



Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta

univerzitetni
klinični center Ljubljana
University Medical Centre Ljubljana



IMUNOSUPRESIJSKA ZDRAVLJENJA V NEFROLOGIJI

Jernej Pajek

Miha Arnol

Andreja Marn Pernat

Andreja Aleš Rigler

Gregor Mlinšek

Andrej Škoberne

Uredila

Jernej Pajek, Miha Arnol

rn

MEDICINSKI
RAZGLEDI

univerzitetni
klinični center Ljubljana
University Medical Center Ljubljana

Univerza v Ljubljani
Medicinska Fakulteta



IMUNOSUPRESIJSKA ZDRAVLJENJA V NEFROLOGIJI

IMUNOSUPRESIJSKA ZDRAVLJENJA V NEFROLOGIJI

Učbenik, 2018

GLAVNA UREDNIKA

Jernej Pajek, Miha Arnol

RECENZENTI

Andrej Bren, Mojca Kržan, Radoslav Kveder

AVTORJI

Jernej Pajek, Miha Arnol, Andreja Marn Pernat,
Andreja Aleš Rigler, Gregor Mlinšek, Andrej
Škoberne

IZDAJATELJ

Katedra za interno medicino, Medicinska
fakulteta, Univerza v Ljubljani
Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

UREDNIŠTVO

Lana Vodnik, Sara Kukman, Nik Krajnc,
Rok Kučan, Urban Neudauer

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 F (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNA UREDNICA

Tjaša Gortnar

ODGOVORNI UREDNIK

Nik Krajnc

TEHNIČNI UREDNIKI

Živa Drakulić, Anžej Hladnik, Maša Majcen,
Samo Roškar

UREDNIŠKI ODBOR

Nina Anžič, Kristina Jevnikar, Vanesa Koračin,
Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Irena Krapež,
Sara Kukman, Anita Meglič, Andraž Nendl,
Urban Neudauer, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika
Vrabič, Hana Zavrtanik, Sandra Žunič

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

NAKLADA

300 izvodov

TISK

Nonparel d. o. o.

SLIKE

Žiga Zupančič

ZALOŽBA

Društvo Medicinski razgledi

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2018

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

CIP – Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.8-097(075)
615.375:616.8(075)

IMUNOSUPRESIJSKA zdravljenja v nefrologiji : [učbenik] / Jernej Pajek ... [et al.] ;
uredila Jernej Pajek, Miha Arnol. – Ljubljana : Medicinski razgledi, 2018

ISBN 978-961-6260-24-4
1. Pajek, Jernej
294096128

Kazalo

Predgovor – Jernej Pajek	5
Glukokortikoidi – Jernej Pajek	7
Ciklofosfamid – Jernej Pajek	27
Zaviralca kalcinevrina – ciklosporin in takrolimus – Jernej Pajek	39
Mikofenolat mofetil in mikofenolna kislina – Jernej Pajek	49
Sirolimus in everolimus – Miha Arnol	63
Azatioprin – Andrej Škoberne	79
Intravenski imunoglobulini – Andreja Aleš Rigler	91
Rituksimab – Andreja Aleš Rigler	103
Bortezomib – Jernej Pajek	117
Baziliksimab – Gregor Mlinšek	123
Poliklonska protilimfocitna protitelesa – Miha Arnol	135
Ekulizumab – Andreja Marn Pernat	145
Terapevtska afereza pri ledvičnih boleznih – Andreja Marn Pernat	153
Stvarno kazalo	169

Predgovor

Poklicna pot v nefrologiji je polna izzivov. Eden od največjih je vodenje imunosupresijskega zdravljenja. O tem je v literaturi, ki jo prebiramo kot specializanti in kasneje kot specialisti internisti ter nefrologi, kar nekaj napisanega. Žal je literatura največkrat premalo konkretna, da bi si brez dodatnih izkušenj oz. ustnega prenosa znanj od starejših, izkušenih kolegov ter naših učiteljev lahko zares učinkovito pomagali. Medtem ko študente medicine kar dobro in konkretno učimo o antibiotikih, antihipertenzivnih, vazoaktivnih in metabolnih zdravilih, ostaja imunosupresijsko zdravljenje pri poučevanju v ozadju. K temu prispeva redkost nekaterih ledvičnih bolezni ter posledično majhno število raziskav in poročil o uporabi specifičnega imunosupresijskega zdravljenja.

Učbenik pred vami ima vsebino prilagojeno konkretni klinični uporabi. Želeli smo predstaviti trenutno vlogo najpogosteje uporabljenih imunosupresijskih zdravil v nefrologiji. Poleg podatkov o razvoju zdravil, njihovem delovanju, farmakokinetiki in neželenih učinkih smo za vsako zdravilo opisali uporabo pri posameznih ledvičnih boleznih ter navedbe podkrepili s citiranjem najpomembnejših raziskav. Poglavlja tako vsebujejo tudi zbor najpomembnejših referenc, ki jih lahko bralci uporabljajo pri dodatnem študiju. Napisali smo tudi poglavje o plazmaferezi, ki je pomemben del imunosupresijskih zdravljenj v nefrologiji.

Bralcem učbenika želimo veliko uspeha pri študiju in zdravljenju bolnikov.

Izr. prof. dr. Jernej Pajek, dr. med.

Jernej Pajek¹

Glukokortikoidi

PREDSTAVITEV

Phillip Hench je od leta 1926 na kliniki Mayo vodil raziskovanje hormonov nadledvičnic in njihovega protivnetnega učinka. Poročilo o prvi in zelo uspešni protivnetni uporabi kortizona pri 29-letni bolnici z revmatoidnim artritisom je objavil leta 1949, večje poročilo o uspešni uporabi kortizona pri revmatoidnem artritisu pa leta 1950 (1). Skupaj s Tadeusom Reichsteinom in Edwardom Kendallom je leta 1959 prejel Nobelovo nagrado za odkritje hormonov iz skorje nadledvičnice (2). Na imunosupresijske učinke glukokortikoidov so opozorili že leta 1951 z opisom podaljšanja preživetja kožnih presadkov z uporabo kortizona pri zajcih (3). V letih 1954–58 so razvili šest sintetičnih glukokortikoidov za sistemsko protivnetno terapijo. Do leta 1960 so opisali neželene učinke kronične uporabe glukokortikoidov in protokole za postopno ukinjanje teh zdravil zaradi iatrogene insuficience nadledvičnic (4). Po odkritju prednizolona leta 1955 je Škot Gavin Arneil opisal uspešno doseganje remisije pri nefrotskem sindromu otrok (5). Danes so glukokortikoidi v nefrologiji široko uporabljeni.

NAČIN DELOVANJA

Protivnetno in imunosupresijsko delovanje glukokortikoidov ima ob stresu svoj fiziološki pomen, saj bi nezavrtno delovanje imunskih in vnetnih mediatorjev v stresnih pogojih prekomerno zmanjšalo žilni tonus in privedlo do odpovedi cirkulacije. Protivnetno in imunosupresijsko delovanje glukokortikoidov je posledica številnih učinkov na vnetne in imunske celice:

- zmanjšujejo dostop levkocitov do vnetišča,
- zmanjšujejo vnetno in imunsko delovanje celic ter
- zavirajo humoralne posrednike vnetij in imunskega odziva.

V nadaljevanju najprej predstavljamo fiziološko izločanje glukokortikoidov (slika 1.1), njihove znotrajcevlečne učinke (slika 1.2) ter nazadnje še posledice na nivoju delovanja vnetnih in imunskeh celic (tabela 1.1).

Skorja nadledvičnic izloča kortizol, ki je glavni glukokortikoid, in aldosteron, ki je glavni mineralokortikoid. Hidrokortizon je ime za sintetično obliko kortizola. Njegovo izločanje iz nadledvičnic uravnavata kortikoliberin (angl. *corticotropine-releasing hormone*, CRH) iz hipotalamus in kortikotropin (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) iz hipofize (slika 1.1). Vnetni interlevkini, npr. interlevkin-1 (IL-1), citokini ter endotoksini spodbujajo izločanje CRH in posledično ACTH in kortizola (6). Kortizol se izloča v cirkadianem ritmu. Njegova raven je najvišja v času jutranjega prebujanja, zmanjša se popoldan in proti večeru, najmanjša pa je nekaj ur po nastopu večernega spanca (7, 8). Kortizol (in sintetični glukokortikoidi) zavirajo nastajanje vnetnih mediatorjev in izločanje CRH in ACTH.

Fiziološko izločanje kortizola iz nadledvičnic poteka v obliki pulzov, ki tekom dneva nastajajo in usihajo v približno enournih ciklih (8). Tem ciklom izločanja sledi tudi ciklična aktivacija in deaktivacija genomskega prepisovanja (9). Velikost pulzov in s tem glukokortikoidno učinkovanje ima cirkadiani item z največjim izločanjem zjutraj in dopoldan (podpoglavlja Pristop k iatrogeni insuficienci nadledvičnic). Sintetični glukokortikoidi imajo na celični ravni več različnih učinkov (10):

- specifični genomske učinek,
- specifični negenomske učinek in
- nespecifični negenomske učinek.

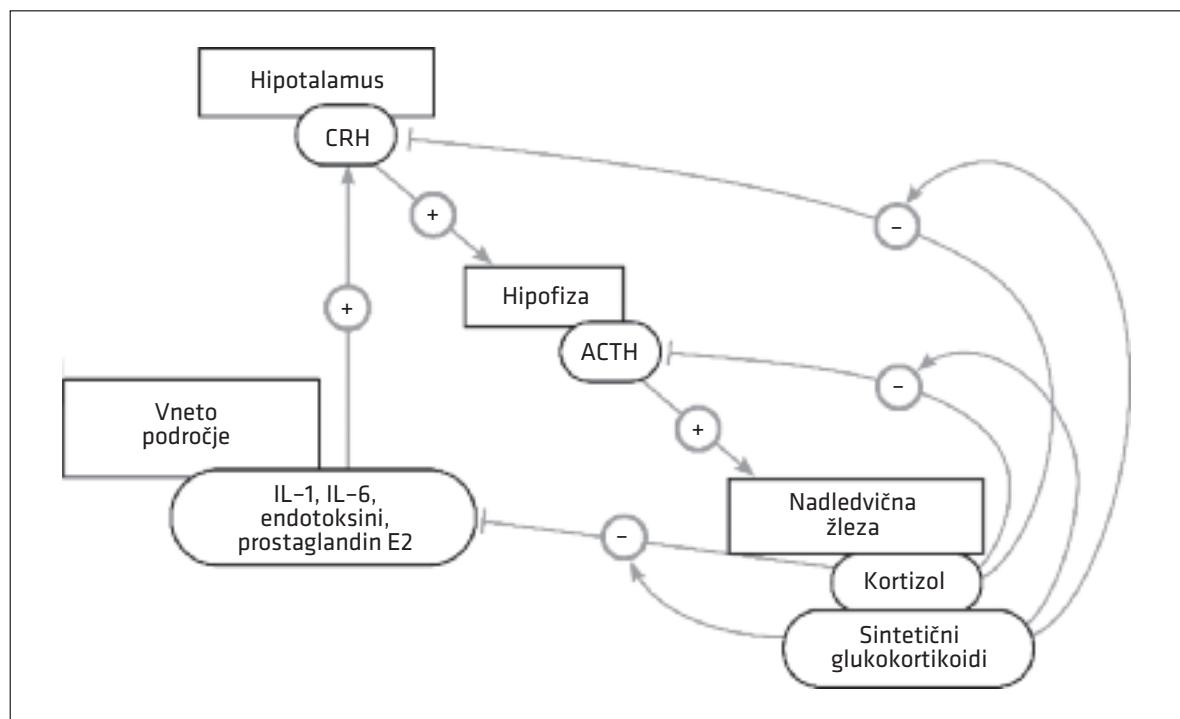
¹Izr. prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelki za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.pajek@mf.uni-lj.si

Učinki so shematsko prikazani na sliki 1.2.

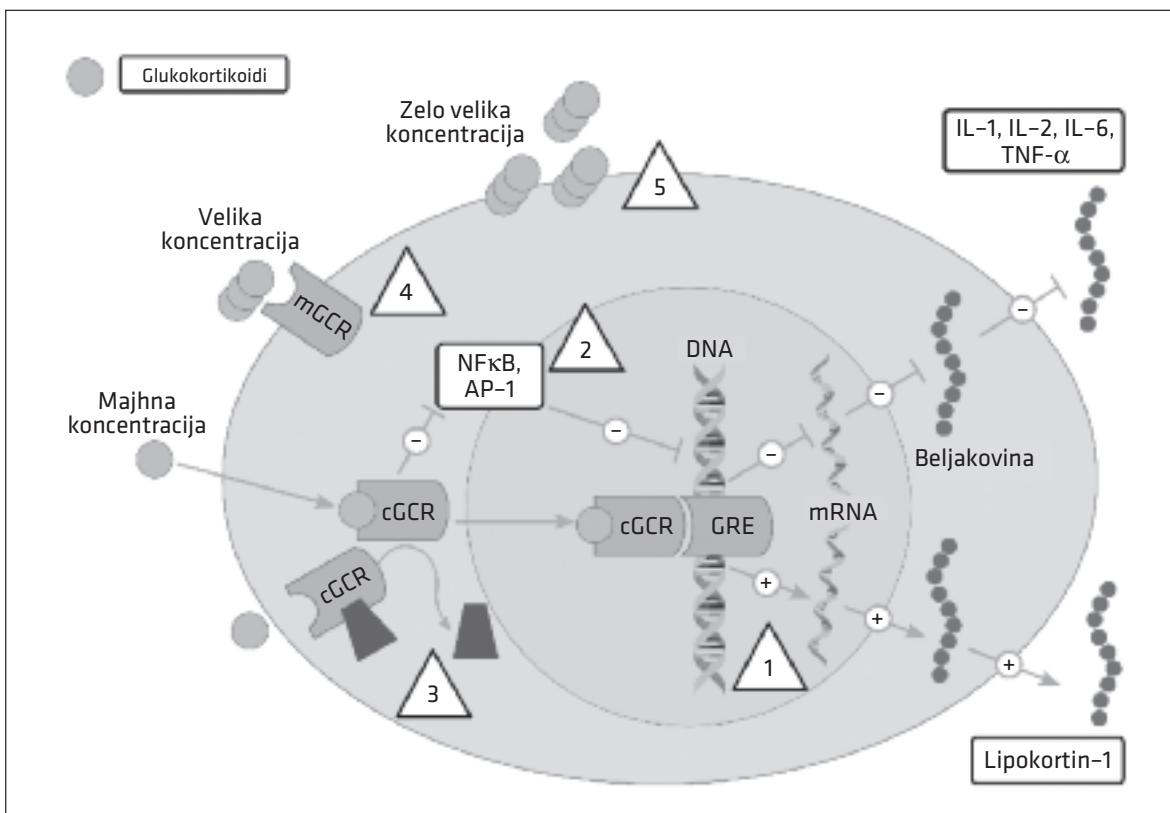
Najbolj raziskano delovanje glukokortikoidov je preko vezave na citoplazemski glukokortikoidni receptor (angl. *cytoplasmic glucocorticoid cell receptor*, cGCR). Ta kompleks potuje v jedro, kjer se veže na glukokortikoidne odzivne elemente DNA (angl. *glucocorticoid responsive elements*, GRE). To sproži prepisovanje informacijskih RNA (mRNA) in nastajanje beljakovin, kar imenujemo transaktivacija, ter povzroča nastajanje protivnetnih snovi, kot sta lipokortin-1 in inhibitor jedrnega dejavnika kB (angl. *nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells*, NFkB). Transaktivacija je glavni mehanizem, ki vodi do neželenih učinkov. V zadnjem času so spoznali, da o celičnem odzivu na glukokortikoide odloča kromatin oz. variabilna dostopnost dednega materiala za cGCR, ki ga pogojuje konformacija jedrnega kromatina (11). Obstajajo tudi negativni GRE, pri katerih pride do zavore nekaterih vnetnih in imunskeh genov, vendar je verjetno glavni način zavore sinteze IL-1, IL-2, IL-6 in dejavnika tumorske nekroze a (angl. *tumor necrosis factor*, TNF-a) preko neposredne zavore transkripcijskih faktorjev NFkB in aktivatorskega proteina 1 (AP-1). Ta mehanizem imenujemo transrepresija (12). V literaturi prihaja do soglasja, da večina protivnetnih učinkov glukokortikoidov nastane s transrepresijo.

V citoplazmi se nahajajo cGCR, ki so povezani s spremljevalnimi beljakovinami, kot so stresni proteini (angl. *heat shock proteins*, HSP) in kinaza Src. Pri vezavi glukokortikoidov na cGCR se te spremljevalne beljakovine sprostijo z receptorjem in posredujejo nekatere takojšnje specifične nogenomske celične učinke. Aktivirani cGCR lahko inducira učinek ribonukleaz in s tem poveča razgradnjo nekaterih mRNA ter zavre sintezo nekaterih interlevkinov (IL-1 in IL-6, granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF)) (7). Nekatere imunske celice imajo receptorje za glukokortikoide tudi na celični membrani (angl. *membrane glucocorticoid receptor*, mGCR). V to skupino spada manjši delež monocitov in limfocitov B (12). Te receptorje imajo tudi nekatere levkemične in limfomske celice, ki jim zato lahko z deksametazonom povzročimo apoptizo.

Veliki pulzni odmerki glukokortikoidov (ali injekcije v sklep) povzročajo hiter imunosupresijski in protivnetni učinek tudi zaradi neposrednega vstopanja v celične in mitohondrijske membrane ter interakcije s proteini, vezanimi na membrane (13). S tem spremenijo promet kationov (npr. zmanjšajo promet kalcija in natrija) ter protonov in zmanjšajo energetsko presnovo vnetnic, kar povzroči hitro zmanjšanje



Slika 1.1 Hipotalamo-hipofizna-nadledvična hormonska os in vpliv vnetne bolezni. CRH – kortikoliberin (angl. *corticotropine-releasing hormone*), ACTH – kortikotropin (angl. *adrenocorticotrophic hormone*), IL – interlevkin.



Slika 1.2. Celični učinki glukokortikoidov. 1 – Aktivirani citoplazemski glukokortikoidni celični receptor cGCR (angl. *cytoplasmic glucocorticoid cell receptor*) se veže na glukokortikoidne odzivne elemente deoksiribonukleinske kisline GRE (angl. *glucocorticoid responsive elements*) in sproži prepis mRNA in tarčnih proteinov (transaktivacija). 2 – Aktivirani kompleks glukokortikoida in cGCR zavira delovanje transkripcijskih dejavnikov NF κ B (angl. *nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*) in aktivatorskega proteina 1 (AP-1) ter s tem zavira prepis in sintezo številnih vnetje spodbujajočih interlevkinov ter rastnih dejavnikov (IL-1, IL-2, IL-6, dejavnik tumorske nekroze α (angl. tumor necrosis factor, TNF- α) in interferon- γ) (transrepresešija). 3 – Po vezavi glukokortikoida na cGCR se iz kompleksa cGCR z določenimi spremiščevalnimi beljakovinami sprostijo spremiščevalne beljakovine, npr. kinaza Src in stresni proteini (angl. *heat shock proteins, HSP*). Te povzročijo takojšnje učinke na celični ravni v minutah. 4 – Večje koncentracije glukokortikoidov povzročajo svoje učinke tudi preko membranskih receptorjev mGCR. 5 – V zelo velikih koncentracijah lahko glukokortikoidi v membranah celic in mitohondrijev spremiščajo kationski in protonski transport.

Tabela 1.1 Učinki glukokortikoidov na vnetne in imunske celice (7, 12). Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*), GM-CSF – granulocitne in monocitne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), IL – interlevkin, MHC – poglaviti histokompatibilnostni kompleks (angl. *major histocompatibility complex*), TNF – dejavnik tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*).

Vrsta celic	Učinek
Monociti in makrofagi	<ul style="list-style-type: none"> zmanjšanje števila celic v obtoku (manjša mielopoeza, manjše izplavljanje iz kostnega mozga) manjše izražanje molekul MHC II in receptorjev Fc manjša sinteza vnetje spodbujajočih citokinov (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α) zavrti fagocitoza in ubijanje bakterij
Limfociti T	<ul style="list-style-type: none"> manjše število celic v obtoku (redistribucija celic) manjša produkcija in učinkovanje IL-2 (njopomembnejši učinek) in drugih interlevkinov, ki jih izločajo celice pomagalke Th-1 (IL-1β, IL-3, IL-6, TNF, interferon-γ, GM-CSF) ni zavore Th-2 limfocitnih interlevkinov (IL-4, IL-10), ki zavirajo Th-1 celice in delovanje makrofagov
Granulociti	<ul style="list-style-type: none"> manjše število eozinofilnih in bazofilnih granulocitov v obtoku večje število nevtrofilcev v obtoku, vendar relativno manj prizadeto delovanje
Endotelijске celice	<ul style="list-style-type: none"> manjša prepustnost žil manjše izražanje adhezijskih molekul na površini manjša produkcija IL-1 in prostaglandinov
Fibroblasti	<ul style="list-style-type: none"> manjša proliferacija manjša produkcija fibronektina in prostaglandinov

imunskega in vnetnega delovanja limfocitov ter drugih levkocitov. Vsi ti nespecifični negenomski učinki postanejo klinično zaznavni pri uporabi velikih odmerkov glukokortikoidov.

Učinki glukokortikoidov na vnetne in imunske celice so predstavljeni v tabeli 1.1. Ti učinki povzročajo:

- manjše dostopanje levkocitov do vnetišč,
- manjše vnetno delovanje vnetnih in endotelijskih celic,
- zmanjšano aktivnost predvsem limfocitov T v imunskem odzivu in
- zaviranje humorálnih posrednikov vnetja in imunskega odziva.

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja, biološka uporabnost in razporeditev

Večina glukokortikoidov ima zelo dobro in veliko absorpcijo iz prebavil, ki je hitra in nastopi že v 30 minutah. Dajemo jih lahko tudi intravensko. Velike, t. i. pulzne, odmerke navadno redčimo v 100–250 ml 0,9 % raztopine NaCl, ki naj teče 30–60 minut. Zaradi različne vezave na plazemske beljakovine (predvsem na beljakovino transkortin, manj pa na albumin) je biološko aktiven le tisti delež glukokortikoidov, ki se nahaja prost v plazmi. Zato imajo bolniki z zmanjšano koncentracijo plazemskih beljakovin večje učinke in neželene pojave glukokortikoidov. Od glavnih sintetičnih glukokortikoidov (metilprednizolon, deksametazon in prednizolon) se le prednizolon z veliko afiniteto veže na transkortin (90–95 %). Drugi sintetični glukokortikoidi se v manjši meri vežejo na albumin. Približno tretjina se jih nahaja v prosti obliki v plazmi. Prehajanje glukokortikoidov v celice je povezano z večjo prostornino razporeditve, ki npr. za metilprednizolon znaša 1,3 l/kg pri svetlopoltih in 0,95 l/kg pri temnopoltih bolnikih (14).

Presnova in izločanje

Sintetični glukokortikoidi se v jetrih presnavljajo v neaktivne presnovke, ki jih izločajo ledvice. Presnova poteka po enakih poteh in z enakimi reakcijami kot pri kortizolu. V celicah se nahaja encim 11 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza (11 β -HSD), ki z dehidrogenacijo inaktivira glukokortikoide in z obratno reakcijo poveča količino aktivnih glukokortikoidov v celici (11 β -HSD tip 1). Tip 1 tega encima je predvsem aktivator glukokortikoidov, tip 2 pa katalizira le dehidrogenacijo in s tem inaktivacijo glukokortikoidov. V različnih tkivih lahko različna aktivnost obeh tipov uravnava koncentracijo aktivnih oblik glukokortikoidov in s tem njihovo učinkovanje (15). Vezava glukokortikoidov na plazemske beljakovine in njihova razgradnja z 11 β -HSD v posteljici ščiti plod pred glukokortikoidi, ki smo jih predpisali materi. Razmerje koncentracij prednizolona med materino in plodovo kryjo je 10 : 1. Zaradi tega je pri nosečnici dobro izbrati prednizolon, prednizon ali metilprednizolon, ne pa deksametazona, ki se slabo razgradi v posteljici in nastopa v plodovi krvi v podobni koncentraciji kot pri materi (15). Nevarnosti za motnje v razvoju centralnega živčevja, ki naj bi bile posledica dajanja betametazona ali deksametazona za pospešitev zorenja plodovih pljuč, pri prednizonu tako ni, saj ta slabše prehaja skozi posteljico.

Za prednizolon je znano, da se lahko odstranjuje s hemodializo, vendar ne v taki meri, da bi bilo potrebno odmerke povečati. K temu prispeva podaljšan plazemski razpolovni čas pri okvari ledvičnega delovanja (7). Razpolovni čas je podaljšan tudi pri starostnikih.

Prilagajanje odmerka

Različne vrste glukokortikoidov se razlikujejo po aktivnosti. Če prehajamo iz enega na drug glukokortikoid, moramo odmerke preračunati. Te razlike so posledica različno močne vezave na citoplazemski receptor cGCR (prednizolon ima dvakrat, deksametazon pa sedemkrat večjo vezavo na citoplazemski receptor od kortizola). Za preprosto orientacijo o medsebojni primerljivosti glukokortikoidnega delovanja velja, da 20 mg hidrokortizona ustreza 5 mg prednizona, 4 mg metilprednizolona in 0,75–1 mg deksametazona. Biološki razpolovni čas učinkovanja presega plazemski razpolovni čas in znaša 8–12 ur pri hidrokortizonu, 18–36 ur pri metilprednizolonu ter 36–54 ur pri deksametazonu.

Če imamo bolnika, ki je dializno odvisen, je starostnik nad 70–75 let ali je slabo prehranjen, moramo odmerke glukokortikoida zmanjšati. V večini primerov takim bolnikom predpišemo polovični odmerek.

To npr. pomeni, da bolnik dobi pulz metilprednizolona 250 mg namesto 500 mg tri dni zapored. V začetnem indukcijskem zdravljenju je peroralni odmerek 0,4–0,6 mg/kg/dan namesto 0,8 mg/kg/dan. Podobno ravnamo tudi pri znatni jetrni okvari (npr. cirozi), kjer je razgradnja glukokortikoidov zmanjšana in učinek zaradi hipoalbuminemije večji.

Pri kliničnem delu dostikrat uporablajo arbitrarne oznake jakosti glukokortikoidnega zdravljenja. Za lažje poenotenje teh oznak so predlagali razdelitev poimenovanja jakosti zdravljenja, ki jo prikazuje tabela 1.2 (16).

Tabela 1.2 Poimenovanje glukokortikoidnih odmerkov.

	Dnevni odmerek prednizona / metilprednizolona (mg)	Komentar
Majhen odmerek	≤ 7,5 / 6	Zasedenih je < 50 % receptorjev cGCR. Pogosto uporabljan odmerek za dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje, manj neželenih učinkov, blažji neželeni učinki.
Srednji odmerek	7,5–30 / 6–24	Več kot 50 % zasedenost receptorjev, še ni zasičenja.
Velik odmerek	30–100 / 24–80	Pri odmerku 80 mg metilprednizolona je dosežena polna zasedenost cGCR in polna izraženost genomskega učinka.
Zelo velik odmerek	>100 / >80	Polna zasedenost cGCR. Učinkovanje na membranske receptorje in neposredno v celičnih membranah – negenomski učinki.
Pulzni odmerek	>250 / >200 (za en do pet dni)	Negenomsko učinkovanje pulznih odmerkov povzroči hitro ustavitev avtoimunske vnetne bolezni (vaskulitisov, hitro napredajočih glomerulonefritisov). Ti učinki so aditivni z genomskega učinka. Pulzno zdravljenje ima učinek nekaj tednov (približno štiri do šest tednov).

Interakcije

Rifampicin, barbiturati in fenitoin so induktorji citokroma P450 (CYP3A4). Zaradi tega povečajo razgradnjo sintetičnih glukokortikoidov. To lahko povzroči zmanjšanje učinka glukokortikoidov. Pri kombinaciji rifampicina in prednizolona so odkrili 66-odstotno zmanjšanje površine pod koncentracijsko krivuljo prednizolona (17). Pri teh kombinacijah je potrebno odmerek glukokortikoidov povečati, če sama indikacija za uvedbo rifampicina ne predstavlja zadržka (npr. aktivna okužba).

Nasproten učinek imajo zdravila, ki zavirajo jetrni sistem CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, diltiazem, sok grenivke). Ta zdravila zmanjšajo razgradnjo glukokortikoidov in zato povečajo njihov učinek. Ketokonazol ne le zavira presnovo glukokortikoidov, temveč moti tudi endogeno sintezo glukokortikoidov, zato se ga celo uporablja za zavoro endogene tvorbe glukokortikoidov pri Cushingovem sindromu (18). Tudi etomidat, zdravilo za indukcijo anestezije, povzroča zavoro sinteze kortizola. Povezujejo ga z insuficienco nadledvičnic in morda celo večjo smrtnostjo pri akutno bolnih, zato se mu je pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih pametno izogibati (19, 20).

NEŽELENI UČINKI

Neželeni učinki glukokortikoidnega zdravljenja so številni. Ob zdravljenju pride do iatrogenega Cushingovega sindroma. Izraženost slednjega je odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja (21).

Telesni izgled in koža

Pri jemanju glukokortikoidov pride do specifične spremembe telesne sheme v smislu Cushingovega sindroma. Pojavijo se:

- centralni tip debelosti,
- povečanje telesne teže,
- lunast obraz (lat. *facies lunata*),

- povečano nabiranje maščobe v supraklavikularnih predelih in v zatilju (angl. *buffalo hump*) ter
- lipomatoza in posledična razširitev mediastinuma.

Poleg izgleda telesa je pri kliničnem pregledu najprej očitna tudi spremenjenost kože. Ta se stanjša, do modric in ekhimoz pa prihaja že pri majhnih pritiskih na kožo. Povečano je nastajanje aken. Predvsem na koži trebuha se pojavljajo strije. Upočasnjeno je celjenje ran. Neželeni učinek je tudi pojav hirzutizma (poraščenost moškega tipa pri ženskah).

Kosti in mišice

Glukokortikoidi imajo pomembne neželene učinke na lokomotorni sistem. Najpomembnejša je glukokortikoidna osteoporoza. Delovanje glukokortikoidov na kost je kompleksno:

- zavirajo tvorbo kosti,
- pospešujejo kostno razgradnjo in
- zmanjšujejo sintezo kolagena ter rastnih faktorjev.

Posledica naštetega je zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) in s tem poslabšanje kvalitete kosti. Največja izguba MKG se pojavi v prvih 6–12 mesecih kroničnega zdravljenja, vendar se nadaljuje tudi kasneje. Tveganje za zlome kosti je povečano že po treh mesecih jemanja manjših perorálnih odmerkov (npr. 10 mg/dan > 90 dni). Osteoporoza se lahko pojavi tudi, če glukokortikoide jemljemo lokalno (inhalačije) (22). Ocenjeno je, da približno 30–50 % bolnikov, ki prejemajo dolgotrajno sistemsko terapijo z glukokortikoidi, doživi osteoporozne zlome (23). Zlomi se pojavljajo pri višjih vrednostih MKG kot pri bolnicah s pomenopavzalno osteoporozo (24). Najbolj so prizadeti tisti deli skeleta, kjer prevladuje trabekularna kost, zato so najpogosteji zlomi vretenc, reber ter distalnih delov dolgih kosti. Pri dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi se poveča tudi incidenca zlomov kolka (23, 25, 26). Kostna masa se po ukinitvi glukokortikoidne terapije poveča, vendar se običajno ne vrne na izhodiščno vrednost. Pristop h glukokortikoidni osteoporozi je predstavljen v podoglavlju Preprečevanje in zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze.

Dodaten neželen učinek je aseptična nekroza kosti (osteonekroza). Nanjo moramo pomisliti, če bolnik opisuje vztrajajočo bolečino v kolku, kolenu, rami ali centralnem skeletu, ki se pri gibanju poveča. Incidenca je lahko kar 5–40 % in je večja pri jemanju večjih odmerkov ter pri dolgotrajnejšem zdravljenju (22). Pojavi se lahko neodvisno od osteoporoze in jo dokažemo s slikovnimi preiskavami in scintigrafijo (predvsem je pomemben MRI).

Glukokortikoidi povzročajo katabolne učinke v skeletnih mišicah. Zavirajo nastajanje inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) v mišicah, ki je pomemben mišični rastni dejavnik, in povzročajo motnjo v delovanju mišičnih mitohondrijev. Nastane steroidna miopatija, ki se kronično kaže z nebolečo, napredujočo mišično šibkostjo in atrofijo (27). Ta najprej okvari proksimalne mišice medeničnega obroča. Pri uporabi majhnih odmerkov glukokortikoidov je motnja redko klinično opazna. Deksametazon (fluoriran glukokortikoid) jo povzroča pogosteje kot drugi nefluorirani sintetični glukokortikoidi. Protiv miopatiji ukrepamo z mišično vadbo in dobro aminokislinsko prehrano in bolnika. Namesto deksametazona uporabimo metilprednizolon.

Endokrini sistem in presnova

Glavni endokrini neželeni učinek je zavora hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi. Nastane iatrogena insuficienca nadledvičnic zaradi atrofije fascikularne in retikularne cone skorje in okvare izločanja lastnega kortizola, tako da je potrebno po ukinitvi zdravljenja z glukokortikoidi večinoma prehodno nadomeščati hidrokortizon (28). Pristop k iatrogeni insuficienci nadledvičnic je podrobneje predstavljen v nadaljevanju.

Glukokortikoidi zmanjšajo koncentracije tudi nekaterih drugih hormonov: tirotropina, testosterona, folikulotropina in lutenizirajočega hormona (LH). Zavirajo tudi reproduktivni sistem, saj zmanjšajo izločanje gonadoliberina, izločanje LH in biosintezo ter učinke estradiola in progesterona (29). Ta zavora

privede do hipogonadizma, ki se pri ženskah kaže z oligo- ali amenorejo. To je podobno stresni (oz. funkcionalni hipotalamični) amenoreji, ki nastane zaradi stresne aktivacije hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi (29). Z glukokortikoidi povezan hipogonadizem je lahko prisoten tudi pri moških (30). Kadar ni kontraindikacija, je pri ženskah in moških s hipogonadizmom potreбno nadomeшчанje spolnih hormonov.

Glukokortikoidi so antagonisti inzulina in povzročajo moteno toleranco za glukozo in pojav steroidne sladkorne bolezni. Tveganje za pojav je 1,4–2,3-krat povečano pri bolnikih, zdravljenih z glukokortikoidi (31). Napovedni dejavniki so debelost, večja starost in prisotnost sladkorne bolezni pri sorodnikih. Pri vseh bolnikih moramo po uvedbi glukokortikoidov preverjati vrednost krvnega sladkorja. Pri pulznom zdravljenju moramo z nadzorom profila gibanja krvnega sladkorja čez dan začeti takoj (32). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo moramo poostriti nadzor nad urejenostjo krvnega sladkorja, bolnika moramo o nagnjenosti k iztirjenju sladkorne bolezni tudi ustrezno poučiti.

Učinki zdravljenja z glukokortikoidi na telesne maščobe so podobni tistim pri Cushingovem sindromu. Pri daljšem jemanju se pojavitva hiperholesterolemija, tj. zvečana koncentracija lipoproteinov nizke gostote (angl. *low density lipoprotein*, LDL) in zmanjšana koncentracija lipoproteinov visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL), ter hipertrigliceridemija (33). Ta dislipidemija je bolj aterogena, saj sta pri zdravljenju z glukokortikoidi povečana predvsem apolipoprotein B in delež majhnih gostih LDL (angl. *small, dense low density lipoprotein*, sdLDL), ki sta bolj kot druge vrste holesterola povezana z aterosklerotičnimi dogodki (34–36). Hiperlipidemija je posebej trdovraten problem, saj se poslabša tudi pri drugih imunosupresivih, ki jih bolniki pogosto prejemajo (npr. zaviralci kalcinevrina in everolimus) (37). Pri kroničnem zdravljenju poskušamo dislipidemijo vedno odpraviti ali vsaj zmanjšati. Uporabljamo predvsem statine in ezetimib in smo pozorni na interakcije med zdravili.

Pri zdravljenju z večjimi odmerki glukokortikoidov je zavora dušikovega oksida glavni mehanizem za nastanek ali poslabšanje arterijske hipertenzije (33). Tako je tudi razumljivo, da spironolakton (zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev) sam ne odpravi hipertenzije pri presežku kortizola, saj hipertenzija te vrste ne nastane zaradi morebitnih mineralokortikoidnih učinkov glukokortikoidov (33). V literaturi ni trdnih dokazov, da zdravljenje z glukokortikoidi v nizkem odmerku povzroča oz. poslabša arterijsko hipertenzijo (32).

Ker glukokortikoidi vplivajo na odpornost za inzulin, moteno toleranco za glukozo, hiperlipidemijo in hipertenzijo, povečajo tudi tveganje za aterosklerotične zaplete. Dobri kvantitativni podatki o velikosti tveganja za srčno-žilne dogodke pri glukokortikoidni terapiji so redki (38).

Centralni živčni sistem

Kadar damo bolniku glukokortikoide v velikih ali pulznih odmerkih, lahko pride do hipomanije ali bolj izražene manije, ki se kaže s pretirano razigranostjo, zgovernostjo in pretiravanjem pri določenem početju. Pride lahko tudi do izrazite klinično pomembne depresivne epizode. Slednja je pogostejša pri dolgotrajnem jemanju glukokortikoidov (39). Ti učinki so povezani s spremembami v senčnem režnju možganova. Ocenjujejo, da ima resnejše nevropsihiatrične motnje 6 % bolnikov, ki jim predpišemo glukokortikoide, glavni dejavnik tveganja je velikost odmerka (40). Ob nastanku teh neželenih pojavov je indicirano zmanjšanje odmerka. Če to ni mogoče, je potrebno uporabiti psihotropna zdravila (npr. stabilizator razpoloženja – litij ali lamotrigin, v ZDA uporabljajo protiepileptik fenitoin in nekatere antidepresive) (39). Pomemben je tudi učinek na povečanje appetita, ki prispeva k povečanju telesne teže, dislipidemiji ter moteni toleranci za glukozo.

Okužbe

Pri glukokortikoidnem zdravljenju se pomembno poveča tveganje za okužbe z mikobakterijami, *Pneumocystis jirovecii* in glivami (21). Bolniki so bolj ogroženi tudi za nastanek piogenih in herpetičnih virusnih okužb. Bolnik, ki prejema velik odmerek glukokortikoidov, ima lahko zabrisane znake nastalega abscesa ali predrtja črevesa. Načeloma so infekcijski zapleti pogojeni z velikostjo odmerka, trajanjem in kumulativnim odmerkom, vendar se lahko resne okužbe pri imunsko oslabljenih bolnikih (npr. starostnikih, podhranjenih in bolnikih s kroničnimi multiplimi boleznimi) pojavijo že pri majhnih odmerkih.

Retrospektivna analiza velike evropske raziskave, v katero so vključili tudi slovenske bolnike, je poka-zala, da glukokortikoidi po presaditvi neodvisno prispevajo k tveganju za smrt zaradi okužbe. Ukinjanje glukokortikoidov po prvem letu od presaditve je imelo zaščitni učinek (41). Podobno je pri bolnikih s sistemskim lupus eritematozusom (SLE), kjer sta uporaba glukokortikoidov in njihov odmerek ena od redkih statistično neodvisnih napovednikov tveganja za okužbo (42). Kljub znanemu povečanemu tveganju za okužbo je težko najti z dokazi podprta priporočila za profilakso okužb med uporabo imunosupresijskih zdravil in glukokortikoidi pri tem niso izjema (43).

Pred uvedbo dolgotrajnejšega zdravljenja (več kot tri tedne, še posebej v večjih odmerkih) je koristno opraviti izhodiščno slikanje pljuč in tuberkulinski kožni test. Slednji (pa tudi QuantiFERONski *in vitro* test za kontakt z mikobakterijo) je lahko ob zdravljenju z glukokortikoidi lažno negativen (44). Pri bolnikih s pozitivnim rezultatom uvedemo profilaktično zaščito pred reaktivacijo latentne tuberkuloze. Najpogosteje uporabljamo izoniazid, ki mu dodamo vitamin B₆.

Če zdravimo z glukokortikoidi (npr. prednizolonom) v odmerku 15–20 mg/dan vsaj štiri tedne ali katerikoli odmerek glukokortikoida kombiniramo še z drugimi imunosupresivi, prihaja v poštev tudi zaščita pred pnevmocistično pljučnico (45, 46). Uporabljamo trimetoprim-sulfametoksazol v odmerku ena tableta 80/400 mg zvečer. Pri napredovali ledvični okvari (kreatininski očistek pod 30 ml/min/1,73 m²) odmerek zmanjšamo na polovico.

