

Jernej Pajek¹

Ciklofosfamid

PREDSTAVITEV

V prvi svetovni vojni so odkrili, da je uporaba strupenega bojnega plina iperita (imenovanega tudi gorčični plin) povzročila ne samo hude opekline, ampak tudi aplazijo kostnega mozga in limfatičnih tkiv. V medicinske namene so najprej uporabili žveplov gorčični plin za lokalno zdravljenje penilnih tumorjev, leta 1942 pa so v ZDA začeli preizkušati intravensko uporabo alkilirajočih dušikovih gorčičnih strupov za zdravljenje limfoma. S tem se je začela sodobna doba onkološke kemoterapije. Med temi spojinami so v 50. letih prejšnjega stoletja razvili tudi ciklofosfamid in ga leta 1959 v ZDA odobrili za uporabo kot onkološko zdravilo. Danes uporabljamo ciklofosfamid za zdravljenje najtežjih imunsko pogojenih glomerulonefritisov in vaskulitisov. Podobno alkilirajoče zdravilo je klorambucil, vendar se v nefrologiji, zaradi manj neželenih učinkov, uporablja predvsem ciklofosfamid.

NAČIN DELOVANJA

Ciklofosfamid je predzdravilo. V jetrnih mikrosomih se presnovi v 4-hidroksiciklofosfamid, ki deluje kot alkilirajoče zdravilo. Ta kemijsko reagira z gvaninom. Rezultat reakcije je kovalentno vezana alkilna skupina na gvaninu, natančneje na dušikovem atomu. Zaradi tega pride do zlomov verig DNA in nastanka prečnih povezav med njimi. Te poškodbe povzročijo motnjo v podvojevanju DNA, citostatični učinek in zaradi poškodb DNA tudi apoptozo celic. Prizadete so predvsem celice z večjo aktivnostjo podvojevanja, lahko pa do poškodb pride tudi v celicah z manjšo aktivnostjo podvojevanja (1). K selektivnosti učinka ciklofosfamida za določena (maligna) tkiva dodatno prispevajo, v normalnih tkivih prisotni, encimi za popravljanje okvar DNA in sposobnost normalnih tkiv, da razgradijo aktivne presnovke te učinkovine.

Ciklofosfamid povzroči akutno zavoro kostnega mozga. Najmanjše število levkocitov v periferni krvi se pojavi 7–10 dni po vnosu zdravila. Zmanjša tudi število trombocitov, vendar precej manj kot druge alkilirajoče spojine. Poročila o njegovi uporabi pri ledvičnih boleznih so se pojavila že med letoma 1966 in 1967 (2, 3). Klinični poskusi so sledili spoznanjem o pomembnem zavirajočem učinku na limfocite in celično ter humoralno imunost. Že v zgodnjih 60. letih prejšnjega stoletja so odkrili, da zavira imunski odziv na antigene pri živalih in človeku, podaljša čas preživetja kožnih presadkov ter celo presajenih ledvic in ima izmed citotoksičnih zdravil najboljši razpon med učinkovitim immunosupresijskim ter smrtnim odmerkom (angl. *median lethal dose*, LD₅₀) (2). Ciklofosfamid zavira delovanje limfocitov B, limfocitov T in nastajanje protiteles ter ima protivnetne učinke.

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja, biološka uporabnost in porazdelitev

Ciklofosfamid dajemo peroralno v obliki tablet ali intravensko. Ima dobro črevesno absorpcijo. Pri intravenskem dajanju svetujemo, naj infuzija z zdravilom teče počasi (vsaj 30–60 min). S tem se izognemo neželenim pojavom, ki nastanejo zaradi hitrosti vnosa (otekanje obraza, glavobol, kongestija nosu in pekoč občutek po lasišču). Infuzijo zdravila pripravimo tako, da odmerek zdravila raztopimo v 250–500 ml fiziološke raztopine. Če gre raztopina mimo žile, praviloma ne pride do hujših nekroz okolnega tkiva, saj je sam ciklofosfamid še neaktiven. Navidezna prostornina porazdelitve je podobna prostornini telesne vode in znaša 30–50 l, na plazemske beljakovine je vezanih 20 % učinkovine.

¹ Izr. prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.pajek@mf.uni-lj.si

