranse for angiotensinkonverterende enzymhemmer. Ved svær proteinuri kan et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID) forsøkes som tilleggsbehandling. Dette krever forsiktighet og kontroll, fordi nyrefunksjonen kan svekkes. Hypertensjon ved nefrotisk syndrom bør behandles aggressivt for å nå et måltrykk på < 130/80 mm Hg. Hyperlipidemi behandles med statiner. Ved trombose-tendens eller kraftig diuretisk behandling kan profylaktisk antikoagulasjonsbehandling med warfarin være indisert.

Lupusnefritt og svangerskap

Det er ofte knyttet store utfordringer til behandling av lupusnefritt hos gravide. Dette er grundig gjennomgått i en oversiktsartikkel i Tidsskriftet fra 2007 (55).

Konklusjon

Langtidsprognosen ved lupusnefritt er fremdeles alvorlig – på tross av at behandlingstilbudet er blitt bedre i de senere år. Behandlingen avhenger av type lupusnefritt og aktuell sykdomsaktivitet. Inntil resultatene fra igangsatte randomiserte, placebokontrollerte studier foreligger, vil lupusnefritt-behandlingen være basert på ulike kombinasjoner av kortikosteroider, cyklofosamid, azatioprin, mykofenolatmofetil og rituximab.

Tabell 3 Kliniske faktorer og ønskede behandlingsmål for pasienter med lupusnefritt

Kliniske faktorer	Ønskede behandlingsmål
Blodtrykk	< 130/80 mm Hg
LDL-kolesterolnivå	< 2,6 mmol/l
Glukose – fastende	< 7,0 mmol/l
– etter glukosebelastning	< 11,0 mmol/l
Kropps masseindeks (BMI)	< 25 kg/m ²

Oppgitte interessekonflikter: Gudrun E. Norby har mottatt reisetilskudd og fått honorar for forelesninger fra Novartis, Roche og Wyeth. Hallvard Holdaas har vært konsulent for Novartis, AstraZeneca og Schering-Plough og har fått honorar for foredrag fra Astellas, Roche, Novartis og AstraZeneca. Jan Tore Gran har fått honorar for foredrag fra legemiddelfirmaet Roche, som markedsfører et av preparatene som omtales i artikkelen. Ingrid Os og Anders Hartmann har mottatt reisetilskudd og honorar for forelesninger fra Roche og Novartis. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Petri M. Systemic lupus erythematosus. I: Imboden J, Hellman DB, Stone JH, red. Current rheumatology, diagnosis and treatment. 1. utg. New York: Lange/McGraw-Hill, 2004: 171–8.
2. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. J Rheumatol 2001; 28: 539–46.
3. Voss A, Green A, Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. Scand J Rheumatol 1998; 27: 98–105.
4. Lastrup H, Voss A, Green A et al. Occurrence of systemic lupus erythematosus in a Danish community: an 8-year prospective study. Scand J Rheumatol 2009; 38: 128–32.
5. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in southern Sweden: incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria. Br J Rheumatol 1985; 24: 147–54.
6. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 299–308.
7. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O et al. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. J Rheumatol 2000; 27: 685–91.
8. Eilertsen GO, Becker-Merok A, Nossent JC. The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management. J Rheumatol 2009; 36: 552–9.
9. Tan EM. Special antibodies for the study of systemic lupus erythematosus: an analysis. Arthritis Rheum 1982; 25: 753–6.
10. Rekvig OP, Kalaaji M, Nossent H. Anti-DNA antibody subpopulations and lupus nephritis. Autoimmun Rev 2004; 3: 1–6.
11. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. Lupus 2003; 12: 287–96.
12. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 556–60.
13. Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Schifferli JA. No lupus nephritis in the absence of antiC1q autoantibodies? Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 2041–3.

>>>

14. Huong DL, Papo T, Beaufile H et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 148–66.
15. D’Cruz DP. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14: 45–8.
16. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241–50.
17. Bertias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 464–72.
18. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119: 700–6.
19. Adu D. Treatment of proliferative lupus nephritis: a changing landscape. *Kidney Int* 2006; 70: 616–8.
20. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1749–52.
21. Chan TM, Li FK, Tang CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156–62.
22. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971–80.
23. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1542–5.
24. Appell GB, Looney RJ, Eisenberg RA et al. Protocol for the lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study. *J Am Soc Nephrology* 2006; 17: 573A.
25. Phase III study of Rituxan in lupus nephritis did not meet primary endpoint. *Pressemelding Genentech* 11.3.2009. www.gene.com/gene/news/press-releases (12.3.2009).
26. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263–72.
27. Bertias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 464–72.
28. Melander C, Sallee M, Trolliet P et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 579–87.
29. Boumpas DT, Sidiropoulos P, Bertias G. Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: what therapy and for whom? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1: 22–30.
30. Gourley MF, Austin HA, Scott D et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549–57.
31. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D 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: 2121–31.
32. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 70: 1403–12.
33. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 761–7.
34. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S et al. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol* 2004; 31: 1083–7.
35. Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103–12.
36. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 732–42.
37. Sidiropoulos PI, Kritikos HD, Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005; 14: 49–52.
38. Austin HA, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614–9.
39. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30: 393–403, viii.
40. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57: 258–64.
41. Rudnicki RD, Gresham GE, Rothfield NF. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1975; 2: 323–30.
42. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5 (suppl 1): S16–S22.
43. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008; 17: 281–8.
44. Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 823–38.
45. Sen D, Keen RW. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment. *Lupus* 2001; 10: 227–32.
46. Norby GE, Holme I, Fellstrom B et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in kidney transplant patients with systemic lupus erythematosus: randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1060–4.
47. Kasiske B, Cosio FG, Beto J et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4 (suppl 7): 13–53.
48. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T et al. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 135–48.
49. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimburger M et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis – predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol* 2002; 29: 693–9.
50. Ding L, Zhao M, Zou W et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone for diffuse proliferative lupus nephritis: a histopathological study. *Lupus* 2004; 13: 113–8.
51. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 1994; 45: 525–37.
52. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J et al. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977; 62: 12–30.
53. Hertig A, Droz D, Lesavre P et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1179–84.
54. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF et al. The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 929–42.
55. Skomsvoll JF, Aasarød K, Salvesen KÅ et al. Systemisk lupus erythematosus og svangerskap. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 725–9.

Manuskriptet ble mottatt 30.4. 2009 og godkjent 11.3. 2010. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.