Pogost pojav ustne in požiralnikove kandidoze preprečujemo z antimikotiki (npr. mikonazol oralni gel) (45).

Cepljenje z živim cepivom je med prejemanjem imunosupresivne terapije kontraindicirano ter ga ne smemo izvesti, dokler bolnik ne prejema odmerka prednizolona, manjšega od 20 mg dnevno (metilprednizolon 16 mg), in so tudi drugi imunosupresivni pripravki prekinjeni za vsaj en do tri meseca (47).

Vid

Že pri uporabi majhnih odmerkov glukokortikoidov prihaja do katarakt, ki so večinoma posteriorne subkapsularne in ireverzibilne (48). Tveganje narašča s starostjo bolnika in kumulativnim odmerkom glukokortikoida. Pri bolnikih s SLE so ugotovili pojav katarakte pri 29 % primerov. Glavkom je bil redkejši, ugotovili so ga pri 3 % bolnikov (48). Ta zaplet je reverzibilen. Za glavkom so ogroženi bolniki, ki prejemajo > 6 mg metilprednizolona dnevno (49). Pri pozitivni družinski anamnezi, veliki miopiji in sladkornih bolnikih je potrebno zaradi te nevarnosti bolnika napotiti na očesni pregled že ob začetku zdravljenja (32). Sicer priporočamo očesni pregled le ob pojavu težav.

Rast

Glukokortikoidi imajo zaviralen učinek na rast otrok. Če se izognemo uporabi glukokortikoidov po presaditvi ledvice, bodo imeli otroci, stari manj kot pet let, boljšo rast ter nižji krvni tlak in vrednosti holesterolja v krvi (50).

Prebavila

Ob jemanju glukokortikoidov se poveča tveganje za razvoj želodčne razjede in posledične krvavitve. Tveganje bistveno naraste, če bolnik hkrati uživa še nesteroidne antirevmatike. Zato bolnike, ki prejemajo velik odmerek glukokortikoidov, zaščitimo z dajanjem zaviralcev protonskih črpalk. To je še posebej pomembno pri akutnih zagonih sistemskih vnetnih bolezni, kjer lahko pride do nastanka stresnih razjed prebavil. Ob večjih odmerkih je povečano tudi tveganje za akutni pankreatitis, kar je sicer redek zaplet.

Nosečnost in dojenje

Pri izboru glukokortikoida za zdravljenje matere se izogibamo deksametazonu, kar je opisano zgoraj v podpoglavlju Presnova in eliminacija. Glukokortikoidi sicer ne povzročajo povečanega tveganja za projene nepravilnosti ploda, splav ali mrtvorodenost. Dokazano je, da dolgotrajnejše zdravljenje z glu-

kokortikoidi v nosečnosti poveča tveganje za predčasni razpok plodovih ovojev, nosečnostno sladkorno bolezen matere in okužbe. Pojavlja se tudi zavora plodove in novorojenčeve hipotalamo-hipofizne-nadledvične osi.

Prednizolon in prednizon le v majhnih količinah prehajata v mleko, zato prepoved dojenja ni nujna. Skladno s kratkim plazemskim razpolovnim časom (dve do tri ure) svetujemo, da mati doji otroka vsaj štiri ure po odmerku zdravila, ko bo njegova plazemska koncentracija bistveno manjša.

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change glomerulonephritis*, MCGN) pri odraslih se od otroškega razlikuje po tem, da gre pogosteje za edini napad bolezni z nekoliko redkejšim pojavom relapsov (51). Najverjetnejši ključni dejavnik nastanka te bolezni je z limfociti T posredovana imunska poškodba podocitov. Povezanost z alergijami in Hodgkinovim limfomom ter dobra odzivnost na glukokortikoide tako razlago nastanka bolezni podpirata (52). Odrasli imajo počasnejši odziv na začetno zdravljenje z glukokortikoidi, vendar je odziv še vedno relativno velik. V eni od raziskav je kar 85 % bolnikov odgovorilo s popolno remisijo. Kljub možnosti pojava spontane remisije nanjo ne čakamo in se vedno odločimo za imunsko zdravljenje (53). Glukokortikoidi so pri tej bolezni na prvem mestu, če bolnik nima pomembnih kontraindikacij (npr. osteoporoz z zlomi, pojav psihoze, anamneza aseptične nekroze kosti ob prejšnjem glukokortikoidnem zdravljenju, nevoldljiva slatkorna bolezen).

Dokazi za zdravljenje z glukokortikoidi pri odraslih izvirajo predvsem iz raziskav pri otrocih (54). V slovenskem prostoru uporabljamo metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan. V tem velikem odmerku ga dajemo vsaj štiri tedne v primeru hitre remisije in največ štiri mesece, v kolikor do remisije ne pride. Nekateri uporabljajo glukokortikoide vsak drugi dan z odmerkom prednizona ali prednizolona 2 mg/kg/vsak drugi dan (največ 120 mg). Ko dosežemo remisijo, počasi zmanjšujemo odmerek glukokortikoida za 4–8 mg tedensko in ga ukinemo po šestih mesecih (47). Drug način ukinjanja glukokortikoida je prepolovitev odmerka en teden po dosegu popolne remisije (ni več proteinurije na testnem lističu), nadaljevanje s tem odmerkom štiri do šest tednov in nato ukinitev v naslednjih štirih do šestih tednih (52). Če kasneje pride do relapsov in ti niso prepogosti, ponovno zdravimo na enak način.

Če po štirih mesecih (16 tednih) ni odziva, opravimo ponovno biopsijo, ki lahko pokaže fokalno segmentno glomerulosklerozo. Nadaljnje zdravljenje pri odpornih primerih (ali prvo zdravljenje, če ima bolnik zadržek za uvedbo glukokortikoidov) vključuje zaviralec kalcinevrina (ciklosporin A oz. takrolimus) ali ciklofosphamid, v zadnjih letih pa vse več tudi rituksimab.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je bolezen s posebnim vzorcem histološke poškodbe glomerulov. Njeni vzroki so heterogeni – vsebujejo sekundarne oblike, genetsko povzročene oblike in primarne idiopatske oblike, kjer je predpostavljen vzrok imunski (55). Specifično imunsko zdravljenje je indicirano pri bolnikih z izključenimi sekundarnimi oblikami FSGS in s prisotnostjo nefrotskega sindroma, ne pa pri bolnikih z izolirano nefrotsko proteinurijo. Zdravilo prvega izbora so glukokortikoidi po enaki shemi in trajanju kot pri MCGN. Tudi tukaj poskušamo zdraviti z metilprednizolonom 0,8 mg/kg/dan vsaj štiri mesece (nikoli več kot šest mesecev), če ni prej remisije in če bolnik to zdrži. Če dosežemo remisijo, potem glukokortikoid počasi zmanjšujemo za 8 mg na dva tedna, ko dosežemo odmerek 0,12 mg/kg/dan pa za 2 mg na dva do štiri tedne (47).

Če bolnik med ukinjanjem glukokortikoida oz. znotraj dveh tednov po ukinitvi razvije relaps nefrotskega sindroma, svetujejo dodatek zaviralca kalcinevrina in zmanjšanje odmerka ali ukinitev glukokortikoida (55). Če bolnik ne prenaša ali ne želi zdravljenja z glukokortikoidi v velikem odmerku, je najbolje ponuditi zdravljenje z zavircem kalcinevrina. V tem primeru lahko dodamo glukokortikoid metilprednizolon v odmerku 0,12 mg/kg/dan ali 0,24 mg/kg/48 ur (56, 57). Ciklosporin ali takrolimus lahko predpišemo tudi v monoterapiji brez glukokortikoida, saj v zadnjem času vse več avtorjev opozarja,

da je morda učinek zaviralcev kalcinevrina (in nekaterih drugih zdravil pri tej bolezni) predvsem neimunski (58).

IgA nefropatija

Pri imunoglobulin (Ig) A nefropatiji je proteinurija poleg povišanega krvnega tlaka in stopnje ledvične okvare ob ugotovitvi bolezni najpomembnejši dejavnik napredovanja bolezni. Če uspemo bolniku z neimunskim zdravljenjem zmanjšati proteinurijo pod 1 g dnevno, je to dober napovedni znak in imunskega zdravljenja najverjetneje ne bo potrebno uvajati (59). Bolniku lahko zdravljenje z glukokortikoidi koristi, če proteinurija kljub neimunskemu zdravljenju po treh do šestih mesecih ostaja zvečana in če ledvično delovanje kljub slabšanju ni preveč okrnjeno. Cilj zdravljenja je stabilizirati ledvično delovanje in zmanjšati proteinurijo pod 0,5 g dnevno (60). Pri tem so za odločitev o uvedbi tega zdravljenja pomembne tudi najdbe pri ledvični biopsiji, ki napovedujejo hitrejši upad ledvičnega delovanja in slabše ledvično preživetje (61):

- mezangijska proliferacija oz. hipercelularnost,
- segmentna glomeruloskleroza,
- endokapilarna hipercelularnost in
- tubulna atrofija/intersticijska fibroza.

Posebej za endokapilarno in mezangijsko hipercelularnost se zdi, da morda lahko napovedujeta odzivnost na imunosupresijsko zdravljenje (61, 62).

Glavni dokazi o učinkovitosti glukokortikoidov izvirajo iz treh modernejših randomiziranih raziskav. V dveh so vsi bolniki dosledno prejemali tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), ki so osnova neimunskega zdravljenja. Uporabljene sheme zdravljenja so bile naslednje (63–66):

- 1 g metilprednizolona i. v. tri dni zapored v prvem, tretjem in petem mesecu ter vmes do skupno šest mesecev prednizon 0,5 mg/kg/vsak drugi dan,
- prednizon 0,8–1 mg/kg/dan za osem tednov, nato zmanjševanje odmerka po 5–10 mg vsaka dva tedna (skupno trajanje šest do osem mesecev) ali
- prednizon 1 mg/kg/dan (največ 75 mg) za osem tednov, nato zmanjševanje za 0,2 mg/kg/dan vsak mesec.

Kovač in sodelavci so opisali tudi nekoliko drugačno shemo dajanja glukokortikoidov: trije pulzi metilprednizolona po 250–500 mg/dan, nato 0,4 mg/kg/vsak drugi dan za šest mesecev (67).

Pri odločitvi za glukokortikoidno zdravljenje velja poudariti pomemben zadržek. Ko je ledvično delovanje že pomembnejše okrnjeno, pomeni, da je ocenjena glomerulna filtracija (angl. *glomerular filtration rate*, GFR) manjša od 30–50 ml/min/1,73 m², in ima bolnik na biopsiji obsežnejše sklerotične spremembe, se za takšno zdravljenje večinoma ne odločimo. Izkušnje kažejo, da zdravljenje teh bolnikov z imunosupresivi ni uspešno. Izjema je hitro napredajoča oblika bolezni.

Po objavi nemške raziskave STOP-IgA leta 2015, kjer so primerjali učinke imunosupresijskega zdravljenja z glukokortikoidi in dobrega neimunskega zdravljenja z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema in dosledno kontrolo krvnega tlaka, je vloga imunosupresijskega zdravljenja manj gotova. V tej raziskavi je sicer statistično značilno več bolnikov doseglo popolno remisijo z imunosupresijskim zdravljenjem (17 % proti 5 % v kontrolni skupini), vendar predvsem na račun zmanjšanja proteinurije. Usisanje ledvičnega delovanja je bilo v obeh skupinah podobno. Ta raziskava je pokazala velik pomen dobrega neimunskega zdravljenja kronične ledvične bolezni stopenj 1–3 zaradi IgA nefropatije, učinek glukokortikoidne terapije pri bolnikih z zmerno proteinurijo 0,75–3,5 g dnevno pa se zdi manj prepričljiv (68).

Če ima bolnik floridno obliko bolezni, ki se kaže s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja (npr. napredajoče slabšanje ledvičnega delovanja v dnevih ali tednih), in vnetne polmesece v več kot polovici glomerulov biopsijskega vzorca, potem zdravimo z glukokortikoidi in pulzi ciklofosfamida. Večinoma uporabimo tri pulze metilprednizolona po 250–500 mg/dan, ki jim sledi metilprednizolon v odmerku

0,8 mg/kg/dan za štiri tedne. Odmerek nato zmanjšujemo za 4 mg tedensko in po šestih mesecih poskušamo zdravljenje prekiniti.

Če ima bolnik nefrotski sindrom in na elektronski mikroskopiji vidimo difuzno zlitje nožic, hkrati pa v patohistološki sliki tudi elemente IgA nefropatije, uporabimo glukokortikoidno zdravljenje po shemi za MCGN (47).

Membranska nefropatija

Pri membranski nefropatiji se za imunosupresijsko zdravljenje odločamo le v primerih, ko proteinurijo spremišča nefrotski sindrom in ta brez spontanega zmanjševanja proteinurije traja več kot šest mesecev oz. takoj pri hujših oblikah te bolezni, še posebej če že povzroča zaplete nefrotskega sindroma ali okvaro ledvičnega delovanja (47). Za membranski glomerulonefritis je namreč značilno, da lahko bolezen po več mesecih preide v spontano remisijo pri približno tretjini bolnikov, še posebej pri manjših začetnih vrednostih proteinurije (69). Glukokortikoidi sami pri tej bolezni ne učinkujejo dovolj prepričljivo, da jih ne bi uporabljali še v kombinacijah z drugimi zdravili (70). Skupaj s ciklofosfamidom jih dajemo v t.i. Ponticellijevi shemi ali z zavircem kalcinevrina ciklosporinom v t.i. Cattranovi shemi (71, 72). V prvem primeru dajemo v lihih mesecih (prvi, tretji in peti mesec) metilprednizolon v pulzih tri dni in nato 0,4 mg/kg/48 ur. V sodih mesecih (drugi, četrtni in šesti mesec) dajemo ciklofosfamid *per os*. Prvotna shema predvideva dnevne pulze metilprednizolona po 1 g, mnogi pa sedaj uporabljajo manjše pulze po 500 mg. Pri Cattranovi shemi dajemo metilprednizolon v odmerku 0,12 mg/kg/dan (največ 12 mg) skupaj s ciklosporinom pol leta.

S protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev povezani glomerulonefritis, vaskulitisi malih žil in s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani povzročena bolezen

Pri teh boleznih večinoma delimo imunosupresijsko zdravljenje v začetno indukcijsko in kasnejšo vzdrževalno fazo. Glukokortikoidi so tu pomemben del zdravljenja, še najbolj v začetni indukcijski fazi, ker s svojim hitrim protivnetnim in imunosupresijskim učinkom pomagajo premostiti čas do začetka polnega učinkovanja pulzov ciklofosfamida. Ker želimo hitro zavreti glomerulno vnetje, damo bolniku tri dni zapored pulze glukokortikoida v odmerku 7 mg/kg/dan (73). Nato predpišemo metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan in ta odmerek vzdržujemo štiri tedne (74). Sledi zmanjševanje odmerka za 4 mg vsak tened in vzdrževalne ravni 0,08 mg/kg/dan. Glukokortikoidi so poleg glavnega zdravila azatioprina tudi del vzdrževalnega zdravljenja vaskulitisov, povezanih s protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA). Vzdrževalno zdravljenje naj bi bilo dolgo najmanj 18 mesecev, vendar natančnega vodila za trajanje glukokortikoidnega zdravljenja ni. Odločati se moramo individualno in pretehtati tveganje za relaps, prenašanje glukokortikoidov in pojav neželenih učinkov. Tveganje za relaps je večje pri bolnikih, ki so imeli prizadeta dihala ali so pozitivna protitelesa ANCA proti proteinazi 3 (angl. *proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, PR3-ANCA), zato lahko pri teh vzdrževalno zdravljenje podaljšamo (75, 76). Glukokortikoide ukinemo prve, tj. pred ukinjanjem azatioprina.

Pri glomerulonefritisu, povzročenim s protitelesi usmerjenimi proti glomerulni bazalni membra- ni (anti-GBM), je zgodnja, hitra in dovolj učinkovita terapija z glukokortikoidi poleg plazmafereze tista, ki prva reši organe in ustavi pljučne krvavitve. Polni učinek ciklofosfamida se namreč razvije počasneje. Bolniku damo pulze metilprednizolona in jih odmerimo podobno kot pri ANCA vaskulitisu. Tudi nadaljnje zdravljenje z 0,8 mg/kg/dan je podobno, le da so pri ukinjanju po prvih dveh do treh tednih nekateri hitrejši in zmanjšujejo odmerek za 0,2 mg/kg/dan na dva tedna, od četrtega tedna dalje pa počasneje in jih po štirih do šestih mesecih popolnoma ukinejo (47).

Lupusni glomerulonefritis

Principi uporabe glukokortikoidov pri hujših oblikah SLE, vključno s proliferativnim nefritisom, so se postopno oblikovali od 50. do 90. leta prejšnjega stoletja. Danes uporabljamo intravenske pulze glukokortikoida za hitrejšo indukcijo remisije ter nato peroralno zdravljenje v velikih odmerkih za nekaj

tednov, čemur sledi zmanjševanje do vzdrževalnih odmerkov (77). Hkrati se je razvila standardna souporaba ciklofosfamida v obliki pulzov ali mikofenolata (78, 79). V zadnjih letih se je uveljavila tudi rutinska spremljajoča uporaba hidroksiklorokvina ter zaviralcev ACE (80).

Če gre za aktivni lupusni proliferativni glomerulonefritis tretjega ali četrtega histološkega razreda po klasifikaciji Mednarodne nefrološke zveze (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS) vključno s tistimi, kjer je pridružen peti histološki razred (membranske lezije), moramo vnetno aktivnost hitro ustaviti in zato uporabimo pulze metilprednizolona (80). Klasično odmerjanje je bilo dolga leta 1 g tri dni zapored, v zadnjih letih pa se tudi z nekaj dokazi podprto mnenje obrača k manjšim pulznim odmerkom (100–500 mg tri dni zapored). Opisani so primerljivi uspehi manjših pulznih odmerkov z malo incidenco okužb pri bolnikih z nefritisom in celo s prizadetostjo centralnega živčevja (81, 82).

Po pulzih je odmerjanje glukokortikoidov pri lupusnem nefritisu tretje in četrte stopnje lahko dokaj različno (83–86). Pri nas po začetnih pulzih uporabimo odmerek metilprednizolona 0,4 mg/kg/dan, ki ga v primeru hujše (tip 4) ali hitro napredujoče ledvične prizadetosti povečamo na 0,8 mg/kg/dan, in nato začetni odmerek vzdržujemo štiri tedne. Kasneje odmerek zmanjšujemo glede na klinični odziv do vzdrževalnega odmerka v štirih do šestih mesecih. Vzdrževalni odmerek v primeru dobrega učinka naj ne presega 8 mg dnevno (80). Pri odpornejših oblikah bolezni je prehitro zmanjševanje glukokortikoidov ena od pogostih kliničnih napak (87).

Akutni intersticijski nefritis

Akutni intersticijski nefritis lahko povzroča hitro slabšanje ledvičnega delovanja. To je vnetna bolezen intersticija in tubulov, ki nastane kot del preobčutljivostnega odziva na zdravila, avtoimunske bolezni ali idiopatsko. Glukokortikoidi so pri tem vnetju najbolj uporabljano zdravilo, čeprav podatkov iz randomiziranih raziskav ni na voljo (88, 89). Ko je akutni intersticijski nefritis povezan z zdravili, je po ukinitvi zdravila zdravljenje nujno začeti čim prej, saj je odlašanje povezano z manjšo možnostjo in stopnjo izboljšanja ledvičnega delovanja (90). Če se ledvično delovanje ne začne popravljati v nekaj dneh po ukinitvi zdravila in še posebej če gre za resnejšo ledvično okvaro, je potrebna ledvična biopsija, s katero diagnozo potrdimo. Ker potrebujemo hiter zdravilen učinek glukokortikoidov, večinoma začnemo zdravljenje s pulzi metilprednizolona po 500 mg (ali 7 mg/kg/dan) trikrat zapored, vendar njihovo velikost ali uporabo nasploh prilagodimo glede na starost bolnika in stopnjo ledvične okvare. Po pulzih nadaljujemo z velikim odmerkom metilprednizolona po 0,8 mg/kg/dan. Kako dolgo vzdrževati tako velik odmerek, natančno ne vemo. Izkustvena priporočila predlagajo do štiri tedne, saj je po tem času izboljšanje (če prej ni prišlo do njega) malo verjetno (89). Pri dobro odzivnih bolnikih lahko začnemo zmanjševati odmerek že prej.

Po presaditvi ledvic

Vzdrževalno imunosupresijsko zdravljenje

Glukokortikoidi se pri presaditvi ledvic uporabljajo od leta 1962, sprva kot zdravljenje zavnitev, kmalu zatem pa kot vzdrževalna imunosupresijska zdravila v kombinaciji z azatioprinom (91). Taka dvojna terapija (ali trojna, če je uporabljen še antilimfocitni globulin) je bila v veljavi skoraj 20 let, dokler niso od leta 1980 dalje hitro vpeljevali ciklosporin. Danes so glukokortikoidi del tako začetnega indukcijskega zdravljenja kakor del vzdrževalne imunosupresije. Uporaba dodatnih zdravil, ki jih bolniki relativno dobro prenašajo (protitelesa proti receptorjem za IL-2, zaviralci kalcinevrina in mikofenolat mofetil), dovoljuje uporabo relativno majhnih odmerkov tako v začetnem indukcijskem obdobju kakor pri vzdrževalnem zdravljenju. V Sloveniji je pri trojni vzdrževalni imunosupresiji (glukokortikoid, ciklosporin A ali takrolimus in mikofenolat mofetil) ciljni vzdrževalni odmerek metilprednizolona 0,08 mg/kg/dan.

Velike opazovalne raziskave so v zadnjih letih pokazale, da je vzdrževalno imunosupresijsko zdravljenje z glukokortikoidi povezano z večjim tveganjem za smrt dva do pet let po presaditvi (predvsem zaradi kardiovaskularnih in infekcijskih vzrokov) (41). To tveganje je bilo statistično značilno povečano tudi pri bolnikih brez zavnitev v prvem letu in z dobrim delovanjem presadka, ki so izpolnjevali pogoje za ukinitev glukokortikoidov. Ukinjanje glukokortikoidov ne prej kot šest mesecev po presaditvi

je bilo v retrospektivni evropski raziskavi Collaborative Transplant Study povezano z dolgoročno boljšim preživetjem bolnikov in presadkov (92 % proti 88 %) v sedemletnem obdobju (92). Zgodnejše ukinjanje glukokortikoidov v prvih dneh po presaditvi je povezano z večjim tveganjem zavnitev, ki so na srečo večinoma blažje, vendar povzroči izboljšanje dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni (93, 94). Zmanjšanje incidence srčnožilnih dogodkov in izboljšanje preživetja po ukinitvi glukokortikoidov so pokazale le retrospektivne raziskave (92, 95, 96). Do sedaj opravljene prospektivne randomizirane raziskave niso pokazale pomembnih razlik v preživetju presadkov ali bolnikov pri ukinjanju glukokortikoidov (97). Pomembno je opozoriti, da je le dobra polovica bolnikov, ki so jim po presaditvi ukinili glukokortikoid, tudi kasneje trajno lahko ostala brez njega (92).

Pri zgodnjem ukinjanju glukokortikoidov je boljši izbor zaviralca kalcinevrina takrolimus, saj je v primerjavi s ciklosporinom tveganje za zavnitev manjše (98). Podobno velja za ukinjanje v tri- do šestmesečnem obdobju po presaditvi (99). Zaenkrat velja, da je kasno ukinjanje glukokortikoidov 6–12 mesecev po presaditvi smiselno, še posebej pri bolnikih z manjšim imunološkim in večjim srčnožilnim tveganjem. Posebna indikacija za ukinjanje je nastanek resnih neželenih učinkov. Pogoj za začetek ukinjanja je dobro in stabilno delovanje presadka. Pri kasnem ukinjanju glukokortikoide ukinjamo počasi v tri- do šestmesečnem obdobju, ledvično delovanje pa strogo nadzorujemo v 14-dnevnih intervalih. Hkrati razmislimo o prehodu iz ciklosporina na takrolimus.

Zdravljenje zavnitev

Zavnitev se klinično kaže kot poslabšanje delovanja presadka, povečanje proteinurije ali pa je klinično nema in jo ugotovimo na protokolnih biopsijah. Zavnitve delimo na humoralne (posredovane s protitelesi) in celične (posredovane z limfociti T) (100). Pri celični zavnitvi je v ospredju delovanje limfocitov T, ki povzročajo tubulitis in/ali arteritis. Zaradi učinkovitega delovanja na limfocite T in širšega protivnetnega učinka, so pulzi glukokortikoidov osnovno zdravljenje. Pri tubulitisu uporabimo pet dnevnih pulzov metilprednizolona v odmerku 5 mg/kg. Odmerek zmanjšamo na 3 mg/kg pri mejni (angl. *borderline*) zavnitvi in povečamo na 7–10 mg/kg pri celični zavnitvi, ki povzroča arteritis (101). Po pulzih se vrnemo na vzdrževalno zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 0,08 mg/kg/dan, tudi če je bil bolnik pred zavnitvijo brez glukokortikoidov. Prejemnika prevedemo iz ciklosporina na takrolimus in optimiziramo odmerek mikofenolne kisline. Če v petih do sedmih dneh ni izboljšanja, moramo poseči po protitelesih, usmerjenih proti timocitom (npr. kunčji poliklonski antitimocitni globulin *Thymoglobulin* ali *Grafilon*®). Včasih je pri napredovali kronični okvari presajene ledvice odločitev za to težka in se rajši zatečemo k uporabi intravenskih humanih imunoglobulinov, če bi z drugimi zdravili preveč ogrozili bolnika. Pri zdravljenju zavnitve ne smemo pozabiti na profilakso proti pnevmocisti (za vsaj šest tednov), citomegalovirusu (za vsaj šest tednov) in glivičnim okužbam zgornjih prebavil (za en mesec) (102).

Tudi pri zdravljenju humoralne (s protitelesi posredovane) zavnitve uporabimo pulze metilprednizolona, predvsem da bi zavrli vnetne spremembe kapilar, glomerulov in arterij ter da bi zmanjšali vlogo celic T pomagalk pri humoralnem odzivu. Pri tem je na glukokortikoidih manjši poudarek kot pri celični zavnitvi, zato uporabimo odmerke 3–5 mg/kg za tri dni. Glavna zdravljenja humoralne zavnitve so (103, 104):

- plazmafereza,
- intravenski humani imunoglobulini,
- rituksimab,
- bortezomib in
- v prihodnosti morda tudi ekulizumab.

POSEBNOSTI

Preprečevanje in zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze

Pri preprečevanju glukokortikoidne osteoporoze bolnikom najprej svetujemo nefarmakološke ukrepe – zadostna telesna dejavnosti, opustitev kajenja in uživanja alkohola, pomembna je tudi ustrezna prehrana.

Priporočamo vnos kalcija 1.000–1.200 mg dnevno in 2.000–3.000 enot vitamina D dnevno, kar je dva do trikrat več kot običajno, ker glukokortikoidi motijo absorpcijo vitamina D (2.000 enot vitamina D ustreza 10 kapljicam pripravka *Plivit D₃*®) (105). V posameznih raziskavah so dokazali večjo učinkovitost aktivnih analogov vitamina D, zato tudi pri nas priporočamo 1 µg alfakalcidiola ali 0,5 µg kalciatriola dnevno, v kolikor je možno laboratorijsko spremeljanje. Pri zdravljenju z aktivnimi oblikami vitamina D so potrebne občasne določitve koncentracije kalcija v krvi.

Pri več kot trimesečnem jemanju glukokortikoidov v majhnem odmerku je potrebno uporabiti dodatna zdravila. Uporabljam antiresorpcijska zdravila, pri najbolj ogroženih pa anabolno zdravljenje. Bisfosfoni zmanjšujejo kostno resorpcijo in so uspešni pri preprečevanju in zdravljenju glukokortikoidne osteoporoze. V dosedanjih raziskavah so pri glukokortikoidni osteoporozi ugotovili učinkovitost alendronata, risedronata in zoledronske kisline, učinkovito lahko uporabljam tudi ibandronat (22). Dodatna možnost med antiresorpcijskimi zdravili je predpis denusomaba. Pri predpisovanju bisfosfonatov ledvičnim bolnikom moramo biti pozorni na omejitve predpisovanja nekaterih bisfosfonatov in prilaganje odmerkov pri ledvični insuficienci (106). Ledvično delovanje je potrebno med zdravljenjem spremeljati, saj lahko pride do toksične akutne ledvične okvare in/ali fokalne segmentne glomeruloskleroze (predvsem pri uporabi zolendronata in pamidronata) (107). Aktivni del molekule humanega rekombinantnega parathormona (teriparatid) ima dobro in dokazano učinkovitost pri zdravljenju glukokortikoidne osteoporoze pri pre- in pomenopavzalnih ženskah in pri moških s povečanim tveganjem za zlom (108). Po do sedaj veljavnih slovenskih smernicah ga, enako kot pri pomenopavzalni osteoporozi, predpišemo bolnicam in bolnikom, ki utrpijo nov osteoporozni zlom vretenca, kolka ali proksimalne hrbitenice, po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z antiresorpcijskimi zdravili (105). V prihodnje bo teriparatid verjetno zdravilo prvega izbora pri vseh bolnicah in bolnikih, ki so pred pričetkom ali kadarkoli med zdravljenjem z glukokortikoidi utrpeli zlom vretenca ne glede na čas zdravljenja z antiresorpcijskimi zdravili.

Ključne oporne točke slovenskih in tujih (predvsem ameriških) priporočil za prepoznavo ogroženih bolnikov, ki potrebujejo farmakološko zdravljenje glukokortikoidne osteoporoze, so meritev kostne gostote, farmakološka intervencija, farmakološko zdravljenje z bisfosfonati in spremeljanje MKG.

Meritev kostne gostote s kostno denzitometrijo (angl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) in opredelitev tveganja za zlom s pomočjo FRAX računalniškega algoritma pri glukokortikoidni osteoporozi podceniti tveganje za zlom, zato moramo prag za farmakološko intervencijo premakniti nižje kot pri pomenopavzalni osteoporozi (109).

Farmakološka intervencija je indicirana vedno, ko ima bolnik že v izhodišču ugotovljen osteoprotični zlom ali če ima izmerjeno kostno gostoto pod -1 standardne deviacije vrednosti T.

Farmakološko zdravljenje z bisfosfonati je na podlagi priporočil ameriškega kolegia za revmatologijo (American College of Rheumatology) in v skladu s posodobljenimi slovenskimi smernicami, ki so v prizavi, indicirano tudi pri vseh tistih pomenopavzalnih ženskah in moških, starejših od 50 let, ki imajo po FRAX-u ocenjeno tveganje za zlom več kot 10 % v naslednjih desetih letih, ter pri vseh bolnicah in bolnikih, ki so starejši od 70 let ne glede na vrednost MKG in FRAX-a (110).

Pri ženskah pred menopavzo in moških pod 50 let je najbolje spremeljati MKG in se ravnat tudi po drugih pokazateljih (npr. že prisoten osteoporotičen zlom je indikacija za zdravljenje).

Oceno ogroženosti za zlom z upoštevanjem starosti, prisotnosti zlomov, merjenjem kostne gostote in izračunom FRAX-a priporočamo vedno pred pričetkom zdravljenja z glukokortikoidi. Nadzor kostne gostote svetujemo nato po 6–12 mesecih po pričetku jemanja glukokortikoidov, nato pa enkrat letno (tudi nadzor telesne višine in napoljenosti zalog vitamina D) in trajanje zdravljenja prilagajamo da janju glukokortikoida (22).

Pristop k iatrogeni insuficienci nadledvičnic

Stopnja iatrogene zavore nadledvičnic in trajanje okrevanja sta slabo predvidljivi in le malo odvisni od doze, kumulativnega odmerka ali trajanja zdravljenja (111). Insuficienco nadledvičnic pričakujemo, če se je bolnik dalj časa zdravil z glukokortikoidi in že klinično izgleda cushingoidno ali pa je prejema > 16 mg/dan metilprednizolona (oz. ekvivalenta) več kot tri tedne. Če bolnik prejema glukokorti-

koide vsak drugi dan, je vpliv na zavoro hormonske osi manjši, okrevanje lastnih nadledvičnic pa hitrejše. Pogosto so klinični znaki in simptomi iatrogene insuficience nadledvičnic zabrisani in se zmotno misli, da gre za reaktivacijo osnovne avtoimunske bolezni (111). Prepoznamo jo po šibkosti, utrujenosti, neješčnosti in izgubljanju telesne teže. Lahko pride do slabosti in bruhanja. Možne so tudi motnje spanja, mišične bolečine in ortostatska hipotenzija. V pogojih akutnega stresa pride do hujše klinične slike s hipotenzijo in šokom ter hiponatriemije.

Iatrogeno insuficienco nadledvičnic preprečujemo s prehodom z imunosupresijskega odmerka glukokortikoida v nizkem odmerku (npr. metilprednizolon 4 mg) na hidrokortizon. Kortizol in ACTH se izločata v dnevnom ritmu z največjo ravnijo kortizola v času jutranjega zbujanja, nato čez dan raven kortizola upada. Fiziološka količina izločenega kortizola je 5,7–7,4 mg/m²/dan, kar ustreza 15–20 mg hidrokortizona dnevno oz. približno 4 mg metilprednizolona (112). Kadar nadomeščamo hidrokortizon zaradi iatrogene insuficience nadledvičnic, dnevni ritem kortizola posnemamo z deljenim dajanjem hidrokortizona v treh dnevnih odmerkih (enako kot pri zdravljenju drugih oblik sekundarne insuficience hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi). Bolnik prejme 10 mg hidrokortizona zjutraj takoj po vstajanju z manjšim obrokom hrane, 5 mg pet ur po prvem odmerku in 5 mg štiri ure po drugem odmerku. Že čez nekaj dni lahko s stimulacijskim t. i. hitrim 1 µg ACTH testom testiramo delovanje hipofizno-nadledvične osi. Na dan testa bolnik jutranji odmerek hidrokortizona vzame šele po testu. Z njim nato nadaljuje vse do ugodnega izvida testa. Vedno ga je potrebno natančno poučiti o ustrezном ukrepanju v stresnih razmerah, kot velja za vse bolnike z odpovedjo nadledvičnic. Če je bolnik v akutnem stresu, moramo glede na stopnjo stresa in sposobnost enteralne absorpcije odmerek prehodno povečati, od podvojitve do potrojitev perorálnih odmerkov pa vse do kontinuiranega intravenoznega nadomeščanja do 300 mg dnevno, kar šteje za največji fiziološki odziv (113).

Počasno zmanjševanje in ukinjanje glukokortikoidov služi preprečevanju zagona osnovne bolezni in preprečevanju nastanka odtegnitvenega sindroma. Ker je med posamezniki precej razlik, nimamo dokazov o tem, katera shema ukinjanja glukokortikoidov je najbolj učinkovita in varna (114). Skupno priporočilo vseh shem ukinjanja glukokortikoidov je, da sprva odmerek manjšamo hitro (npr. metilprednizolon za 8 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih nad 48 mg/dan), nato pa vse počasneje (npr. metilprednizolon za 4 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih med 16 mg in 48 mg/dan) in počasneje (npr. metilprednizolon za 2 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih pod 16 mg/dan) (113). Številne ledvične bolezni imajo definirano specifično shemo ukinjanja glukokortikoidov, ki jim sledimo kot sestavnemu delu preizkušenih terapevtskih shem. Nobena od shem ukinjanja ne prepreči vseh primerov iatrogene insuficience. Hkrati so njeni znaki lahko prikriti ali se pokažejo le v pogojih akutnega stresa, zato je smiselno uvesti nadomestni odmerek hidrokortizona bolnikom tudi po počasnem postopnem ukinjanju glukokortikoidov in nato po nekaj dneh s hitrim ACTH testom preveriti delovanje nadledvičnic (111). Popravljanje odziva nadledvičnic s stimulacijskim testom v primeru insuficience nato preverjamo na šest mesecev. Med samim kroničnim zdravljenjem z glukokortikoidi delovanja hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi ni smiselno preverjati, pač pa v stresnih razmerah vedno ukrepamo, kot da gre za odpoved (113).

Pri nekaterih bolnikih pride pri ukinjanju glukokortikoidov kljub na videz zadostnemu nadomeščanju hidrokortizona ali številčno zadovoljivem porastu kortizola pri stimulacijskem testu do posebnega odtegnitvenega sindroma, ki obsega neješčnost, slabost, abdominalne bolečine, hujšanje, mialgije in artralgije, glavobole, ortostatsko hipotenzijo, luščenje kože in gripi podobne znake (115).

V izvidih lahko najdemo hiperkalciemijo in hiperfosfatemijo, najbrž zaradi prenehanja zaviranja absorpcije kalcija v prebavilih. Najverjetneje gre za stanje relativnega pomanjkanja glukokortikoidov zaradi nastanka tolerance, k težavam lahko prispeva tudi pomanjkanje proopiomelanokortinskih peptidov (npr. β-endorfina) ter motnje v delovanju kortikoliberinskih, dopaminergičnih in adrenergičnih nevronskih sistemov (115). Pri tem moramo biti pozorni, da ne spregledamo relapsa osnovne bolezni ter morebitne očitne insuficience nadledvičnic. Sindrom zdravimo s povečanjem glukokortikoidnega odmerka in podaljšanjem ter upočasnitvijo ukinjanja (116).

LITERATURA

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med.* 1950; 85 (4): 545–666.
2. Raju TN. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886-1972); Philip Showalter Hench (1896-1965); and Tadeus Reichstein (1897-1996). *Lancet.* 1999; 353 (9161): 1370.
3. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J.* 1951; 1 (4716): 1157–63.
4. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29 (5): 5–12.
5. Arneil GC. Treatment of nephrosis with prednisolone. *Lancet.* 1956; 270 (6920): 409–11.
6. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986; 233 (4764): 652–4.
7. Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Glucocorticoid therapy. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al., eds. *Kelley's textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier Inc; 2013. p. 894–916.
8. Biddie SC, Conway-Campbell BL, Lightman SL. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatol.* 2012; 51 (3): 403–12.
9. Stavreva DA, Wiench M, John S, et al. Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription. *Nat Cell Biol.* 2009; 11 (9): 1093–102.
10. Kirwan J, Power L. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19 (3): 233–7.
11. John S, Sabo PJ, Thurman RE, et al. Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. *Nat Genet.* 2011; 43 (3): 264–8.
12. Buttigereit F, Saag KG, Cutolo M, et al. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34 (1): 14–21.
13. Strehl C, Spies CM, Buttigereit F. Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29 (5): 13–8.
14. Tornatore KM, Biocevich DM, Reed K, et al. Methylprednisolone pharmacokinetics, cortisol response, and adverse effects in black and white renal transplant recipients. *Transplantation.* 1995; 59 (5): 729–36.
15. Quinkler M, Oelkers W, Diederich S. Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in target tissues. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144 (2): 87–97.
16. Buttigereit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (8): 718–22.
17. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habib SM, et al. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J.* 1983; 286 (6369): 923–5.
18. Tritos NA, Biller BM. Advances in Medical Therapies for Cushing's Syndrome. *Discov Med.* 2012; 13 (69): 171–9.
19. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (6): 901–10.
20. Flynn G, Shehabi Y. Pro/con debate: Is etomidate safe in hemodynamically unstable critically ill patients? *Crit Care.* 2012; 16 (4): 227.
21. Colburn NT. Corticosteroids. In: Colburn NT, ed. *Review of Rheumatology.* London: Springer London; 2012. p. 493–506.
22. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011; 365 (1): 62–70.
23. Canal E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007; 18 (10): 1319–28.
24. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19 (4): 385–97.
25. Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, et al. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (9): 1989–96.
26. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999; 14 (7): 1061–6.
27. Pereira RM, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine.* 2011; 78 (1): 41–4.
28. Salassa RM, Bennett WA, Keating FR Jr, et al. Postoperative adrenal cortical insufficiency; occurrence in patients previously treated with cortisone. *J Am Med Assoc.* 1953; 152 (16): 1509–15.
29. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998; 129 (3): 229–40.