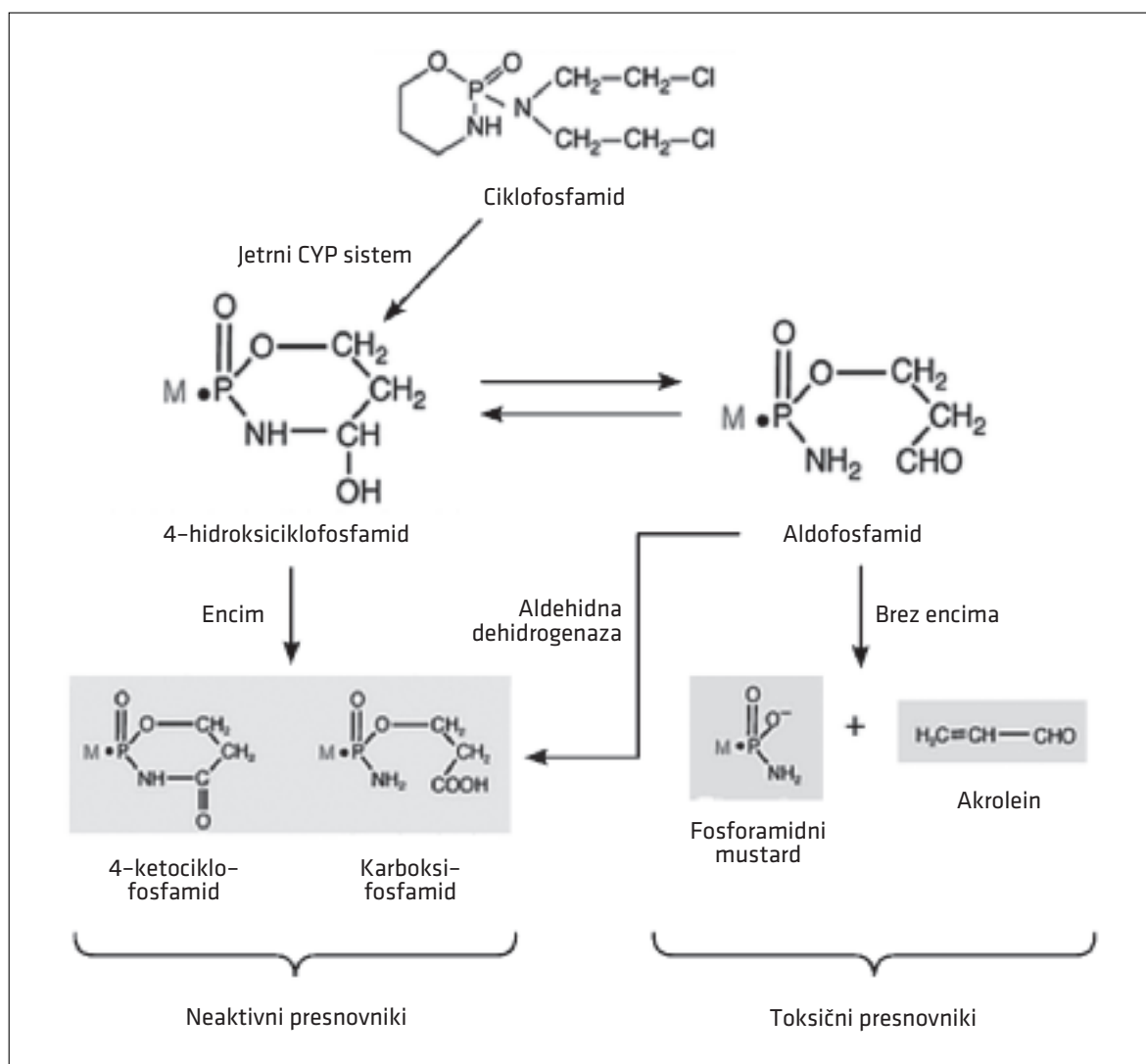
Presnova in izločanje

Ciklofosfamid se v jetrih presnavlja v aktivni presnovek 4-hidroksiciklofosfamid, ki je v ravnotežju s prav tako aktivnim aldofosfamidom (slika 2.1). Toksični razpadni produkt aldofosfamida je akrolein, ki povzroča hemoragični cistitis. Le-tega preprečujemo s sočasnim parenteralnim vnosom natrijevega 2-merkaptoetansulfonata (akronim zanj je mesna) in vzdrževanjem dobre diureze.

4-hidroksiciklofosfamid se presnavlja naprej v neaktivne presnovke. Največja koncentracija ciklofosfamida v plazmi je eno uro po zaužitju; razpolovni čas v plazmi je sedem ur. Največjo koncentracijo aktivnih presnovkov v plazmi dosežemo štiri do šest ur po vnosu zdravila. Razgrajuje se v jetrih, ledvični očistek samega ciklofosfamida (ne presnovkov) predstavlja majhen del izločanja zdravila (1). Pri bolnikih s proteinurijo in hipoalbuminemijo zaradi glomerulonefritisa je izpostavljenost aktivnemu presnovku 4-hidroksiciklofosfamid nekoliko manjša kot pri onkoloških bolnikih, vendar jasnih navodil, kako bi zaradi tega prilagajali odmerjanje ciklofosfamida, še ni (4).

Prilagajanje odmerka

Odmerek je treba zmanjšati pri hujših jetrnih okvarah (v praksi se sicer pri napredovali jetrni okvari s cirozo izredno redko odločimo za zdravljenje ledvičnih bolezni s ciklofosfamidom). Kljub zgodovinskimi navodilom, da odmerka pri ledvičnem popuščanju ni treba prilagajati, so odkrili, da je očistek ciklofosfamida pomembno zmanjšan, površina pod koncentracijsko krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC)



Slika 2.1. Presnova ciklofosfamida. M označuje skupino $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$. CYP – citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*).

pa povečana pri hujših ledvičnih okvarah (očistek kreatinina < 30 ml/min). To pomeni tako večjo plazemsko koncentracijo kakor tudi podaljšano izločanje zdravila. Zato pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min svetujejo zmanjšanje odmerka za 20–30 % (5). Nekateri zmanjšajo odmerek le pri zelo hudih ledvičnih okvarah, ki zahtevajo nadomestno zdravljenje z dializo.

Če je bolnik zdravljen s hemodializo, je treba hemodializno proceduro izvesti vsaj 12 ur po intravenskem odmerku ciklofosfamida, da ne bi z dializnim očistkom preveč zmanjšali vsebnosti ciklofosfamida v telesu. Glede peritonealne dialize ni na voljo zanesljivih podatkov.

Pri starostnikih je priporočljivo zmanjšanje odmerka. V pomembni raziskavi CYCLOPS (Randomised trial of daily oral versus pulse Cyclophosphamide as therapy for ANCA-associated Systemic Vasculitis), v kateri so primerjali dnevno oralno in pulzno intravensko dajanje ciklofosfamida, so uporabljali shemo prilagajanja odmerkov glede na starost in ledvično delovanje, kot prikazuje tabela 2.1 (6).

Tabela 2.1. Prilagajanje odmerkov ciklofosfamida za pulzno zdravljenje vaskulitisa malih žil v raziskavi CYCLOPS glede na starost in ledvično delovanje (6).

Starost (let)	Serumska koncentracija kreatinina < 300 μ mol/l	Serumska koncentracija kreatinina 300–500 μ mol/l
< 60	15 mg/kg/pulz	12,5 mg/kg/pulz
60–70	12,5 mg/kg/pulz	10 mg/kg/pulz
> 70	10 mg/kg/pulz	7,5 mg/kg/pulz

Pulzni intravenski odmerek so bolniki prejeli trikrat v razmakih na dva tedna, nato na tri tedne do remisije in še kot utrditveno zdravljenje nadaljnje tri mesece. Največji odmerek je bil v vseh primerih omejen na 1,2 g. Hemogram so spremljali deseti in 14. dan po pulzu ter v primeru levkopenije $2\text{--}3 \times 10^9/l$ zmanjšali naslednji pulz za 20 %; pri levkopeniji $1\text{--}2 \times 10^9/l$ za 40 %.