30. Luton JP, Thiebaut P, Valcke JC, et al. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45 (3): 488–95.
31. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013; 345 (4): 274–7.
32. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (11): 1913–9.
33. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, et al. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1 (4): 291–9.
34. Ettinger WH Jr, Hazzard WR. Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (3): 425–8.
35. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 (3): 661–70.
36. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet.* 2008; 372 (9634): 224–33.
37. Quaschning T, Mainka T, Nauck M, et al. Immunosuppression enhances atherogenicity of lipid profile after transplantation. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71: 235–7.
38. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (12): 1833–8.
39. Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1179: 41–55.
40. Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, et al. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid use: steroid psychosis revisited. *Psychosomatics.* 2012; 53 (2): 103–15.
41. Opelz G, Döhler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am J Transpl.* 2013; 13 (8): 2096–105.
42. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11 (4): 109.
43. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (12): 1905–13.
44. Bélard E, Semb S, Ruhwald M, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17 (11): 2340–9.
45. Moosig F, Holle JU, Gross WL. Value of anti-infective chemoprophylaxis in primary systemic vasculitis: what is the evidence? *Arthritis Res Ther.* 2009; 11 (5): 253.
46. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis.* 2004; 4: 42.
47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2: 139–274.
48. Carli L, Tani C, Querci F, et al. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. *Clin Rheumatol.* 2013; 32 (7): 1071–3.
49. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (7): 1119–24.
50. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transpl.* 2012; 12 (10): 2719–29.
51. Meyrier A. Management of idiopathic nephrotic syndrome in adults: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Molony DA, Craig JC, eds. *Evidence-based nephrology.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 149–57.
52. Mason PD, Hoyer PF. Minimal change nephrotic syndrome. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology.* St. Louis: Elsevier Inc.; 2010. p. 218–27.
53. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (3): 503–12.
54. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J.* 1970; 3 (5720): 421–6.
55. Bose B, Cattran D. Glomerular Diseases: FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9 (3): 626–32.
56. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999; 56 (6): 2220–6.

57. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011; 80 (8): 868–78.
58. Meyriner AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int.* 2009; 76 (5): 487–91.
59. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (12): 3177–83.
60. Julian BA, Novak J. IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13 (2): 171–9.
61. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009; 76 (5): 534–45.
62. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014; 86 (4): 828–36.
63. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9156): 883–7.
64. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (1): 157–63.
65. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (1): 26–32.
66. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (12): 3694–701.
67. Kovač D, Aleš Rigler A, Pajek J, et al. Treatment of patients with IgA nephropathy - our experience. In: Marn Pernat A, ed. 5th Slovenian Congress of Nephrology with International Participation, final program, invited lectures and book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Society of Nephrology; 2012. p. 50–1.
68. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA Nephropathy. *NEJM.* 2015; 373 (23): 2225–36.
69. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21 (4): 697–704.
70. Fervenza FC, Cattran DC. Membranous Nephropathy. In: Molony DA, Craig JC, eds. Evidence-based nephrology. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 158–69.
71. 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.
72. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001; 59 (4): 1484–90.
73. Aleš Rigler A. Sistemski vaskulitis in ledvice. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, et al., eds. Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center Ljubljana - Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika; 2014. p. 253–60.
74. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (3): 310–7.
75. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005; 143 (9): 621–31.
76. Sanders J-SF, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatol.* 2006; 45 (6): 724–9.
77. Barron KS, Person DA, Brewer EJ Jr, et al. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Pediatr.* 1982; 101 (1): 137–41.
78. 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.
79. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20 (5): 1103–12.
80. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (11): 1771–82.
81. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev.* 2006; 5 (2): 111–3.
82. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 16 (6): 387–93.

83. Sinclair A, Appel G, Dooley M a, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007; 16 (12): 972–80.
84. 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.
85. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (2): 206–14.
86. 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, Bled, Slovenia, October 17.–20., 2012. Ljubljana: Slovenian Society of Nephrology; 2012. p. 114.
87. Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten common mistakes in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (4): 667–76.
88. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transpl*. 2004; 19 (1): 8–11.
89. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9 (3): 506–15.
90. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008; 73 (8): 940–6.
91. Starzl TE, Rosenthal JT, Hakala TR, et al. Steps in immunosuppression for renal transplantation. *Kidney Int Suppl*. 1983; 14: 60–5.
92. Opelz G, Döhler B, Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transpl*. 2005; 5 (4): 720–8.
93. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008; 248 (4): 564–77.
94. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010; 89 (1): 1–14.
95. Arnol M, de Mattos AM, Chung JS, et al. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008; 86 (12): 1844–8.
96. Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transplant*. 2008; 22 (2): 229–35.
97. Cortazar F, Diaz-Wong R, Roth D, et al. Corticosteroid and calcineurin inhibitor sparing regimens in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (11): 2708–16.
98. Pascual J, Royuela A, Galeano C, et al. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (2): 825–32.
99. Pascual J, Galeano C, Royuela A, et al. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010; 90 (4): 343–9.
100. Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010; 10 (3): 464–71.
101. Aleš A. Akutna celična zavrnitev presajene ledvice. In: Arnol M, Kandus A, Bren A, et al., eds. *Presaditev ledvic*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2009. p. 189–96.
102. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transpl*. 2009; 9 (3): 1–155.
103. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients—a systematic review. *Transplantation*. 2012; 94 (8): 775–83.
104. Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant*. 2012; 2012: 1937–24.
105. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdr Vestn*. 2013; 82: 207–17.
106. Gordon PL, Frassetto LA. Management of osteoporosis in CKD Stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55 (5): 941–56.
107. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008; 74 (11): 1385–93.
108. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 357 (20): 2028–39.
109. FRAX®: WHO Fracture Risk Assessment Tool [internet]. 2011 [citirano 2015 Mar 17]. Dosegljivo na: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
110. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62 (11): 1515–26.

111. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Int Med.* 2013; 24 (8): 714–20.
112. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (5): 719–29.
113. Kocjan T. Odpoved skorje nadledvičnih žlez. In: Kocjan T, ed. Razširjeni povzetki predavanj / 2. šola iz endokrinologije, Portorož 10. in 11. maj 2013. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2013. p. 37–44.
114. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31 (3): 751–78.
115. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev.* 2003; 24 (4): 523–38.
116. Bhattacharyya A, Kaushal K, Tymms DJ, et al. Steroid withdrawal syndrome after successful treatment of Cushing's syndrome: a reminder. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153 (2): 207–10.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- 11 β -HSD – 11 β -hidroksisteroidna dehidrogenaza
ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*)
ACTH – kortikotropin (angl. *adrenocorticotrophic hormone*)
ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)
AP-1 – aktivatorski protein 1 (angl. *activator protein 1*)
cGCR – citoplazemski receptor za glukokortikoide (angl. *cytoplasmic glucocorticoid cell receptor*)
CRH – kortikoliberin (angl. *corticotropin releasing hormone*)
Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*)
FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza
GBM – glomerulna bazalna membrana
G-CSF – granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte colony-stimulating factor*)
GFR – glomerulna filtracija (angl. *glomerular filtration rate*)
GM-CSF – granulocitne in monocitne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*)
GRE – na glukokortikoide odzivni elementi DNA (angl. *glucocorticoid responsive elements*)
HDL – lipoprotein velike gostote (angl. *high density lipoprotein*)
HSP – stresni proteini (angl. *heat shock proteins*)
IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*)
IL – interlevkin
Ig – imunoglobulin
LDL – lipoprotein majhne gostote (angl. *low density lipoprotein*)
LH – luteinizirajoč hormon
MCGN – glomerulonefritis z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change glomerulonephritis*)
mGCR – membranski receptor za glukokortikoide (angl. *membrane glucocorticoid cell receptor*)
MHC – poglavitni histokompatibilnostni kompleks (angl. *major histocompatibility complex*)
MKG – mineralna kostna gostota
mRNA – informacijska RNA (angl. *messenger RNA*)
NF κ B – jedrni dejavnik κ B (angl. *nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*)
PR3-ANCA – ANCA protitelesa, usmerjena proti proteinazi 3 (angl. *proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)
sdLDL – majhen, gost lipoprotein nizke gostote (angl. *small, dense low density lipoprotein*)
SLE – sistemski lupus eritematozus
TNF- α – dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α*)

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 opeklne, 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 uporabljam 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-hidroksicklofosfamid, 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 dolochenata (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 imunosupresijskim 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 neaktivен. Navidezna prostornina porazdelitve je podobna prostornini telesne vode in znaša 30–50 l, na plazemske beljakovine je vezanih 20 % učinkovine.

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

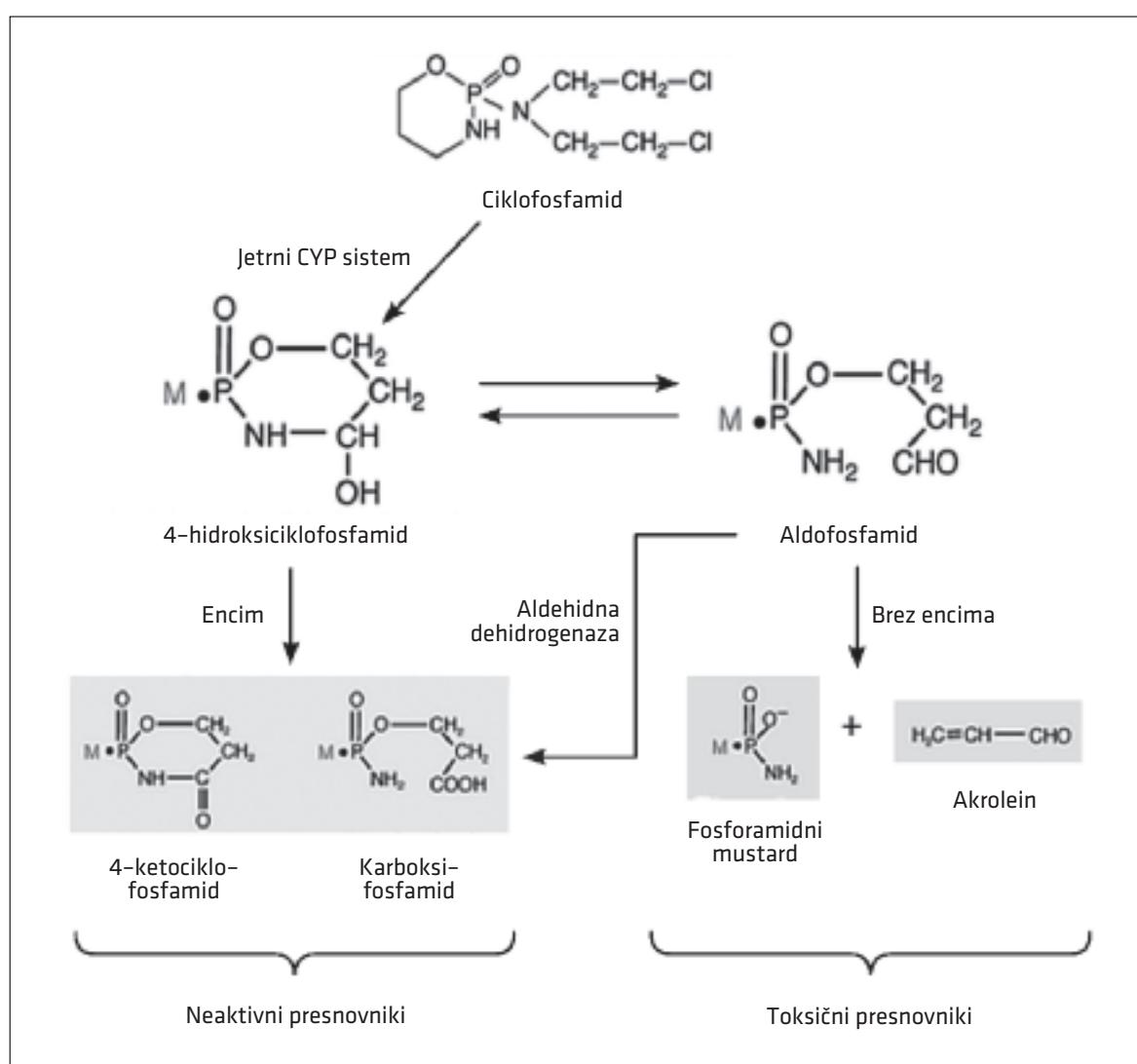
Presnova in izločanje

Ciklofosfamid se v jetrih presnavlja v aktivni presnovki 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-hidroksiciklofosfamidu 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 jetni okvari s cirozo izredno redko odločimo za zdravljenje ledvičnih bolezni s ciklofosfamidom). Kljub zgodovinskim 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 µmol/l	Serumska koncentracija kreatinina 300–500 µmol/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 $2\text{--}3 \times 10^9/\text{l}$ zmanjšali naslednji pulz za 20%; pri levkopeniji $1\text{--}2 \times 10^9/\text{l}$ 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 $< 4 \times 10^9/\text{l}$ so prekinili z zdravilom in ga po zvečanju nad to raven ponovno uvedli v 25 mg manjšem odmerku.

Pri pulznem dajaju 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 $0,75 \text{ g/m}^2$ 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/m^2 , da so dosegli zmanjšanje koncentracije levkocitov $< 3 \times 10^9/\text{l}$. Če je bilo zmanjšanje koncentracije levkocitov deseti in 14. dan po pulzu $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, so naslednji pulz zmanjšali za 25 %. Pri očistku kreatinina < 30 ml/min so začetni pulz zmanjšali na $0,5 \text{ g/m}^2$. Po šestih pulzih so prešli na odmerjanje pulzov na vsake tri mesece še vsaj za dve leti (7).

Pri dnevnom peroralnem dajaju ciklofosfamida so dajali 2 mg/kg/dan v enkratnem jutranjem odmerku. Odmerek so zmanjševali tako, da so vzdrževali koncentracijo levkocitov $> 4 \times 10^9/\text{l}$. 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 presnovki 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 svetujojo 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 predstavlja 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 uroepiteljski karcinom. Vnetje lahko povzroči nekroze, razjede in kontrakture 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 videvamo.

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

Alopecija je odvisna predvsem od odmerka. Pri peroralnem dnevnom odmerjanju nad 100 mg se lahko pojavi pri 20 % bolnikov, vendar so poročila o incidenci alopecije iz kliničnih raziskav pri vaskulitisih 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 večim tveganjem za okužbe, ki so še posebej nevarne v obdobju prehodne nevtropenijske 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 $> 8 \text{ g/m}^2$. 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 jajčcem 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 predstavljajo 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 vrata (15).

Iskanje manj toksičnih schem zdravljenja je obrodilo najodmevnješ 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 spremeljanja (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 zaplenenih 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 $0,5\text{--}1 \text{ g/m}^2$ 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 uporabljam sedaj predvsem mikofenolat mofetil ali (redkeje) azatioprin.

Granulomatoza s poliangitiisom (Wegenerjeva granulomatoza) in mikroskopski poliangitiitis

Prva poročila o zdravljenju sistemskih vaskulitsov, povezanih s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), s ciklofosfamidom so prišla v 60. in zgodnjih 70. letih prejnjega stoletja (20). Pred tem je bila granulomatoza s poliangitiisom bolezen z zelo veliko smrtnostjo zaradi neobvladanega vaskulitisa ali okužb ob glukokortikoidnem zdravljenju (21). Sprva so uporabljali peroralno dajanje ciklofosfamida v dnevniem odmerku 2 mg/kg telesne teže (22). Hkrati z razvojem pulznega zdravljenja pri SLE, so tudi pri vaskulitisih 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 podoglavlju 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 dnevniem peroralnem odmerjanju in več relapsov bolezni po pulznem odmerjanju (24). Skupni odmerek je bil približno dvakrat večji pri dnevniem oralnem dajanju.

Zadnje smernice organizacije KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) priporočajo pulzno intravensko dajanje ciklofosfamida v odmerku $0,75 \text{ g/m}^2$ na tri do štiri tedne in zmanjšanje odmerka na $0,5 \text{ g/m}^2$ pri starosti > 60 let ali ocjenjeni glomerulni filtraciji ($\text{oGF} < 20 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$). Sestavni del zdravljenja so tudi glukokortikoidi, kjer smo sprva tri intravenske pulze metilprednizolona po 7 mg/kg telesne teže (večinoma omejujemo dnevni odmerek na 500 mg) in nato za štiri tedne še $0,8 \text{ mg/kg}/\text{dan}$, kar kasneje zmanjšamo v treh do štirih mesecih do vzdrževalnega odmerka (poglavlje Glukokortikoidi) (25).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo v UKC Ljubljana uporabljam manjše odmerjanje – ciklofosfamid odmerjam v fiksnih pulzih po $500\text{--}750 \text{ mg}$ 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 fazи 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 $1,5 \text{ mg/kg}/\text{dan}$ ali na uvedbo azatioprina v odmerku $2 \text{ mg/kg}/\text{dan}$. Incidenca okužb je bila podobna pri obeh zdravilih. V novejšem času se za indukcijsko in vzdrževalno zdravljenje uveljavlja tudi rituksimab. To zdravilo uporabljam 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 ciklofosfamidom 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 pri-zadetostjo 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 dia-lizno odvisni (ali so le krajiši čas) in imajo sveže vnetne lezije – polmesec na ledvični biopsiji, ki ne obsegajo velike večine glomerulov (85–100 %), brez hujšega brazgotinjenja. Ciklofosfamid in gluko-kortikoide dajemo tri mesece, potem z zdravljenjem večinoma lahko prenehamo in bolniki ne potre-bujejo vzdrževalne imunosupresije. Ukinitev ciklofosfamida 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, katetrske okužbe, kajenje ter oportunistične okužbe, ki so glavni zapleti zdravljenja. Če ima bolnik dvojno pozitivna pro-teiteesa (ANCA in anti-GBM), induksijsko zdravljenje zastavimo po shemi za vaskulitis ANCA (podpo-glavje Granulomatoza s poliangitiom (Wegenerjeva granulomatoza) in mikroskopski poliangitiis), dodamo plazmafereo in nato nadaljujemo z uvedbo vzdrževalne imunosupresije.

IgA nefropatija

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

Ciklofosfamid 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 gluko-kortikoidi dosegli izboljšanje ledvičnega delovanja, zmanjšanje proteinurije in pomiritev glomerulne-ga vnetja (zmanjšanje prisotnosti vnetnic v glomerulnih kapilarah in zmanjšanje polmescev) (28). Podobno ugodno je delovalo tudi dvomesečno peroralno zdravljenje z odmerkom 1,5 mg/kg/dan (29).

O uspešnem zdravljenju s peroralnim ciklofosfamidom, za tri mesece v odmerku 1,5 mg/kg/dan, v kom-binaciji 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 ciklofosfamida v kombinaciji z glukokortikoi-di pri taki obliki bolezni se trenutno pri nas ne odločamo, saj je dokazov o koristnosti in varnosti take-ge pristopa v literaturi premalo.

Pri nas v primerih hitro napredujoče IgA nefropatije s polmeseci večinoma uporabljamo zdravlje-nje s pulzi ciklofosfamida 500–750 mg na štiri tedne v kombinaciji z glukokortikoidi s plazmafereo-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 me-secih). Pri obeh skupinah bolnikov (in pri tistih, ki so na glukokortikoide sploh neodzivni) lahko poskušamo z zdravljenjem s ciklofosfamidom. V teh primerih pogosto uvajamo ciklofosfamid, medtem ko bolnik še vedno prejema glukokortikoide. Običajno ciklofosfamid 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 incidento relapsov. Nekateri so uporabljali ciklofosfamid tudi v pulznih 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 pulznegaja 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 zmerna omejitev zaužitih beljakovin) vztrajajoč nefrotski sindrom s proteinurijo > 4 g dnevno oz. nefrotski sindrom spremišča 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 dajati 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 ciklofosfamidu in 82 % bolnikov na klorambuculu ($p = 0,116$). Desetletno spremjanje 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. Pon-ticellijske sheme za primarno imunsko zdravljenje membranskega glomerulonefritisa (36):

- pulz 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 osteoporizi. 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 $30-60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, 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 (podpoglavlje Prilaganje odmerka). Če ima bolnik oGF $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ in/ali serumsko koncentracijo kreatinina nad približno $300 \mu\text{mol/l}$, 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 glomerulonefritisom. 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. Prilaganje (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-merkaptoetansulfonatom (mesna).
Uroepiteljski karcinom	Nadzor urinskega sedimenta za pojav neglomerulne eritrocituirje. 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 eritematozus

UKC – Univerzitetni klinični center

Jernej Pajek¹

Zaviralca kalcinevrina – ciklosporin in takrolimus

PREDSTAVITEV

Ciklosporin

Ciklosporin je ciklični polipeptid iz 11 aminokislin. Začetek njegove uporabe sega v 70. leta prejšnjega stoletja (1). Sprva je bil izoliran iz zemeljskih vzorcev dveh vrst nepopolnih gliv (*Cylindrocarpon lucidum* Booth in *Trichoderma polysporum* Rifai) kot protiglavčno zdravilo z omejeno aktivnostjo v mikrobiološkem oddelku farmacevtske tovarne Sandoz (Švica). Borel in sodelavci so prikazali njegove imunosupresijske lastnosti v različnih *in vitro* ter *in vivo* eksperimentih. Prvi je zdravilo klinično uporabil Calne s sodelavci v Cambridgeu v poznih 70. letih 20. stoletja. Ciklosporin je nedvomno prinesel revolucionarno spremembo na področju presajanja organov s pomembnim izboljšanjem preživetja ledvičnih presadkov ter omogočil rutinsko presajanje jeter in srca. Omogočil je tudi prve klinične raziskave presajanja trebušne slinavke in pljuč (2). Čeprav ima pomembne dolgoročne neželene učinke na ledvično delovanje, še vedno predstavlja temelj imunosupresijskega zdravljenja po presaditvi ledvic. Uporabljamo ga tudi pri glomerulnih boleznih z nefrotskim sindromom.

Takrolimus

Takrolimus (kodirno ime FK-506) je makrolidni antibiotik, izoliran iz gline *Streptomyces tsukubauensis*. Odkrili so ga maja 1984 pri sistematičnem iskanju substanc z imunosupresijskim delovanjem. Njegovo izolacijo in imunosupresijsko učinkovanje so po triletnem raziskovanju prvič opisali leta 1987 (3). Po svoji strukturi se razlikuje od ciklosporina, vendar ima zelo podobne učinke in farmakokinetične lastnosti.

NAČIN DELOVANJA

Ključni mehanizem delovanja zaviralcev kalcinevrina je zmanjšana tvorba interlevkina (IL) 2 in zmanjšano izražanje receptorja IL-2 ter zaradi tega zmanjšana aktivacija limfocitov T.

Kalcinevrin je encim (fosfataza), ki sodeluje v kaskadi prenosa signalov iz aktiviranih T-celičnih receptorjev do jedra. Defosforilira jedrni dejavnik aktiviranih celic T (angl. *nuclear factor of activated T-cells*) in mu omogoči prehod v jedro, kjer spodbudi prepis genov za več citokinov, ki povzročajo aktivacijo in proliferacijo celic T. Glavni med njimi je IL-2, drugi so še IL-4, interferon-γ in dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α*, TNF-α).

Zaviralca kalcinevrina se vežeta vsak na svoj citoplazemski receptor (ciklosporin na ciklofilin in takrolimus na vezavno beljakovino za FK) in zavirata delovanje kalcinevrina. Posledično se zmanjša izločanje omenjenih citokinov in s tem aktivnost limfocitov T, nastajanje citotoksičnih limfocitov T in od celic T pomagalk odvisna proliferacija limfocitov B. Hkrati pride do povečanja izločanja transformirajočega rastnega dejavnika β (angl. *transforming growth factor β*, TGF-β), ki tudi vpliva na zavoro limfocitov in spodbuja nastanek intersticijske fibroze ledvic (eden ključnih neželenih učinkov zaviralcev kalcinevrina).

Zaviralca kalcinevrina zmanjšata izločanje IL-2 sorazmerno s koncentracijo zdravila. Pri terapevtski koncentraciji je zavora sproščanja IL-2 približno polovična, zato lahko močni imunski signali v primeru okužb še vedno sprožijo ustrezne obrambne imunske reakcije (1). Dodatna ugodna lastnost zaviralcev

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

kalcinevrina je, da ne zavirata fagocitne aktivnosti neutrofilcev (kot npr. glukokortikoidi) in da nima ta mielosupresivnega delovanja (kot npr. mikofenolna kislina in azatioprin).

Pri glomerulnih boleznih delujeta zaviralca kalcinevrina antiproteinurično tudi zaradi neimunskih učinkov (4):

- vplivata na prepustnost in naboj glomerulskega filtra,
- spremnjata delovanje podocitov in
- zmanjšata velikost glomerulne filtracije (GF).

Zelo pomembno je, da zaradi svojega mehanizma delovanja na kalcinevrin zavirata tudi defosforilacijo sinaptopodina in s tem stabilizirata aktinski citoskelet podocitov ter ohranjata integrirano filtracijske pregrade glomerulskega filtra (5).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja in biološka uporabnost

Ciklosporin

Ker je ciklosporin netopen v vodi, je prva farmacevtska oblika ciklosporina (Sandimmun®) temeljila na olju, danes pa uporabljam le pripravek v farmacevtski obliki mikroemulzije. Ta je na voljo v obliki za intravensko injiciranje in v peroralni oblikah (mehke kapsule po 25 mg, 50 mg in 100 mg ter raztopina s koncentracijo 100 mg/ml, ki jo je potrebno raztopiti v pomarančnem soku ali mleku). Ciklosporin dajemo dvakrat dnevno. Hrana nekoliko poveča njegovo absorpcijo iz prebavil. Po začetku dajanja se v enem do dveh mesecih lahko nekoliko poveča njegova biološka uporabnost, zato so po tem času navadno potrebni manjši odmerki od začetnih.

Biološka uporabnost peroralno danega ciklosporina znaša 30–45 %, zato so deljeni intravenski odmerki v velikosti ene tretjine peroralnih. V prvih 48 urah po presaditvi ledvice dajemo ciklosporin v obliki neprekinjene infuzije.

Takrolimus

Na voljo je v farmacevtski obliki za intravensko injiciranje in peroralno dajanje (mehke kapsule po 0,5 mg, 1 mg, 3 mg in 5 mg ter zrnca po 0,2 mg in 1 mg za peroralno suspenzijo). Dajemo ga dvakrat dnevno oz. enkrat dnevno, če uporabljam kapsule s podaljšanim sproščanjem (Advagraf®, Envarsus®). Biološka uporabnost peroralno danega takrolimusa se od prvega tedna po presaditvi do konca prvega leta počasi povečuje za 18–25 %, variabilnost med posamezniki je predvsem zgodaj po presaditvi precejšnja (6). Ker se v tem času tudi malo zmanjšuje njegov očistek, so lahko odmerki takrolimusa v prvem letu po presaditvi vse manjši (6). V nasprotju s ciklosporinom hrana (še posebej mastna) zmanjša absorpcijo takrolimusa, zato proizvajalec priporoča jemanje zdravila na prazen želodec uro pred obrokom. Pri dreski se njegova absorpcija lahko poveča do škodljivih ravni, zato moramo nadzorovati njegovo koncentracijo v krvi. Intravensko dajemo takrolimus v odmerku 0,1–0,2 mg/kg/dan v neprekinjeni 24-urni infuziji.

Prehod iz enega na drug zaviralec kalcinevrina

Prvi odmerek takrolimusa vzame bolnik 12 ur po zadnjem odmerku ciklosporina. Če je v krvi prevelika koncentracija ciklosporina, se čas do prvega odmerka takrolimusa podaljša na 24 ur. Podobno ravnamo pri prehodu iz takrolimusa na ciklosporin. Pri prehodu med obema zdraviloma nam je lahko v pomoč ugotovljeno razmerje med ekvivalentnimi odmerki, ki znaša približno 25 : 1 (povprečno razmerje med ciklosporinom in takrolimusom pri odraslih osebah) (7).

Porazdelitev, presnova in izločanje

Ciklosporin se veže na plazemske lipoproteine, še bolj pa na eritrocite, zato je njegova koncentracija v krvi navadno trikrat večja kot v plazmi. Vezava na lipoproteine povzroči, da so učinki ciklosporina večji pri manjših koncentracijah holesterola v krvi (pomembno pri podhranjenih bolnikih). Ker je pre-

hod med plazmo in eritrociti odvisen od temperature, je najbolje meriti koncentracije ciklosporina v krvi in ne v plazmi (1). Tudi koncentracijo takrolimusa merimo v polni krvi.

Oba zaviralca kalcinevrina razgrajuje citokrom P450 (CYP3A4) v črevesju in jetrih. Izločata se z žolčem. Razpolovni čas je osem ur.

Prilagajanje odmerka

Za oba zaviralca kalcinevrina velja, da odmerka ni treba prilagajati glede na ledvično funkcijo ali če je bolnik na dializi. Prilagajanje pa je potrebno pri jetrni bolezni. Osnova za prilagajanje odmerka obeh zdravil so ciljne koncentracije v krvi, ki so svetovane pri posameznih indikacijah. Ciljne minimalne terapevtske koncentracije pri presaditvi ledvic kaže tabela 3.1.

Ciklosporin

Čeprav je največja koncentracija ciklosporina, ki se tipično meri dve uri po zaužitju (oznaka C2), boljši odraz učinkovanja, uporabljam večinoma meritev koncentracije pred naslednjim odmerkom (minimalna koncentracija v stanju ravnovesja, angl. *trough level*). Bolnik mora oddati kri zjutraj 12 ur po večernem odmerku, preden vzame svoj jutranji odmerek. Ciljne minimalne ravni ciklosporina v krvi v posameznih obdobjih po presaditvi ledvic prikazuje tabela 3.1.

Tabela 3.1. Ciljne minimalne koncentracije ciklosporina in takrolimusa v krvi po presaditvi ledvice, ki so v uporabi v Sloveniji. mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*). CMIA – kemiluminiscenčni imunski test z uporabo mikrodelcev (angl. *chemiluminescent microparticle immuno assay*).

Zdravilo	Ciljna minimalna koncentracija prve tri mesece po presaditvi, tudi zgodnje obdobje po zavrnitvi (ng/ml)	Ciljna minimalna koncentracija več kot tri mesece po presaditvi (ng/ml)
Ciklosporin	ARCHITECT ^a : 70-150	ARCHITECT ^a : 30-70, največ 100 • pri protokolih brez glukokortikoida 50-70, največ 100 • pri protokolih z zavircem mTOR 30-50
Takrolimus	ARCHITECT ^b : 8-12 • pri protokolih z zgodnjo ukinivijo glukokortikoida ali bolnikih z večjim imunološkim tveganjem 10-12, največ 15 • pri protokolih z zavircem mTOR 5-8	ARCHITECT ^b : 5-8 • pri protokolih brez glukokortikoida ali bolnikih z večjim imunološkim tveganjem 7-8, največ 10 • pri protokolih z zavircem mTOR 3-5

^a dvostopenjski CMIA na aparatu ARCHITECT i1000SR® (Abbott) – v uporabi od 1. 9. 2012 v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

^b enostopenjski CMIA na aparatu ARCHITECT

Ciljne koncentracije zavircev kalcinevrina pri glomerulnih boleznih so drugačne od tistih po presaditvi. V tem primeru so v literaturi navedene ciljne ravni navadno določene z metodo tekočinske kromatografije visoke ločljivosti (angl. *high performance liquid chromatography*, HPLC), ki je zlati standard za določanje koncentracije. Če zdravnik primerja koncentracijo ciklosporina, določeno s kemiluminiscentnim imunskim testom z uporabo mikrodelcev (angl. *chemiluminescent microparticle immuno assay*, CMIA) na analizatorju ARCHITECT s ciljnimi vrednostmi, ki jih literatura navaja pri posameznih glomerulnih boleznih, je treba upoštevati, da so ciljne vrednosti v literaturi naravnane na metodo HPLC. Metoda CMIA je nekoliko manj specifična in poleg aktivnega zdravila zajame tudi presnovke. Pri istem krvnem vzorcu bo tako koncentracija določena s CMIA večja od tiste določene s HPLC. Pri koncentracijah ciklosporina pod 200 ng/ml je prebitek majhen in ga zanemarimo (povprečno 5 ng/ml), pri koncentracijah nad 200 ng/ml, pa je precenitev koncentracije ciklosporina pri CMIA večja (povprečno okrog 50 ng/ml) (8).

Ugodno je, da je vzorec krvi za določitev ravni ciklosporina stabilen sedem dni, če se ga hrani pri 2–8°C. Če lahko zagotovimo transport v hladni verigi, je pošiljanje vzorcev v centralni laboratorij sprejemljivo. V primeru, da se analiza ne more izvesti v sedmih dneh, je treba vzorec shraniti na -20°C in transport izvesti v suhem ledu.

Takrolimus

Podobno kot pri ciklosporinu tudi pri takrolimusu merimo koncentracijo zdravila v polni krvi. Vzorec jemljemo 12 ur po odmerku zdravila, če ga dajemo dvakrat dnevno, in 24 ur po odmerku zdravila, če bolnik jemlje obliko zdravila s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno. Analitska metoda za določanje takrolimusa v krvi je CMIA, podobno kot pri ciklosporinu, le da gre za enostopenjski postopek. Ciljne minimalne koncentracije po presaditvi ledvice so prikazane v tabeli 3.1.

Interakcije

Vsa zdravila, ki vplivajo na delovanje encima CYP3A4 v jetrih in črevesju ali pa se prek njega presnavljajo, imajo tudi potencialne interakcije z zavircema kalcinevrina. Pri uvajanju ali ukinjanju zdravil, ki vplivajo na koncentracije zavircov kalcinevrina, moramo biti previdni, saj lahko pride do škodljivih ali terapevtsko nezadostnih koncentracij v sistemskem krvnem obtoku.

Svetujemo, da pred predpisom vsakega zdravila zdravnik preveri možnost interakcije z zavircem kalcinevrina. To je še posebej pomembno pri bolnikih s presajeno ledvico, kjer lahko zaradi zmanjšanja koncentracij ciklosporina ali takrolimusa pride do zavrnitvene reakcije.

Kalcijevi antagonisti

Diltiazem, verapamil, nikardipin in manj amlodipin zaradi zavore glikoproteina P povzročajo povečano koncentracijo obeh zavircov kalcinevrina. V Sloveniji rutinsko uporabljamo diltiazem, ki v polnem odmerku omogoči zmanjšanje odmerka kalcinevrinskih zavircov za 30–40 % (cenovni prihranek) (9, 10). Hkrati ima ugoden učinek na olajšanje nekaterih njenih neželenih učinkov (vazokonstrikcija in hipertenzija). Če upoštevamo še možnost, da kalcijevi antagonisti z zmanjšanjem dostopnosti kalcija v citoplazmi limfocitov lahko delujejo nekoliko imunomodulatorno in da verjetno zmanjšajo tveganje za akutno tubulno nekrozo po presaditvi, ni presenetljivo, da je uporaba diltiazema rutinsko predvidena v protokolu zdravljenja po presaditvi ledvice (11). Če moramo diltiazem ukiniti, povečamo odmerek ciklosporina ali takrolimusa za 30 % in čez štiri do pet dni preverimo njegovo koncentracijo v krvi.

Zdravila, ki dvigajo koncentracijo ciklosporina in takrolimusa

Zdravila, ki dvigajo koncentracijo ciklosporina in takrolimusa, so inhibitorji CYP3A4 (12, 13):

- protiglična zdravila (zelo izrazit učinek ima predvsem ketokonazol pa tudi drugi azoli),
- antibiotiki (predvsem eritromicin, v manjši meri pa tudi drugi makrolidi, razen azitromicina),
- statini (predvsem lovastatin, kjer pogosto pride do rabdomiolize; ta učinek je možen pri večjih odmerkih drugih statinov, najmanj problematična sta pravastatin in fluvastatin; ciklosporin poveča koncentracijo ezetimiba, ezetimib pa ne poveča pomembno koncentracije ciklosporina; pri kombinaciji s ciklosporinom je najvišji priporočen odmek atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 20 mg in fluvastatina 80 mg),
- protivirusna zdravila (predvsem ritonavir pri bolnikih z okužbo HIV),
- oralni kontraceptivi, anaboliki, testosteron, somatostatin in
- druga zdravila (amiodaron, karvedilol, allopurinol, klorokvin, metoklopramid; poleg metoklopramida poveča absorpcijo ciklosporina tudi sok grenivke, ki poveča tudi koncentracijo statinov).

Zdravila, ki znižajo koncentracijo ciklosporina in takrolimusa

Zdravila, ki znižajo koncentracijo ciklosporina in takrolimusa, so induktorji CYP3A4:

- protituberkulozna zdravila (rifampicin je zelo močan induktor citokroma P450 in močno zmanjša koncentracijo zavircov kalcinevrina, v manjši meri tudi pirazinamid in etambutol, najmanj problematičen pa je izoniazid, ki je najboljša izbira za protituberkolozno profilakso v teh primerih),
- antikonvulzivi (predvsem fenitoin in barbiturati, v manjši meri tudi karbamazepin),
- glukokortikoidi (inducirajo CYP3A4, zato po njihovi ukinitvi raven takrolimusa in ciklosporina lahko poraste – do 25 % za takrolimus) in
- holestiramin, odvajalo Golytely®, sevelamer (motijo absorpcijo ciklosporina).

V primerih, kjer bolnik potrebuje daljše zdravljenje z zdravili, ki zmanjšujejo raven kalcinevrinskega zaviralca, lahko uvedemo diltiazem, ketokonazol in/ali uvedemo dajanje kalcinevrinskega zaviralca trikrat dnevno.

Nosečnost in dojenje

Imunosupresivno zdravljenje s kalcinevrinskimi zaviralci (ciklosporinom ali takrolimusem) je možno med nosečnostjo, saj zdravili ne delujeta teratogeno. Pri bolnicah po presaditvi ledvice lahko uporabljamo ta zdravila v kombinaciji z glukokortikoidi in/ali azatioprinom. Ciklosporin je lahko povezan z začetkom rasti ploda in nižjo porodno težo, večja pogostost hipertenzije in preeklampsije. Takrolimus je povezan s prezgodnjim porodom, vendar je teža novorojenčev večinoma primerna gestacijski starosti (14). Zaradi prehajanja teh zdravil v mleko dojenje odsvetujemo.

NEŽELENI UČINKI

Nefrotoksičnost

Zaviralca kalcinevrina imata več pomembnih neželenih učinkov na ledvice. Razdelimo jih lahko na akutne, kronične, elektrolitske in posebne (hemolitično-uremični sindrom oz. trombotična mikroangiopatija). Prikazuje jih tabela 3.2.

Tabela 3.2. Neželeni učinki kalcinevrinskih zaviralcev na ledvice (15, 16). GF – glomerulna filtracija, NO – dušikov oksid, CyA – ciklosporin A (angl. cyclosporine A), TGF-β – transformirajoči rastni dejavnik β (angl. transforming growth factor β), KLB – kronična ledvična bolezнь, SZP – sveža zmrznjena plazma, RAS – renin-angiotenzinski sistem.

Neželeni učinek	Mehanizem	Klinični in histološki znaki	Možni ukrepi
Akutna nefrotoksičnost: zmanjšanje GF	vazokonstrikcija (zvečanje tromboksana, endotelina, zmanjšanje sproščanja NO), zmanjšanje prepustnosti glomerulskega filtra (kontrakcija mezangijskih celic)	podaljšanje zapoznelega delovanja presadka, asimptomatski dvig kreatinina, odvisen od koncentracije CyA ali takrolimusa, arterijska hipertenzija, retenga natrija, vakuolizacija tubulnih celic	zmanjšanje odmerkov zdravila
Kronična nefrotoksičnost: kalcinevrinska nefropatija	zvečano izločanje TGF-β, vazokonstrikcija povzroča kronično ishemijo ledvičnega intersticija, hipomagneziemija spodbuja intersticijsko okvaro	KLB, majhna tubulna proteinurija, pasasta tubulointersticijska fibroza in atrofija, nodulna arteriolohialinoza, glomeruloskleroza	zmanjšanje ali ukinitve zaviralca kalcinevrina, prehod na drug imunosupresiv
Trombotična mikroangiopatija	prevlada vazokonstriktornih učinkov, poškodba endotelia	podaljšanje zapoznelega delovanja presadka, poslabšanje KLB, laboratorijski znaki mikroangiopatske hemolitične anemije	zmanjšanje ali prekinitev kalcinevrinskega zaviralca, zamenjava za drug kalcinevrinski zaviralec, plazmafereza s SZP
Hipertenzija, hiperkaliemija, hipomagneziemija in hiperurikemija	vazokonstrikcija, retenga natrija, aktivacija RAS in simpatičnega živčevja, motnja izločanja kalija v zbiralcih, motnja absorpcije magnezija (zmanjšan tubulni prag)	zvečan krvni tlak, blažja hiperkaliemija, hipomagneziemija, ki se ne popravi dobro ob oralnem nadomeščanju, napad putike (predvsem CyA)	uporaba kalcijevih antagonistov, nadzor kalija in kislinsko-baznega stanja, uporaba diuretikov in ustrezne diete z manj kalija, nadomeščanje magnezija, ob putiki prehod s CyA na takrolimus

Drugi neželeni učinki

Kljub podobnosti v delovanju ter nefrotoksičnosti se ciklosporin in takrolimus razlikujeta v nekaterih drugih neželenih učinkih. Te razlike lahko s pridom izkoristimo in v primeru pojava specifičnih neželenih učinkov preidemo z enega na drugo zdravilo. Te neželene učinke navaja tabela 3.3.

Tabela 3.3. Neledvični neželeni učinki zaviralcev kalcinevrina ter razlike med ciklosporinom in takrolimusom (1). – ni učinka ali je majhen, + – je učinek, ++ – močnejši učinek, SB – sladkorna bolezen.

Neželeni učinek	Opomba		
	Ciklosporin	Takrolimus	
Hipertenzija	++	+	
Hiperurikemija	++	+	ob hkratnem azatioprinu je alopurinol kontraindiciran, velika nevarnost agranulocitoze
Hirzutizem	+	-	ugoden učinek spironolaktona
Hipertrofija dlesni	+	-	dobra ustna higiena, občasno gingivektomija
Holelitiaza	+	-	
Blažji porast transaminaz/bilirubina	++	+	pogosto zgodaj po presaditvi
Hiperholesterolemija	+	-	
Potransplantacijska SB	+	++	tudi učinek glukokortikoidov
Nevrotoksičnost (tremor)	+	++	
Izpadanje las in alopecija	-	+	
Slabše praznenje želodca, navzea, bruhanje, driska	-	+	aditiven učinek mikofenolne kisline

Pri nekaterih bolnikih lahko pride v prvih mesecih po presaditvi do trdovratne nevtropene, ki je ne moremo odpraviti z ukinitvijo zdravil (npr. mikofenolne kisline, valganciklovirja, trimetoprim-sulfametoksazola) in tudi ne pojasniti z virusnimi okužbami ali maligno infiltracijo kostnega mozga. V teh sicer redkih primerih je krivec lahko takrolimus in nevtropeno odpravimo s prehodom na ciklosporin (17).

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami in fokalna segmentna glomeruloskleroza

Prva izbira za zdravljenje glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change glomerulonephritis*, MCGN) in fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS) so glukokortikoidi. Pri bolnikih, odvisnih od glukokortikoidov, ali pri bolnikih, ki so neodzivni na ta zdravila, prihaja v poštov zdravljenje s citotoksičnimi zdravili (ciklofosfamid le pri MCGN), antimetaboliti (mikofenolna kislina) ali z rituksimabom. Možno je tudi zdravljenje s ciklosporinom, lahko kot monoterapija ali v kombinaciji z manjšimi odmerki glukokortikoidov. S ciklosporinom lahko dosežemo podobno pogosto remisijo (npr. dve tretjini bolnikov po enem letu zdravljenja) kot s ciklofosfamidom po dveh mesecih zdravljenja, vendar večina bolnikov po ukinitvi ciklosporina doživi relaps v 24 mesecih (takrat je bila večina bolnikov zdravljenih s ciklofosfamidom še vedno v remisiji) (18). Uporabljali so odmerek 5 mg/kg/dan. Iz drugih raziskav je znano, da hitro ukinjanje ciklosporina po dosegu remisije poveča nevarnost za relaps in zmanjša verjetnost, da bo ciklosporin učinkovit pri ponovnem zdravljenju. Zato težimo k daljšemu nepreklenjenemu zdravljenju in k postopnemu manjšanju odmerka. Pri nekaterih odraslih, katerih remisija je odvisna od prejemanja ciklosporina, lahko obvladujemo proteinurijo z manjšimi odmerki ciklosporina 1–3 mg/kg/dan, ki so bistveno manj škodljivi za ledvice (4).

Priporočilo pri MCGN in FSGS je uvedba ciklosporina pri odraslih, ki so odporni na zdravljenje z glukokortikoidi po 12–16 tednih ali so od njih odvisni (zaradi pogostih relapsov ob manjših odmerkih ali brez glukokortikoidov). Predpišemo ga lahko tudi bolnikom, ki glukokortikoidov ne prenašajo ali jih ne bi prenašali (pričakovano nesprejemljivo poslabšanje sladkorne bolezni, osteoporoze, psihoze) oz. so relativno kontraindicirani (npr. nosečnice z zagonom MCGN ali FSGS z nefrotskim sindromom) (19). Če uvajamo ciklosporin po predhodnem 12-tedenskem neuspešnem zdravljenju s ciklofosfamidom, velja najprej počakati, da se vrednost levkocitov normalizira.

Ciklosporin začnemo dajati v odmerku 2 mg/kg/dan (razdeljeno na dva odmerka) in povečujemo odmerek na dva tedna do največ 5 mg/kg/dan ali do pojava resnejših neželenih učinkov. Okvirna ciljna koncentracija ciklosporina (izmerjena s HPLC) znaša 80–120 ng/ml (nekateri navajajo spodnjo mejo tudi pri 50 ng/ml) pri MCGN in 125–175 ng/ml pri FSGS. Doseči želimo vsaj delno remisijo ob hkratni stabilni ledvični funkciji. Delna remisija je pogosto definirana kot zmanjšanje proteinurije za vsaj 50 % in hkrati pod nefrotski prag (pod 3,5 g/dan) (20). Če jo dosežemo, ne zmanjšujemo ciklosporina še vsaj tri mesece, po zadnjih priporočilih pa naj zdravljenje traja še 12 mesecev, nato pa odmerek počasi zmanjšujemo do najmanjšega, ki še obvladuje bolezen (21). Zmanjševanje lahko poteka v korakih po 25 % na dva meseca. Tudi po dosegu popolne remisije zdravimo s ciklosporinom še eno do dve leti s postopnim zmanjševanjem odmerka, da bi prišli pod 2 mg/kg/dan.

Če v času zdravljenja pride do povečanja serumske koncentracije kreatinina za več kot 30 % oz. če uporabljamo večje odmerke ciklosporina, je indicirana biopsija, da bi ugotovili morebiten pojav nefrotksičnosti, povzročene s ciklosporinom. Če po začetku zdravljenja na ciklosporin ni odziva po šestih mesecih, ga ukinemo (če ni vsaj 50 % zmanjšanja proteinurije). Namesto ciklosporina se lahko odločimo za takrolimus v odmerku 0,1–0,2 mg/kg/dan oz. do ravni 5–10 ng/ml (21).

Nekateri bolniki z MCGN potrebujejo dodatek glukokortikoidov, če med zdravljenjem s ciklosporinom pride do relapsa. Pri FSGS večkrat poskušamo tudi s kombiniranim zdravljenjem z glukokortikoidom v nižjih odmerkih (npr. metilprednizolon 0,12 mg/kg/dan) in ciklosporinom. V teh primerih po dosegu remisije najprej zmanjšujemo in ukinjamo glukokortikoid.

Membranski glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresijsko zdravljenje membranskega glomerulonefritisa, lahko uvedemo zdravljenje z zavirci kalcinevrina, če bolniki ne želijo prejemati glukokortikoidov izmenjaje s ciklofosfamidom ali imajo za tako zdravljenje kontraindikacije (21). Uporabimo t. i. Catranovo shemo s ciklosporinom v odmerku 3,5 (do 5) mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih skupaj z metilprednizolonom (0,12 mg/kg/dan) ali takrolimus v monoterapiji (odmerek 0,05–0,075 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih) (22). Zdravljenje začnemo z manjšim odmerkom, ki ga počasi povečujemo. Spremljati moramo raven zdravila v krvi, jasnih podatkov o ciljnih koncentracijah ni. Sprejemljive ravni ciklosporina so 125–175 ng/ml (v raziskavi Cattrana in sodelavcev je bila ciljna raven ciklosporina 125–225 ng/ml, vendar je meritev ciklosporina potekala z imunsko monoklonsko metodo) (22). Če je prisotna že pomembna stopnja intersticijske fiboze v ledvični biopsiji, se kalcinevrinskemu zavircu raje izognemo in uporabimo rituksimab.

Zdravila dajemo vsaj šest mesecev. Če po tem času ni učinka, jih ukinemo (če ni zmanjšanja proteinurije za vsaj 50 %). Nadejamo se lahko, da bomo pri 60–75 % dosegli delno ali popolno remisijo po treh mesecih ali več takega zdravljenja (4). Če smo dosegli vsaj delno remisijo, odmerek postopno zmanjšujemo do polovice v eno- do dvomesečnih razmakih ter nato poskušamo zdraviti še vsaj 12 mesecev (21). Tako po prenehanju zdravljenja s ciklosporinom kot s takrolimusom je pričakovati relaps pri približno polovici bolnikov. Za preprečitev relapsa lahko uporabimo podaljšano zdravljenje s ciklosporinom v nizkem odmerku približno 1,5 mg/kg/dan (lahko v kombinaciji z majhnim odmerkom metilprednizolona 0,08 mg/kg/dan) (23). Zdi se, da je verjetnost relapsa manjša, če vzdržujemo raven ciklosporina nad 100 ng/ml in če skupaj z njim dajemo glukokortikoid (23).

Lupusni nefritis

Zavircu kalcinevrina lahko uporabljamo pri zdravljenju lupusnega nefritisa petega razreda (membranski lupusni nefritis) po klasifikaciji mednarodne nefrološke zveze (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS). Ciklosporin v večjem odmerku (200 mg/m^2 telesne površine) so pri teh bolnikih dodali glukokortikoidu (metilprednizolon sprva za dva meseca v odmerku približno 0,8 mg/kg/48 ur in nato zmanjševanje) ter dosegli pogostejšo remisijo kakor s kombinacijo ciklofosfamida (pulz 0,5–1 g/m² vsakih 60 dni) in glukokortikoidov v podobnem odmerku. Delež bolnikov z remisijo proteinurije je bil s ciklosporinom 83 %, s ciklofosfamidom pa 60 % (24). Žal je bil delež relapsov po ukinitvi

ciklosporina večji kot po ciklofamidu. Trenutno je sicer največkrat zdravilo izbora za ta tip glomerulonefritisa mikofenolat mofetil v kombinaciji z glukokortikoidi (poglavlje Mikofenolat mofetil in mikofenolna kislina).

Zaviralca kalcinevrina pri zdravljenju proliferativnih oblik lupusnega nefritisa nimata pomembne vloge. Opisan je poskus trojne večtarčne terapije s kombinacijo takrolimusa, mikofenolata in glukokortikoidov pri bolnikih, neodzivnih na druga zdravljenja, ki je bil pri majhni kitajski seriji bolnikov zadovoljivo učinkovit (25).

Po zadnjih smernicah obstaja tudi možnost, da uporabimo zaviralec kalcinevrina pri bolnikih za vzdrževalno imunosupresijo, če bolnik ne prenaša mikofenolata ali azatioprina (21).

Uporaba po presaditvi ledvic

Zaviralce kalcinevrina uporabljamo kot osnovne gradnike hem imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi ledvic. Odmerjanje prilagajamo tako, da dosegamo ciljne koncentracije zdravila v krvi (tabela 3.1). Pri izboru kalcinevirskega zaviralca upoštevamo, da ima takrolimus verjetno nekoliko boljšo imunosupresijsko učinkovitost in je zato primernejši za prejemnike z večjim imunološkim tveganjem ali pri ugotovljeni zavrnitvi (26, 27). Pri majhnem imunološkem tveganju in trotirni imunosupresiji je izbor ciklosporina še vedno možen, saj pri moderni indukciji ter uporabi mikofenolne kisline ni več velikih razlik v pogostnosti akutne zavrnitve, hkrati pa je verjetnost nastanka sladkorne bolezni manjša (28). V zadnjih letih, pri trojni vzdrževalni imunosupresiji (zaviralec kalcinevrina, mikofenolat mofetil in glukokortikoid), vseeno večinoma uporabljamo takrolimus, saj je bila v veliki randomizirani raziskavi SYMPHONY verjetnost pojava zavrnitve z uporabo takrolimusa (v primerjavi s ciklosporinom ali sirolimusom) najmanjša, ledvično preživetje in delovanje po enem letu pa najboljše (29).

Pogost izliv je pojav počasnega, plazečega slabšanja ledvičnega delovanja, pri katerem patohistološki izvid ledvične biopsije pokaže dokaj nespecifične najdbe – tubulno atrofijo in intersticijsko fibrozo, arteriolohialinozo, glomerulosklerozu. Če je hialinoza arteriol bolj nodulna in periferna ter intersticijska fibroza pasasta, potem lahko z večjo gotovostjo trdimo, da gre za učinke kronične nefrotoksičnosti kalcinevirskega zaviralca (tabela 3.2) (30). Zdi se, da je takrolimus nekoliko manj nefrotoksičen od ciklosporina (30). Ukrepi, o katerih moramo razmisiliti v teh primerih, vključujejo zmanjšanje ravni zaviralca kalcinevrina, prehod s ciklosporina na takrolimus in zamenjava zaviralca kalcinevrina za everolimus (26, 31, 32). Zadnje možnosti ne bomo izvedli pri GF pod 40 ml/min in izhodiščni proteinuriji nad 500 mg/g kreatinina (26, 32). Novejša spoznanja kažejo, da je histološko izolirana kalcinevirska nefrotoksičnost prognostično neproblematična najdba in zmanjševanje odmerka ali ukinjanje zaviralca kalcinevrina ni smiselno, saj se s tem poveča tveganje za humoralno zavrnitev in odpoved delovanja presadka (33).

POSEBNOSTI

Imunosupresijska zdravila imajo ozko terapevtsko okno. Koncentracije zdravil izven optimalnega območja imajo lahko resne klinične posledice. Po letu 2009 so precejšnjemu številu proizvajalcev originalnih zdravil potekli zaščitni patentni in na trg so prišla cenejša generična imunosupresijska zdravila. Generične oblike ciklosporina in takrolimusa nimajo povsem enake biološke uporabnosti kot originalno zdravilo. Pri generičnih imunosupresijskih pripravkih je treba kot dokaz bioekvivalence izkazati 90 % interval zaupanja za razmerje v površini pod koncentracijsko krivuljo in maksimalno koncentracijo zdravila glede na originalno zdravilo. Evropska agencija za zdravila določa, da naj bi bil ta interval pri zdravilih z ozkim terapevtskim indeksom strožji in mora biti 90–111 % (34). Sicer je dovoljeno, da znaša biološka uporabnost generičnih zdravil s širokim terapevtskim oknom 85–125 % biološke uporabnosti originalnega zdravila. Leta 2011 je evropsko združenje za presaditve organov izdalo priporočila za vpeljavo generičnih zdravil. V njih priporočajo, da (35):

- se izogibamo uporabi generičnih zdravil, ki ne ustrezajo strožjim merilom bioekvivalence, ki so v veljavi za zdravila z ozkim terapevtskim oknom,
- prehod iz originalnega na generično zdravilo vedno nadzoruje ustrezni zdravnik specialist,

- po prehodu intenzivno nadzorujemo koncentracijo zdravila v krvi,
- se izogibamo večkratnim prehodom in zamenjavam med generičnimi zdravili,
- podučimo bolnika o zamenjavi, o novih imenih zdravil in njihovi moči ter o potrebi, da obvesti svojega zdravnika, če pride do zamenjave s strani farmacevta,
- poskušamo zagotoviti prejemanje tistega zdravila, ki je predpisan s strani zdravnika specialista, in
- skrbimo, da ne prihaja do nenadzorovanih zamenjav pri izdaji zdravil.

LITERATURA

1. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 77–126.
2. Mejia JC, Basu A, Shapiro R. Calcineurin inhibitors. In: Morris PJ, Knechtle SJ, eds. *Kidney transplantation: Principles and practice*. Edinburgh: Saunders, Elsevier; 2014. p. 231–47.
3. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987; 40 (9): 1249–55.
4. Catran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int*. 2007; 72 (12): 1429–47.
5. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008; 14 (9): 931–8.
6. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids: A prospective study in one hundred de novo renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43 (11): 741–62.
7. Takeuchi H, Okuyama K, Konno O, et al. Optimal dose and target trough level in cyclosporine and tacrolimus conversion in renal transplantation as evaluated by lymphocyte drug sensitivity and pharmacokinetic parameters. *Transplant Proc*. 2005; 37 (4): 1745–7.
8. Waller Macq P, Maine GT, Berg K, et al. Multisite analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT cyclosporine assay. *Ther Drug Monit*. 2010; 32 (2): 145–51.
9. Sperschneider H, Wagner C, Korn A, et al. Effect of diltiazem on concentration of cyclosporin metabolites in Sandimmune and Neoral treated kidney transplant patients. *Med Klin (Munich)*. 1997; 92 (10): 589–96.
10. Kumana CR, Tong MK, Li CS, et al. Diltiazem co-treatment in renal transplant patients receiving microemulsion cyclosporin. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56 (6): 670–8.
11. Shilliday IR, Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD003421.
12. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, et al. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 2005; 39 (9): 1561–5.
13. Bergman AJ, Burke J, Larson P, et al. Effects of ezetimibe on cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46 (3): 321–7.
14. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl*. 2002; 17 Suppl 4: 50–5.
15. Bren A, Pajek J, Grego K, et al. Follow-up of kidney graft recipients with cyclosporine-associated hemolytic-uremic syndrome and thrombotic microangiopathy. *Transplant Proc*. 2005; 37 (4): 1889–91.
16. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, et al. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003; 23 (5): 465–76.
17. De Rycke A, Dierickx D, Kuypers DR. Tacrolimus-induced neutropenia in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (3): 690–4.
18. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl*. 1993; 8 (12): 1326–32.

19. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001; 71 (8): 1051–5.
20. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (4): 1061–8.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2: 139–274.
22. Catran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001; 59 (4): 1484–90.
23. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamislashvili M, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (11): 3127–32.
24. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (4): 901–11.
25. Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus*. 2013; 22 (11): 1135–41.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transpl*. 2009; 9 Suppl 3: S1–155.
27. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005; 331 (7520): 810.
28. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transpl*. 2007; 7 (6): 1506–14.
29. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2562–75.
30. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (2): 481–508.
31. Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation*. 2008; 85 (9): 1261–9.
32. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009; 87 (2): 233–42.
33. Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: Reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (12): 2029–34.
34. Christians U, Klawitter J, Clavijo CF. Bioequivalence testing of immunosuppressants: concepts and misconceptions. *Kidney Int Suppl*. 2010; (115): S1–7.
35. Van Gelder T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. *Transpl Int*. 2011; 24 (12): 1135–41.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

CMIA – kemiluminiscenčni imunski test z uporabo mikrodelcev (angl. *chemiluminescent microparticle immuno assay*)

CyA – ciklosporin (angl. *cyclosporine A*)

FSGS – fokalna segmentna glomerulosklerozna

GF – glomerulna filtracija

IL – interlevkin

KLB – kronična ledvična bolezen

MCGN – glomerulonefritis z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change glomerulonephritis*)

NFAT – jedrni dejavnik aktiviranih celic T (angl. *nuclear factor of activated T-cells*)

NO – dušikov oksid

RAS – renin-angiotenzinski sistem

SB – sladkorna bolezen

SZP – sveža zmrznjena plazma

TNF – dejavnik tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*)

Jernej Pajek¹

Mikofenolat mofetil in mikofenolna kislina

PREDSTAVITEV

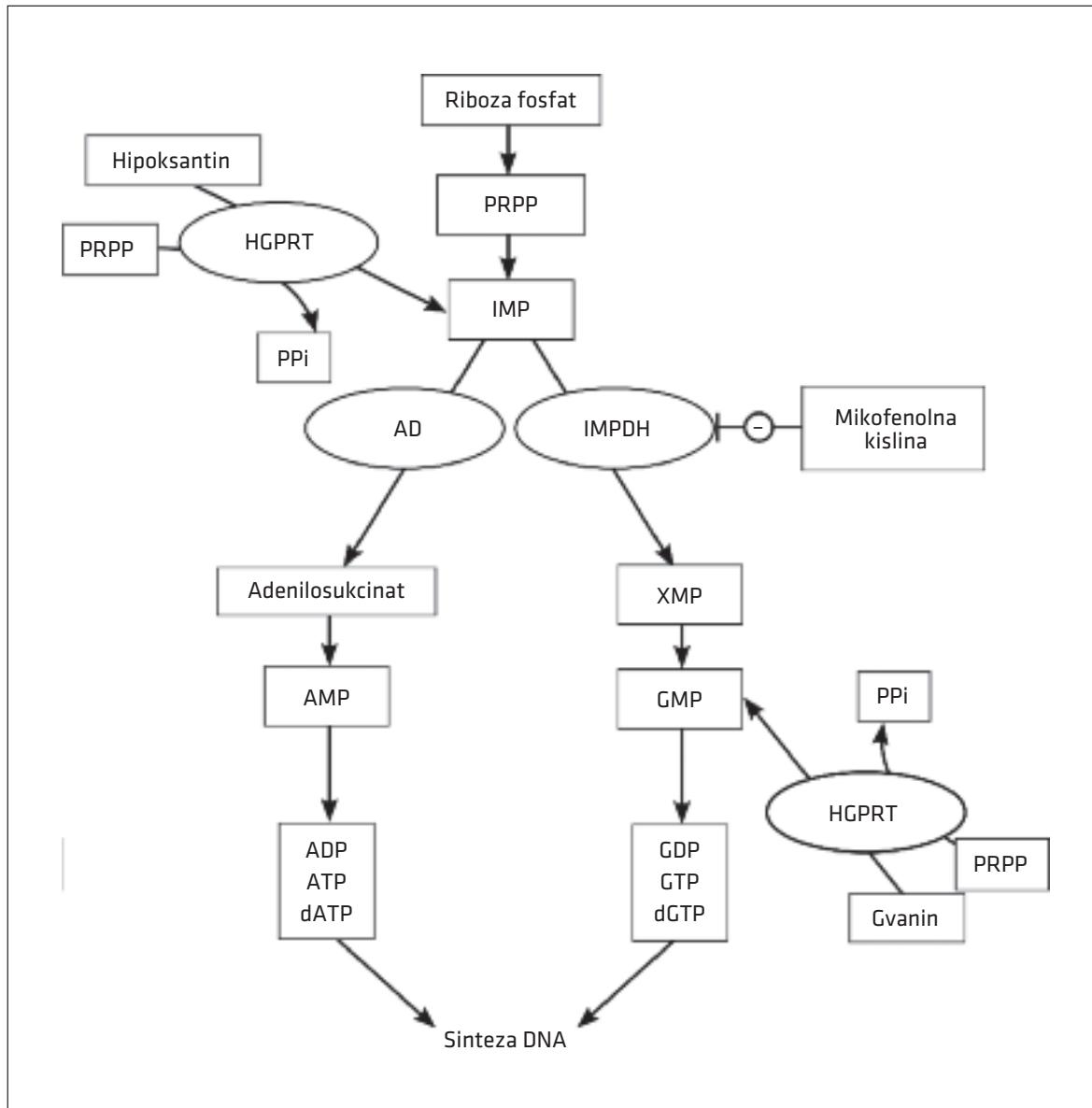
V drugi polovici 20. stoletja so odkrivali imunosupresijske lastnosti zdravil predvsem pri preizkušanju zdravil proti raku (npr. ciklofosfamid, metotreksat in azatioprin) ali pri preverjanju imunosupresijskih lastnosti fermentacijskih produktov (ciklosporin, takrolimus in rapamicin) (1). Zaradi omejitev do tedaj uporabljenih zdravil, so v 80. letih prejšnjega stoletja intenzivno iskali imunosupresijsko zdravilo, ki bi imelo povratni in specifični protiproliferativni učinek le na limfocite (ne pa na druge celice, npr. hematopoetske) ter bi bilo brez hepatotoksičnih, nefrotoksičnih in mutagenih učinkov. Mikofenolna kislina je bila izolirana iz plesni *Penicillium glaucum* in prvič opisana že leta 1896 (2). Najprej so odkrili njeno antibiotično in protitumorsko delovanje, leta 1972 pa so opisali tudi njeno imunosupresijsko učinkovitost pri podaljšanju preživetja mišjih kožnih presadkov (3). Leta 1987 so uspešno preprečili zavnitev srca s poskusno (eksperimentalno) uporabo prekurzorja mikofenolne kislinske – mikofenolat mofetilom (4). V prvi polovici 90. let se je, po objavi več različnih kliničnih raziskav, mikofenolat mofetil uveljavil kot pomemben imunosupresiv pri presaditvi organov. Leta 1995 ga je Ameriška agencija za zdravila in prehrano odobrila za rutinsko uporabo.

NAČIN DELOVANJA

Ključni način imunosupresijskega delovanja mikofenolne kislinske je zavora sinteze purinov in posledično motnja v podvojevanju DNA ter celic. Biokemijsko pot sinteze purinov kaže slika 4.1. Mikofenolna kislina se veže na encim inozin monofosfat dehidrogenazo (angl. *inosine monophosphate dehydrogenase*, IMPDH) in jo močno, nekompetitivno ter povratno zavira pri pretvorbi inozin monofosfata (angl. *inosine monophosphate*, IMP) v ksantin monofosfat (angl. *xanthine monophosphate*, XMP) (2). Posledično pride do znotrajceličnega pomanjkanja GTP in deoksigvanozin trifosfata (angl. *deoxyguanosine triphosphate*, dGTP). To povzroči zavoro sinteze DNA in s tem proliferacije pri imunskejem odzivu. Ta je dokaj specifična za limfocite T in B, saj imajo druge celice na voljo rešilno pot sinteze purinov z encimom hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*, HGPRT), ki katalizira pretvorbo gvanina ali hipoksantina v GMP ali IMP (slika 4.1) (5). Dodatno je selektivno delovanje mikofenolne kislinske na limfocite posledica močne vezave na IMPDH tipa 2, ki je prisotna v limfocitih, in šibkejše vezave na tip 1 le-te, ki je prisotna v drugih, manj profileracijsko aktivnih tkivih (2).

Mikofenolna kislina zavira proliferacijo limfocitov T in limfocitov B pri antigenskem spodbujanju ter zavira nastajanje protiteles v celicah B. Ker deluje predvsem na poznejši del odgovora na antigensko spodbujanje, ne zavira zgodnejših limfocitnih odzivov, kot je izločanje interleukina (IL) 1 in IL-2 ter izražanje receptorja za IL-2 (6). Delovanje z zaviralci kalcinevrina je tako aditivno. Zaradi pomanjkanja znotrajceličnega GTP je ovirana tudi glikozilacija beljakovin, ki sodelujejo pri stiku monocitov z endotelijem, kar lahko zmanjša dotok vnetnic do mest, kjer poteka zavnitev (7).

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



Slika 4.1. Sintetična pot nastanka purinskih baz, ključni encimi in delovanje mikofenolne kisline. HGPRT – hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*), AD – adenoziinska deaminaza, IMP – inozin monofosfat (angl. *inosine monophosphate*), IMPDH – inozin monofosfat dehidrogenaza (angl. *inosine monophosphate dehydrogenase*), ADP – adenosin-5'-difosfat (angl. *adenosine 5'-diphosphate*), dATP – deoksiadenozin trifosfat (angl. *deoxyadenosine triphosphate*), GDP – gvanozin difosfat (angl. *guanosine diphosphate*), dGTP – deoksigvanozin trifosfat (angl. *deoxyguanosine triphosphate*), PPi – pirofosfat (angl. *pyrophosphate*), PRPP – fosforibozil pirofosfat (angl. *phosphoribosyl pyrophosphate*), XMP – ksantin monofosfat (angl. *xanthine monophosphate*).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja in biološka uporabnost

Mikofenolat mofetil je na voljo v 250 mg kapsulah, 500 mg tabletah in prašku za pripravo intravenske infuzije. Na voljo je tudi natrijeva sol mikofenolne kisline (natrijev mikofenolat) v obliki gastrorezistentnih tablet, da se učinkovina lahko sprošča v tankem črevesu. To obliko zdravila so razvili z namenom zaščite zgornjega prebavnega trakta pred učinki mikofenolne kisline, saj se pri mikofenolat mofetilu nekaj učinkovine sprosti s hidrolizo že pred prihodom v tanko črevo. Natrijev mikofenolat je na voljo v obliki gastrorezistentnih tablet po 180 in 360 mg. Po površini pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (angl. *area under the curve, AUC*) in po učinku je 720 mg mikofenolne kisline primerljivih s 1.000 mg mikofenolat mofetila (8). Mikofenolat mofetila ne smemo dajati v hitri ali bolusni injekciji.

Iz 1 g zdravila je potrebno pripraviti raztopino s koncentracijo 6 mg/ml in jo dati v počasni dvourni infuziji v periferno ali centralno veno.

Mikofenolat mofetil je morfolinoetilni ester mikofenolne kisline, ki se v jetrih po absorpciji iz čревa hidrolizira v aktivno obliko – mikofenolno kislino. Mikofenolat mofetil se dobro absorbira in ima veliko biološko uporabnost (81–94 % v primerjavi z intravenskim dajanjem) (9, 10). Zato uporabljam pri intravenskem dajanju zdravila enake odmerke kot pri peroralnem dajanju. Zaradi hitre absorpcije in hidrolize mikofenolat mofetila v aktivno učinkovino, je čas do največje plazemske koncentracije mikofenolne kisline kratek in znaša 0,75–1 ure, enterohepatična cirkulacija pa omogoča drug koncentracijski vrh približno 8–12 ur po peroralnem odmerku (9, 11). Če dajemo mikofenolno kislino v obliki gastrorezistentnih tablet, je biološka uporabnost 72 %, čas do največje koncentracije pa je podaljšan na dve uri (10, 11). Časovno zamaknjena je tudi enterohepatična cirkulacija, posledično pa je koncentracija učinkovine 12 ur po predhodnem odmerku oz. pred naslednjim odmerkom večja in bistveno bolj spremenljiva. Le-te zato pri dajanju gastrorezistentnih tablet mikofenolne kisline ne moremo uporabljati za oceno izpostavljenosti zdravilu.

Pri povečevanju peroralnih odmerkov moramo upoštevati, da je biološka uporabnost pri večjih odmerkih manjša. V primerjavi s 1.000 mg odmerkom, so pokazali, da je relativna biološka uporabnost 500 mg odmerka 111 %, relativna biološka razpoložljivost 1.500 mg odmerka pa 94 % (12).

Porazdelitev, presnova in izločanje

Mikofenolna kislina je v 97 % vezana na plazemski albumin. Ima dober prehod v tkiva in posledično veliko navidezno prostornino porazdelitve (237 l) (13). V jetrih in ledvičnih tubulih ga uridin difosfat glukuronil transferaze presnavlja v glavni neaktivni presnovek glukuronid mikofenolne kisline (14). Ta se izloča z urinom in žolčem. V majhni meri nastaja tudi acil glukuronid mikofenolne kisline, ki je farmakološko aktivен. V črevesu se mikofenolna kislina, zaradi delovanja β -glukuronidaze, lahko zoper sprosti in absorbira (2). Enterohepatična cirkulacija je pomembna in zagotavlja drugi vrh oz. zvečanje koncentracije aktivne učinkovine šest ali osem do 12 ur po peroralnem odmerku. Razpolovni čas mikofenolne kisline je 9–17 ur (10, 15).

Prilagajanje odmerka

Pri vplivu ledvičnega delovanja na farmakokinetiko mikofenolne kisline opažamo dva različna učinka (16). Pri bolnikih je v prvih dneh po presaditvi, ko je ledvično delovanje pogosto še zelo slabo, glomerulna filtracija zelo majhna in bolnik še dializno odvisen, izpostavljenost mikofenolni kislini zmanjšana. To je posledica povečanega očistka zaradi večje koncentracije proste mikofenolne kisline, ki jo uremični retenti in nakopičen glukuronid izpodriva z vezavnih mest na albuminu. S časom po presaditvi ta učinek izzveni in prihaja do t. i. učinka zorenja farmakokinetike mikofenolne kisline, pri kateri so opazili povečanje AUC v obdobju prvih šest do 12 tednov po presaditvi (16–19).

Pri stabilnih bolnikih, tri mesece po presaditvi in kasneje, je učinek zmanjšane glomerulne filtracije nasproten. Zaradi nakopičenja glukuronida mikofenolne kisline, povečanja učinka enterohepatične cirkulacije in morda zmanjšane presnove mikofenolne kisline je, v območju upadajoče glomerulne filtracije od 80 do 25 ml/min z vse slabšim ledvičnim delovanjem, izpostavljenost mikofenolni kislini vse večja (16). Acil glukuronid mikofenolne kisline je manjši produkt presnove, ki povzroča neželene učinke v prebavilih in ima imunosupresijsko delovanje. Pri ledvični okvari četrte in pete stopnje je njegovo izločanje zmanjšano ter izpostavljenost koncentracijam približno trikrat večja (20, 21). Pri zmanjšani glomerulni filtraciji je vezava mikofenolne kisline na serumske beljakovine manjša in izpostavljenost zdravilu v prosti obliki dvakrat večja (22, 23). Čeprav po nekaterih virih prilagajanje odmerka pri ledvičnem popuščanju ni potrebno, se zdi na osnovi zgoraj navedenih spoznanj upravičeno zmanjšati odmerek za 30–50 % pri glomerulni filtraciji < 40–50 ml/min/1,73 m² (15). V teh primerih je najboljša rešitev izmeriti izpostavljenost zdravilu in se odločiti za prilagoditev odmerka glede na ocenjeno AUC. Zmanjšanje odmerka je potrebnejše pri hkratnem dajanju takrolimusa kot ciklosporina, saj ciklosporin zavira enterohepatično cirkulacijo, ki je eden od mehanizmov povečane izpostavljenosti mikofenolni kislini ob

zmanjšanem ledvičnem delovanju. Pri očistku kreatinina < 25 ml/min pa prihaja do nasprotnega pojava, saj zaradi nakopičenja glukuronida mikofenolne kisline le-ta izpodriva mikofenolno kislino s plazemskih beljakovin, kar poveča njen očistek in zmanjša njene terapevtske koncentracije (24).

Hemodializa nima pomembnega učinka na farmakokinetiko mikofenolne kisline, zato nadomestnih odmerkov ne dajemo.

INTERAKCIJE

Veliki odmerki glukokortikoidov sprožijo izražanje encima uridin glukuronil transferaze in s tem povečajo glukuronidacijo mikofenolne kisline (10, 25). Podoben učinek ima rifampicin. V praksi se v teh primerih ne odločimo za povečanje odmerkov mikofenolne kisline, saj navadno velike odmerke glukokortikoidov dajemo krajši čas.

Sočasna uporaba zaviralcev protonskih črpalk (npr. lansoprazol, pantoprazol) z mikofenolat mofetilom povzroča manjšo absorpcijo in izpostavljenost mikofenolni kislini za 25–27 % (26, 27). Pri uporabi gastrorezistentnih tablet mikofenolne kisline tega učinka ni (28, 29). Čeprav jasnih podatkov o pomenu tega medsebojnega delovanja, ki nastane zaradi počasnejše hidrolize mikofenolat mofetila pri višjem želodčnem pH, pri prejemnikih presajene ledvice še ni, se v primerih dolgotrajnejšega zdravljenja z zaviralcem protonskih črpalk in večjega imunološkega tveganja raje odločimo za uporabo natrijevega mikofenolata (30).

Ciklosporin zavira beljakovino večkratne odpornosti na zdravila (angl. *multidrug resistance protein 2*, MRP-2), ki je prenašalec glukuronida mikofenolne kisline v žolč, in s tem enterohepatično cirkulacijo mikofenolne kisline (31). Posledično je izpostavljenost mikofenolni kislini pri souporabi ciklosporina za 30–40 % manjša kot pri souporabi takrolimusa ali sirolimusa (32). Pri ukinjanju oz. zmanjševanju odmerka ciklosporina lahko pričakujemo večjo izpostavljenost mikofenolni kislini.

Uporaba kemoterapeutikov norfloksacina in metronidazola zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini, še posebej sočasna uporaba obeh (za 41 %) (33).

UPORABA V NOSEČNOSTI

Uporaba mikofenolne kisline v nosečnosti je prepovedana, ker povzroča malformacije ploda (34, 35). Potrebna je ukinitev najmanj tri meseca pred načrtovano zanositvijo. Možen je prehod na azatioprin. Pri testih na živalih je mikofenolna kislina prehajala v mleko, zato je dojenje ob sočasnem jemanju tega zdravila odsvetovano.

KONTRAINDIKACIJE

Mikofenolne kisline ne uvajamo pri levko- oz. nevtropeničnih bolnikih, še posebej v primeru, ko ne gre le za blago nevtropenijo ($< 1 \times 10^9/l$). Pri dednem pomanjkanju HGPRT (npr. Lesch-Nyhanov sindrom, Kelley-Seegmillerjev sindrom) uporaba mikofenolata ni priporočljiva. Mikofenolne kisline ne uporabljamo skupaj z azatioprinom in je tudi ne dajemo v obdobju zdravljenja zavnitve, ko bolnik prejema poliklonska protilimfocitna protitelesa.

NEŽELENI UČINKI

Po dosedanjih izkušnjah je verjetnost hematoloških neželenih učinkov in okužb večja pri večji izpostavljenosti mikofenolni kislini, vendar ta povezanost ni povsem trdno dokazana. Večje pojavljanje predvsem hematoloških neželenih učinkov pričakujemo pri $AUC > 60 \text{ mgh/l}$ (36, 37). Neželeni učinki naj bi bili bolj povezani z odmerkom in največjo koncentracijo zdravila, imunosupresijsko delovanje pa s celokupno izpostavljenostjo, ki jo odraža AUC (38). Pojavnost neželenih učinkov je najbolje opredeljena pri presaditvi ledvic. V eni od retrospektivnih raziskav je bilo potrebno zmanjšati odmerke mikofenol-

ne kisline pri skoraj polovici bolnikov – zaradi hematoloških zapletov v 46,5 %, okužb v 16,1 %, neželenih učinkov v prebavilih v 12,3 % in malignomov v 2,1 % (39).

Neželeni učinki v prebavilih

Enterociti so za sintezo purinov v 50 % odvisni od *de novo* sintetske poti, ki jo zavira mikofenolna kislina. Črevesna okvara je posledica zavore proliferacije enterocitov in njihovega obnavljanja, ki histološko povzroča večje črevesno izločanje tekočin, razjede, nekroze ter zavoro proliferacije bazalnih epitelnih črevesnih celic. V kliničnih raziskavah mikofenolat mofetila po presaditvi ledvice so opažali neželene učinke v prebavilih pri največ 45–52 % bolnikov, pri čemer je pomembno, da je bila tudi pogostost pri placebo precej velika (41 %). Ocenjena pojavnost klinično pomembnih neželenih učinkov v prebavilih, zaradi same mikofenolne kisline, je manjša in verjetno znaša 5–10 % (38). Najpogosteje prihaja do driske in trebušnih bolečin, redkeje pa do slabosti, bruhanja, razjed zgornjih prebavil ter krvavitev. Opisana so bila tudi predrtja širokega črevesa. Daljša driska je povezana z vilozno atrofijo v dvanajstniku in jejunumu ter povzroča malabsorpcijski sindrom ter izgubo telesne mase (38, 40, 41). Če prebavne težave vztrajajo več kot nekaj dni, je potrebno izključiti črevesno okužbo s preiskavami blata. Preiščemo tudi kri na kopije virusa citomegalije (angl. *cytomegalovirus*, CMV) in v primeru večjega suma napravimo tudi ezofagogastroduodenoskopijo s histološkim barvanjem na CMV. Včasih k razlikovanju diagnoz okužbe s CMV in z zdravili povezanega kolitisa pomaga šele kolonoskopija ter pregled histoloških vzorcev. Okužba prebavil s CMV je možna tudi pri negativni preiskavi krvi na CMV. Pri histološki najdbi atrofije resic dvanajstnika in jejunuma moramo pomisliti tudi na celiakijo.

Ko gre za blažje prebavne težave, ki so posledica mikofenolne kisline, poskusimo dajati zdravilo v treh manjših namesto dveh večjih dnevnih odmerkah, poudarimo jemanje zdravila s hrano in zdravimo s simptomatskimi ukrepi oz. zdravili. V eni od raziskav so kar polovico primerov drisk odpravili z doslednim iskanjem in zdravljenjem črevesnih okužb, dietnimi ukrepi in spremembo neimunosupresivnih zdravil (42). Če težave vztrajajo in ti ukrepi ne pomagajo, zmanjšamo odmerek za 30–50 %, vendar smo pri tem pazljivi, saj zmanjšanje, prekinjanje ali ukinitve mikofenolata bistveno povečajo tveganje za zavrnitev (38, 43). Pri spremembah imunosupresijskega zdravljenja zaradi driske, smo pozorni tudi na morebitno hkratno zdravljenje s takrolimusom, saj lahko takrolimus sam povzroča drisko, hkrati pa so njegove serumske koncentracije pri driski povečane (44). Hujši zapleti, kot so krvavitev, predrtje črevesa, odporne razjede ali malabsorpcijski sindrom s hujšanjem, zahtevajo prekinitev zdravljenja z mikofenolno kislino.