Peroralne dnevne odmerke so odmerjali 2 mg/kg/dan do remisije in nato še tri mesece 1,5 mg/kg/dan. Največji dnevni odmerek je bil v vseh primerih 200 mg. Dnevni peroralni odmerek so zmanjšali za 25 % pri starejših od 60 let in za 50 % pri starejših od 70 let. Pri zmanjšanju koncentracije levkocitov v periferni krvi $< 4 \times 10^9/l$ so prekinili z zdravilom in ga po zvečanju nad to raven ponovno uvedli v 25 mg manjšem odmerku.

Pri pulznem dajanju ciklofosfamida je lahko odmerjanje opredeljeno tudi s telesno površino. Takšen način prilagajanja odmerkov so uporabili v shemi Nacionalnega inštituta za zdravje v ZDA pri raziskavah na bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom (SLE). Začetni mesečni pulzni intravenski odmerek je bil $0,75$ g/m² telesne površine/dan v enourni infuziji. Odmerek ciklofosfamida v mesečnih pulzih so prilagajali gibanju koncentracij levkocitov, ki so jih redno spremljali po vsakem pulzu. Odmerek so povečali za 25 % in največ do 1 g/m², da so dosegli zmanjšanje koncentracije levkocitov $< 3 \times 10^9/l$. Če je bilo zmanjšanje koncentracije levkocitov deseti in 14. dan po pulzu $< 1,5 \times 10^9/l$, so naslednji pulz zmanjšali za 25 %. Pri očistku kreatinina < 30 ml/min so začetni pulz zmanjšali na $0,5$ g/m². Po šestih pulzih so prešli na odmerjanje pulzov na vsake tri mesece še vsaj za dve leti (7).

Pri dnevnem peroralnem dajanju ciklofosfamida so dajali 2 mg/kg/dan v enkratnem jutranjem odmerku. Odmerek so zmanjševali tako, da so vzdrževali koncentracijo levkocitov $> 4 \times 10^9/l$. Trajanje takega zdravljenja je bilo do tri mesece, potem so uvedli vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom ali mikofenolat mofetilom.

Interakcije

Če dajemo ciprofloksacin v večjem odmerku pred vnosom ciklofosfamida, pride zaradi farmakološke interakcije do upočasnjene presnove ciklofosfamida v aktivni presnovek 4-hidroksiciklofosfamid, zaradi česar je izpostava učinkom tega presnovka za približno 30 % manjša (8). Podoben učinek ima flukonazol. Izpostavo ciklofosfamidu nekoliko zmanjša tudi ondansetron, vendar je klinični učinek te farmakološke interakcije nepoznan (9).

Ciklofosfamid zavira aktivnost holinesteraze, zato lahko pride pri anesteziji z uporabo depolarizirajočih mišičnih relaksantov (npr. sukcinilholin) do podaljšane apneje. Anesteziologa moramo posebej opozoriti, če je bolnik pred anestezijo v zadnjih desetih dneh prejel ciklofosfamid.

Ciklofosfamid zavira črevesno absorpcijo digoksina.

Nosečnost in dojenje

Ciklofosfamid je kontraindiciran v nosečnosti in pri dojenju. Je teratogen. Okvari plodnost v odvisnosti od odmerka in starosti bolnika. Je mutagen, zato svetujejo vsaj šest- do 12-mesečni presledek med koncem zdravljenja in nosečnostjo oz. spočetjem otroka.

Kontraindikacije

Ciklofosfamida ne uporabljamo pri znani preobčutljivosti nanj in aplaziji kostnega mozga. Pri akutnih okužbah odmerek preložimo na čas po ozdravitvi okužbe. Zadržek predstavljata tudi obstrukcija votlega sistema sečil in nosečnost.

NEŽELENI UČINKI

Ciklofosfamid povzroča zavoro kostnega mozga, predvsem levkopenijo in limfopenijo, redkeje anemijo ali trombocitopenijo. Levkopenija je ob pulznem dajanju v raziskavi CYCLOPS nastopila pri 26 % bolnikov in ob peroralnem dajanju pri 45 % bolnikov (6). Pri pulznem odmerjanju spremljamo hemogram na vsaj 7–14 dni in ga vedno preverimo pred naslednjim odmerkom. Po pulzu je priporočljivo preveriti hemogram po najkasneje 10–14 dneh, najizrazitejše zmanjšanje koncentracije levkocitov pričakujemo 7–14 dni po odmerku. Okrevanje kostnega mozga pričakujemo po približno 20–28 dneh od odmerka. Pri peroralnem dajanju spremljamo hemogram na sedem dni v prvem mesecu, 14 dni v drugem mesecu in nato enkrat mesečno.

Če je zmanjšanje koncentracije levkocitov 7–10 dni po pulzu $3-4 \times 10^9/l$ in je vrednost pred naslednjim odmerkom v porastu, zmanjšanje naslednjega odmerka ni nujno potrebno.

Toksični presnovek ciklofosfamida je akrolein, ki povzroča hemoragični cistitis s hematurijo in dolgoročno večje tveganje za uroepitelijski karcinom. Vnetje lahko povzroči nekroze, razjede in kontrakturo sečnika. V začetku gre za aseptično vnetje, ki se sicer pojavi redko (2 % bolnikov v raziskavi CYCLOPS) (6). V primeru cistitisa moramo dajanje ciklofosfamida prekiniti. Vnetje preprečujemo z dajanjem mesne in vzdrževanjem dobre diureze in rednih mikcij.

Pri večjem ali daljšem odmerjanju ciklofosfamida se lahko razvijejo hiponatriemija zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, hemoragični miokarditis ali mioperikarditis, pnevmonitis (ta zaplet lahko nastane tudi po več mesecih od začetka zdravljenja) in venookluzivna jetrna bolezen. Pri sodobnem imunosupresijskem zdravljenju z manjšimi pulznimi odmerki ciklofosfamida teh zapletov ne videmo.

Po intravenskem odmerku ciklofosfamida lahko nastaneta slabost in bruhanje ter stomatitis.