Čeprav je bil pripravek mikofenolne kisline v obliki gastrorezistentnih tablet razvit z namenom zmanjšanja neposrednega neželenega učinkovanja v prebavilih, primerjalne raziskave niso pokazale pomembnih razlik, v pojavnosti neželenih učinkov v prebavilih, med obema oblikama zdravila (44). Pri prehodu iz mikofenolat mofetila na gastrorezistentne tablete mikofenolne kisline se vendarle lahko zmanjša celokupno breme prebavnih simptomov in izboljša s tem povezana kakovost življenja (45, 46).

Hematološki neželeni učinki

Levko- in nevtropenijska pomemben stranski učinek zdravljenja z mikofenolno kislino, še posebej ob sočasni uporabi z valganciklovirjem, ki ga uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje okužb s CMV (47). Tudi anemija lahko nastane ali se poslabša zaradi mikofenolne kisline. V eni od prvih pomembnejših, s placebo kontroliranih, raziskav sta bili v prvem letu po presaditvi levkopenija in anemija približno trikrat pogosteje kot pri placebo (levkopenija približno 18–22 % proti 7 % in anemija približno 7–11 % proti 3 %) (48). Pri trombocitopeniji ni bilo pomembnih razlik s placebo.

Podobno kot pri neželenih učinkih v prebavilih velja, da poskušamo po presaditvi ledvice prebroditi obdobja levkopenije, ko je potrebno kombinirati valganciklovir in mikofenolno kislino, s spodbujanjem kostnega mozga z granulocitnimi rastnimi dejavniki, anemijo pa z epoetini. Odmerek zmanjšamo le, če ne najdemo odpravljivega ali prehodnega vzroka hematoloških motenj, v poštev pa prihaja tudi prehod na azatioprin. Pri takem prehodu moramo paziti, da prekinemo morebitno zdravljenje z alopurinolom.

Okužbe

Zdravljenje z mikofenolno kislino je dejavnik tveganja za oportunistične okužbe, kot sta pnevmocistična pljučnica in okužba s CMV (49, 50). Tudi za okužbe je tveganje večje pri izpostavljenosti mikofenolni kislini $> 60 \text{ mgh/l}$, saj so imeli v eni od raziskav bolniki z okužbami značilno večjo izpostavljenost mikofenolni kislini (65 mgh/l) od bolnikov brez okužb v zgodnjem poteku po presaditvi ledvice (37 mgh/l) (51). Zdravljenje zavrnitev in CMV viremija sta po nekaterih podatkih dejavnik tveganja za pnevmocistično pljučnico, zato je smiselno pri teh bolnikih ponovno uvesti profilaktično zdravljenje, v kolikor je bilo prej opuščeno (52). Pri zdravljenju živiljenje ogrožajočih ali trdovratnih CMV in pnevmocističnih okužb mednarodna priporočila za vodenje bolnikov s presajeno ledvico KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) predlagajo zmanjšano imunosupresijo. V teh primerih se pogosto najprej odločimo za zmanjšanje mikofenolne kisline, vendar je potrebno skrbno slediti ledvičnemu delovanju (53).

Zmanjšanje imunosupresijskega zdravljenja je temelj zdravljenja polioma BK virusne nefropatije in viremije, ki narašča ali je vztrajno nad 10.000 kopij/ml (53). Zmanjšanje za 50 % ali prekinitev mikofenolne kisline z zmanjšanjem odmerka zaviralca kalcinevrina sta prva in najbolje preverjena ukrepa (54, 55). Pri preprečevanju napredovanja viremije lahko uporabimo protokol, ki v prvem koraku zmanjša odmerke mikofenolne kisline za 50 %, če ni izboljšanja, sledi zmanjšanje zaviralca kalcinevrina za 50 %, in če to ne pomaga, v tretjem koraku ukinemo mikofenolno kislino (56).

Malignomi

Pri zdravljenju z mikofenolno kislino je, tako kot pri večini drugih imunosupresijskih zdravil, zvečana incidenca malignomov. Specifično za mikofenolno kislino naj bi prihajalo do večje pojavnosti kožnih rakov in limfomov. Pri kožnih rakih je, v primerjavi z azatioprinom, incidenca ploščatoceličnih karcinomov manjša (57). Pri mikofenolni kislini naj bi bilo večje tveganje predvsem za bazalnocelične karcinome (58).

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Primarne glomerulne bolezni z nefrotskim sindromom

Pri glomerulonefritisu z minimalnimi spremembami je zdravljenje z mikofenolno kislino možno takrat, ko je bolnik odvisen od glukokortikoidnega zdravljenja oz. ima ob glukokortikoidnem zdravljenju pogoste relapse. Smernice priporočajo odmerek $500\text{--}1.000 \text{ mg dvakrat dnevno}$, vendar le, če poleg glukokortikoidov bolnik ne prenaša zdravljenja s ciklofosfamidom in zaviralci kalcinevrina, saj so dokazi za učinkovitost mikofenolne kisline skromni (59–61).

Učinek mikofenolata pri primarni obliki fokalne segmentne glomeruloskleroze ni velik oz. boljši od drugih imunosupresivov, zato trenutno ni primeren za rutinsko uporabo pri tej bolezni (62).

Raziskave na majhnem številu bolnikov z membranskim glomerulonefritisom so pokazale, da je sočasna uporaba mikofenolat mofetila in glukokortikoidov lahko podobno učinkovita kot Ponticellijsva shema s klorambucilom ali ciklofosfamidom, vendar je verjetnost relapsa pri uporabi mikofenolat mofetila večja (63, 64). Mikofenolat mofetil v monoterapiji ni imel večjega učinka od konzervativnega neimunosupresijskega zdravljenja, zato se uporaba mikofenolata pri membranskem glomerulonefritisu ni uveljavila (65).

IgA nefropatija

Nedavno objavljen sistematični pregled randomiziranih raziskav z mikofenolat mofetilom je razkril, da je na voljo le osem randomiziranih raziskav z vsega 190 bolniki, zdravljenimi z mikofenolat mofetilom (66). V primerjavi s placebom niso našli statistično značilnih razlik v glavnih izidih zdravljenja. Zdi se, da je mikofenolat mofetil lahko uspešen le pri azijski rasi oz. Kitajcih, pri katerih so ugotovili, da ima to zdravilo, v primerjavi z belci in temnopoltimi, pri enakih odmerkih večjo biološko uporabnost (24, 67).

Lupusni glomerulonefritis

Od objave izsledkov raziskave ALMS (Aspreva Lupus Management Study) se je mikofenolat mofetil (ali mikofenolna kislina v obliki gastrorezistentnih tablet) uveljavil kot možno zdravilo prvega izbora za indukcijsko zdravljenje aktivnega proliferativnega lupusnega glomerulonefritisa razreda III in IV po razvrstitvi Mednarodne nefrološke zveze ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) (68). Ciljni indukcijski odmerek mikofenolat mofetila je bil v raziskavi ALMS 3 g dnevno (dvakrat po 1,5 g) za šest mesecev, kar so dosegli s postopnim večanjem v začetnih treh tednih. Zaradi potreb po zmanjšanju odmerka, pri bolnikih z neželenimi učinki, so dosegli povprečni odmerek mikofenolat mofetila 2,5 g dnevno (v tej raziskavi je bilo dovoljeno zmanjšanje do 2 g dnevno). Učinkovitost mikofenolat mofetila je bila enaka kot učinkovitost šestih intravenskih pulznih odmerkov ciklofosfamida (medianji pulzni odmerek 0,75 g/m²), tj. 56,2 % odziv na zdravljenje z zmanjšanjem proteinurije in vsaj stabilizacijo ali izboljšanjem ledvičnega delovanja (69). Pri bolnikih afriškega in latinskoameriškega izvora je bila učinkovitost mikofenolat mofetila celo boljša od učinkovitosti ciklofosfamida. Smernice priporočajo uporabo mikofenolat mofetila tudi pri histološkem tipu V (membranske lezije) z nefrotsko proteinurijo (68). V vseh teh primerih kombiniramo uporabo mikofenolata z glukokortikoidi. V primeru odpornega proliferativnega glomerulonefritisa svetujejo prehod na ciklofosfamid ali uporabo rituksimaba.

Mikofenolat je zdravilo izbora tudi za vzdrževalno fazo imunosupresijskega zdravljenja, še posebej ob učinkovitosti v indukcijski fazi (68). Ob sočasni uporabi z glukokortikoidi se uporablja v manjšem odmerku 2 g dnevno za tri leta in je v podaljšku raziskave ALMS pokazal nekoliko boljšo učinkovitost od azatioprina v odmerku 2 mg/kg telesne teže (70). V eni od raziskav je bila učinkovitost azatioprina kar dobro primerljiva z mikofenolatom, zato azatioprin šteje za koristno alternativo v primeru nevzdržnih neželenih učinkov ali nosečnosti (71). Sicer velja, da ob pojavi neželenih učinkov poskusimo zmanjšati odmerek mikofenolata v območje odmerkov 1–2 g dnevno, saj je verjetnost pojava neželenih učinkov pri azatioprinu nekoliko večja. Za primerjavo mikofenolata in azatioprina pri lupusnem glomerulonefritisu glej poglavje o azatioprinu.

Vaskulitis malih žil, povezan s protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev

Pri vaskulitisih, povezanih s protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), je ustaljeno indukcijsko zdravljenje s ciklofosfamidom in glukokortikoidi. Mikofenolat mofetil so uporabljali pri izbranih bolnikih z manj ogrožajočo boleznjijo ali pri neodzivnosti na ciklofosfamid (72, 73). Ena zadnjih objavljenih serij bolnikov, kjer so uporabljali mikofenolat za indukcijsko imunosupresijsko zdravljenje pri manj hudi ledvični prizadetosti (serumski kreatinin < 500 µmol/l) in zgolj pri protitelesih proti mieloperoksidazi, je pokazala podobno učinkovitost s ciklofosfamidom v izboljšanju ledvičnega delovanja in nadzoru bolezni (74).

Raziskava MYCYC (Clinical Trial of Mycophenolate Versus Cyclophosphamide in ANCA Vasculitis) Evropske skupine za raziskavo vaskulitsov EUVAS (European Vasculitis Study Group) je bila randomizirana raziskava, v kateri so primerjali mikofenolat mofetil v odmerku 2–3 g dnevno in pulz ciklofosfamida v odmerkih 15 mg/kg telesne teže. Remisijo ob hkratnem glukokortikoidnem zdravljenju je doseglo 66 % bolnikov z mikofenolatom in 69 % bolnikov s ciklofosfamidom (vendar niso dosegli predhodno določenega statističnega praga za večvrednost mikofenolata). Če so analizirali pojav remisije, ne glede na hkratno jemanje glukokortikoidov, je bila ta dosežena v 87 % pri mikofenolatu in 77 % pri ciklofosfamidu, pojav resnih neželenih učinkov pa je bil podoben (75). Trenutna priporočila kot alternativo ciklofosfamidu in glukokortikoidom navajajo rituksimab, mikofenolat pa zaenkrat nima pomembnejše vloge pri indukcijskem zdravljenju (76).

V primerjavi z azatioprinom je mikofenolat mofetil pri vzdrževalnem zdravljenju pokazal slabšo učinkovitost od azatioprina, ki tako ostaja prva izbira za vzdrževalno fazo zdravljenja (77). Če bolnik ne prenaša azatioprina, je mikofenolat mofetil dobra alternativa, uporabljamo odmerek dvakrat 1 g dnevno (78).

Presaditev ledvice

Uporaba mikofenolat mofetila za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice se je uveljavila v 90. letih prejšnjega stoletja. Takrat je primerjava učinkovitosti ter varnosti mikofenolata in azatioprina pokazala boljšo učinkovitost mikofenolata za preprečevanje zavrnitve ter boljše delovanje presadka po 12 mesecih (79). Trenutno je mikofenolat temeljni sestavni del kombiniranega trojnega imunosupresijskega zdravljenja po presaditvi ledvic v Sloveniji.

Priporočen odmerek mikofenolat mofetila v sklopu trojne imunosupresije po presaditvi ledvice je 2 g/dan. Čeprav je zadostno učinkovanje mikofenolne kisline za preprečevanje zavrnitve izjemno pomembno, predvsem v zgodnjem obdobju po presaditvi, ima v tem obdobju, pri fiksni odmerjanju mikofenolat mofetila dvakrat po 1 g dnevno, kar do 73 % bolnikov s ciklosporinom in 25 % bolnikov s takrolimusom neoptimalno AUC (< 30 mgh/l). Zato so preverjali koristnost in prenašanje večjega odmerjanja mikofenolat mofetila 3.000 mg dnevno ali gastrorezistentnih tablet natrijevega mikofenolata 2.160–2.880 mg dnevno v prvih 7–42 dneh po presaditvi (80–82). Dokazali so enako dobro prenašanje tega večjega, vendar časovno omejenega, odmerjanja in značilno večji delež bolnikov s koncentracijami mikofenolne kisline v optimalnem terapevtskem območju. V pogostosti zavnritev ni bilo značilnih razlik. Zdravljenje mikofenolata lahko optimiziramo z nadzorom izpostavljenosti zdravilu in upoštevanjem razlik v farmakokinetiki pri uporabi različnih zaviralcev kalcinevrina, o čemer govorimo v nadaljevanju.

POSEBNOSTI

Različno odmerjanje mikofenolne kisline ob sočasni uporabi s ciklosporinom in takrolimusom

Ciklosporin zavira izločanje glukuronida mikofenolne kisline v žolč in s tem enterohepatično cirkulacijo. Ocenili so, da enterohepatična cirkulacija mikofenolne kisline prispeva 30–40 % koncentracijske izpostavljenosti zdravilu, in tako bi bila pri enakih odmerkih izpostavljenost koncentracijam mikofenolne kisline lahko za 30–40 % manjša, če zdravilo uporabljamo skupaj s ciklosporinom, kot pri uporabi s takrolimusom ali v monoterapiji (15, 20, 31). Vendar so pri večji raziskavi našli večji očistek pri hkratnem zdravljenju s ciklosporinom, v primerjavi s takrolimusom, le za približno 15 % (19,2 proti 17 l/h) (12). Tako pri prehodu iz ciklosporina na takrolimus razmislimo o zmanjšanju odmerka mikofenolne kisline za približno 20–30 %, razen če želimo ojačati imunosupresijsko zdravljenje (npr. pri zdravljenju zavrnitve). V teh primerih lahko precej pomaga merjenje izpostavljenosti zdravilu.

Merjenje terapevtske učinkovitosti

Vloga merjenja izpostavljenosti mikofenolni kislini je nekoliko kontroverzna (36). Zagovorniki merjenja poudarjajo veliko raznolikost farmakokinetike med posamezniki (tudi do desetkratne razlike v izpostavljenosti različnih posameznikov pri enakih odmerkih), dokazano povezanost izpostavljenosti zdravilu in zavrnitvami presajene ledvice ter poročila o povezavah med izpostavljenostjo zdravilu in neželenimi učinki (51, 83). Nasprotniki poudarjajo trenutno zelo dobro preživetje presajenih ledvic brez merjenja koncentracij oz. AUC, njegovo zahtevnost in nasprotujejoče si izsledke raziskav, kjer so primerjali odmerjanje glede na merjenje terapevtske učinkovitosti in standardno fiksno odmerjanje po presaditvi ledvic. V štirih raziskavah, kjer so primerjali oba načina odmerjanja (APOMYGRE, FDCC, OPTICEPT, OPERA), so le pri prvi in deloma pri tretji raziskavi potrdili korist terapevtskega merjenja koncentracije ter prilagajanja odmerkov mikofenolne kisline. Pri drugih dveh raziskavah pa niso uspeli ustrezno prilagajati odmerkov zdravila ali pa je bila pogostost zavnritev nasploh zelo majhna (80, 84–86). Že relativno zgodaj so ugotovili, da naj bi bilo po presaditvi ledvice ciljno območje AUC mikofenolne kisline 30–60 mgh/l (87). Najmanjša koncentracija pred ponovnim odmerkom mikofenolne kisline (12 ur) naj bi bila 1,3 mg/l s ciklosporinom in 1,9 mg/l s takrolimusom, če želimo zagotoviti, da ima vsaj 80 % prejemnikov presajene ledvice AUC mikofenolne kisline > 30 mgh/l, medtem ko se koncentracijam > 3 mg/l izogibamo (88). Kot opisujemo v nadaljevanju, za oceno terapevtske učinkovitosti, najmanjša koncentracija pred naslednjim odmerkom ni tako zanesljiva kot AUC.

Pregled raziskav vsekakor pokaže, da je tveganje za zavnitve povezano z zgodnjo izpostavljenostjo mikofenolni kislini (predvsem v prvem mesecu po presaditvi), še posebej pri prejemnikih ledvice z večjim tveganjem (bolniki z zapoznelim delovanjem presadka, druga ali tretja presaditev, delež protiteles z odzivom na populacijski panel človeških levkocitnih antigenov (angl. *panel reactive antibodies*, PRA) > 15 %, večje število neujemanj v lokusih človeških levkocitnih antigenov (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) in temnopolta rasa) (30, 36, 89). Povezava med večjo izpostavljenostjo mikofenolni kislini in pojavom neželenih učinkov ni tako trdno dokazana, vendar vseeno prevladuje mnenje, da je potrebno pri pojavu neželenih učinkov izpostavljenost zdravilu zmanjšati < 60 mgh/l (30). Tako je merjenje koncentracij mikofenolne kisline indicirano pri bolnikih, ki so utrpeli zavnitev, pomemben neželen učinek ali prihaja do suma pomembne interakcije med zdravili. Merjenje je koristno izvajati pri bolnikih z velikim tveganjem za zavnitev, pri ukinjanju glukokortikoidov ali zmanjševanju zaviralcev kalcinevrina in pri daljšem zapoznemel delovanju presadka. Izgleda, da je prilagojeno odmerjanje mikofenolata, glede na izmerjene koncentracije, stroškovno učinkovito (90).

Če želimo oceniti 12-urno AUC mikofenolne kisline, lahko uporabljam skrajšane protokole meritvev. Enkratno določene koncentracije mikofenolne kisline (npr. štiri, šest ali 12 ur po odmerku) so pre slabovo povezane s celokupno AUC, zato priporočajo določanje AUC (18, 30). Še posebej za gastrorezistentne tablete natrijevega mikofenolata velja, da koncentracije po 12 urah ne smemo uporabljati za oceno terapevtske učinkovitosti (91). Skrajšano dvourno določanje AUC, z meritvijo koncentracije ob začetku, po 40 min in po dveh urah, naj bi predstavljalo še zadovoljiv dogovor med natančnostjo napovedi in klinično izvedljivostjo (18). Sicer se je za meritvev izpostavljenosti zdravilu uveljavila omejena strategija jemanja vzorcev v prvih štirih urah po odmerku, ki lahko poda zadovoljivo oceno AUC tudi za gastrorezistentne tablete natrijevega mikofenolata (51).

LITERATURA

1. Allison AC, Eugui EM. The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil. *Springer Semin Immunopathol.* 1993; 14 (4): 353–80.
2. Sievers TM, Rossi SJ, Ghobrial RM, et al. Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy.* 1997; 17 (6): 1178–97.
3. Ohsugi Y, Hirose S, Fuji G. Immunosuppressive effect of mycophenolic acid. Prolongation of survival time of skin allografts. *Transpl J.* 1972; 7: 257–9.
4. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP, et al. Mycophenolic acid morpholinoethyl ester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc.* 1990; 22 (4): 1659–62.
5. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CD, et al. Mechanisms of action of mycophenolic acid. *Ann NY Acad Sci.* 1993; 696: 63–87.
6. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol.* 1991; 33 (2): 161–73.
7. Laurent AF, Dumont S, Poindron P, et al. Mycophenolic acid suppresses protein N-linked glycosylation in human monocytes and their adhesion to endothelial cells and to some substrates. *Exp Hematol.* 1996; 24 (1): 59–67.
8. Budde K, Glander P, Diekmann F, et al. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5 (6): 1333–45.
9. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36 (4): 315–24.
10. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46 (1): 13–58.
11. Arns W, Breuer S, Choudhury S, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transpl.* 2005; 19 (2): 199–206.
12. de Winter BC, Mathot RA, Sombogaard F, et al. Nonlinear relationship between mycophenolate mofetil dose and mycophenolic acid exposure: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (3): 656–63.
13. van Hest RM, van Gelder T, Vulto AG, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (10): 1083–96.
14. Sweeney MJ, Hoffman DH, Esterman MA. Metabolism and biochemistry of mycophenolic acid. *Cancer Res.* 1972; 32 (9): 1803–9.
15. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 1998; 34 (6): 429–55.
16. Naesens M, de Loor H, Vanrenterghem Y, et al. The impact of renal allograft function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation.* 2007; 84 (3): 362–73.
17. Borrows R, Chusney G, James A, et al. Determinants of mycophenolic acid levels after renal transplantation. *Ther Drug Monit.* 2005; 27 (4): 442–50.
18. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. Long-term changes in mycophenolic acid exposure in combination with tacrolimus and corticosteroids are dose dependent and not reflected by trough plasma concentration: a prospective study in 100 de novo renal allograft recipients. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43 (8): 866–80.
19. van Hest RM, van Gelder T, Bouw R, et al. Time-dependent clearance of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (6): 741–52.
20. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Am J Transpl.* 2005; 5 (2): 207–17.
21. González-Roncero FM, Govantes MA, Chaves VC, et al. Influence of renal insufficiency on pharmacokinetics of ACYL-glucuronide metabolite of mycophenolic acid in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2007; 39 (7): 2176–8.
22. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. The effect of renal insufficiency on mycophenolic acid protein binding. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39 (7): 715–20.
23. González-Roncero FM, Gentil MA, Brunet M, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in kidney transplant patients with renal insufficiency. *Transplant Proc.* 2005; 37 (9): 3749–51.
24. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (2): 341–58.
25. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, et al. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2002; 62 (3): 1060–7.
26. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit.* 2008; 30 (1): 46–51.

27. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, et al. Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients-a prospective case-controlled study. *Am J Transplant.* 2009; 9 (7): 1650–6.
28. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, et al. Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49 (10): 1196–201.
29. Kofler S, Wolf C, Shvets N, et al. The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (5): 565–71.
30. Le Meur Y, Borrows R, Pescovitz MD, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. *Transplant Rev (Orlando).* 2011; 25 (2): 58–64.
31. Kobayashi M, Saitoh H, Kobayashi M, et al. Cyclosporin A, but not tacrolimus, inhibits the biliary excretion of mycophenolic acid glucuronide possibly mediated by multidrug resistance-associated protein 2 in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 309: 1029–35.
32. Grinyó JM, Ekberg H, Mamelok RD, et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: The Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (7): 2269–76.
33. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, et al. The influence of norfloxacin and metronidazole on the disposition of mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45 (2): 219–26.
34. Andrade Vila JH, da Silva JP, Guilhen CJ, et al. Even low dose of mycophenolate mofetil in a mother recipient of heart transplant can seriously damage the fetus. *Transplantation.* 2008; 86 (2): 369–70.
35. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, et al. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (5): 1091–4.
36. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol.* 2014; 88 (7): 1351–89.
37. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther.* 2008; 30 (4): 673–83.
38. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf.* 2001; 24 (9): 645–63.
39. Vanhove T, Kuypers D, Claes KJ, et al. Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transpl Int.* 2013; 26 (8): 813–21.
40. Ducloux D, Ottignon Y, Semhoun-Ducloux S, et al. Mycophenolate mofetil-induced villous atrophy. *Transplantation.* 1998; 66 (8): 1115–6.
41. Kamar N, Faure P, Dupuis E, et al. Villous atrophy induced by mycophenolate mofetil in renal-transplant patients. *Transpl Int.* 2004; 17 (8): 463–7.
42. Maes B, Hadaya K, de Moor B, et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant.* 2006; 6 (6): 1466–72.
43. Langone A, Doria C, Greenstein S, et al. Does reduction in mycophenolic acid dose compromise efficacy regardless of tacrolimus exposure level? An analysis of prospective data from the Mycophenolic Renal Transplant (MORE) Registry. *Clin Transplant.* 2013; 27 (1): 15–24.
44. Bunnapradist S, Ambühl PM. Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant.* 2008; 22 (6): 815–21.
45. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, et al. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation.* 2006; 81 (9): 1290–7.
46. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, et al. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation.* 2007; 84 (11): 1443–51.
47. Brum S, Nolasco F, Sousa J, et al. Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2008; 40 (3): 752–4.
48. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet.* 1995; 345 (8961): 1321–5.
49. Arichi N, Kishikawa H, Mitsui Y, et al. Cluster outbreak of *Pneumocystis pneumonia* among kidney transplant patients within a single center. *Transplant Proc.* 2009; 41 (1): 170–2.
50. Song ATW, Abdala E, Bonazzi PR, et al. Does mycophenolate mofetil increase the risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients? A mini-review. *Braz J Infect Dis.* 2006; 10 (2): 132–8.
51. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schäfer M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: Limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 69 (4): 346–57.

52. Wang EH, Partovi N, Levy RD, et al. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: not yet an infection of the past. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14 (5): 519–25.
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transpl.* 2009; 9 Suppl 3: 1–155.
54. Pham PT, Schaenman J, Pham PC. BK virus infection following kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19 (4): 401–12.
55. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 30 (2): 209–17.
56. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, et al. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation.* 2009; 87 (5): 621–30.
57. Molina BD, Leiro MG, Pulpón LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42 (8): 3001–5.
58. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol.* 2009; 145 (12): 1391–6.
59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2: 139–274.
60. Gargah TT, Lakhoud MR. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Nephrol.* 2011; 24 (2): 203–7.
61. Keskar V, Jarnale TE, Kulkarni MJ, et al. Minimal-change disease in adolescents and adults: epidemiology and therapeutic response. *Clin Kidney J.* 2013; 6 (5): 469–72.
62. Ponticelli C, Graziani G. Current and emerging treatments for idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis in adults. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013; 9 (3): 251–61.
63. Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2007; 12 (6): 576–81.
64. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, et al. 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): 248–56.
65. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52 (4): 699–705.
66. Chen Y, Li Y, Yang S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 193.
67. Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2010; 77 (6): 543–9.
68. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (11): 1771–82.
69. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20 (5): 1103–12.
70. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (20): 1886–95.
71. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangal S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (12): 2083–9.
72. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, et al. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (12): 2725–32.
73. Silva F, Specks U, Kalra S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (3): 445–53.
74. Draibe J, Poveda R, Fulladosa X, et al. Use of mycophenolate in ANCA-associated renal vasculitis: 13 years of experience at a university hospital. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 1: 132–7.
75. Jones R, Harper L, Ballarin J, et al. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: MYCYC. On behalf of the European vasculitis study group. *Presse Med.* 2013; 42 (4P2): 678–9.
76. Pendergraft WF 3rd, Falk RJ. Understanding the role of rituximab in ANCA GN: regressing toward the mean. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26 (4): 771–4.
77. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304 (21): 2381–8.
78. de Joode AA, Sanders JS, Rutgers A, et al. Maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: who needs what and for how long? *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 1: 150–8.

79. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation*. 1997; 63 (1): 39–47.
80. Le Meur Y, Thierry A, Glowacki F, et al. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2011; 92 (11): 1244–51.
81. Glander P, Sommerer C, Arns W, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intensified versus standard dosing of mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (3): 503–11.
82. Gourishankar S, Houde I, Keown PA, et al. The CLEAR study: a 5-day, 3-g loading dose of mycophenolate mofetil versus standard 2-g dosing in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (7): 1282–9.
83. Daher Abdi Z, Essig M, Rizopoulos D, et al. Impact of longitudinal exposure to mycophenolic acid on acute rejection in renal-transplant recipients using a joint modeling approach. *Pharmacol Res*. 2013; 72: 52–60.
84. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7 (11): 2496–503.
85. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*. 2008; 86 (8): 1043–51.
86. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, et al. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Opticapt trial. *Am J Transplant*. 2009; 9 (7): 1607–19.
87. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999; 68 (2): 261–6.
88. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit*. 2006; 28 (2): 145–54.
89. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, et al. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation*. 2010; 89 (5): 595–9.
90. Rousseau A, Laroche ML, Venisse N, et al. Cost-effectiveness analysis of individualized mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients in the APOMYGRE trial. *Transplantation*. 2010; 89 (10): 1255–62.
91. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011; 25 (2): 47–57.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- AD – adenozinska deaminaza
- ADP – adenosin-5'-difosfat (angl. *adenosine 5'-diphosphate*)
- ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)
- AUC – površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (angl. *area under the curve*)
- CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*)
- dATP – deoksiadenozin trifosfat (angl. *deoxyadenosine triphosphate*)
- dGTP – deoksigvanozin trifosfat (angl. *deoxyguanosine triphosphate*)
- GDP – gvanozin difosfat (angl. *guanosine diphosphate*)
- HGPRT – hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*)
- HLA – človeški levkocitni antigeni (angl. *human leukocyte antigens*)
- IL – interlevkin
- IMP – inozin monofosfat (angl. *inosine monophosphate*)
- IMPDH – inozin monofosfatna dehidrogenaza (angl. *inosine monophosphate dehydrogenase*)
- MRP-2 – beljakovina večkratne odpornosti na zdravila 2 (angl. *multidrug resistance protein 2*)
- PPi – pirofosfat (angl. *pyrophosphate*)
- PRA – delež protiteles z odzivom na populacijski panel antigenov (angl. *panel reactive antibodies*)
- PRPP – fosforibozil pirofosfat (angl. *phosphoribosyl pyrophosphate*)
- XMP – ksantnin monofosfat (angl. *xanthine monophosphate*)

Miha Arnol¹

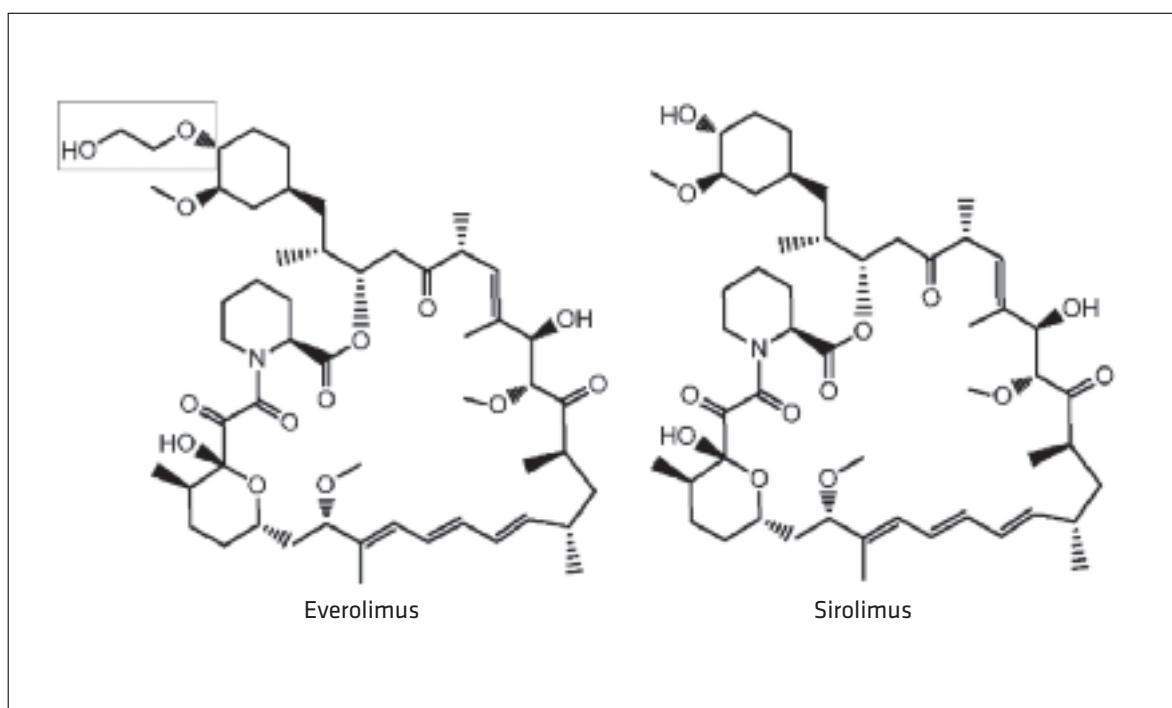
Sirolimus in everolimus

PREDSTAVITEV

Sirolimus in everolimus sta imunosupresijski zdravili, ki z zavoro znotrajceličnega encimskega sistema tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin complex*, mTOR) preprečujeta rast, zorenje in delitev limfocitov. Razvili so ju v 90. letih prejšnjega stoletja kot novo vrsto imunosupresijskih zdravil. Sirolimus je bil za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice registriran leta 1999, everolimus pa leta 2004 (Evropa) oz. 2010 (ZDA). Sprva sta se uporabljala v temeljni imunosupresiji po presaditvi ledvice kot zamenjava za zaviralce kalcinevrina, ker naj ne bi bila nefrotoksična. Prednosti zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), pred drugimi imunosupresijskimi zdravili, sta tudi protitumorski učinek ter zavora proliferacije gladkih mišičnih celic krvnih žil, kar morda upočasni kronično zavnitev. Zgodne napovedi, da bosta zaviralca mTOR predstavljal enakovredno zamenjavo za zaviralce kalcinevrina v imunosupresijskem zdravljenju po presaditvi čvrstih organov, se niso uresničile. Zaradi številnih neželenih učinkov in pogostejših zavnitev, je predpisovanje zaviralcev mTOR dokaj omejeno. Kljub temu imata sirolimus in everolimus v dočlenih okoliščinah pomembno mesto v imunosupresijskem zdravljenju po presaditvi ledvice in drugih čvrstih organov.

Sirolimus (ali rapamicin, zaščiteno ime Rapamune®) je fermentacijski produkt bakterije *Streptomyces hygroscopicus*. Bakterijo so prvič našli v vzorcih zemlje na Velikonočnih otokih, ki jih lokalni prebivalci poimenujejo Rapa Nui. Izolirano zdravilo so zato poimenovali rapamicin, ki je bil v sredini 70. let prejšnjega stoletja sprva preučevan kot antimikotik (1). Konec 80. let so bila objavljena prva poročila o imunosupresijskih lastnostih na živalskih modelih, pri katerih je rapamicin podaljšal preživetje po presaditvi srca in ledvice. Ob uporabi visokih odmerkov so se že na živalskih modelih pokazali nevarni neželeni učinki (npr. intersticijski pnevmonitis in vaskulitis s prizadetostjo prebavil), kar je prehodno zaustavilo nadaljnje raziskave pri človeku (2). Šele odkritje takrolimusa, ki ima podobno kemično zgradbo kot sirolimus in pri katerem klinične raziskave pri človeku podobnih neželenih učinkov niso pokazale, je omogočilo nadaljnje klinične raziskave zaviralcev mTOR. Tako so poleg sirolimusa konec 90. let, razvili še everolimus (zaščiteno ime Certican®, Zortress®, Affinitor®), ki ima v primerjavi s sirolimusom podobno kemično zgradbo (slika 5.1) in imunosupresijski učinek, vendar izboljšane farmakokinetične lastnosti (3).

¹ Izr. prof. dr. Miha Arnol, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miha.arnol@mf.uni-lj.si



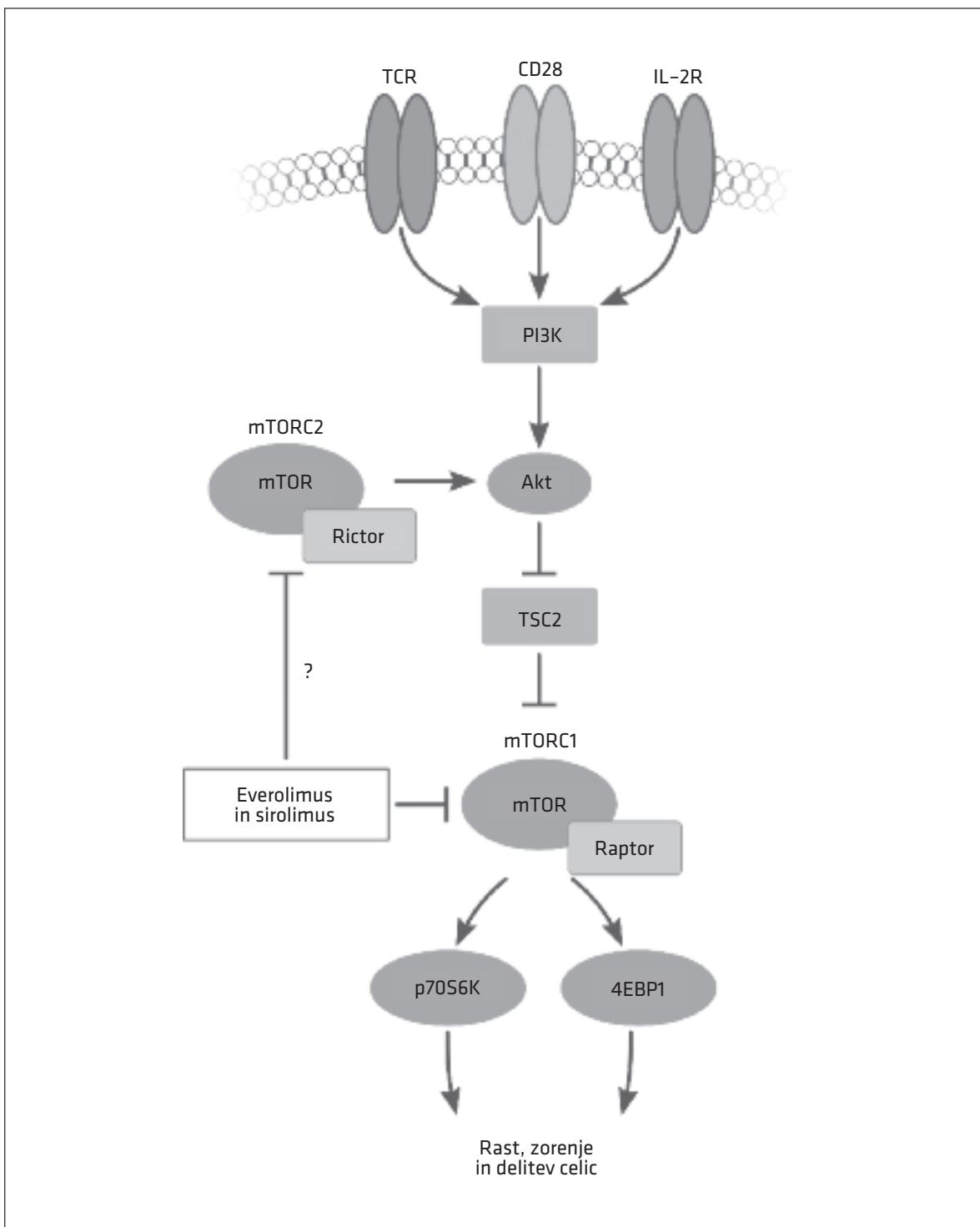
Slika 5.1. Kemična zgradba everolimusa in sirolimusa. Everolimus ima na označenem mestu dodano 2-hidroksietilno verigo.

NAČIN DELOVANJA

Imunosupresijski učinek sirolimusa in everolimusa je posledica zaviranja citoplazemskega mTORC, ki je vpletен v uravnavanje rasti, zorenja in delitve limfocitov ter drugih imunokompetentnih celic (4). mTOR je serinska/treoninska kinaza z molekulsko maso 289 kDa. Je ključna sestavina dveh encimskih sistemov, imenovanih mTORC1 in mTORC2. Oba mTORC nadalje aktivirata znotrajcelične signalne molekule – encim kinazo p70S6 in 4E-vezavno beljakovino 1 (angl. 4E-binding protein 1, 4EBP1), ki na nivoju transkripcije ter translacije uravnavajo izražanje genov za rast in deljenje celic, predvsem limfocitov. Sirolimus in everolimus prevladujoče zavirata mTORC1, medtem ko je mTORC2 odporen na učinke zaviralcev mTOR. Deljenje aktiviranih limfocitov T se ustavi v pozni G1-stopnji celične delitve.