Alopecija je odvisna predvsem od odmerka. Pri peroralnem dnevnem odmerjanju nad 100 mg se lahko pojavi pri 20 % bolnikov, vendar so poročila o incidenci alopecije iz kliničnih raziskav pri vaskulitidih ugodnejša (npr. pojav pri 3 % bolnikov v eni od raziskav) (6). Alkilirajoča zdravila v onkoloških odmerkih so toksična za celice sluznic in lasnih foliklov (razjede sluznice ust, črevesja in izguba las), vendar je ciklofosfamid med temi zdravili najmanj toksičen za sluznice.

Imunosupresijsko zdravljenje s ciklofosfamidom je povezano z večjim tveganjem za okužbe, ki so še posebej nevarne v obdobju prehodne nevtropenije po pulzu ciklofosfamida. Povečano je tveganje za oportunistične okužbe (pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*, in glivične okužbe).

Tveganje za pojav amenoreje in neplodnosti narašča s starostjo bolnic in velikostjo skupnega odmerka (10). Skupni odmerek, pri katerem se pojavi amenoreja pri polovici žensk, starejših od 32 let, je približno $8 g/m^2$ (pri $12 g/m^2$ se amenoreja pojavi pri 90 % žensk). Pri starosti pod 32 let je tveganje manjše. Pri moških je okvara plodnosti neodvisna od starosti in je pri veliki večini izgubljena pri odmerkih $> 8 g/m^2$. Moške bolnike zato napotimo na shranjevanje semena v semensko banko, pri ženskah pa je potrebno

sodelovanje ustreznega ginekologa specialista za plodnost. Le-ta svetuje glede možnosti ohranjanja plodnosti, kot so zaščita jajčnikov z gonadoliberinom (angl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), krio-prezervacija jajčec, oploditev *in vitro* z donorskim jajčecem ipd. (10).

Dolgoročno zdravljenje s ciklofosfamidom je povezano s povečanim tveganjem za nastanek rakave bolezni. Pri sodobnem pulznem intravenskem dajanju z manjšimi skupnimi odmerki v sklopu avtoimunskih bolezni je to tveganje manjše, kot je bilo v preteklosti (relativna incidenca 1,58). Večino rakov predstavlja kožni raki, ki niso maligni melanom (11).

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Lupusni nefritis

Ciklofosfamid uporabljamo pri SLE (in drugih avtoimunskih boleznih) predvsem v sklopu indukcijskega zdravljenja, ko želimo z intenzivnejšo imunosupresijo doseči remisijo bolezni. Prva poročila o uporabi ciklofosfamida lahko zasledimo že v 60. letih prejšnjega stoletja (12). V tem zgodnjem obdobju so ciklofosfamid uporabljali za peroralno dnevno zdravljenje in dokazali večjo učinkovitost kombinacije ciklofosfamida in glukokortikoida kakor glukokortikoida v monoterapiji (13).

V naslednjem obdobju so zaradi neželenih učinkov peroralnega zdravljenja, povezanih s precejšnjimi skupnimi odmerki ciklofosfamida, preizkušali pulzno intravensko zdravljenje, ki se je uveljavilo z raziskavami Nacionalnega inštituta za zdravje (National Institutes of Health, NIH) v ZDA. Sprva so dokazali boljši učinek pulznega ciklofosfamida, v mesečnih pulzih po 0,5–1 g/m² v kombinaciji s peroralnim glukokortikoidom, kakor z uporabo zgolj mesečnih pulzov glukokortikoida (14). Še nekoliko večji delež bolnikov je dosegel remisijo, če so uporabljali v kombinaciji tako pulze ciklofosfamida (šestkrat po 0,75 g/m²), kakor tudi mesečne pulze metilprednizolona (1 g/m²), vendar sta bila ta kombinacija in način dajanja zdravil povezana z večjo smrtnostjo (7). Spremljajoče glukokortikoidno zdravljenje je vsebovalo prednizolon 0,5 mg/kg/dan za štiri tedne in nato zmanjševanje 48-urnega odmerka vsak teden za 5 mg do najmanj 0,25 mg/kg na 48 ur. Po objavi teh rezultatov se je pulzno dajanje ciklofosfamida uveljavilo kot standardno zdravljenje, žal pa je bilo še vedno povezano z več težavami. Metaanaliza je pokazala, da tovrstno zdravljenje ne zmanjša celokupne umrljivosti, učinek je pri temnopoltih bolnikih slabši in prišlo je do pojava neplodnosti ter neoplazij materničnega vratu (15).

Iskanje manj toksičnih shem zdravljenja je obrodilo najodmevnejše rezultate v raziskavi Euro-Lupus Nephritis Trial, s katero je ciklofosfamid prešel v tretje obdobje zdravljenja – pulzno zdravljenje z majhnimi odmerki (16). V tej shemi so ciklofosfamid odmerjali po 500 mg na 14 dni, in sicer šestkrat do skupnega odmerka 3 g. To zdravljenje so primerjali s klasičnim odmerjanjem, podobnim shemi NIH, pri katerem so dajali šest mesečnih pulzov v začetnem odmerku 0,5 g/m² in nato še dva pulza v trimesečnih razmakih. Odmerek pulza so v kontrolni skupini glede na zmanjšanje koncentracije levkocitov povečevali po 250 mg do največ 1,5 g. Pri obeh skupinah so v indukcijskem obdobju dajali tri dnevne pulze metilprednizolona po 750 mg in nato 0,5–1 mg/kg prednizolona za štiri tedne, ki so ga zmanjševali po 2,5 mg na dva tedna do vzdrževalnega odmerka 5–7,5 mg. Štirinajst dni po zadnjem pulzu ciklofosfamida so prešli na azatioprin. Med obema skupinama ni bilo razlik v učinkovitosti (84 % in 80 % začetna uspešnost zdravljenja), niti po desetih letih spremljanja (17). Hudih okužb je bilo v testni skupini za več kot polovico manj kot v kontrolni, vendar statistična značilnost ni bila dosežena. Veljavnost teh ugotovitev pri etničnih skupinah bolnikov neevropskega izvora je vprašljiva.

Omenimo še, da na Kliničnem oddelku za nefrologijo v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana, pri manj zapletenih potekih bolezni, s pridom uporabljamo še nekoliko manj intenzivno shemo zdravljenja. Ta v indukcijski fazi vsebuje odmerjanje ciklofosfamida v šestih pulzih po 500–750 mg na tri do štiri tedne, spremljajoče glukokortikoidno zdravljenje pa vsebuje tri pulze metilprednizolona po 250–500 mg in nato 0,8 mg/kg/dan za štiri tedne in zmanjševanje za 4 mg/teden do vzdrževalnega odmerka 0,08 mg/kg/dan. Pulzom ciklofosfamida sledi vzdrževalno zdravljenje z mikofenolatom. V obdobju 2005–2011 je bil delež bolnikov s popolno remisijo bolezni, po tej shemi zdravljenja, v seriji štirinajstih bolnikov 92,8 % (18).

Uporaba ciklofosfamida za vzdrževalno zdravljenje je bila manj obširno preverjena. Ena od pomembnih raziskav je primerjala dajanje pulzov ciklofosfamida v odmerku 0,5–1 g/m² na tri mesece z mikofenolat mofetilom in azatioprinom (19). Zdravljenje z mikofenolat mofetilom ali azatioprinom je uspešneje preprečilo smrt, pojav kronične ledvične okvare in relaps, hkrati je bila incidenca neželenih učinkov manjša. Tako za vzdrževalno zdravljenje uporabljamo sedaj predvsem mikofenolat mofetil ali (redkeje) azatioprin.

Granulomatoza s poliangiitizmom (Wegenerjeva granulomatoza) in mikroskopski poliangiitis

Prva poročila o zdravljenju sistemskih vaskulitisov, povezanih s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), s ciklofosfamidom so prišla v 60. in zgodnjih 70. letih prejšnjega stoletja (20). Pred tem je bila granulomatoza s poliangiitizmom bolezen z zelo veliko smrtnostjo zaradi neobvladanega vaskulitisa ali okužb ob glukokortikoidnem zdravljenju (21). Sprva so uporabljali peroralno dajanje ciklofosfamida v dnevnom odmerku 2 mg/kg telesne teže (22). Hkrati z razvojem pulznega zdravljenja pri SLE, so tudi pri vaskulitidih poskušali s pulznim zdravljenjem s ciklofosfamidom. Prvi rezultati so pokazali, da ima pulzno zdravljenje podobno zgodnjo uspešnost doseganja remisije kot dnevno peroralno dajanje, večja pa je bila kasnejša incidenca relapsov ob manjši pogostosti okužb (23). Pulzno intravensko zdravljenje se je utrdilo po objavi raziskave CYCLOPS, katere shema odmerjanja je predstavljena v podpoglavju Prilagajanje odmerka (6). V raziskavi CYCLOPS so pri obeh shemah dajanja ciklofosfamida dosegli enak delež remisije (88 % po devetih mesecih), enako ledvično delovanje, več levkopenije pri dnevnom peroralnem odmerjanju in več relapsov bolezni po pulznem odmerjanju (24). Skupni odmerek je bil približno dvakrat večji pri dnevnom oralnem dajanju.

Zadnje smernice organizacije KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) priporočajo pulzno intravensko dajanje ciklofosfamida v odmerku 0,75 g/m² na tri do štiri tedne in zmanjšanje odmerka na 0,5 g/m² pri starosti > 60 let ali ocenjeni glomerulni filtraciji (oGF) < 20 ml/min/1,73 m². Sestavni del zdravljenja so tudi glukokortikoidi, kjer damo sprva tri intravenske pulze metilprednizolona po 7 mg/kg telesne teže (večinoma omejujemo dnevni odmerek na 500 mg) in nato za štiri tedne še 0,8 mg/kg/dan, kar kasneje zmanjšamo v treh do štirih mesecih do vzdrževalnega odmerka (poglavje Glukokortikoidi) (25).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo v UKC Ljubljana uporabljamo manjše odmerjanje – ciklofosfamid odmerjamo v fiksni pulzi po 500–750 mg na tri do štiri tedne običajno šestkrat, če ni hudih infekcijskih zapletov, ne manj kot tri mesece. Ko dosežemo remisijo (običajno je to tri do šest mesecev po začetku zdravljenja), preidemo na vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom, saj je raziskava CYCAZAREM (Cyclophosphamide vs. Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis) pokazala, da je uporaba azatioprina, v primerjavi z nadaljevanjem ciklofosfamida, v manjšem peroralnem odmerku enako uspešna za preprečevanje relapsa in povzroča manjšo izpostavo potencialnim neželenim učinkom ciklofosfamida (26). V raziskavi so v indukcijski fazi uporabljali peroralno dnevno dajanje ciklofosfamida vsaj za tri mesece, po dosegu remisije pa so, do trajanja 12 mesecev, randomizirali bolnike na nadaljevanje ciklofosfamida v zmanjšanem odmerku 1,5 mg/kg/dan ali na uvedbo azatioprina v odmerku 2 mg/kg/dan. Incidenca okužb je bila podobna pri obeh zdravilih. V novejšem času se za indukcijsko in vzdrževalno zdravljenje uveljavlja tudi rituksimab. To zdravilo uporabljamo tudi pri bolnikih, ki imajo odporno obliko bolezni, pri kateri s ciklofosfamidom ne dosežemo remisije (27).

Pri bolnikih, ki imajo pljučne krvavitve, jim zelo hitro porašča serumska koncentracija kreatinina in/ali so ob pojavu bolezni dializno odvisni (vendar UZ ledvic ter ledvična biopsija dopuščata možnost povratka ledvičnega delovanja), uporabimo tudi plazmaferezo. Če po treh mesecih zdravljenja bolnik ostaja dializno odvisen in nima izvenledvične izraženosti bolezni, zdravljenje s ciklofosfamidom prekinemo. Izkušnje in podatki iz raziskav so namreč pokazali, da velika večina bolnikov obnovi ledvično delovanje v prvih treh mesecih imunosupresijskega zdravljenja.