Zaviralca mTOR se po vstopu v celice vežeta na FK506-vezavne beljakovine iz družine imunofilinov (angl. FK-binding proteins, FKBP), na katere se veže tudi takrolimus, predvsem na FKBP z molekulsko maso 12 kDa (FKBP12). Kompleks sirolimus-FKBP12 ali everolimus-FKBP12 se veže na FKBP12 vezavno domeno mTORC in tako prepreči povezavo med mTOR in kofaktorsko beljakovino Raptor. Posledično se zavira delovanje mTORC1 in od njega odvisne signalne poti, ki uravnavajo celično rast in delitev. Po podatkih novejših raziskav kronična izpostavitev sirolimusu ali everolimusu v manjši meri zavira tudi mTORC2, ki je pomemben za uravnavanje integritete citoskeleta ter s tem celične zgradbe in življenske dobe limfocitov T in B (5). Poenostavljen način delovanja zaviralcev mTOR po stimulaciji T-celičnega receptorja povzema slika 5.2 (6).

Čeprav sirolimus in everolimus v prvi vrsti preprečujejo delitev aktiviranih limfocitov T, ima zavora mTOR širše učinke na uravnavanje naravne in pridobljene imunosti. Verjetno je učinek zaviralca mTOR različen za posamezne podvrste limfocitov. Novejše raziskave kažejo, da se ob zdravljenju z zaviralci mTOR poveča delež CD (angl. cluster of differentiation) 4+ regulatornih limfocitov T, kar lahko spodbuja periferno imunsko toleranco na presajeni organ (6). Poleg tega zavirajo dozorevanje limfocitov B in zmanjšujejo imunsko sposobnost antigen predstavitevih dendritičnih celic, kar zmanjša stimulacijo limfocitov T. Po drugi strani pa zavora mTOR paradoksno spodbuja nastanek drugih podvrst limfocitov T, npr. dolgoživih spominskih limfocitov T, kar dolgoročno lahko vodi v kronično zavrnitev (7).



Slika 5.2. Encimski sistem tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin complex*, mTORC) in mehanizem delovanja zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR). Prepoznavna antigena preko T-celičnega receptorja (TCR) in kostimulacijskega signala (CD28 (angl. *cluster of differentiation*)) ali vezava interlevkina 2 (IL-2) na receptorje za interlevkin 2 (IL-2R) na limfocitih T vodi do aktivacije znotrajceličnih encimskih sistemov. Fosfoinositid 3-kinaza (angl. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K) aktivira regulatorni encim Akt, ki zavira encimski sistem tuberozne skleroze 2 (angl. *tuberous sclerosis complex 2*, TSC2). Zavora TSC2 omogoči povezavo mTOR z beljakovino Raptor (angl. *regulatory-associated protein of mammalian target of rapamycin*) in nastanek aktivne oblike mTORC1. Z nadaljnjo fosforilacijo regulatornih kinaz (p70S6K in 4E-vezavno beljakovino 1 (angl. *4E-binding protein 1*, 4EBP1)) se poveča transkripcija in translacija genov, ki spodbujajo rast, zorenje in delitev limfocitov T. Zaviralca mTOR, sirolimus in everolimus, preko vezave z FK506-vezavnimi beljakovinami iz družine imunofilinov (angl. *FK-binding proteins*, FKBP), predvsem na FKBP z molekulsko maso 12 kDa (FKBP12), zavirata mTORC1 (in morda tudi mTORC2) in tako preprečujejo delitev limfocitov T (6). Rictor – na rapamicin neobčutljivi spremišljevalec tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *rapamycin-insensitive companion of mammalian target of rapamycin*).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja in biološka uporabnost

Sirolimus in everolimus se dajeta samo peroralno. Razpoložljiva sta v obliki tablet, sirolimus pa je dostopen tudi kot peroralna raztopina. V črevesju se hitro absorbirata, vendar je biološka uporabnost majhna in znaša približno 25 %.

Porazdelitev, presnova in izločanje

Po absorpciji iz prebavil se sirolimus veže na eritrocite, manj kot 5 % zdravila ostane prostega v plazmi. Največjo koncentracijo v krvi doseže eno do dve uri po absorpciji. Izpostavljenost zdravilu je sorazmerna z odmerkom zdravila, vendar je koeficient variabilnosti med bolniki in pri posameznem bolniku velik (52 % oz. 26 %) (8). Razpolovni čas sirolimusa je dolg in znaša približno 60 ur. Everolimus je v primerjavi s sirolimusom bolje topen v vodnih raztopinah, zato ima nekoliko večjo biološko uporabnost, največjo koncentracijo v krvi doseže znotraj dveh ur po absorpciji. Njegov razpolovni čas je krajši in znaša 16–19 ur (9).

Sirolimus in everolimus se presnavljata v jetrih in črevesni sluznici z encimskim sistemom cito-krom P450 (angl. *cytochrome P450, CYP*), predvsem s CYP3A4, v manjši meri s CYP3A5 in CYP2C8 (8, 9). Polimorfizem CYP3A encimskih sistemov je pogost. Bolniki z redkimi genotipi potrebujejo večje odmerke sirolimusa ali everolimusa, da dosežejo ustrezne koncentracije zdravila v krvi.

Prilagajanje odmerka

Sirolimus in everolimus sta zdravili z ozkim terapevtskim oknom, zato je potrebno spremljati koncentracijo zdravila v krvi. Tako pri sirolimusu kot everolimusu je izpostavljenost zdravilu (površina pod koncentracijsko krivuljo) dobro povezana z največjo koncentracijo zdravila v krvi in koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju ravnovesja (angl. *trough concentration*). V klinični praksi običajno došločamo koncentracijo zdravila pred naslednjim predvidenim odmerkom. Na razpolago sta dve metodi: kromatografska in imunokemična. Tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (angl. *high-performance liquid chromatography, HPLC*), sklopljena z ultravijolično ali masno spektrometrijo, je zlati standard, vendar zahteva drago opremo in za vsakodnevno delo ni primerna. Pri nas za merjenje koncentracije sirolimusa ali everolimusa uporabljammo imunokemični test z mikrodelci, ki so prekriti s protitelesi proti zaviralcu mTOR. Test je hiter in poceni, vendar lahko preceni koncentracijo zdravila v krvi zaradi navzkrižne reaktivnosti s presnovki zdravila v krvi (10).

Pri vzdrževalnem imunosupresivnem zdravljenju po presaditvi ledvice je običajni odmerek sirolimusa 2 mg enkrat dnevno, odmerek everolimusa pa 0,75 mg dvakrat dnevno. Pri bolnikih, ki prejema jo sirolimus oz. everolimus neposredno po presaditvi ledvice, je priporočeni začetni odmerek sirolimusa 15 mg tik pred presaditvijo in nato 5 mg enkrat dnevno. Priporočeni začetni odmerek everolimusa je 0,75 mg dvakrat dnevno pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom ali 1,5 mg dvakrat dnevno pri sočasnem zdravljenju s takrolimusom. Obremenilnega odmerka everolimusa neposredno pred presaditvijo ne dajemo. Nadaljnje odmerjanje sirolimusa in everolimusa pri bolnikih s presajeno ledvico prilagajamo tako, da je koncentracija zdravila v krvi pred naslednjim odmerkom 3–8 ng/ml. Odmerka pri ledvični okvari ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter odmerek zmanjšamo za 33–50 %. Sirolimus in everolimus se s hemodializo ne odstranjujeta.

Interakcije

Zdravila, ki se presnavljajo preko CYP3A4 encimskega sistema, lahko pomembno vplivajo na presnovno zaviralcev mTOR (11, 12). Med temi sta pomembna oba zaviralca kalcinevrina, ciklosporin in takrolimus. Sočasno zdravljenje s ciklosporinom zveča koncentracijo sirolimusa oz. everolimusa in recipročno tudi ciklosporina, zato je potrebno odmerek ciklosporina zmanjšati. Pri sočasnem zdravljenju s sirolimusom in ciklosporinom se priporoča, da bolniki vzamejo predvideni odmerek sirolimusa približno štiri ure po jutranjem odmerku ciklosporina in da zdravili jemljejo redno s hrano ali na tešče ob isti uri. Nasprotno pa sočasno zdravljenje z zaviralci mTOR in takrolimusom zniža koncentracijo takrolis-

musa. Zato se neposredno po presaditvi ledvice priporoča večji začetni odmerek sirolimusa oz. everolimusa kot pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom. Bolniki lahko jemljejo sirolimus oz. everolimus in takrolimus sočasno. Zdravili lahko zaužijejo s hrano ali na tešče, vendar vedno na enak način in ob isti uri.

Podobno kot takrolimus zaviralca mTOR zvišljeta izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je v primeru ukinitve ciklosporina in uvedbe sirolimusa ali everolimusa potrebno prilagoditi odmerek mikofenolat mofetila. Zdravljenje z zavirci mTOR v manjši meri zmanjša koncentracijo glukokortikoidov, vendar v klinični praksi odmerka glukokortikoidov ne spreminjamamo. To dejstvo je potrebno upoštevati, kadar zaviralce mTOR predpišemo namesto zavircev kalcinevrina (npr. zaradi nefrotoksičnosti) ali kadar želimo zmanjšati imunosupresijo (npr. zaradi okužb, malignih bolezni), saj zvečana ali zmanjšana izpostavljenost drugim imunosupresivom lahko povzroči večjo toksičnost, po drugi strani pa kronično zavrnitev.

Druga zdravila, ki se presnavljajo z encimskim sistemom CYP3A4 in lahko pomembno vplivajo na koncentracijo zavircev mTOR, so antimikotiki iz skupine azolov (predvsem flukonazol) ter azitromicin. Pomembna je tudi interakcija z zavirci 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (angl. 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) reduktaze (statini), zato je potrebno največje dovoljene odmerke posameznih statinov ustrezno zmanjšati.

Nosečnost in dojenje

Reprodukcijske raziskave na živalih so pokazale, da so zavirali mTOR toksični za zarodek in plod (opisana je bila večja umrljivost, manjša porodna teža, motnje v zakostenitvi skeleta). Teratogenosti niso dokazali. Kontroliranih raziskav pri nosečnicah ni. Pri zdravljenju z zavirci mTOR je zato potrebna uporaba ustrezne kontracepcije. Ženske, ki načrtujejo nosečnost, morajo sirolimus oz. everolimus ukiniti vsaj 12 tednov pred načrtovanim zanositvijo. Zaradi neugodnega vpliva na spermatogenezo se priporoča ukinitve sirolimusa oz. everolimusa tudi pri moških, ki načrtujejo družino. Izločanje zavircev mTOR v mleko pri človeku ni raziskano. V sledovih so jih zasledili v mleku podgan. Pri zdravljenju z zavirci mTOR se zato dojenje odsvetuje.

NEŽELENI UČINKI

Večino neželenih učinkov zavircev mTOR so razkrile klinične raziskave pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so bolniki v raziskovalni skupini kot temeljno imunosupresivno zdravilo prejemali sirolimus, bolniki v kontrolni skupini pa zaviralec kalcinevrina (13–15). Čeprav so neželeni učinki zavircev mTOR številni, za razliko od zavircev kalcinevrina, nimajo podobnih nefro- ali nevrotoksičnih učinkov in ne povzročajo arterijske hipertenzije. Najpogosteje neželene učinke zavircev mTOR povzema tabela 5.1. V nadalnjem besedilu so izpostavljeni najpomembnejši neželeni učinki sirolimusa in everolimusa.

Dislipidemija

Eden najpogostejejših neželenih presnovnih učinkov zavircev mTOR pri dolgotrajnem zdravljenju, je dislipidemija. Približno dve tretjini bolnikov razvije hipertrigliceridemijo, polovica pa hiperolesterolemijo (13, 14). Večina bolnikov zato potrebuje zdravljenje s statini, s katerimi praviloma uspešno znižamo koncentracijo maščob v krvi. Morebiten škodljivi učinek dislipidemije na srčno-žilni sistem ni jasen, saj zavirali mTOR zmanjšujejo okvaro endotelija in zavirajo proliferacijo gladkih mišičnih celic krvnih žil. Pri bolnikih po presaditvi srca je zdravljenje z everolimusom upočasnilo razvoj kronične žilne okvare in zavrnitev presajenega organa (16).

Anemija, trombocitopenija in levkopenija

Zavora kostnega mozga je pogosta pri zdravljenju z zavirci mTOR in je odvisna od odmerka zdravila. Sprva je bila v kliničnih raziskavah izpostavljena predvsem trombocitopenija, vendar je pri večini

bolnikov po presaditvi ledvice klinično bolj problematična anemija (17). Poleg zavore kostnega mozga, sirolimus in everolimus verjetno neposredno vplivata na homeostazo železa. Predvsem v zgodnjem obdobju po presaditvi bolniki potrebujejo zdravljenje z zdravili, ki spodbujajo eritropoezo. Levkopenija je običajno blaga in prehodne narave. Zaradi hematoloških neželenih učinkov zdravljenja z zavirali mTOR običajno ni potrebno prekiniti, praviloma pomaga zmanjšanje odmerka zdravila.

Upočasnjeni celjenje ran

Raziskave pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce mTOR neposredno po presaditvi ledvice, so pokazale upočasnjeni celjenje operativnih ran z večjo pogostostjo okužb rane, pooperativnih kil in tekočinskih kolekcij v okolini presadka, predvsem limfokel (18). Pogostost zapletov je v veliki meri odvisna od izkušenj kirurga oz. njegove natančnosti pri podvezovanju limfatičnih žil in zapiranju operativne rane. Celjenje žilnih anastomoz ni moteno, lahko pa je upočasnjeni celjenje na novo všitega sečevoda v sečni mehur. Moteno celjenje ran je verjetno posledica upočasnjenega nastajanja ter zorenja fibroblastov, zaradi zmanjšane tvorbe fibroblastnega rastnega dejavnika, in slabše neovaskularizacije, zaradi zmanjšane tvorbe endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). Problem celjenja ran je danes manjši, ker se pri sodobnih režimih imunosupresivnega zdravljenja uporabljajo manjši odmerki oz. so ciljne koncentracije zaviralcev mTOR nižje kot v preteklosti.

Periferni edemi

Razvoj perifernih edemov je pogost neželeni učinek zdravljenja z zaviralci mTOR. Najpogosteje se razvijejo vtrisljivi edemi spodnjih okončin (včasih le enostransko). Redkeje se pojavi angioedem očesnih vek, ustnic in jezika, zlasti pri sočasnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) (19). Zaradi zapore zgornjih dihal je lahko ogroženo bolnikovo življeno. Angioedem izzveni po ukinitvi zaviralca mTOR.

Vnetje in razjede ustne sluznice

Vnetje sluznice ustne votline (mukozitis) je pogost zaplet zdravljenja z zaviralci mTOR (17). Občajno se pojavijo številne manjše in boleče razjede (afte) po sluznici dlesni in lic. Njihov nastanek je povezan z višjimi koncentracijami zdravila v zgodnjem obdobju po presaditvi ali v času prevedbe z zaviralcev kalcinevrina na sirolimus oz. everolimus. Pri večini bolnikov vnetje izzveni po zmanjšanju odmerka zdravila in vzdrževanju koncentracije bližje spodnji meji ciljnega območja.

Hemolitično-uremični sindrom in proteinurija

Glavni namen uvedbe imunosupresivnega zdravljenja z zaviralci mTOR je bil zmanjšati nefrotoksičnost, ki je pomemben neželeni učinek zdravljenja z zaviralci kalcinevrina (poglavlje Zaviralci kalcinevrina). Čeprav sirolimus in everolimus ne povzročata akutne okvare ledvičnega delovanja ali kroničnih patohistoloških sprememb ledvičnega parenhima, ki so značilne za ciklosporin ali takrolimus, imata zaviralca mTOR tudi neželene učinke na ledvice. Prvi je hemolitično-uremični sindrom (HUS), ki predstavlja redko obliko trombotične mikroangiopatije zaradi zdravil. Sprva je bil opisan pri bolnikih, ki so v temeljni imunosupresiji prejemali ciklosporin in sirolimus in so zato sklepali, da je posledica sočasnega jemanja zaviralca kalcinevrina. Kasneje so ga opisali tudi pri bolnikih, ki so v temeljni imunosupresiji prejemali samo sirolimus ali everolimus (20, 21). Ledvična okvara v sklopu HUS se lahko razvije tudi pri prejemnikih drugih solidnih organov, ki v temeljni imunosupresiji prejemajo zaviralec mTOR.

Pogost neželeni učinek zdravljenja z zaviralci mTOR je proteinurija. Sprva so jo opisali pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so jim zaradi suma na nefrotoksičnost zaviralcev kalcinevrina uvedli sirolimus ali everolimus (15, 22). Cilj je bil upočasnititi napredovanje kronične okvare presadka in izboljšati njegovo delovanje. Večina bolnikov je imela proteinurijo že pred prevedbo na sirolimus ali everolimus, ki se je po prevedbi stopnjevala. Patofiziološki mehanizem ni dokončno pojasnjen. Pogosteje se razvije ali stopnjuje pri bolnikih z že razvito kronično okvaro in zmanjšanim delovanjem presajene ledvice. Po eni od hipotez zaviralca mTOR preprečuje nastajanje VEGF in nefrina, ki sta pomembna za

vzdrževanje strukture in delovanja glomerulnih epitelnih celic – podocitov (23). V višjih koncentracijah sta toksična tudi za tubulne epitelne celice.

Pnevmonitis

Eden najresnejših neželenih učinkov zaviralcev mTOR je intersticijski pnevmonitis, ki lahko vodi do dihalne odpovedi (24). Incidenca v literaturi ni natančno opisana, vendar gre za redek neželeni učinek (verjetno < 1 % zdravljenih bolnikov). Pojavlja se lahko kadar koli v času zdravljenja. Klinično se kaže kot napredajoča dispneja, suh kašelj, utrujenost in zvišana temperatura. RTG pljuč pokaže obojestranske intersticijske zgostitve, testi pljučne funkcije pa restriktivno motnjo ventilacije. Etiologija pnevmonitisa ni pojasnjena. Najpogosteje so ga opisovali pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so jim ukinili zaviralec kalcinevrina in jih prevedli na sirolimus. Po prevedbi je imela večina tudi visoke koncentracije zdravila v krv. Smrtnost je bila do 12 %, vendar se je pri zgodnji prepoznavi bolezni klinično stanje hitro izboljšalo z ukinitvijo zdravila.

Tabela 5.1. Neželeni učinki zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) in njihova pogostost (13–15). HUS – hemolitično-uremični sindrom.

Neželeni učinek	Pogostost
Presnovni	hipertrigliceridemija
	54 %
	hiperholesterolemija
	27 %
	hipokaliemija
	20 %
	zvišani jetrni encimi
	17 %
Hematološki	motena toleranca za glukozo
	15 %
	hipofosfatemija
Okužbe ^a	hiperurikemija
	3 %
Okvara ledvic	od inzulina odvisna sladkorna bolezen
	2 %
	trombocitopenija
	41 %
	anemija
	40 %
	levkopenija
	33 %
	pielonefritis/okužbe sečil
Drugi	42 %
	okužbe z virusom herpes simpleks
	20 %
	pljučnica/okužbe dihal
	16 %
	ustna kandidaiza
	10 %
	okužba z virusom citomegalije
Okvara ledvic	10 %
	sepsa
Drugi	10 %
	okužbe ran
Okvara ledvic	7 %
	okužba z virusom herpes zoster
Drugi	1 %
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pljučnica
	<< 1 %
Okvara ledvic	proteinurija ^b
	25 %
Drugi	HUS
	< 1 %
Drugi	periferni edemi
	58 %
	driska
	38 %
	mukozitis
	33 %
	izpuščaji, akne
Okvara ledvic	bolečine v sklepih
	20 %
	mišični tremor
Drugi	4 %
	intersticijski pnevmonitis
	< 1 %

^a Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralec mTOR sočasno z drugimi imunosupresivi.

^b Pri bolnikih, ki so jih prevedli na zaviralec mTOR med vzdrževalnim zdravljenjem in so imeli zmanjšano ledvično delovanje (ocenjena glomerulna filtracija < 40 ml/min/1,73 m²).

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Preprečevanje zavnitve presajene ledvice

Zaviralci mTOR in zaviralci kalcinevrina imajo sinergistični imunosupresivni učinek, saj zavirajo signalne poti ter aktivacijo in delitev limfocitov T na različnih stopnjah. Zato so v prvotnih raziskavah zaviralce mTOR in zaviralce kalcinevrina predpisovali skupaj z namenom povečanja učinkovitosti imunosupresije in zmanjšanja neželenih učinkov ene oz. druge skupine zdravil. Klinične raziskave so kmalu pokazale, da sočasno zdravljenje s sirolimusom in ciklosporinom v polnih odmerkih poveča nefrotoksičnost zaviralca kalcinevrina (25). Prvotno so zaviralce mTOR predpisovali samo s ciklosporinom, ker sirolimus oz. everolimus in takrolimus v celicah tekmujeta za isto vezavno beljakovino (FKBP12). Teoretično to lahko zmanjša imunosupresivni učinek enega ali drugega zdravila, vendar so farmakološke raziskave na celičnih kulturah pokazale, da zaradi obilice citoplazemskega receptorja FKBP12 inhibicijska kompeticija med zavircem mTOR in takrolimusom za isti receptor ni verjetna (26). Zaviralec mTOR in takrolimus se zato lahko predpisuje skupaj.

Zaviralci mTOR se uporabljajo v transplantacijski medicini za preprečevanje zavnitve presajenega organa. Vloga sirolimusa in everolimusa je najbolje raziskana pri bolnikih s presajeno ledvico. Uporabljata se lahko neposredno po presaditvi kot temeljno imunosupresivno zdravilo brez zaviralca kalcinevrina ali skupaj z znižanim odmerkom zaviralca kalcinevrina. Zaviralec mTOR lahko predpišemo tudi v kasnejšem obdobju po presaditvi, v fazi vzdrževalnega zdravljenja, kot dodatek zavircu kalcinevrina za izboljšanje učinkovitosti imunosupresije ali kot zamenjavo za zaviralec kalcinevrina za zmanjšanje nefrotoksičnosti ali drugih neželenih učinkov zavircov kalcinevrina.

Zdravljenje z zavircem mTOR brez zaviralca kalcinevrina po presaditvi ledvice

Vlogo zavircov mTOR kot zamenjavo za zaviralec kalcinevrina neposredno po presaditvi ledvice so preučevale številne klinične raziskave. Prvi sistematični pregled randomiziranih raziskav (objavljenih do leta 2005), v katerih so uporabljali sirolimus ali everolimus skupaj z mikofenolat mofetilom in glukokortikoidi, je pokazal, da so imeli bolniki, zdravljeni z zavircem mTOR, eno leto po presaditvi boljše ledvično delovanje z nižjimi serumskimi koncentracijami kreatinina kot bolniki, zdravljeni s ciklosporinom (27). Po drugi strani so imeli bolniki, ki so prejemali zaviralec mTOR, nekoliko več akutnih zavnitrov v primerjavi z bolniki, ki so v temeljni imunosupresiji prejemali ciklosporin. Vendar razlike v tveganju za akutno zavnitev niso bile statistično značilne.

Za razliko od prvih objav, sta dve novejši večcentrični randomizirani raziskavi pri bolnikih s presajeno ledvico pokazali, da je začetno imunosupresijsko zdravljenje s sirolimusom (skupaj z mikofenolat mofetilom) verjetno manj učinkovito kot zdravljenje z zavircem kalcinevrina (takrolimusom) (28, 29). V raziskavi ORION je bila v skupini bolnikov, ki je neposredno po presaditvi prejemala sirolimus brez zaviralca kalcinevrina, incidenca akutne zavnitve 32,3 % v primerjavi z 12,3 % pri bolnikih, ki so od začetka prejemali takrolimus (28). Eno leto po presaditvi ni bilo pomembnih razlik v ledvičnem delovanju ali preživetju presajenih ledvic. Raziskava SYMPHONY je do danes največja randomizirana večcentrična raziskava, v kateri so pri 1.645 bolnikih s presajeno ledvico primerjali štiri režime imunosupresivnega zdravljenja – standardni in nizek odmerek ciklosporina, nizek odmerrek takrolimusa ter nizek odmerrek sirolimusa (skupaj z mikofenolat mofetilom in glukokortikoidom) (29). V skupini bolnikov, ki so prejemali sirolimus, je bila incidenca akutne zavnitve večja kot pri bolnikih, ki so prejemali nizek odmerrek takrolimusa (32,3 % v primerjavi z 11,3 %). Poleg tega so imeli bolniki, zdravljeni s sirolimusom, eno leto po presaditvi slabše ledvično delovanje in preživetje presadka v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z zavircem kalcinevrina (91,7 % v primerjavi z 96,4 %). Zaradi pogostih neželenih učinkov so pri skoraj 50 % bolnikih zdravljenje s sirolimusom predčasno prekinili.

Na osnovi rezultatov novejših raziskav pri nas zavirci mTOR brez zaviralca kalcinevrina neposredno po presaditvi ledvice ne predpisujemo.

Zdravljenje z zavircem mTOR in zavircem kalcinevrina po presaditvi ledvice

Zaradi sinergističnega učinka zavircov mTOR in zavircov kalcinevrina so v prvih kliničnih raziskavah pri bolnikih s presajeno ledvico preučevali učinkovitost in varnost sočasnega zdravljenja s stalnim odmerkom sirolimusa (2 ali 5 mg dnevno) in ciklosporinom, katerega odmerjanje so prilagajali koncentraciji v krvi (17, 30). Pri sočasnem zdravljenju z zavircem mTOR in zavircem kalcinevrina je bila incidenca akutnih zavnitev manjša kot pri bolnikih, ki so prejemali le zaviralec kalcinevrina in azatioprin ali pa zaviralec kalcinevrina in placebo. Vendar so omenjene raziskave razkrile številne neželene učinke zavircov mTOR (tabela 5.1) in nekoliko presenetljivo slabše ledvično delovanje eno leto po presaditvi pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zavircem mTOR in zaviralec kalcinevrina. Tudi kasnejše raziskave, ki so preučevale sočasno imunosupresijsko zdravljenje z everolimusom in ciklosporinom, sirolimusom in takrolimusom ter everolimusom in takrolimusom, so pokazale podobno imunološko učinkovitost, vendar brez pričakovanega izboljšanja ledvičnega delovanja v primerjavi z režimom imunosupresije, ki temelji na zavircu kalcinevrina z dodatkom mikofenolat mofetila in glukokortikoida (31–33). Pri večini raziskav je bilo potrebno pri tretjini bolnikov, v prvem letu po presaditvi, zaviralec mTOR ukiniti. Številni neželeni učinki in nefrotoksičnost so bili verjetno posledica uporabe stalnega odmerka zavircu mTOR (ne glede na koncentracijo v krvi) ter previsokih odmerkov zavircov zavircov kalcinevrina. Farmakološke analize so pokazale, da je za doseganje enakega imunosupresijskega učinka oz. za preprečevanje nefrotoksičnosti, pri sočasnem zdravljenju s sirolimusem potrebno znižati odmerek ciklosporina na polovico oz. da sočasno zdravljenje s ciklosporinom omogoča uporabo do petkrat nižjih odmerkov sirolimusa (34).

Uporaba zavircov mTOR neposredno po presaditvi ledvice (z ali brez zavircu kalcinevrina) torej ni prinesla pričakovane prednosti pred uveljavljeno imunosupresijo, ki temelji na zavircu kalcinevrina. Zadnja mednarodna priporočila za vodenje bolnikov s presajeno ledvico KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) iz leta 2009 zato ne priporočajo predpisovanja zavircov mTOR neposredno po presaditvi ledvice predvsem zaradi večje nefrotoksičnosti (ob sočasni uporabi z zavirci kalcinevrina) in večjega tveganja za zavnitev (pri predpisovanju brez zavircu kalcinevrina) (35). Zaradi neoptimalnega sočasnega odmerjanja zavircov mTOR in zavircov kalcinevrina v preteklih raziskavah danes potekajo velike randomizirane večcentrične raziskave, ki želijo preučiti najboljši način sočasne uporabe zavircu mTOR in zavircu kalcinevrina za doseganje večje učinkovitosti (nizke incidence zavnitev) ter čim manjše nefrotoksičnosti (boljšega ledvičnega delovanja). Ena od teh je raziskava TRANSFORM, ki bo pri več kot 2.000 bolnikih primerjala imunosupresijsko zdravljenje z everolimusem (ciljna koncentracija 3–8 ng/ml) in znižanim odmerkom zavircu kalcinevrina ter standardno imunosupresijo z običajnim odmerkom zavircu kalcinevrina in mikofenolat mofetilom (36). V omenjeni raziskavi od leta 2015 sodeluje tudi Center za transplantacijo ledvic Kliničnega oddelka za nefrologo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Namen je pridobiti izkušnje pri sočasnem zdravljenju z zavircem mTOR in zavircem kalcinevrina neposredno po presaditvi ledvice, ki jih do sedaj nismo imeli.

Uvedba zavircu mTOR v vzdrževalnem obdobju po presaditvi ledvice

Sirolimus ali everolimus se danes najpogosteje uporablja v vzdrževalni fazi imunosupresijskega zdravljenja kot zamenjava za ciklosporin ali takrolimus z namenom izboljšati delovanje presajene ledvice. Najprimernejši čas prevedbe z zavircu kalcinevrina na zaviralec mTOR ni jasen. Zdi se, da je najbolj ustrezna prevedba v zgodnjem obdobju (tri do šest mesecev) po presaditvi. V tem primeru kronične spremembe parenhima presajene ledvice še niso obsežne, zato po prevedbi na zaviralec mTOR lahko pričakujemo izboljšanje ledvičnega delovanja (37). To je potrdila do danes največja randomizirana raziskava ZEUS, ki je preučevala zgodnjo prevedbo (približno 4,5 mesece po presaditvi) iz ciklosporina na everolimus (38). Bolniki, ki so jih prevedli na everolimus, so imeli eno leto po presaditvi boljše ledvično delovanje v primerjavi z bolniki, ki so še naprej prejemali ciklosporin (ocenjena glomerulna filtracija (oGF) = $72 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ v primerjavi z $62 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$). Prevedba na everolimus je bila povezana z večjo incidenco akutnih zavnitev (10 % v primerjavi s 3 %), vendar so bile zavnite blage in niso

imele dolgoročnih posledic za ledvično delovanje. Kasnejša prevedba na zaviralec mTOR (več kot šest mesecev po presaditvi) je pogosteje povezana s pomembnimi neželenimi učinki, predvsem pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ($\text{oGF} < 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (39). V času prevedbe se pri približno polovici bolnikov razvijejo razjede sluznice ustne votline, periferni edemi ali kožni izpuščaj z aknami. Poleg tega se pri bolnikih z že zmanjšanim ledvičnim delovanjem po prevedbi na zaviralec mTOR ledvično delovanje praviloma ne izboljša, pogosto pa se razvije ali stopnjuje proteinurija.

Uvedba zaviralca mTOR v vzdrževalnem obdobju po presaditvi ledvice je primerna tudi za bolnike s pomembnimi neželenimi učinki zaviralcov kalcinevrina, kot so nevrotoksičnost, razvoj sladkorne bolezni, z zavircem kalcinevrina povzročen HUS ali maligne bolezni. To so tudi najpogostejše indikacije za uporabo zaviralcov mTOR pri nas. V našem centru uporabljamo everolimus, podobno kot v večini drugih transplantacijskih centrov v Evropi. V ZDA pogosteje predpisujejo sirolimus, verjetno zaradi preteklih izkušenj, saj je bil everolimus za preprečevanje zavrnitve registriran šele leta 2010. Pri nas everolimus predpisujemo kot zamenjavo za zaviralec kalcinevrina ali sočasno z znižanim odmerkom zavirala kalcinevrina. Običajni začetni odmerek je $0,75 \text{ mg}$ dvakrat dnevno. Nadaljnje odmerjanje prilagajamo tako, da je koncentracija zdravila v krvi pred naslednjim odmerkom $3\text{--}8 \text{ ng/ml}$ (Podpoglavlje Farmakokinetika, Prilaganje odmerka).

Druge indikacije

Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic

Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic je dedna bolezen, ki je pogost vzrok končne ledvične odpovedi pri odraslih. Pri večini bolnikov je posledica mutacije gena, ki nosi zapis za membransko beljakovino policistin. Okvara policistina povzroči nekontrolirano delitev tubulnih epitelnih celic, ki izločajo tekočino v ledvične tubule. Ugotovili so, da je pri tej bolezni v večji meri aktiviran mTORC, ki spodbuja delitev tubulnih celic in nastanek ledvičnih cist. Zaviralec mTOR so zato uporabljali v kliničnih raziskavah s ciljem zmanjšati rast cist in upočasniti slabšanje ledvičnega delovanja (40). Čeprav je zdravljenje z everolimusom v odmerku 5 mg dnevno upočasnilo rast ledvičnih cist, po dveh letih spremljanja ni prišlo do pomembne upočasnitive slabšanja ledvičnega delovanja. Zato zaviralec mTOR pri zdravljenju policistične bolezni ledvic zaenkrat ne uporabljamo.

Tuberozna skleroza

Tuberozna skleroza je redka dedna bolezen. Nastane zaradi mutacije genov, ki nosijo zapis za regulatore beljakovine, ki so vključene v mTORC (encimski sistem tuberozne skleroze (angl. *tuberous sclerosis complex*, TSC)) (slika 5.2). Posledica je moteno uravnavanje celične delitve, rasti in diferenciacije. Klinična slika bolezni je različna, pri večini bolnikov nastanejo benigni hamartomi v različnih organih. Glavna razloga zbolevnosti in umrljivosti sta prizadetost osrednjega živčevja (kortikalni tuberom, gigantocelični astrocitomi, epilepsija) in ledvic (angiomiolipomi in ledvične ciste) (41). V ledvicah najpogosteje nastanejo angiomiolipomi (pri 80 % bolnikov so obojestranski), ki se s starostjo povečujejo in lahko povzročijo nevarne retroperitonealne krvavitve. Zaradi infiltracije tumorske mase redko pride do ledvične odpovedi. Policistično obolenje ledvic, ki vodi v končno ledvično odpoved, ima 2–3 % bolnikov. Klinične raziskave so pokazale, da zdravljenje z everolimusom upočasni rast angiomiolipomov (42). Za zdravljenje se odločamo pri bolnikih z velikimi ali hitro rastočimi angiomiolipomi, pri katerih obstaja nevarnost krvavitve. Priporočeni začetni odmerek everolimusa je 10 mg dnevno in se prilagaja glede na neželene učinke.

Ledvični rak

V zadnjem desetletju so se zavirali mTOR uveljavili tudi pri zdravljenju adenokarcinoma ledvic. Njihovo mesto je predvsem pri zdravljenju napredovale bolezni, kadar zdravljenje z drugimi tarčnimi zdravili (predvsem zavirali VEGF, kot sta sunitinib ali sorafenib) ni uspešno (43). Za to indikacijo se uporablja predvsem everolimus v odmerku 10 mg dnevno. Razvili so tudi nove zaviralec mTOR. Eden takšnih je temsirolimus, ki je registriran za bolnike z napredovalim ledvičnim rakom in se daje intravensko.

POSEBNOSTI

Maligne bolezni

Signalna pot fosfoinozitid 3-kinaze (angl. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K) – Akt – mTOR (slika 5.2) je pogosto aktivirana v rakavih celicah in spodbuja njihovo delitev. Poveča se tvorba rastnih dejavnikov, predvsem VEGF. Ta spodbuja angiogenezo, ki je ključna za nadaljnjo rast in zasevanje tumorjev. Glede na osrednjo vlogo mTORC pri uravnovanju delitve in rasti rakavih celic, so v zadnjem desetletju zaviralci mTOR postali pomembna nova vrsta protitumorskih zdravil (44). Kljub imunosupresijskemu delovanju pri bolnikih z rakom prevlada ugoden protitumorski učinek. Danes so zaviralci mTOR registrirani za zdravljenje napredovalega ledvičnega raka, nekaterih oblik možganskih tumorjev (kot je subependimalni velikocelični astrocitom), raka dojke in nevroendokrinih tumorjev. Učinek zaviralcev mTOR preizkušajo tudi pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke, želodca, trebušne slinavke ter prostate.

Ker imajo bolniki po presaditvi ledvice večje tveganje za razvoj malignih bolezni, predvsem nemanomskih kožnih rakov in limfoproliferativnih bolezni, je ena od pomembnih indikacij za predpisovanje zaviralcev mTOR preprečevanje razvoja, napredovanja ali ponovitve malignih bolezni. Tako epidemiološke kot prospektivne raziskave so pokazale, da je po presaditvi ledvice vzdrževalno imunosupresijsko zdravljenje z zavircem mTOR povezano z manjšo pogostostjo malignih bolezni kot zdravljenje z zavirci kalcinevrina (45, 46).

Najpogostejša maligna bolezen pri bolnikih s presajeno ledvico je invazivni ploščatocelični rak kože. Nedavno je bila objavljena večcentrična prospektivna raziskava, kjer so bolnike z anamnezo ploščatoceličnega kožnega raka v preteklosti naključno razporedili v skupino, ki je nadaljevala zdravljenje z zavircem kalcinevrina, ali skupino, v kateri so bolnike prevedli na zdravljenje s sirolimusom (47). Kožni raki so se pri bolnikih, ki so jih prevedli na sirolimus, ponovili redkeje in kasneje kot pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zavircem kalcinevrina (22 % v primerjavi z 39 %). Tudi pri nas bolnikom z anamnezo ploščatoceličnega kožnega raka uvedemo everolimus in ob tem znižamo odmerek ali postopno ukinemo zaviralec kalcinevrina.

Zaviralci mTOR zavirajo rast in delitev z virusom Epstein-Barr transformiranih limfocitov B in imajo morda vlogo pri preprečevanju in zdravljenju potransplantacijske limfoproliferativne bolezni (48). Kljub obetavnim raziskavam na celičnih kulturah zaenkrat ni trdnih kliničnih dokazov, ki bi podprli pomembno vlogo zaviralcev mTOR pri preprečevanju ali zdravljenju potransplantacijske limfoproliferativne bolezni. V raziskavi, v katero je bilo vključenih devet evropskih transplantacijskih centrov, so pri 19 bolnikih s potransplantacijsko limfoproliferativno bolezni uvedli zaviralec mTOR in postopno ukinili ali zmanjšali odmerek zavirala kalcinevrina (49). Pri 15 bolnikih so ugotovljali remisijo bolezni. Ker je bila večina bolnikov zdravljena tudi z rituksimabom, je učinek zaviralcev mTOR težko ovrednotiti. Ne glede na to, pri nas bolnikom s potransplantacijsko limfoproliferativno bolezni ukinemo zaviralec kalcinevrina (in mikofenolat mofetil) ter uvedemo everolimus.

Zaviralci mTOR so učinkoviti tudi pri zdravljenju bolnikov s presajeno ledvico in Kaposijevim sarkomom, ki je povezan z okužbo s človeškim herpesvirusom 8. Predvsem pri kožni obliki bolezni je pri zamenjavi zavirala kalcinevrina za zaviralec mTOR prišlo do popolne remisije bolezni (50). Pri napredovali bolezni s prizadetostjo notranjih organov pa je remisija pogosto le delna in začasna.

Okužbe z oportunističnimi klicami

Imunosupresijske raziskave pri bolnikih s presajeno ledvico so pokazale, da je bila pri zdravljenju z zavirci mTOR pogostost okužb z oportunističnimi klicami manjša kot pri bolnikih, ki so prejemali standardno imunosupresijo z zavircem kalcinevrina in mikofenolat mofetilom. Ugotovljali so predvsem manjšo pogostost pljučnic, povzročenih s *Pneumocystis jirovecii*, in okužb z virusom citomegalije (13, 14, 27). Pri bolnikih, ki so v imunosupresiji prejemali zaviralec mTOR, je bila manjša tudi pogostost reaktivacij okužb z virusom poliomoma BK in z virusom povzročene okvare presajene ledvice (t.i. BK-virusna nefropatijsa) (51). Pri bolnikih z že razvito okužbo je bila prevedba na zaviralec mTOR povezana s hitrejšim izboljšanjem ledvičnega delovanja. Klinična opažanja potrjujejo tudi raziskave *in vitro* (52). Te so pokazale, da sirolimus zavira znotrajcelične kinaze, ki so pomembne za pomnoževanje virusa.

Zavorni učinek je bil večji pri sočasnem zdravljenju z leflunomidom, ki ga lahko predpišemo pri bolnikih z BK-virusno nefropatijo.