Bolezen, povzročena s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

Bolezen, povzročena s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane*, anti-GBM), se najpogosteje kaže s pljučno-ledvičnim sindromom, ki označuje prizadetost

pljuč z alveolarnimi krvavitvami v kombinacijami s polmesečastim glomerulonefritisom. Pri tej bolezni je uveljavljeno zdravljenje s ciklofosamidom v peroralnem odmerku 3 mg/kg/dan (pri starejših od 55 let pa 2,5 mg/kg/dan), ki ga kombiniramo z glukokortikoidi in plazmaferezami. Zdravljenje pri vseh bolnikih s pljučno-ledvičnim sindromom začnemo čim prej, pri bolnikih z izolirano ledvično prizadetostjo pa je tako močno imunosupresivno zdravljenje upravičeno le v primerih, pri katerih je še upanje na povratek ledvičnega delovanja. To so večinoma bolniki, ki ob ugotovitvi bolezni še niso dializno odvisni (ali so le krajši čas) in imajo sveže vnetne lezije – polmesece na ledvični biopsiji, ki ne obsegajo velike večine glomerulov (85–100 %), brez hujšega brazgotinjenja. Ciklofosamid in glukokortikoide dajemo tri mesece, potem z zdravljenjem večinoma lahko prenehamo in bolniki ne potrebujejo vzdrževalne imunosupresije. Ukinitiv ciklofosamida je lahko po dveh do treh mesecih hitra, glukokortikoide pa lahko v zmanjšanem odmerku dajemo do šest mesecev, deloma tudi zaradi zavore posledic glomerulnega vnetja (25).

Med zdravljenjem skrbno spremljamo krvno sliko in preprečujemo hipervolemijo, katetrške okužbe, kajenje ter oportunistične okužbe, ki so glavni zapleti zdravljenja. Če ima bolnik dvojno pozitivna protitelesa (ANCA in anti-GBM), indukcijsko zdravljenje zastavimo po shemi za vaskulitis ANCA (podglavje Granulomatoza s poliangiitisom (Wegenerjeva granulomatoza) in mikroskopski poliangiitis), dodamo plazmaferezo in nato nadaljujemo z uvedbo vzdrževalne imunosupresije.

IgA nefropatija

Pri hitro napredujoči nefropatiji zaradi odlaganja imunoglobulinov (Ig) A (tj. IgA nefropatija) in Henoch-Schönlein IgA vaskulitisa, s prevladujočimi svežimi polmeseci in/ali endokapilarno proliferacijo v večini glomerulov na ledvični biopsiji, lahko uporabimo glukokortikoide v kombinaciji s ciklofosamidom z ali brez dodatka plazmafereze. V teh primerih je za odločitev o tako močnem imunosupresivnem zdravljenju ključna prisotnost hitrega slabšanja ledvičnega delovanja (v dnevih ali tednih) in prisotnost vnetnih glomerulnih polmesecev v več kot 50 % glomerulov.

Ciklofosamid odmerjamo podobno kot pri vaskulitisih ANCA v pulznih odmerkih na štiri tedne. V enem od poročil so uporabili šest pulzov po 0,5–0,75 g/m² v mesečnih razmakih in skupaj z glukokortikoidi dosegli izboljšanje ledvičnega delovanja, zmanjšanje proteinurije in pomiritev glomerulnega vnetja (zmanjšanje prisotnosti vnetic v glomerulnih kapilarah in zmanjšanje polmesecev) (28). Podobno ugodno je delovalo tudi dvomesečno peroralno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg/dan (29).

O uspešnem zdravljenju s peroralnim ciklofosamidom, za tri mesece v odmerku 1,5 mg/kg/dan, v kombinaciji z glukokortikoidi, ki mu je sledilo daljše zdravljenje z azatioprinom, so poročali tudi v manjši randomizirani raziskavi, v katero so bili vključeni bolniki z IgA nefropatijo s kroničnim nefritičnim sindromom z zmerno hitrim napredovanjem (30). Za uporabo ciklofosamida v kombinaciji z glukokortikoidi pri taki obliki bolezni se trenutno pri nas ne odločamo, saj je dokazov o koristnosti in varnosti takega pristopa v literaturi premalo.

Pri nas v primerih hitro napredujoče IgA nefropatije s polmeseci večinoma uporabljamo zdravljenje s pulzi ciklofosamida 500–750 mg na štiri tedne v kombinaciji z glukokortikoidi s plazmaferezo ali brez nje. Pri drugih manj agresivnih oblikah uporabljamo le zdravljenje z glukokortikoidi.

Primarne oblike nefrotskega sindroma

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami

Pri tej glomerulni bolezni je primarna izbira zdravljenje z glukokortikoidi. Če se med zmanjševanjem glukokortikoidnega zdravljenja pojavi relaps bolezni (ali če se bolezen pojavi znotraj 14 dni po ukinitvi steroidov), gre za steroidno odvisno obliko bolezni. Poleg steroidne odvisnosti predstavljajo izziv pri zdravljenju tudi bolniki s pogostimi relapsi (tj. več kot tri relapse v 12 mesecih oz. vsaj dva v šestih mesecih). Pri obeh skupinah bolnikov (in pri tistih, ki so na glukokortikoide sploh neodzivni) lahko poskušamo z zdravljenjem s ciklofosamidom. V teh primerih pogosto uvajamo ciklofosamid, medtem ko bolnik še vedno prejema glukokortikoide. Običajno ciklofosamid uvajamo ob dajanju glukokortikoida v nižjem odmerku vsak drugi dan, nato pa poskušamo odmerek glukokortikoida v treh mesecih zmanjšati in ukiniti.

Ciklofosfamid predpišemo v odmerku 2–2,5 mg/kg/dan za osem (ali največ 12) tednov (25). Uporaba ciklofosfamida temelji na opazovalnih raziskavah pri odraslih in na izkušnjah pri zdravljenju otrok. Remisijo so dosegli pri približno dveh tretjinah bolnikov, vendar so nekateri bolniki kasneje vseeno razvili relaps. Uporaba ciklofosfamida je v zadnjih smernicah postavljena pred zdravljenjem s kalcinevrinskimi zaviralci, saj povzroča v primerjavi z njimi manjšo incidenco relapsov. Nekateri so uporabljali ciklofosfamid tudi v pulzih odmerkih 0,75 g/m² na štiri tedne za 24 tednov (31).