Tveganje za srčno-žilne bolezni

Zaviralci mTOR imajo neugoden učinek na presnovo maščob in pri številnih bolnikih povzročajo dislipidemijo (tabela 5.1). Poleg tega imajo toksičen učinek na celice β pankreatičnih otočkov in zvečujejo odpornost perifernih tkiv za učinke inzulina, kar je povezano z nekoliko večjo pogostostjo sladkorne bolezni po presaditvi. Predvsem pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem presajene ledvice, že prisotno proteinurijo in visokimi koncentracijami zdravila v krvi, lahko zaviralci mTOR zvečajo proteinurijo (zradi okvare podocitov in tubulnih epitelnih celic) (podoglavlje Neželeni učinki). Po drugi strani pa zaviralci mTOR zmanjšujejo okvaro endotelnih celic in preprečujejo endotelijsko disfunkcijo, proliferacijo gladkih mišičnih celic krvnih žil, napredovanje ateroskleroze in fibrogeneze, kar morda upočasni kronično okvaro presajenega organa ter izboljša preživetje bolnikov (53). S tem si razlagamo izboljšanje ledvičnega delovanja pri bolnikih s presajeno ledvico in upočasnitev kronične vaskulopatije pri bolnikih s presajenim srcem. Pri bolnikih s presajeno ledvico so po prevedbi na zaviralec mTOR ugotavljalni tudi zmanjšanje mase levega prekata, verjetno zaradi ugodnega vpliva na krvni tlak in ledvično delovanje.

Možne ugodne in najpomembnejše neželene učinke zaviralcev mTOR pri bolnikih s presajeno ledvico povzema tabela 5.2. Zaradi številnih neželenih učinkov je v večini transplantacijskih centrov delež bolnikov, ki v imunosupresijskem zdravljenju prejema zaviralec mTOR, manjši od 10 %. Ker imajo pomembno vlogo pri uravnavanju procesov celične delitve, rasti in diferenciacije, bodo njihovo mesto v klinični medicini verjetno razkrile šele prihodnje prospektivne kontrolirane raziskave.

Tabela 5.2. Možni ugodni in najpomembnejši neželeni učinki zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) pri bolnikih s presajeno ledvico (53).

Ugodni učinki	Neželjeni učinki
izboljšanje ledvičnega delovanja	proteinurija
zmanjšanje endotelijske disfunkcije	dislipidemija
upočasnitev ateroskleroze	motena toleranca za glukozo
ugoden učinek na krvni tlak	edemi
manjša pogostost hipertrofije levega prekata	interstičijski pnevmonitis
manjša pogostost oportunističnih okužb	slabše celjenje ran, okužbe ran
manjša pogostost nekaterih tumorjev	mukozitits, izpuščaj, akne

LITERATURA

1. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)*. 1975; 28 (10): 727–32.
2. Calne RY, Collier DS, Lim S, et al. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet*. 1989; 2 (8656): 227.
3. Schuler W, Sedarni R, Cottens S, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*. 1997; 64 (1): 36–42.
4. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006; 124 (3): 471–84.
5. Lazorchak AS, Su B. Perspectives on the role of mTORC2 in B lymphocyte development, immunity and tumorigenesis. *Protein Cell*. 2011; 2 (7): 523–30.
6. McMahon G, Weir MR, Li XC, et al. The evolving role of the mTOR inhibition in transplantation tolerance. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (3): 408–15.
7. Araki K, Ellebedy AH, Ahmed R. TOR in the immune system. *Curr Opin Cell Biol*. 2011; 23 (6): 707–15.
8. MacDonald A, Scarola J, Burke JT, et al. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clin Ther*. 2000; 22 Suppl B: 101–21.
9. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43 (2): 83–95.
10. Johnson-Davis KL, De S, Jimenez E, et al. Evaluation of the Abbott Architect i2000 sirolimus assay and comparison with the Abbott IMx sirolimus assay and the established liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Ther Drug Monit*. 2011; 33 (4): 453–9.
11. Zimmerman JJ, Harper D, Getsy J, et al. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and microemulsion cyclosporine when orally administered jointly and 4 hours apart in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43 (10): 1168–76.
12. Pascual J, del Castillo D, Cabello M, et al. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: a pharmacokinetic controlled trial. *Transplantation*. 2010; 89 (8): 994–1000.
13. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Sirolimus European Renal Transplant Study Group*. *Transplantation*. 1999; 67 (7): 1036–42.
14. Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus with association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000; 69 (7): 1252–60.
15. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, et al. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant*. 2004; 4 (11): 1869–75.
16. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003; 349 (9): 847–58.
17. MacDonald AS. A world-wide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001; 71 (2): 271–80.
18. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation*. 2004; 77 (10): 1555–61.
19. Stallone G, Di Paolo S, Schena A, et al. Sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors together induce tongue oedema in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (11): 2906–8.
20. Sartelet H, Tourance O, Lorenzato M, et al. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am J Transplant*. 2005; 5 (10): 2441–7.
21. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. 2005; 80 (2): 244–52.
22. Letavernier E, Peraldi MN, Pariente A, et al. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation*. 2005; 80 (9): 1198–203.
23. Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (2): 630–8.
24. Champion L, Stern M, Israel-Biet D, et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2006; 144 (7): 505–9.
25. Kahan BD, Kramer WG. Median effect analysis of efficacy versus adverse events of immunosupresants. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70 (1): 74–81.
26. Dumont FJ, Kastner C, Iacobone F Jr, et al. Quantitative and temporal analysis of the cellular interaction of FK-506 and rapamycin in T-lymphocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 268 (1): 32–41.

27. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of Rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2006; 81 (9): 1234–48.
28. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11 (8): 1633–44.
29. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357 (25): 2562–75.
30. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. The Rapammune US Study Group. *Lancet*. 2000; 356 (9225): 194–202.
31. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 2004; 78 (10): 1532–40.
32. Mendez R, Gonwa T, Yang HC, et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation*. 2005; 80 (3): 303–9.
33. Langer RM, Hene R, Vitko S, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transplant Int*. 2012; 25 (5): 592–602.
34. Kahan BD, Kramer WG. Median effect analysis of efficacy versus adverse events of immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70 (1): 74–81.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3: S1–155.
36. Pascual J, Srinivas TR, Chadban S, et al. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on longterm outcomes after kidney transplantation. Open access journal of clinical trials [internet]. 2014 [citirano 2017 Avg 25]; 6: 45–54. Dosegljivo na: <https://www.dovepress.com/transform-a-novel-study-design-to-evaluate-the-effect-of-everolimus-on-peer-reviewed-article-OAJCT>
37. Diekmann F, Campistol JM. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (3): 562–8.
38. Budde K, Becker T, Arns W, et al. Everolimus-based calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9768): 837–47.
39. Bunnapradist S, Vincenti F. Transplantation: convert or not to convert: lessons from the CONVERT trial. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5 (7): 371–3.
40. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363 (9): 830–40.
41. Crino PB, Nathanson KL, Henske PE. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355 (13): 1345–56.
42. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381 (9869): 817–24.
43. Battelli C, Cho DC. mTOR inhibitors in renal cell carcinoma. *Therapy*. 2011; 8 (4): 359–67.
44. Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy. *Oncogene*. 2006; 25 (48): 6436–46.
45. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005; 80 (7): 883–9.
46. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (2): 581–9.
47. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 367 (4): 329–39.
48. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocyte in vitro and in vivo: a potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97 (8): 4285–90.
49. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder – the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 Suppl 1: 27–35.
50. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005; 352 (13): 1317–23.
51. Benavides CA, Pollard VB, Mauiyyedi S, et al. BK-virus associated nephropathy in sirolimus-treated renal transplant patients: incidence, course, and clinical outcomes. *Transplantation*. 2007; 84 (1): 83–8.
52. Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, et al. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation*. 2010; 90 (12): 1450–7.
53. Geissler EK, Schlitt HJ. The potential benefits of rapamycin on renal function, tolerance, fibrosis, and malignancy following transplantation. *Kidney Int*. 2010; 78 (11): 1075–79.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- 4EBP1 – 4E-vezavna beljakovina 1 (angl. *4E-binding protein 1*)
ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin converting enzyme*)
CD – angl. *cluster of differentiation*
CYP – citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*)
FKBP – FK-vezavne beljakovine iz družine imunofilinov (angl. *FK-binding proteins*)
oGF – ocenjena glomerulna filtracija
HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (angl. *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A*)
HPLC – tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (angl. *high-performance liquid chromatography*)
HUS – hemolitično-uremični sindrom
IL-2 – interlevkin 2
IL-2R – receptor za interlevkin 2
mTORC – encimski sistem tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin complex*)
mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*)
PI3K – fosfoinozitid 3-kinaza (angl. *phosphoinositide 3-kinase*)
Raptor – z regulacijo povezana beljakovina tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *regulatory-associated protein of mammalian target of rapamycin*)
Rictor – na rapamicin neobčutljivi spremjevalec tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *rapamycin-insensitive companion of mammalian target of rapamycin*)
TCR – T-celični receptor
TSC – encimski sistem tuberozne skleroze (angl. *tuberous sclerosis complex*)
VEGF – endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*)

Andrej Škoberne¹

Azatioprin

PREDSTAVITEV

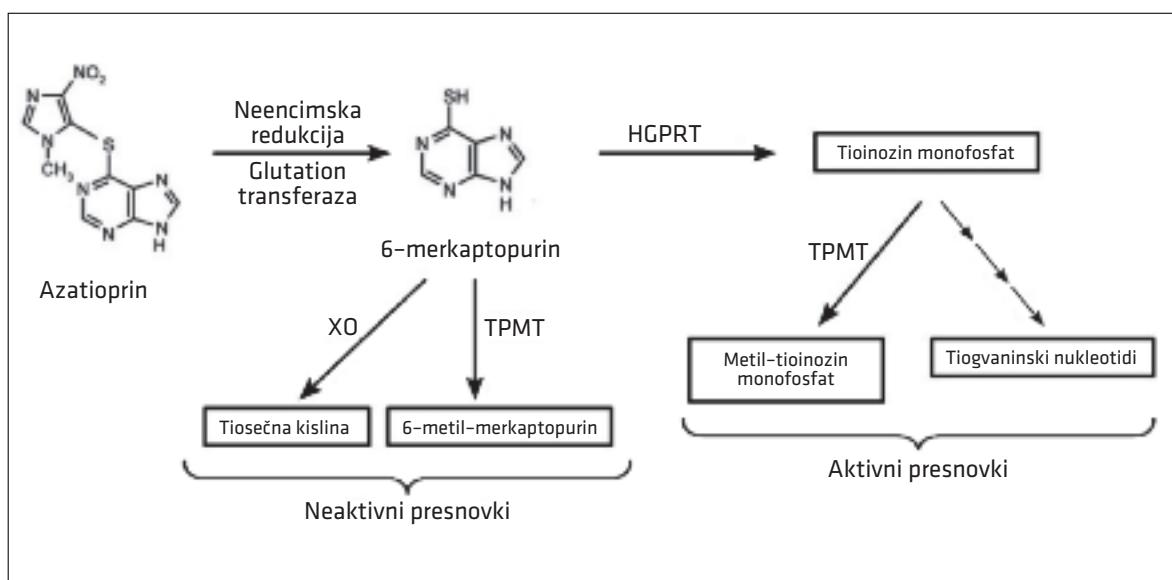
Azatioprin spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antimetaboliti. Skupna značilnost zdravil iz te skupine je, da se vpletajo v normalen metabolizem celic, predvsem v sintezi DNA, in tako preprečujejo normalno delovanje celic ter povzročijo citostatični učinek. Azatioprin spada v podskupino antimetabolitov, ki se vpletajo v metabolizem purinov in s tem ovirajo sintezo ključnih gradnikov, potrebnih za sintezo DNA. Eno prvih tovrstnih zdravil je bil 6-merkaptopurin (6-MP), ki je v 50. letih prejšnjega stoletja bistveno izboljšal zdravljenje bolnikov z akutno levkemijo. Ugotovljen negativen vpliv 6-MP na levkocite je vodil v raziskave, ki so preiskovale vpliv 6-MP na delovanje imunskega sistema. Raziskave v razmerah *in vivo* na zajcih so pokazale, da aplikacija 6-MP ob sočasnem izpostavljanju preiskovane živali tujim antigenom zmanjša sintezo protiteles proti tem antigenom (1). To spoznanje je privedlo do uporabe, v uspešnih poizkusih, nesorodniške presaditve ledvice pri psih.

Odkritje azatioprina leta 1957 je bilo posledica iskanja molekule, ki bi imela podobno učinkovitost kot 6-MP, vendar manjšo toksičnost. Prve raziskave z azatioprinom so pokazale, da je učinkovitost primerljiva s 6-MP, toksičnost, predvsem neugoden učinek na kostni možeg, pa manjša (2). Azatioprin so prvič uporabili pri bolniku leta 1961, kar je omogočilo začetek nesorodniške presaditve ledvic pri ljudeh, ki je pomenila pravo revolucijo v zgodovini presaditve organov (3). Znanstvenika, ki sta odkrila molekulo azatioprina, Gertrude Belle Elion in George Hitchings, sta za svoje delo in prispevek k postavitvi temeljnih principov razvoja zdravil leta 1988 prejela Nobelovo nagrado.

NAČIN DELOVANJA

Azatioprin je predzdravilo, ki se v telesu hitro pretvori v 6-MP. Nadaljnja pretvorba v aktivne in neaktivne presnovke je predstavljena na sliki 6.1. Aktivni presnovki zavrejo sintezo purinov, kot sta adenin in gvanin, s pomočjo zavore različnih encimov, ki so v sintezi vpleteni (4). Pomanjkanje purinov povzroči motnje v sintezi DNA, kar povzroči citostatični učinek, ki prizadene predvsem celice z veliko proliferacijsko aktivnostjo (npr. levkociti) (5). Med vsemi celicami je delovanje azatioprina oz. njegovih aktivnih presnovkov najbolj izraženo prav na limfocitih, ki nimajo t. i. rešilne poti sinteze nukleotidov (6). Slednjo predstavljajo različni encimi, ki sodelujejo pri sintezi purinov in lahko ob zdravljenju z azatioprinom predstavljajo dodatno pot sinteze purinov, s čimer ublažijo učinek azatioprina. Negativni učinek azatioprina na limfocite lahko tako povzroči tudi limfopenijo (7). Poleg omenjenega načina delovanja so v zadnjih desetletjih odkrili tudi druge poti, po katerih aktivni presnovki zdravila ovirajo normalno delovanje limfocitov. Presnovki namreč ovirajo tudi sintezo RNA, sprožajo apoptozo limfocitov, slabšajo možnost aktivacije limfocitov T z zavoro sočasne stimulacije preko CD (angl. *cluster of differentiation*) 28 in zavrejo delovanje encima inozin monofosfat dehidrogenaze (angl. *inosine-5'-monophosphate dehydrogenase*, IMPDH) (5, 6, 8). Slednji je tudi tarčni encim za delovanje zdravila mikofenolat mofetil (MMF), ki je prav tako antimetabolit in ga pogosto uporabljam pri presaditvi organov ter v klinični nefrologiji (poglavlje Mikofenolat mofetil in mikofenolna kislina). Azatioprin in MMF sta torej po načinu delovanja sorodni zdravili, zato lahko občasno, če za to obstaja razlog, enega od njiju nadomestimo z drugim.

¹ Asist. dr. Andrej Škoberne, dr. med., Klinični oddelki za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andrej.skoberne@gmx.net



Slika 6.1. Pretvorba azatioprina v aktivne in neaktivne presnovke. Azatioprin se v telesu hitro pretvori, večinoma z neen-cimsko redukcijo in deloma s pomočjo encima glutation transferaze, v 6-mercaptopurin, ki se nato s pomočjo encimov pretvori v različne neaktivne in aktivne presnovke. XO – ksantinska oksidaza (angl. *xanthine oxidase*), TPMT – tiopurin-S-metiltransferaza, HGPRT – hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase*).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja in biološka uporabnost

Azatioprin v veliki večini primerov dajemo peroralno. Možna je tudi intravenska aplikacija, vendar v Sloveniji intravenski preparat ni registriran. Biološka uporabnost zdravila je ob peroralni aplikaciji spremenljiva, različna od posameznika do posameznika, in odvisna od sočasnega uživanja živil. Absolutna biološka uporabnost 6-MP po aplikaciji azatioprina naj bi bila povprečno okoli 50%, razpon pa naj bi bil 27–83 % (5). Sočasno uživanje hrane ali mleka naj bi zmanjšalo srednjo relativno biološko uporabnost 6-MP za okoli 26 %. Zaradi tega nekateri proizvajalci zdravila priporočajo, da naj bolniki azatioprin zaužijejo vsaj eno uro pred zaužitjem hrane ali mleka oz. vsaj tri ure po tem (9). Drugi proizvajalci pa zaradi morebitne slabosti predlagajo redno jemanje s hrano (10). Plazemske koncentracije azatioprina in 6-MP niso v sorazmerju s terapevtsko učinkovitostjo ali toksičnostjo zdravila, zato njihovo določanje ni smiselno. Večje koncentracije nekaterih aktivnih presnovkov (npr. tiogvaninski nukleotidi) so bili pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznjijo povezani z večjo stopnjo remisije, zato bomo v prihodnosti, glede na koncentracijo teh presnovkov v krvi, morda prilagajali zdravljenje z azatioprinom (11).

Porazdelitev, presnova in izločanje

Po absorpciji azatioprina sledi začetni metabolizem s pretvorbo v 6-MP in druge aktivne ter neaktivne presnovke (podpoglavlje Način delovanja). Največje plazemske koncentracije zdravila in nekaterih začetnih presnovkov so dosežene nekaj ur po zaužitju zdravila (12). Približno 20–30 % zdravila je vezanega na beljakovine v plazmi (13). Navidezna prostornina porazdelitve za azatioprin ni natančno določena, za 6-MP naj bi bila približno 0,91/kg (9). Razpolovni časi presnovkov azatioprina so zelo različni – od dveh ur za 6-MP do več dni za tiogvaninske nukleotide (5, 12). Večina zdravila se v obliki neaktivnih in aktivnih presnovkov izloči iz telesa z urinom, manjši del pa skozi črevo z blatom.

Prilagajanje odmerka

Osnovni odmerek azatioprina pri indukcijskem imunosupresijskem zdravljenju naj bi znašal 3–5 mg/kg/dan. Kljub temu azatioprina za namen indukcijskega zdravljenja v nefrologiji in po presaditvah ledvic praktično ne uporabljamo. V klinični nefrologiji ga večinoma uporabljamo za vzdrževa-

nje remisije bolezni, pri presaditvi ledvic pa za preprečevanje akutne zavrnitve presadka. Ustrezni odmerek v teh primerih znaša 1–3 mg/kg/dan. Dejanski uporabljeni odmerrek je odvisen od posamezne indikacije za zdravljenje (podpoglavlje Indikacije za uporabo in odmerjanje), sočasnega jemanja katerega od zdravil z možnimi interakcijami in morebitnih neželenih učinkov. Azatioprin lahko v peroralni obliki predpišemo bodisi v enkratnem ali razdeljenem odmerku dvakrat dnevno. Ni dokazov, da bi bil kateri od načinov jemanja boljši v primerjavi z drugim. Vse peroralne oblike azatioprina, ki so trenutno na voljo v Sloveniji (Imuran™ in Azafalk™) so v obliki filmsko obloženih tablet, ki jih praviloma ne smemo razpolavljati. Imuran™ je v Sloveniji dostopen v odmerku 50 mg. Azafalk™ pa v odmerku 50 mg, 75 mg in 100 mg (9, 10). Odmerek moramo zato zaokrožiti na najbližji dostopen odmerek.

O potrebnih prilagoditvih odmerka pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo ali končno ledvično odpovedjo nimamo natančnih podatkov. Glede na to, da se večina aktivnih presnovkov iz telesa izloči z urinom, je razumno pričakovati, da je potrebno odmerek azatioprina pri teh bolnikih nekoliko zmanjšati (npr. za 25 % pri očistku kreatinina < 50 ml/min in 50 % pri očistku kreatinina < 10 ml/min). Pri bolnikih, ki so zdravljeni z dializo, moramo upoštevati tudi, da se zdravilo v določeni meri pri tem odstranjuje. Raziskave z uporabo radioaktivno označenega azatioprina so pokazale, da se med osemurno dializo izloči približno 45 % radioaktivno označenih presnovkov azatioprina (14). Natančnih podatkov o farmakokinetiki azatioprina pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, nimamo. Vsekakor moramo biti pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo ali končno ledvično odpovedjo bolj pozorni na morebitne neželene učinke zdravila, ki bi lahko bili posledica predoziranja (toksični učinki zdravila).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter moramo razmisliti o zmanjšanju odmerka azatioprina. Raziskava, ki je preučevala farmakokinetiko zdravila pri bolnikih z jetrno cirozo, je pokazala, da je obremenjenost s 6-MP pri teh bolnikih kar šestkrat višja kot pri osebah brez bolezni jeter (9). Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi je tudi smotorno pogosteje preverjanje morebitnih neželenih učinkov azatioprina, ki bi lahko bile posledica prekomernega odmerka.

Glede odmerjanja azatioprina pri starostnikih ni posebnih priporočil. Ker lahko azatioprin poveča tveganje za morebitne nevarne okužbe, ki so pri starostnikih že sicer pogosteje, je smotrno odmerek prilagoditi do najnižjega odmerka, za katerega pričakujemo, da bo še učinkovit.

Interakcije

Ob jemanju azatioprina so možne nekatere interakcije z drugimi zdravili, ki so lahko zelo nevarne in jih moramo upoštevati.

Alopurinol in febuksostat

Najbolj znana interakcija z azatioprinom je v povezavi s sočasnim jemanjem alopurinola, ki zavira ksan-

tinsko oksidazo (angl. *xanthine oxidase*, XO). Ta encim je vključen v metabolizem 6-MP in je eden od glavnih encimov, ki zdravilo metabolizira v neaktivne presnovke (slika 6.1). Pomanjkljiva aktivnost XO poveča količino aktivnih presnovkov, s čimer se poveča aktivnost delovanja azatioprina, kar poveča neželene učinke zdravila. Zato se ob sočasnem zdravljenju z alopurinolom priporoča zmanjšanje odmerka azatioprina na 25 % odmerka, ki bi ga sicer uporabili glede na indikacijo ter skrbno spremeljanje morebitnih neželenih učinkov (9, 10, 15). Enaka interakcija se pojavlja pri sočasnem zdravljenju s febuksostatom, ki prav tako zavira XO. Pri bolnikih, ki nujno potrebujejo zdravljenje z alopurinolom ali febuksostatom, obstaja tudi možnost zamenjave azatioprina z zdravilom, ki ima podoben mehanizem delovanja (npr. MMF). MMF se ne metabolizira s XO, zato interakcija v tem primeru ni pričakovana.

Ribavirin

Ribavirin zavira encim IMPDH, ki je udeležen tudi pri sintezi aktivnih presnovkov azatioprina (tiogvaninskih nukleotidov). Zavora encima IMPDH zmanjša tudi sintezo purinov, tako kot pri zdravljenju z MMF. Sočasno jemanje azatioprina in ribavirina lahko privede do hude mielosupresije, zato to kombinacijo odsvetujejo (9).

Aminosalicilati

Derivati aminosalicilata (npr. olsalazin, mesalazin in sulfasalazin) zavirajo encim tiopurin-S-metiltransferazo (TPMT). S tem se deloma poveča nastajanje tiogvaninskih nukleotidov in zmanjša nastajanje neaktivnih presnovkov, zaradi česar je morda odmerek treba nekoliko zmanjšati (15).

Cepiva

Ob jemanju azatioprina lahko cepljenje z živim cepivom povzroči nepričakovane in morebitno škodljive neželene učinke cepljenja, zato se pri bolnikih, ki prejemajo to zdravilo, odsvetuje uporaba živilih cepiv. Pri uporabi mrtvih cepiv pa je lahko zaščita, ki bi jo sicer tovrstno cepivo sprožilo, neustrezna oz. premajhna, kadar bolniki sočasno prejemajo imunosupresijsko zdravljenje (npr. z azatioprinom). V primerih, ko je možno preveriti uspešnost cepljenja z določanjem titra specifičnih protiteles, je to smotrno storiti (npr. po cepljenju proti hepatitisu B) (9, 10).

Varfarin

Sočasno zdravljenje z azatioprinom in varfarinom lahko zmanjša učinkovitost varfarina, zato je potrebna večja previdnost pri preverjanju antikoagulantnega učinka in po potrebi prilagoditi odmerek varfarna (9, 10).

Druga zdravila

Različne raziskave so pokazale možnost povečanega učinka azatioprina v nekaterih primerih sočasnega prejemanja zaviralcev angiotenzin-konvertaze, trimetoprim-sulfometoksazola, metotreksata, cimetidina in indometacina (9). Večja možnost za mielosupresijo je prisotna tudi pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki imajo citostatični učinek. Azatioprin lahko deluje nasprotno nekaterim nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom (npr. kurare, d-tubokurarin in pankuronij) in ojača živčno-mišično blokado nekaterih drugih relaksantov (npr. sukcinilholina), zato moramo pred operativnim posegom o jemanju tega zdravila obvestiti anesteziologa (10).

Nosečnost in dojenje

Azatioprin spada v kategorijo D varnosti jemanja v nosečnosti, kar pomeni, da je glede na dostopne podatke možen škodljiv učinek na plod. Na podlagi te ocene se bodočim nosečnicam načeloma odsvetuje zdravljenje z azatioprinom, če to ni nujno potrebno (9, 10). Podatki o škodljivem učinku azatioprina na plod izhajajo predvsem iz raziskav na podganah in miših. Podatkov o teratogenosti pri ljudeh je malo in niso povsem zanesljivi. Več raziskav je pokazalo, da delež malformacij pri nosečnicah, ki so prejemale azatioprin, ni bistveno večji kot pri zdravih nosečnicah (16–19). Podatki nekaterih raziskav kažejo, da je večja verjetnost za prezgodnji porod in nizko porodno težo ob porodu, vendar ni povsem jasno, ali je to posledica zdravljenja z azatioprinom ali osnovne bolezni (18, 19). Ena od raziskav je ugotovila nekoliko večjo verjetnost za nastanek preddvornega ali prekatnega defekta (20). Pri razmisleku o ustrezni terapiji bolnic med nosečnostjo moramo pretehtati tudi možne škodljive učinke drugih imunosupresijskih zdravil. Zdravilo MMF ima bistveno bolj jasne dokaze o teratogenosti in je absolutno kontraindicirano pri bolnicah, ki želijo zanositi. Zato v praksi bolnice s sistemskim lupusom eritematozusom (SLE) ali presajeno ledvico, ki prejemajo MMF, pogosto prevedemo na azatioprin. Izkušnje v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana z omenjenim pristopom so dobre.

Zdravilo azatioprin in 6-MP dokazano prehajata v materino mleko, zato je dojenje med jemanjem azatioprina odsvetovano (9, 10).

Kontraindikacije

Glavne kontraindikacije za jemanje azatioprina, ki jih navajata proizvajalca zdravil, ki so dostopna v Sloveniji, so dokazana preobčutljivost na azatioprin ali katerokoli pomožno snov, preobčutljivost na 6-MP, huda okužba, vnetje trebušne slinavke, močno zmanjšano delovanje jeter ali kostnega mozga, cepljenje

s katerimkoli živim cepivom, nosečnost (razen če koristi zdravljenja ne odtehtajo njegovega tveganja; podpoglavlje Nosečnost in dojenje) in dojenje (podpoglavlje Nosečnost in dojenje) (9, 10).

NEŽELENI UČINKI

Poročajo, da naj bi približno 15 % vseh bolnikov, ki prejemajo azatioprin, imelo neželene učinke (10). V tabeli 6.1 naštevamo različne neželene učinke, razdeljene glede na organski sistem in pričakovano pogostost pojavljanja. Najpogosteji neželeni učinki so okužbe, depresija kostnega mozga, ki se pravtveno kaže z levkopenijo, lahko pa tudi s trombocitopenijo in anemijo, slabost, bruhanje in anoreksija. Bolnikom moramo zato ob začetku zdravljenja svetovati, da nas v primeru pojava simptomov ali znakov depresije kostnega mozga (povišana telesna temperatura, krvavitve, purpura in oslabelost) ali ob slabosti, bruhanju, anoreksiji in bolečinah v trebuhu nemudoma kontaktirajo, saj bo jemanje zdravila verjetno treba prekiniti in uvesti drugo ustrezno zdravilo. Kot velja za druga imunosupresijska zdravila, je tudi jemanje azatioprina povezano s povečanim tveganjem za nastanek novotvorb, ki pa so sicer redek neželen učinek. Ker najpogosteje pride do nastanka limfomov, kožnih novotvorb ali malignomov materničnega vrata (tabela 6.1), je smiselno bolnike poučiti, da so med zdravljenjem pozorni predvsem na pojav nepojasnjene bul na telesu, vztrajno povišane telesne temperature, neobičajnih kožnih sprememb ali neredne ginekološke krvavitve. Zelo pomembno je, da bolniki upoštevajo tudi vse splošno sprejete ukrepe za preprečevanje kožnih rakov (izogibanje soncu in ustrezna zaščita s sončnimi kremačami) ter da bolnice opravljajo redne ginekološke pregledе. Večino podatkov o povezavi med jemanjem azatioprina in malignomi sicer izvira iz podatkov, pridobljenih pred desetletji, ko so bili v uporabi bistveno višji odmerki azatioprina, kot jih uporabljamo danes. V nekoliko novejših podatkih povezava med zdravljenjem z azatioprinom in malignomi ni več tako očitna (21).

Tabela 6.1. Neželeni učinki azatioprina (9, 10).

Organski sistem	Zelo pogosti ^a	Pogosti ^a	Občasni ^a	Redki ^a	Zelo redki ^a
Infekcijske bolezni	virusne, glivične in bakterijske okužbe ^b		virusne, glivične in bakterijske okužbe ^c		
Onkološka obolenja				različne hematološke novotvorbe in novotvorbe solidnih organov ^d	
Hematološka obolenja	depresija kostnega mozga, levkopenija	trombocitopenija	anemija	agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni dihal					reverzibilen pnevmonitis
Bolezni prebavil	slabost, bruhanje, anoreksija		vnetje trebušne slinavke	kolitis, divertikulitis, perforacija črevesa	
Bolezni jeter in žolčnih poti			holestaza, povišanje jetrnih encimov	življensko nevarna jetrna okvara	
Bolezni kože in adneksov				alopecija	

^a opredelitev različnih stopenj pogostosti neželenih učinkov: zelo pogosti ($\geq 10\%$), pogosti (1–10%), občasni (0,1–1%), redki (0,01–0,1%), zelo redki ($< 0,01\%$)

^b Velja za bolnike, ki prejemajo azatioprin v kombinaciji z drugimi imunosupresijskimi zdravili po presaditvi organa.

^c Velja za druge indikacije prejemanja azatioprina.

^d najpogosteji onkološka obolenja v povezavi z jemanjem azatioprina: ne-Hodgkinovi limfomi, kožne novotvorbe (melanomske in nemelanomske), sarkomi, rak materničnega vrata

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Vaskulitisi malih žil s prisotnimi protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev

Vaskulitise malih žil s prisotnimi protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *antineutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), pri katerih pride tudi do prizadetosti ledvic s tipično histološko sliko imunsko bornega glomerulonefritisa, v prvi fazi zdravimo s t. i. indukcijskim, v nadaljevanju pa s t. i. vzdrževalnim zdravljenjem. Temelj indukcijskega zdravljenja so visoki odmerki glukokortikoidov v kombinaciji s ciklofosfamidom ali rituksimabom. Osnovni cilj je umiritev bolezni z izginotjem vseh simptomov in znakov, ki bi jih lahko pripisali aktivni bolezni. Takšen izid bolezni imenujemo popolna remisija. Kljub morebitnemu uspešnemu indukcijskemu zdravljenju z razvojem remisije pa se bolezen pogosto ponovi. Do relapsa pride v roku petih let po postavitvi diagnoze bolezni pri 30–50 % bolnikov (22). Zaradi pogostih ponovitev se je pojavila potreba po vzdrževalnem zdravljenju, katerega osnovni cilj je preprečiti relaps bolezni z uporabo imunosupresijskega zdravljenja, ki bi bilo manj intenzivno kot indukcijsko zdravljenje in z manj neželenimi učinki. Eden prvih dokazov za učinkovitost omenjenega pristopa je bila randomizirana raziskava Cohen Tervaerta in sodelavcev, objavljena leta 1990. Bolnike, ki so uspešno zaključili indukcijsko zdravljenje in pri katerih so zaznali porast titra protiteles ANCA, so randomizirali v skupino, ki je prejela ciklofosfamid peroralno v manjšem odmerku, kot bi ga sicer prejeli med indukcijo z dodatkom glukokortikoidov, in kontrolno skupino, ki ni prejela imunosupresivne terapije (23). V skupini, ki je prejela imunosupresijo, ni prišlo do kliničnega relapsa bolezni pri nobenem od preiskovanih bolnikov, v kontrolni skupini pa je do relapsa prišlo pri devetih od skupno 11 preiskovancev. Kontrolna skupina je zaradi relapsa prejela celokupno celo več ciklofosfamida v primerjavi s skupino, ki je prejela imunosupresijo ob porastu titra protiteles ANCA. Vendar pa je uporaba ciklofosfamida pri vzdrževalnem zdravljenju problematična, saj so nevarni neželeni učinki tega zdravila (npr. gonadotoksičnost in kancerogenost) povezani predvsem s kumulativnim odmerkom. Prelomna raziskava, ki je raziskovala vzdrževalno zdravljenje vaskulitisov ANCA, je bila študija CYCAZAREM (24). V tej randomizirani raziskavi so bolnike po uspešno zaključenem indukcijskem zdravljenju z nastopom remisije razdelili v skupino, ki je za namene vzdrževalnega zdravljenja prejemala ciklofosfamid peroralno v nižjem odmerku, in drugo skupino, ki je prejemala azatioprin. Bolniki v obeh skupinah so v fazi vzdrževalnega zdravljenja prejemali tudi glukokortikoide v nizkem odmerku. Raziskava je pokazala, da sta bili obe terapiji enako uspešni – v obeh skupinah se delež bolnikov, pri katerih je prišlo do relapsa, ni pomembno razlikoval, tudi takojšnji stranski učinki so bili primerljivi. Seveda pa je skupina bolnikov, ki je prejemala azatioprin, prejela bistveno nižji kumulativni odmerek ciklofosfamida. Na področju zdravljenja lupusnega glomerulonefritisa in presaditve ledvice je v zadnjem času MMF pričel izpodravljati azatioprin, saj naj bi bila njegova učinkovitost boljša. Zato so bile opravljene tudi raziskave, ki so proučevale uporabo MMF v fazi vzdrževalnega zdravljenja vaskulitisov ANCA. Nekoliko presenetljivo je multicentrična randomizirana raziskava, ki je primerjala MMF in azatioprin v fazi vzdrževalnega zdravljenja, pokazala, da je bil delež bolnikov, ki so doživelgi relaps bolezni, bistveno večji v skupini bolnikov, ki so prejemali MMF v primerjavi z bolniki, ki so prejemali azatioprin (25). Poleg azatioprina so bili v fazi vzdrževalnega zdravljenja v raziskavah uporabljeni tudi drugi imunosupresivi – predvsem metotreksat in leflunomid, ki pa do sedaj niso prepričljivo dokazali boljše učinkovitosti v primerjavi z azatioprinom (23). Pri metotreksatu dodatno težavo predstavlja še zahtevno odmerjanje zdravila pri oslabljenem ledvičnem delovanju. V primerih, ko je glomerulna filtracija manjša od 30 ml/min, je zdravilo kontraindicirano. Nedavno je bila objavljena raziskava, ki je primerjala vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom in azatioprinom (26). Raziskava je pokazala bistveno manjši delež relapsov v skupini bolnikov, ki so prejemali rituksimab, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali azatioprin. Nekateri avtorji so po objavi raziskave izražali zadržke glede pravilnosti zasnove raziskave, saj je bilo v skupini bolnikov, ki so prejemali azatioprin, postopno zmanjševanje odmerka zdravila, medtem ko odmerka rituksimaba med raziskavo niso zmanjševali (27). Kljub sicer zelo obetavnim rezultatom, uporaba rituksimaba še vedno ni postala standard vzdrževalnega zdravljenja pri ANCA vaskulitisih (23).

Na podlagi zgoraj omenjenih podatkov smernice trenutno še vedno omenjajo azatioprin kot zdravilo prvega izbora v fazi vzdrževalnega zdravljenja vaskulitsov ANCA (28–30). Smernice priporočajo odmerek v območju 1–2 mg/kg/dan. Največji odmerek za to indikacijo je 200 mg/dan. V UKC Ljubljana običajno uvedemo začetni odmerek 1,5 mg/kg/dan, ki ga kasneje, glede na morebitne neželene učinke ali spremembe v kliničnem stanju, po potrebi spremenimo. S takšnim odmerjanjem imamo dobre izkušnje. Poleg azatioprina v fazi vzdrževalnega zdravljenja nadaljujemo tudi z zdravljenjem z glukokortikoidi, ki so običajno uvedeni že v fazi indukcijskega zdravljenja, v fazi vzdrževalnega zdravljenja pa uporabljamo bistveno manjše odmerke. Optimalno trajanje vzdrževalnega zdravljenja ni natančno določeno. Smernice priporočajo, da vztrajamo z vzdrževalnim zdravljenjem vsaj 18–24 mesecev (28–30). V primeru granulomatoze s poliangitisom (Wegenerjeva bolezen), posebej, kadar vztraja prisotnost protiteles ANCA, je znano, da je delež relapsov bistveno večji v primerjavi z ostalimi bolniki z vaskulitisi ANCA. Britanske smernice v tem primeru svetujejo vzdrževalno zdravljenje v trajanju do pet let (29). V primeru, da je uporaba azatioprina kontraindicirana oz. da bolnik zdravila zaradi neželenih učinkov ni prenašal, smernice predlagajo uvedbo MMF v odmerku do 2 g dnevno (30). Azatioprina v fazi indukcijskega zdravljenja praviloma ne uporabljamo, so pa bile objavljene raziskave, pri katerih so v primerih bolezni, odpornih na zdravljenje, poizkušali z zdravljenjem z visokimi odmerki azatioprina po shemi mesečnih pulzov (31).

Lupusni nefritis

Z imenom lupusni nefritis imenujemo imunsko kompleksni glomerulonefritis, ki nastane v sklopu SLE. Podobno kot smo opisali v zgornjem podpoglavlju o vaskulitisih ANCA, tudi pri lupusnem nefritisu zdravljenje delimo na indukcijsko in vzdrževalno. Azatioprin ima mesto predvsem v fazi vzdrževalnega zdravljenja. Ameriške in evropske smernice za vzdrževalno zdravljenje predlagajo bodisi azatioprin v odmerku 2 mg/kg/dan bodisi MMF v odmerku 2 g/dan (32, 33). Dodatno sodijo k vzdrževalnemu zdravljenju tudi glukokortikoidi v majhnem odmerku. V zadnjih letih je v strokovni literaturi mogoče opaziti trend k večji naklonjenosti MMF kot terapiji prvega izbora tako za indukcijsko kot tudi vzdrževalno zdravljenje. Nedavno objavljena analiza skupine Cochrane je zaključila, da je vzdrževalno zdravljenje z MMF bolj učinkovito od zdravljenja z azatioprinom (34). Podatki o tem pa niso povsem enoznačni. V zadnjih petih letih je bilo objavljenih pet različnih metaanaliz, ki so med drugim obravnavale tudi primerjavo med MMF in azatioprinom pri vzdrževalnem zdravljenju. Le dve metaanalizi sta potrdili boljšo učinkovitost MMF, ostale tri pa niso odkrile razlik med zdraviloma (35–39). Tudi raziskava, v kateri so opravljali protokolne biopsije dve leti po uvedbi vzdrževalnega zdravljenja bodisi z MMF bodisi z azatioprinom, ni pokazala pomembnih razlik v histoloških najdbah (40). Možno je, da so ugotovljene razlike v raziskavah posledica obravnavanja različnih etnoloških skupin bolnikov. Ob natančnejšem pregledu je opaziti trend k enaki učinkovitosti azatioprina v primerjavi z MMF pri evropskih bolnikih in boljši učinkovitosti MMF pri temnopoltih, bolnikih azijskega porekla in bolnikih iz Latinske Amerike (30). V UKC Ljubljana se običajno odločamo za vzdrževalno zdravljenje z MMF, saj vse omenjene raziskave nedvomno potrjujejo vsaj enako učinkovitost MMF v primerjavi z azatioprinom, medtem ko je verjetnost za neželene učinke pri MMF morda nekoliko manjša kot pri azatioprinu (35, 38, 39). Pri bolnicah, ki imajo namen zanositi, pa ima vsekakor prednost azatioprin, saj naj bi imel manjši teratogeni potencial v primerjavi z MMF.