Podobno kot pri drugih indikacijah moramo skrbno nadzorovati hemogram (sprva enkrat tedensko) in pred zdravljenjem bolnika obvestiti o tveganjih zdravljenja za okvaro plodnosti. Nekateri zaradi težav, povezanih s ciklofosfamidom, pri mlajših odraslih raje, pred ciklofosfamidom, sprva izberejo kalcinevrinski zaviralec ali rituksimab.

Primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Leta 2004 so objavili primerjalno raziskavo, v kateri so preizkušali dodatek klorambucila h glukokortikoidu, v primerjavi z dodatkom ciklosporina. Uporaba klorambucila, v primerjavi s ciklosporinom, ni prinesla koristi (32). Ta raziskava je uveljavila prepričanje, da zdravljenje z alkilirajočimi zdravili, tudi ciklofosfamidom, ki so ga v preteklosti uporabljali pri neuspešnosti glukokortikoidov, pri primarni fokalni segmentni glomerulosklerozi ni dovolj učinkovito in se zanj več ne odločamo. Tudi kasnejša objava o manjši seriji bolnikov z boleznijo, odporno na glukokortikoide, je pokazala uspešnost pulzne dajanja ciklofosfamida v kombinaciji z glukokortikoidi le pri 20 % bolnikov (33).

Membranska nefropatija

Če pri membranski nefropatiji ne najdemo drugih bolezenskih vzrokov, ki bi jo povzročali (npr. malignomi, zdravila, SLE in nekatere okužbe), ga razglasimo za primarnega in je bolnik kandidat za uvedbo imunosupresijskega zdravljenja. Velika večina teh bolnikov ima v krvi protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 na podocitih, ki so večinoma razreda IgG4. Če ima tak bolnik kljub optimalnemu neimunskemu zdravljenju (blokada renin-angiotenzinskega sistema, omejitev zaužite soli, statin in zmerne omejitve zaužitih beljakovin) vztrajajoč nefrotski sindrom s proteinurijo > 4 g dnevno oz. nefrotski sindrom spremlja slabšanje ledvičnega delovanja, se po šestih mesecih neuspešnega čakanja na spontano (vsaj delno) remisijo odločimo za specifično imunsko zdravljenje.

Pri preizkušanju imunosupresijskega zdravljenja se je izkazalo, da so glukokortikoidi v monoterapiji neučinkoviti (34). Že leta 1974 so Donadio in sodelavci preizkušali ciklofosfamid v monoterapiji. Dvaindvajset bolnikov so randomizirali na prejemanje ciklofosfamida in standardno zdravljenje (ciklofosfamid so dajali 1,5–2,5 mg/kg/dan za eno leto, kar je precej daljše obdobje, kot bi si danes upali dati to zdravilo) (35). Raziskava v aktivno zdravljeni skupini ni dokazala prepričljivih pozitivnih učinkov ciklofosfamida. Dnevna proteinurija se je zmanjšala za 4,7 g v zdravljeni skupini in 2,6 g v kontrolni skupini (p = 0,2); v obeh skupinah se je delno popravilo tudi ledvično delovanje.

Bolje deluje kombinacija alkilirajočih zdravil in glukokortikoidov. Pri tem so bili v ospredju predvsem italijanski raziskovalci, ki so pokazali, da je ciklofosfamid podobno učinkovit (vendar nekoliko varnejši) kot klorambucil, če ga uporabljamo v kombinaciji z glukokortikoidi (36). V tej raziskavi so dosegli delno ali popolno remisijo pri 93 % bolnikov na ciklofosfamid in 82 % bolnikov na klorambucilu (p = 0,116). Desetletno spremljanje bolnikov je potrdilo, da imajo na ta način zdravljeni bolniki statistično značilno in klinično relevantno izboljšanje ledvičnega preživetja v primerjavi s simptomatsko zdravljenimi: 92 % proti 60 % preživetju brez dialize (p = 0,0038) in 79 % proti 44 % verjetnosti preživetja brez smrti, dialize ali podvojitve serumske koncentracije kreatinina (37, 38). To je vodilo v sprejetje t. i. Ponticellijske sheme za primarno imunsko zdravljenje membranskega glomerulonefritisa (36):

- pulzi metilprednizolona intravensko po 1 g tri dni zapored in nato metilprednizolon peroralno 0,4 mg/kg/dan še 27 dni v prvem, tretjem in petem mesecu ter
- ciklofosfamid 2,5 mg/kg/dan peroralno v drugem, četrtem in šestem mesecu.

To zdravljenje moramo dopolniti s profilakso proti pljučnici, povzročeni s *Pneumocystis jirovecii*, in osteoporozi. Spremljati moramo serumski koncentraciji kreatinina in albumina, proteinurijo ter hemogram. Med jemanjem ciklofosfamida je najbolje spremljati hemogram enkrat tedensko. Če pade koncentracija levkocitov $< 3,5 \times 10^9/l$, ciklofosfamid prekinemo do povrnitve koncentracije levkocitov $> 4 \times 10^9/l$.

Če ima bolnik ob začetku zdravljenja pomembno okrnjeno ledvično delovanje, tj. oGF 30–60 ml/min/1,73 m², je odločitev o uvajanju takega zdravljenja težka. Če se za zdravljenje odločimo, velja odmerek prilagoditi ledvični funkciji in starosti bolnika. Zadnje smernice pri tem niso povsem dorečene, smiselno lahko uporabimo shemo prilagajanja po starosti bolnika iz izkušenj pri raziskavi CYCLOPS (podpoglavje Prilagajanje odmerka). Če ima bolnik oGF < 30 ml/min/1,73 m² in/ali serumsko koncentracijo kreatinina nad približno 300 μmol/l, uvajanje imunosupresijskega zdravljenja ne odtehta tveganja (25).

Druge indikacije

Zdravljenje s ciklofosfamidom, plazmaferezo in glukokortikoidi je indicirano pri najhujših oblikah membranoproliferativnega krioglobulinemičnega glomerulonefritisa, vendar ga v zadnjem času izpodriva rituksimab (39).

Zdravljenje s ciklofosfamidom in glukokortikoidi po vzorcu glomerulonefritisa ANCA lahko ponudimo tudi bolnikom s fibrilarnim glomerulonefritsom. Uspehi so sicer redki, imunosupresijsko zdravljenje pri tej bolezni pa v splošnih retrospektivnih statistikah ni izboljšalo prognoze (40).

POSEBNOSTI

Preprečevanje neželenih učinkov

Ciklofosfamid ima pomemben nabor neželenih učinkov in toksičnosti, zato moramo bolnike nadzorovati ne le glede aktivnosti osnovne bolezni, ampak tudi glede pojava neželenih učinkov ciklofosfamida (tabela 2.2).

Tabela 2.2. Nadzor in ukrepanje za preprečevanje neželenih učinkov ciklofosfamida (21).

Neželeni učinek	Nadzor in preprečevanje
Okužbe	Sledenje bele krvne slike. Pri oralnem vnosu na en teden prvi mesec, na dva tedna drugi mesec, kasneje redkeje (oralno dajanje nad tri mesece odsvetovano). Pri pulznem dajanju 10–14 dni po odmerku in pred naslednjim odmerkom. Prilagajanje (zmanjšanje) odmerka za preprečevanje zmanjšanja koncentracije levkocitov $< 3,5 \times 10^9/l$ in nevtrofilnih granulocitov $< 1,5 \times 10^9/l$. Profilaksa proti pljučnici, povzročeni s <i>Pneumocystis jirovecii</i> (trimetoprim-sulfametoksazol ali atovaquon) in proti glivičnim okužbam (mikonazol oralni gel).
Cistitis	Skrb za dobro diurezo in redčenje urina z dovolj velikim vnosom tekočine. Pri oralnem dajanju jemanje odmerka zjutraj. Pri pulznem dajanju uporaba zaščite z 2-merkaptotansulfonatom (mesna).
Uroepitelijski karcinom	Nadzor urinskega sedimenta za pojav neglomerulne eritrociturije. Nadzor citologije urina na 6–12 mesecev. Cistoskopija v sumljivih primerih.
Mielodisplazija in neplodnost	Sledenje in redno beleženje kumulativnega odmerka. Shranjevanje semena v semenski banki.
Teratogenost	Uporaba kontracepcije med zdravljenjem.

LITERATURA

1. Chabner BA, Bertino J, Cleary J, et al. Cytotoxic agents. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2011. p. 1677–730.
2. Russell PJ, Hicks JD, Burnet FM. Cyclophosphamide treatment of kidney disease in (NZB x NZW) F1 mice. *Lancet*. 1966; 1 (7450): 1280–4.
3. White RH. Cytotoxic drug therapy in steroid-resistant glomerulonephritis. *Proc R Soc Med*. 1967; 60 (11): 1164–8.
4. Joy MS, La M, Wang J, et al. Cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide pharmacokinetics in patients with glomerulonephritis secondary to lupus and small vessel vasculitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74 (3): 445–55.
5. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002; 61 (4): 1495–501.
6. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (10): 670–80.
7. 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 (7): 549–57.
8. Afsharian P, Möllgård L, Hassan Z, et al. The effect of ciprofloxacin on cyclophosphamide pharmacokinetics in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*. 2005; 75 (3): 206–11.
9. Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, et al. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24 (1): 1–4.
10. Mersereau J, Dooley MA. Gonadal failure with cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: advances in fertility preservation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36 (1): 99–108.
11. Heijl C, Harper L, Flossmann O, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (8): 1415–21.
12. Siang C, Seah, Wong KH, et al. Cyclophosphamide in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1966; 1 (5483): 333–5.
13. Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1978; 299 (21): 1151–5.
14. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992; 340 (8822): 741–5.
15. Houssiau FA. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus*. 2007; 16 (3): 212–6.
16. 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 (8): 2121–31.
17. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (1): 61–4.
18. Lindič J, Avguštin N, Aleš Rigler A, et al. Combined low dose cyclophosphamide i.v. pulse and methylprednisolone therapy is successful in the treatment of lupus nephritis. In: Marn Pernat A, ed. *5th Slovenian Congress of Nephrology with International Participation*; 2012 Oct 17–20; Bled, Slovenia. Ljubljana: Slovenian Society of Nephrology; 2012.
19. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004; 350 (10): 971–80.
20. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 1971; 284 (17): 938–42.
21. Langford CA. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol*. 2011; 164 Suppl 1: 31–4.
22. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, et al. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med*. 1979; 301 (5): 235–8.
23. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997; 40 (12): 2187–98.
24. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (6): 955–60.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2 Suppl 2: 139–274.
26. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003; 349 (1): 36–44.

27. Geetha D, Kallenberg C, Stone JH, et al. Current therapy of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: the role of rituximab. *J Nephrol*. 2015; 28 (1): 17–27.
28. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (7): 1321–9.
29. Roccatello D, Ferro M, Cesano G, et al. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (6): 833–5.
30. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (1): 142–8.
31. Li X, Li H, Chen J, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (6): 1919–25.
32. Heering P, Braun N, Müllejans R, et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43 (1): 10–8.
33. Buyukcelik M, Cengiz N, Dursun H, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 2006; 65 (1): 7–12.
34. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1989; 320 (4): 210–5.
35. Donadio JV Jr, Holley KE, Anderson CF, et al. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1974; 6 (6): 431–9.
36. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9 (3): 444–50.
37. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995; 48 (5): 1600–4.
38. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. 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): 1899–904.
39. de Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (3): 843–53.
40. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (4): 775–84.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)
anti-GBM – protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (angl. *anti-glomerular basement membrane*)
AUC – površina pod koncentracijsko krivuljo (angl. *area under the curve*)
GnRH – gonadoliberin (angl. *gonadotropin-releasing hormone*)
Ig – imunoglobulin
LD₅₀ – srednja letalna doza (angl. *median lethal dose*)
oGF – ocenjena glomerulna filtracija
SLE – sistemski lupus eritematosus
UKC – Univerzitetni klinični center