Presaditev ledvice

Kot smo že omenili v uvodu, je odkritje azatioprina pomenilo pravo revolucijo v nesorodniški presaditvi solidnih organov. Skoraj 20 let je bil temelj imunosupresijskega zdravljenja bolnikov po presaditvi ledvice kombinacija azatioprina in glukokortikoidov. V začetku 90. let prejšnjega stoletja pa je uporabo azatioprina v precejšnji meri nadomestil MMF. Zamenjava je bila v večji meri predvsem posledica rezultatov raziskav, ki so kazale na manjšo verjetnost pojava akutne zavrnitve v protokolih, kjer so poleg ciklosporina in glukokortikoidov bolnike namesto z azatioprinom zdravili z MMF (21). Novejše raziskave te razlike niso pokazale, temveč so ugotavljale enako učinkovitost azatioprina in MMF ter

primerljiv delež neželenih učinkov (41, 42). V primerjavi z MMF azatioprin povzroča več hepatotoksičnosti in morda, čeprav novejši podatki tega ne dokazujejo nedvoumno, tudi večjo možnost za maligna obolenja (43). Po drugi strani pa MMF v primerjavi z azatioprinom povzroča več dislipidemije in post-transplantacijske sladkorne bolezni (21). V UKC Ljubljana že več desetletij kot del našega standardnega imunosupresijskega protokola namesto azatioprina uporabljam MMF. Tako dosegamo odlične rezultate tudi v primerjavi z drugimi državami in transplantacijskimi centri Eurotransplanta. Za zamenjavo MMF z azatioprinom se odločamo predvsem pri bolnikih, ki prvega ne prenašajo, in pri bolnicah s presajeno ledvico, ki nameravajo zanositi, saj naj bi imel azatioprin manjši teratogeni potencial kot MMF. Podatki iz literature kažejo tudi na trend k večjemu pojavljanju nefropatije zaradi okužbe s poliomavirusom BK pri bolnikih, ki prejemajo MMF in takrolimus, zato nekateri avtorji ob pojavu tovrstne nefropatije predlagajo zamenjavo MMF za azatioprin, kar smo v nekaterih primerih naredili tudi v našem centru (44). Standardni odmerek azatioprina pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejema tudi druga imunosupresivna zdravila, je 1–2 mg/kg/dan (45).

Druge indikacije

Pri drugih obolenjih in stanjih, ki jih obravnavamo nefrologi, azatioprin nima vloge zdravila prvega izbora zdravljenja. Zaradi pregledne narave poglavja bomo našeli nekaj diagnoz, pri katerih se (bolj ali manj uspešno) bolniki zdravijo tudi z azatioprinom.

Akutni ali kronični intersticijski nefritis

Akutni intersticijski nefritis v ožjem pomenu besede je diagnoza, ki jo večinoma odkrijemo ob histološkem pregledu biopsije bolnika z nepojasnjeno akutno ledvično okvaro nativnih ledvic. Etiopatogensko je večinoma posledica imunskega dogajanja v smislu preobčutljivostne reakcije. Bolezen največkrat sprožijo zdravila, drugi pogosti razlog pa so sistemske avtoimunske bolezni. Najpogosteje ga zdravimo z glukokortikoidi. Zdravljenje je večinoma uspešno, relapsi so redki. V nekaterih primerih pa vseeno pride do relapsov in nastanka kroničnega intersticijskega nefritisa s potrebo po dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi. To je značilno predvsem za bolezni s sistemskim imunskim dogajanjem. V literaturi poročajo o uspešni uporabi azatioprina za namen zmanjšanja potrebe po glukokortikoidih pri bolnikih s kroničnim intersticijskim nefritisom zaradi sarkoidoze in z imunoglobulinom G4 povezano boleznijo (46). Njiti je mogoče tudi primere uspešne uporabe azatioprina pri intersticijskem nefritisu v sklopu Sjögrenovega sindroma (47). Intersticijski nefritis lahko nastopi tudi v sklopu kronične vnetne črevesne bolezni, pri kateri se azatioprin pogosto uporablja za zdravljenje in je večkrat povezan z aktivnostjo črevesne bolezni. Nekateri avtorji zato intersticijski nefritis štejejo za izvenčrevesno izražanje kronične vnetne črevesne bolezni (48).

Idiopatska retroperitonealna fibroza

Idiopatska retroperitonealna fibroza je bolezen, pri kateri pride do sterilnega vnetja in fibroze v retroperitonealnem prostoru. Končni rezultat procesa je običajno večja fibrozna masa, ki lahko pritiska na bližnje ležeče strukture, predvsem oba sečevoda, zaradi česar pogosto pride do obstruktivne nefropatije. Praviloma jo zdravimo z glukokortikoidi, ker pa je pogosto potrebno dolgotrajno zdravljenje, so nekateri avtorji uspešno zmanjšali potrebo po večjih odmerkih glukokortikoidov z dodatkom azatioprina (49).

IgA nefropatija in IgA vaskulitis

Randomizirane raziskave na pediatričnih bolnikih z imunoglobulin (Ig) A nefropatijo so pokazale, da bi kombinacija glukokortikoidov in azatioprina lahko izboljšala stanje bolezni z večjim zmanjšanjem proteinurije in boljšim ledvičnim delovanjem po desetih letih spremljanja (50, 51). Žal randomizirane raziskave pri odraslih bolnikih z IgA nefropatijo tega rezultata niso uspele prepričljivo potrditi (52, 53). Randomizirana raziskava Ballardieja in sodelavcev pri bolnikih z zmerno okrnjenim ledvičnim delovanjem (serumski kreatinin 130–250 µmol/l) in hitrim poslabševanjem (porast serumskega kreatinina

za vsaj 15 % v enem letu) je potrdila boljši izid bolezni v skupini bolnikov, ki je poleg prednizolona prejela še ciklofosfamid (prve tri mesece v odmerku 1,5 mg/kg/dan) in nato azatioprin (vsaj še dve leti v odmerku 1,5 mg/kg/dan) v primerjavi s kontrolno skupino, ki imunosupresije ni prejela (54). Žal je iz tako zasnovane raziskave težko izluščiti vpliv posameznega imunosupresijskega zdravila na izid bolezni. Smernice trenutno ne priporočajo uporabe azatioprina pri bolnikih z IgA nefropatijo, razen v primeru polmesečastega glomerulonefritisa, ki je v tem primeru definiran kot prisotnost > 50 % glomerulov s polmeseci na biopsiji (30). Prognoza tovrstne oblike bolezni je zelo slaba in bolezen običajno hitro napreduje do končne ledvične odpovedi. V tem primeru zdravljenje vključuje visoke odmerke glukokortikoidov v kombinaciji s ciklofosfamidom, ki ga po šestih mesecih zdravljenja lahko nadomesti azatioprin, če je to potrebno. Tudi pri bolnikih z IgA vaskulitisom (predhodno poznan kot Henoch-Schönleinova bolezen oz. purpura), pri katerih je sicer polmesečast glomerulonefritis pogostejši kot pri IgA nefropatiji, so v nekaterih primerih poročali o uspešni uporabi azatioprina kot dodatka glukokortikoidom (55).

Primarni nefrotski sindromi

Primarni nefrotski sindrom je običajno posledica glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami, fokalne segmentne glomeruloskleroze ali membranske nefropatije. Smernice ne priporočajo uporabe azatioprina pri omenjenih boleznih. Opravljene raziskave ne podajajo prepričljivih dokazov, da bi azatioprin pri omenjenih boleznih predstavljal uspešno zdravljenje (30).

Enkapsulirajoča peritonealna sklerozna

Enkapsulirajoča peritonealna sklerozna je zelo nevaren zaplet, do katerega redko pride po dolgotrajnem zdravljenju s peritonealno dializo. Značilno za bolezen je kronično, prikrito vnetje peritonealne membrane, ki vodi v fibrozo membrane. Zaradi vnetja bolezen zdravimo z imunosupresijskimi zdravili, in sicer na prvem mestu z glukokortikoidi. V literaturi so objavljene raziskave z majhnim številom bolnikov, pri katerih so poleg glukokortikoidov uporabljali tudi azatioprin. Vendar pa eksperimentalna raziskava, v kateri so bolezen inducirali pri podganah, ni pokazala pomembnejšega izboljšanja bolezni v primerih, ko so poleg glukokortikoida uporabili še azatioprin v primerjavi s skupino, ki je prejela samo glukokortikoid (56).

POSEBNOSTI

Pri bolnikih, ki jih zdravimo z azatioprinom, so neželeni učinki dokaj nepredvidljivi. Nekateri neželeni učinki, predvsem depresija kostnega mozga in hepatotoksičnost, so najverjetneje povezani z višjimi nivoji aktivnih presnovkov v plazmi. Višji nivoji aktivnih presnovkov so lahko povezani s spremenljivostjo v biološki uporabnosti, sočasnim jemanjem zdravil z vplivom na encime, ki presnavljajo azatioprin (podoglavlje Interakcije), in genetskimi variacijami v presnovnih encimih. V slednjem primeru je dobro poznana povezava med pojavom neželenih učinkov in prirojeno nizko aktivnostjo encima TPMT. TPMT je eden od encimov, ki 6-MP pretvori v neaktivni presnovek (glej sliko 6.1). Prirojeno pomanjkanje TPMT vodi v povečano količino aktivnih presnovkov in pojav neželenih učinkov (4). Nekateri avtorji zato priporočajo obvezno določanje aktivnosti TPMT pri vseh bolnikih, pri katerih nameravamo pričeti zdravljenje z azatioprinom, vendar pa to priporočilo ni splošno sprejeto (22). Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana ne opravljamo določitev aktivnosti TPMT. Ker so hudi neželeni učinki, kot so na primer huda levkopenija, pancitopenija ali huda jetrna okvara, redki in jih praviloma pravčasno odkrijemo s predvidenimi preiskavami, menimo, da rutinsko določanje aktivnosti TPMT ni potrebno. Seveda pa je nujno potrebno redno spremljanje pojava morebitnih neželenih učinkov. Zaradi nepredvidljivosti neželenih učinkov spremljamo celotno krvno sliko z diferencialno krvno sliko in jetrini testi (aspartat transaminaza, alanin transaminaza, γ -glutamil transpeptidaza) enkrat tedensko prvi mesec zdravljenja, enkrat na dva tedna drugi mesec zdravljenja, enkrat mesečno tretji mesec zdravljenja in nato vsake tri mesece. Zanimiva je raziskava, ki je pokazala zelo visoko aktivnost TPMT pri 15 % bolnikov s kronično črevesno boleznijo (57). Ugotavljni so tudi slabši izid zdravljenja z azatioprinom

pri bolnikih s povečano aktivnostjo TPMT. Pri bolnikih z vaskulitismom ANCA te povezave niso potrdili, saj spremenljivost v aktivnosti TPMT ni bila povezana z deležem relapsov (58).

V primeru predoziranja zdravimo bolnike predvsem z ukinitvijo zdravila in podporno terapijo (npr. rastni dejavniki za stimulacijo nastajanja nevtrofilcev, transfuzija itd.). Teoretično bi prišlo v poštev zdravljenje s hemodializo, ob katerem se dokazano izločajo presnovki azatioprina, vendar podatkov o uspešnosti tovrstnega pristopa pri predoziranju še nimamo (14). Glede na dostopne podatke lahko pričakujemo pomembnejše izboljševanje neželenih učinkov približno en teden po ukinitvi zdravljenja z azatioprom.

LITERATURA

1. Schwartz R, Stack J, Dameshek W. Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1958; 99 (1): 164–7.
2. Elion GB. The purine path to chemotherapy. *Science.* 1989; 244 (4900): 41–7.
3. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med.* 1963; 268: 1315–23.
4. McLeod HL, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus – implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2002; 3 (1): 89–98.
5. Sasasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64 (8): 753–67.
6. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest.* 2003; 111 (8): 1122–4.
7. Coté CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr.* 1974; 85: 324–8.
8. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8 (1): 24–36.
9. Centralna baza zdravil [internet]. Imuran – povzetek glavnih značilnosti zdravila. Ljubljana: Centralna baza zdravil; © 2012–2014 [citirano 2015 Jan 25]. Dosegljivo na: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2D32AD3AFE0824A2C12579C2003F5307/File/s-012907.pdf>
10. Centralna baza zdravil [internet]. Azafalk – povzetek glavnih značilnosti zdravila. Ljubljana: Centralna baza zdravil; © 2012–2014 [citirano 2015 Jan 25]. Dosegljivo na: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D78917B9FB49D5F7C1257A1C0082E5A6/File/s-014531.pdf>
11. Moreau AC, Paul S, Del Tedesco E, et al. Association between 6-thioguanine nucleotides levels and clinical remission in inflammatory disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20 (3): 464–71.
12. Chan GL, Erdmann GR, Gruber SA, et al. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanin nucleotides in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol.* 1990; 30 (4): 358–63.
13. Dollery CT. Therapeutic drugs. 1st Ed. London: Churchill Linvingstone; 1991.
14. Schusziarra V, Ziekursch V, Schlamp R, et al. Pharmacokinetics of azathioprine under hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1976; 14 (4): 298–302.
15. Konidari A, Matary WE. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: Safety issues. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014; 5 (2): 63–76.
16. Martínez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, et al. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996; 5 (2): 113–9.
17. Moskowitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *An J Gastroenterol.* 2004; 99 (4): 656–61.
18. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2002; 121–30.

19. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79 (10): 696–701.
20. Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85 (7): 647–54.
21. van Sandwijk MS, Bemelman FJ, ten Berge IJ. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med.* 2013; 71 (6): 281–9.
22. de Joode AAE, Sanders JSF, Rutgers A, et al. Maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: who needs what and for how long? *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 1: i150–8.
23. Tervaert JW, Huiterna MG, Hené RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; 336 (8717): 709–11.
24. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *N Engl J Med.* 2003; 349: 36–44.
25. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304 (21): 2381–8.
26. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1771–80.
27. Herbert LA, Alvarado A, Rovin B. Rituximab or azathioprine maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2015; 372 (4): 386–7.
28. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR Recommendations for the Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (3): 310–7.
29. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology.* 2007; 46 (10): 1615–6.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter.* 2012; 2: 139–274.
31. Luqmani RA. State of the art in the treatment of systemic vasculitides. *Front Immunol.* 2014; 5: 471.
32. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (6): 797–808.
33. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (11): 1771.
34. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al. Treatment of lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev [internet].* 2012 [cited 2015 Jan 25]; Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002922.pub3/pdf>
35. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (20): 1886–95.
36. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61 (1): 74–87.
37. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2010; 19 (6): 703–10.
38. Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2013; 18 (2): 104–10.
39. Maneiro RJ, Lopez-Canosa N, Salgado E, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systemic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2014; 53 (5): 834–8.
40. Stoenou M, Aydin S, Tektonidou M, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (5): 1924–30.
41. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet.* 2004; 364 (9433): 503–12.
42. Remuzzi G, Cravedi P, Constantini M, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (6): 1973–85.
43. Guba M, Graeb C, Jauch KW, et al. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation.* 2004; 77 (12): 1777–82.
44. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs.* 2009; 69 (16): 2227–43.

45. Kandus A, Arnol M. Imunosupresivno zdravljenje pri presaditvi ledvice. In: Arnol M, Kandus A, Bren A, eds. Presaditev ledvic. Prva dopolnjena izdaja. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2009. p. 119–34.
46. Praga M, Sevillano A, Auñón P, et al. Changes in the etiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (9): 1472–9.
47. Kaufman I, Schwartz D, Caspi D, et al. Sjögren's syndrome – not just Sicca: renal involvement in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37 (3): 213–8.
48. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, et al. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17 (4): 1034–45.
49. Swartz RD. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a review of the pathogenesis and approaches to treatment. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54 (3): 546–53.
50. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for Severe Childhood IgA Nephropathy: A Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1 (3): 511–7.
51. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (6): 1301–7.
52. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of Azathioprine to Corticosteroids Does Not Benefit Patients with IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (10): 1783–90.
53. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *J Nephrol*. 2013; 26 (1): 86–93.
54. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (1): 142–8.
55. Altugan FS, Özen S, Aktay-Ayaz N, et al. Treatment of severe Henoch-Schönlein nephritis: justifying more immunosuppression. *Turk J Pediatr*. 2009; 51 (6): 551–5.
56. Bozkurt D, Sipahi S, Cetin P, et al. Does immunosuppressive treatment ameliorate morphology changes in encapsulating peritoneal sclerosis? *Perit Dial Int*. 2009; 29 Suppl 2: S206–10.
57. Neuraz A, Chouchana L, Malamut G, et al. Phenome-wide association studies on a quantitative trait: application to TPMT enzyme activity and thiopurine therapy in pharmacogenomics. *PLoS Comput Biol*. 2013; 9 (12): e1003405.
58. Stassen PM, Derk RPH, Kallenberg CGM, et al. Thiopurinemethyltransferase (TPMT) genotype and TPMT activity in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: relation to azathioprine maintenance treatment and adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 758–9.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- 6-MP – 6-merkaptopurin
ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophyl cytoplasmic antibodies*)
CD – angl. *cluster of differentiation*
HPRT – hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*)
Ig – imunoglobulin
IMPDH – inozin-5'-monofosfat dehidrogenaza (angl. *inosine-5'-monophosphate dehydrogenase*)
MMF – mikofenolat mofetil
SLE – sistemski lupus eritematozus
TPMT – tiopurin-S-metiltransferaza
UKC – Univerzitetni klinični center
XO – ksantinska oksidaza (angl. *xanthine oxidase*)

Andreja Aleš Rigler¹

Intravenski imunoglobulini

PREDSTAVITEV

Imunoglobulini (Ig) so del imunskega sistema in sodelujejo pri interakcijah antigena z različnimi celičnimi ter humoralnimi mehanizmi. Spremenljivi del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, antigen binding*, Fab) se povezuje z antigeni (afferentni del), konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*, Fc) pa se povezuje s komplementom, s topnimi receptorji ter z receptorji na površini imunskih celic in, če se veže na receptor na limfocitu B, signalizira spremembe v njem (effectorni del).

Preparate polispecifičnih Ig pridobimo iz plazme več tisoč zdravih dajalcev. Na ta način dobimo raznovrstna protitelesa, specifična za različne antigene. Procese frakcioniranja človeške plazme z uporabo hladnega etanola so razvili Edwin Cohn in sodelavci na Harvardski univerzi, da bi pridobili albumin za zdravljenje šokovnih stanj med drugo svetovno vojno. Frakcije beljakovin, ki so se obarile pri manjših koncentracijah etanola, so analizirali dalje in dobili frakcije fibrinogena ter frakcije γ -globulinov, protrombina, lipoproteinov in drugih proteinov. Oncley in sodelavci so kasneje pridobili čistejše frakcije Ig, ki so jih pričeli uporabljati za zdravljenje ter preprečevanje hepatitisa, rdečk in poliomielitisa. Po letu 1950 so jih pričeli uporabljati za zdravljenje primarnih imunskih pomanjkljivosti. Ker so se pri intravenskem dajanju Ig pojavljale takojšnje vazomotorne reakcije, so jih pričeli dajati pod kožo (subkutano) in v mišico (intramuskularno). Po štiridesetih letih raziskav in izboljšav, predvsem pri pridobivanju čistejše ter obstojnejše mešanice, so nastali preparati Ig, ki so varni za intravensko uporabo. Preparate Ig, ki se dajejo intravensko, po vsem svetu imenujejo intravenski imunoglobulini (IVIg), čeprav je pravilen farmakološki (industrijski) izraz IGIV. Poleg zdravljenja primarnih in sekundarnih imunskih pomanjkljivosti jih danes uporabljam za zdravljenje številnih avtoimunskih ter vnetnih bolezni. Pri nekaterih boleznih je zdravljenje z IVIg uradno dovoljeno, nekatere, med drugim večina nefroloških avtoimunskih bolezni, pa uradne indikacije za zdravljenje z IVIg nimajo, a jih uporabljam v primeru odpornosti na zdravljenje z ustaljenimi zdravili (1).

PRIDOBIVANJE IN SESTAVA

Frakcijo, ki vsebuje IVIg, pridobimo s hladno alkoholno frakcionacijo iz plazme več tisočih dajalcev. Ta frakcija se nato obdeluje s precipitacijskimi metodami in ionsko izmenjalno kromatografijo. S tem se odstrani preostale beljakovine, ne pa IgG. Kasneje se preparati IVIg obdelajo z različnimi metodami (izpostavljenost različnemu pH, alkoholom, detergentom, visokim temperaturam, nanofiltraciji), da se odstranijo potencialno prisotni patogeni (1).

Preparati Ig vsebujejo več kot 95 % polivalentnih IgG in se med seboj razlikujejo v sestavi stabilizatorjev, ki so ponavadi sladkorji, včasih pa aminokisline. Preparati se med seboj razlikujejo tudi v vsebnosti natrija. Pri določeni vrsti bolnikov je sestava preparatov IVIg pomembna. Če preparat vsebuje glukozo ali saharozo, lahko ta vpliva na raven krvnega sladkorja pri bolnikih s sladkorno boleznjijo. Saharoza lahko povzroči osmotsko nefropatijo, zato preparate IVIg, ki jo vsebujejo, ne uporabljam za zdravljenje pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro. Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem IgA in tistih, ki imajo prisotna protitelesa anti-IgA, uporabljam preparate z zelo majhno vsebnostjo IgA (2, 3).

¹ Dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.ales1@gmail.com

Preparati IVIg, ki so pridobljeni iz plazme dajalcev z visokim titrom specifičnih protiteles proti določenemu patogenu ali iz plazme hiperimuniziranih dajalcev, se imenujejo hiperimuni IVIg in služijo kot pasivna imunizacija proti določenemu patogenu. Izdelani so že preparati hiperimunih globulinov za hepatitis B, virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*, CMV), virus noric (angl. *varicella zoster virus*, VZV), steklino, tetanus in botulinski toksin (1).

NAČIN DELOVANJA

Pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo so učinek rednega nadomeščanja Ig sprva pripisovali nadomeščanju specifičnih protiteles, ki jih ti bolniki niso imeli, predvsem proti bakterijam s kapsulo npr. *Streptococcus pneumoniae* ali *Haemophilus influenzae*. Kasneje so ugotovili, da ugoden učinek IVIg ni omejen samo na nadomeščanje manjkajočih Ig, ampak da imajo IVIg še dodaten imunološki učinek. Prvič se je to izkazalo, ko so IVIg uporabili pri bolniku s primarno imunsko pomanjkljivostjo, ki je zbolel za avtoimunsko trombocitopenijo (4). Ob rednem nadomeščanju IVIg se je vrednost trombocitov vrnila na normalno raven. Po tem so IVIg zaradi njihovih imunomodulatornih in protivnetnih učinkov pričeli uporabljati za zdravljenje avtoimunskih bolezni različne etiopatogeneze. Iz tega je možno sklepati, da je način delovanja IVIg zelo širok, a ga še vedno ne poznamo povsem natančno. IVIg se vpletajo v različne mehanizme naravne in pridobljene odpornosti.

Več raziskav je preučevalo način delovanja pri Kawasakievi bolezni (vaskulitisu srednje velikih žil pri otrocih), kjer je učinek zdravljenja z IVIg dramatičen, saj že po enem odmerku IVIg telesna temperatura in vnetni parametri upadejo. Ugotovili so, da je vzrok za to zmanjšano nastajanje provnetnih citokinov, kot so dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α*, TNF-α), interlevkin 1α in interlevkin 6, zmanjšano nastajanje adhezijskih molekul ter kemokinov in nevtralizacija superantigenov (5).

Učinki IVIg trajajo dalj časa, kot je njihov razpolovni čas, tako da njihovo delovanje ni usmerjeno le neposredno proti patogenim protitelesom. IVIg imajo tako protivnetne kot provnetne učinke, odvisno s katerimi beljakovinami oz. receptorji se vežejo (6). Tako ima vezava regije Fc IgG s komponento komplementa C1q ali z aktivirajočim receptorjem Fcγ predvsem na celicah, ki sodelujejo pri naravnih odpornosti (dendritične celice, monociti, makrofagi), provnetne učinke, vezava z zaviralnim receptorjem Fcγ RIIB in specifičnim neintegrinom, ki se povezuje z znotrajceličnimi adhezijskimi molekulami (angl. *specific intracellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin*, SIGN-R1) pa protivnetne učinke. Provnetni učinki so pretežno izraziti, kadar dajemo IVIg v nizkih odmerkih, protivnetni učinki pa pri večjih odmerkih IVIg (7, 8).

Način delovanja je odvisen od tega ali se veže na efektorske beljakovine oz. receptorje regija Fab ali regija Fc ali obe, vezani na Ig molekuli. Sprva so večji učinek pripisovali vezavi regije Fab. IVIg vsebujejo antiidiotipska protitelesa, ki se vežejo na limfocite B, ki izražajo te idiotipe, in tako zmanjšajo ali uničijo avtoreaktivne klone. Vežejo se tudi na idiotipe krožecih (avto) protiteles, npr. na protitelesa, usmerjena proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), protitelesa, anti-DNA, specifična protitelesa proti poglavitnemu kompleksu tkivne skladnosti (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) in jih s tem nevtralizirajo (9).

Kasnejše raziskave so pokazale, da je učinek IVIg bolj povezan z vezavo regije Fc IgG na različne receptorje, ligande in beljakovine. Med njimi najpomembnejši so vezava regije Fc s komplementom, neonatalnim receptorjem za konstantni del imunoglobulinske molekule (*neonatal receptor for crystallizable fragment*, FcRn) in zaviralnimi receptorji za Fc IgG, predvsem na makrofagih (9):

- Z vezavo komplementa na regijo Fc IgG se zmanjša odlaganje komplementa na mestu vnetja.
- IVIg povečajo očistek patogenih protiteles z vezavo na FcRn. FcRn so v največjem številu prisotni na žilnem endoteliju, pa tudi v mišicah in v koži. Patogeni IgG se vežejo na proste FcRn v lizosomih in so tako zaščiteni pred razgradnjou. Če pa se na FcRn v endosomih, namesto patogenih IgG, vežejo IVIg, je razgradnja patogenih avtoimunskih IgG večja.
- IVIg zmanjšajo fagocitozo makrofagov z vezavo na zaviralne receptorje na makrofagih.

Zadnje raziskave kažejo na pomen glikozilacije IgG, predvsem manjšega dela regije Fc IgG, ki je bogat s sialoglikani. Na modelu revmatoidnega artritisa na miših so dokazali, da IVIg brez regije, bogate s sialoglikani, nimajo protivnetnega učinka. Ig s to regijo je v terapevtski mešanici IVIg samo 1 do 3 %, kar lahko ponovno pojasni potrebo večjega odmerka IVIg pri avtoimunskeh boleznih. Pomen regije na IVIg, ki je bogata s sialoglikani, so preučevale različne raziskave, ki so si nasprotuječe. Iz tega sklepajo, da je način delovanja in učinek IVIg različen pri različnih avtoimunskeh boleznih (10).

Zanimivo je, da glukokortikoidi povečajo učinek IVIg, saj zmanjšajo izražanje mitohondrijske RNA (mtRNA) za FcRn in s tem še dodatno povečajo očistek patogenetskih protiteles. IVIg pa zmanjšajo odpornost na glukokortikoide. Z zmanjšano količino citokinov se poveča aktivnost aktivirajočega receptorja za glukokortikoide. Tako je pri večini avtoimunskeh bolezni smiselna sočasna uporaba glukokortikoidov in IVIg v visokem odmerku (9).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja, biološka uporabnost in odmerjanje

Biološka dostopnost pri intravenskem dajanju Ig je 100 %. Presnova IgG je odvisna od serumske ravni IgG. Če je ta večja, je presnova IVIg hitrejša. Hitrost presnove IVIg je različna pri različnih boleznih. Povprečni razpolovni čas pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo, ki so jim dajali IVIg v odmerku 400 mg/kg vsake tri tedne, je bil 39,1 dni. Pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo in pri zdravih prostovoljcih pa je razpolovni čas znašal tri do štiri tedne. Pri bolnikih z avtoimunskemi bolezni, ki prejemajo ponavlajoče odmerke IVIg, raziskave, ki bi opredelile farmakokinetiko, niso bile opravljene. (11, 12).

Ig se lahko daje pod kožo (subkutano) ali v žilo (intravensko). Podkožno se daje Ig predvsem pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo v manjših odmerkih (100 mg/kg telesne teže) v različnih časovnih intervalih in se tako praktično nenehno vzdržuje primerne koncentracije IgG. Podkožno se Ig lahko dajejo tudi v domačem okolju. Interval dajanja se določi z merjenjem IgG v serumu ter glede na pojavljanje akutnih okužb pri teh bolnikih.

Pri avtoimunskeh boleznih, vključno z nefrološkimi bolezni, in pri vnetnih boleznih, se Ig dajejo v žilo. Odmerek je štiri- do petkrat večji kot pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo in znaša 2 g/kg telesne teže v enem, dveh ali petih odmerkih (v zadnjem primeru to pomeni 400 mg/kg telesne teže/dan zaporedoma pet dni). Odvisno od klinične slike avtoimunske bolezni, se odmerek ponovi v mesečnih intervalih. Učinek IVIg se pri avtoimunskeh boleznih ocenjuje glede na klinično sliko in ne z merjenjem koncentracije IgG v serumu.

Nosečnost in dojenje

V literaturi je več opisov primerov varne uporabe IVIg med nosečnostjo. IVIg so uporabili predvsem pri bolnicah s kroničnimi avtoimunskehi bolezni, kot so sistemski lupus eritematozus (SLE), granulomatoza s poliangitiom (GPA) in navadni pemfigus. Bolnice s SLE v umirjeni fazi bolezni, ki so zanosile, in dobivale IVIg namesto glukokortikoidov in aspirina, so imele v večjem odstotku obvladano bolezen ter so pogosteje rodile zdravega otroka (13, 14). Opisani so primeri bolnic z novoodkritim vaskulitisom med nosečnostjo, ki so ga zdravili z IVIg in tako dosegli remisijo bolezni ter rojstvo zdravega otroka (41, 42).

Glede na smernice Britanskega društva za revmatologijo je uporaba IVIg varna med nosečnostjo in med dojenjem ter ne škodi plodu (15).

NEŽELENI UČINKI

Neželeni učinki se pojavijo pri 20 % bolnikov, ki prejmejo IVIg. Večina teh učinkov je blagih in prehodnih. Pri 2–6 % bolnikov pa so ti hudi in ogrožajoči. Mednje spadajo trombotični, ledvični, hematoški ter nevrološki zapleti in anafilaktične reakcije. Neželene učinke lahko delimo glede na čas nastanka

in glede na to, katere organe prizadenejo. Neželeni učinki, ki se pojavijo med infuzijo IVIg so lahko reakcije, povezane s hitrostjo infuzije (mrzlica, mišična bolečina, nelagodje v prsnem košu), anafilaktična reakcija (povzročena z protitelesi IgE), glavobol in reakcije, povezane s sočasno okužbo.

Reakcije, povezane s hitrostjo infuzije, so t. i. flogistične (vnetne) reakcije in anafilaktoidne reakcije. Simptomi flogistične reakcije so mrzlica, vročina, mialgije, slabost, bruhanje, oslabelost in glavobol. Ti nastanejo zaradi reakcije med IgG in antigeni (avtoprotitelesi in neoantigeni), ki so prisotni pri bolniku. V primeru okužbe bolnika, je zato pred aplikacijo IVIg smiselno zdravljenje z antibiotiki. Simptomi anafilaktoidne reakcije so rdečica, tahikardija, prsna bolečina, dispnea, tahipneja, bolečina v spodnjem delu hrbta, slabost, bruhanje in nenadna anksioznost. Za razliko od prave anafilaktične reakcije se pojavi arterijska hipertenzija in ne hipotenzija. Običajno težave nastanejo med dajanjem infuzije IVIg in ne takoj po začetku dajanja. Ta tip reakcije ni povzročen z protitelesi IgE. Ponavadi se simptomi umirijo po upočasnitvi infuzije IVIg. Hkrati z rdečico se lahko občasno pojavi tudi urtikarija. Točen mehanizem njenega nastanka ni znan, lahko je povezan z obstojem kininov, imunskih kompleksov in drugih beljakovin v mešanici IVIg (16).

Prava anafilaktična reakcija nastane pri bolnikih, ki imajo v telesu predhodno nastala protitelesa IgE ali IgG, usmerjena proti IgA v preparatu IVIg. Ta protitelesa imajo bolniki z delnim B-celičnim imunskim pomanjkanjem, ki so še sposobni tvorjenja protiteles in imajo sočasno praktično nezaznavne ravni IgA v krvi. Teh bolnikov je zelo malo, običajno pri njih reakcijo izzovejo tudi drugi krvni pripravki. Pri bolnikih, ki imajo le malo zmanjšano raven IgA, IVIg ponavadi lahko apliciramo, le hitrost infuzije na začetku mora biti zelo majhna (0,001 ml/kg telesne teže). Pred infuzijo IVIg tem bolnikom apliciramo antihistaminike in glukokortikoide.

Pozni neželeni učinki se pojavijo nekaj ur do dni po infuziji IVIg in vključujejo trombembolične dogodke (globoka venska tromboza, miokardni infarkt, prehodni ishemični napad (angl. *transient ischemic attack*, TIA) in možganska kap), glavobol (migrena/aseptični meningitis), akutno ledvično odpoved ter hemolizo. Nekateri, predvsem trombotični dogodki, se lahko pojavijo tudi med samo infuzijo.

IVIg povečajo viskoznost seruma za 0,5 enot cP, kar je posebej pomembno pri bolnikih s hipergammaglobulinemijo, hiperholisterolemijo ali krioglobulinemijo, saj je pri teh viskoznost seruma že v osnovi večja. K temu prispeva tudi hipovolemija. Povečana viskoznost krvi lahko privede do trombotičnih in ishemičnih dogodkov, kot so venske tromboze, možganska kap ali miokardni infarkt.

Trombembolični dogodki se večkrat pojavijo po aplikaciji velikega odmerka IVIg ($> 1\text{ g/kg}$ telesne teže) in kadar se IVIg dajejo v hitri infuziji. Ostali dejavniki tveganja za trombembolične dogodke po IVIg so vsi znani kardiovaskularni dejavniki tveganja in dejavniki tveganja za globoko vensko trombozo (18).

Infuzija IVIg lahko sproži glavobol ali migrenski napad, predvsem pri bolnikih z znano migreno. Migrenski glavobol lahko preprečimo s propranololom. Pri bolnikih z migreno je ravno tako večje tveganje za nastanek aseptičnega meningitisa, ki se sicer lahko pojavi pri kateremkoli bolniku. Nastanek aseptičnega meningitisa ni odvisen od hitrosti infuzije IVIg, od osnovne bolezni ali različnih pripravkov IVIg. Preventivna terapija z glukokortikodi ne pomaga. Aseptični meningitis po zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki ali aspirinom navadno mine v 72 urah, dodatna diagnostika običajno ni potrebna (3, 16, 17).

Akutna ledvična okvara, ki je lahko simptomatska, ali se kaže samo s porastom serumskega kreatinina, se pojavi pri manj kot 1 % aplikacij IVIg. Pojavi se ob uporabi preparatov IVIg, ki kot stabilizator vsebujejo saharozo. Saharzo se v tubulnih celicah reabsorbira, ob tem celice nabreknejo in povzročijo zaporo ledvičnih tubulov. Ledvična okvara po infuziji IVIg lahko nastane tudi zaradi večje viskoznosti krvi in odlaganja imunskih kompleksov. Huda akutna hemoliza, ki je lahko posledica infuzije IVIg, lahko povzroči hemoglobinurijo in ledvično odpoved (19–22).

Hematološki zapleti po infuziji IVIg so lahko po Coombsu pozitivna hemolitična anemija, ki nastane zaradi protiteles proti eritrocitom v mešanici IVIg, znotrajžilna hemolitična anemija, ki nastane po velikih odmerkih IVIg (pogosteje pri bolnikih, ki imajo krvno skupino A ali B in pri tistih z visokimi parameterji vnetja) ter nevtropenija, ki nastane zaradi aktivacije nevtrofilcev in adhezijskih molekul z IVIg,

kar povzroči agregacijo nevtrofilcev. Nevtropenia je lahko tudi posledica anti-nevtrofilnih protiteles v mešanici IVIg (23, 24).

Aktivacija nevtrofilcev s protitelesi v mešanici IVIg lahko povzroči tudi prehodno dispnejo oz. akutno okvaro pljuč povezano s transfuzijo (angl. *transfusion-related acute lung injury, TRALI*) (17).

Preparati IVIg so očiščeni vseh znanih patogenih povzročiteljev bolezni, vendar verjetno obstajajo še nam neznani mikroorganizmi, predvsem prioni, ki so morda, kljub vsem metodam čiščenja, še vedno prisotni v preparatih. Zato je potrebno bolnike, ki so prejeli IVIg, spremljati in zapisati serijsko številko preparata, ki so ga prejeli (25).

IVIg zmanjšajo učinek cepljenja, zato je cepljenje potrebno izvesti nekaj mesecev po prejeti infuziji IVIg (17).

V literaturi je opis nastanka krioglobulinemičnega vaskulitisa po IVIg. Odum in sodelavci so opisali primer bolnice z Guillain-Barréjevim sindromom, ki je v sklopu zdravljenja prejela IVIg v velikem odmerku. Dva dni po infuziji so se pojavile petehije in ledvična okvara s proteinurijo ter eritrocituro. Odkrili so krioglobulinemični vaskulitis, ki pa ni povzročal prvotno ugotovljene nevrološke bolezni. Bolnica je imela sočasno diagnosticiran limfom s prisotnostjo monoklonskega zobca IgM. Avtorji odsvetujejo uporabo IVIg pri bolnikih, ki imajo prisoten monoklonski zobec IgM (26).

INDIKACIJE ZA UPORABO V NEFROLOGIJI

Lupusni nefritis

V literaturi so prvi opisi zdravljenja lupusnega nefritisa z IVIg iz 80. let prejšnjega stoletja. IVIg so predvsem uporabljali za zdravljenje lupusnega nefritisa, ki je odporen na običajno zdravljenje. Največkrat je na zdravljenje z metilprednizolonom in ciklofosfamidom odporen membranoproliferativni glomerulonefritis v sklopu SLE, ki se kaže z nefrotsko-nefritičnim sindromom (27, 28). Ugoden učinek IVIg pri zdravljenju membranskega ali membranoproliferativnega glomerulonefritisa v sklopu SLE so opisali Levy in sodelavci (29). Sedem bolnikov je prejelo IVIg v visokem odmerku v 2–6 ciklusih, pri vseh je prišlo do upada proteinurije od 14 dni do šestih mesecev po končani terapiji. Lin in sodelavci so dokazali tudi zmanjšanje imunskih depozitov v biopsijskih vzorcih ledvic pri otrocih z lupusnim nefritisom, ki so jih zdravili z IVIg (30). Francioni je po zdravljenju z IVIg ugotovil upad proteinurije in povečanje očistka kreatinina pri petih bolnikih z lupsnim nefritisom tretjega ter četrtega razreda po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije, kjer ni bilo uspeha po običajnem zdravljenju (31). Opisan je primer zdravljenja SLE z IVIg pri bolnici s sočasno sepso (32). Welcker in Helmke sta zdravila bolnike z lupsnim nefritisom z imunoadsorpcijo in 30 g IVIg v treh odmerkih. Pri bolnikih, ki niso bili dializno odvisni, je prišlo do izboljšanja funkcije in urinskih sprememb, pri bolnikih, ki so potrebovali dializno zdravljenje pa uspeha zdravljenja z IVIg ni bilo (33). Boletis in sodelavci so ugotovili, da so IVIg v odmerku 0,4 g/kg telesne teže mesečno enako učinkoviti kot ciklofosfamid 1 g/m² v vzdrževalnem obdobju zdravljenja lupusnega nefritisa (34).

V zadnjem desetletju je zdravljenje SLE napredovalo. Napravljene so bile številne raziskave, ki so ugotovile uspešnost mikofenolata ter rituksimaba pri zdravljenju SLE (35, 36). Pomen IVIg pri zdravljenju SLE se je tako nekoliko zmanjšal.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univezitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana, IVIg v višokih odmerkih pri zdravljenju lupusnega glomerulonefritisa uporabljamo takrat, ko ostala terapija odpove ali če je sočasno prisotna okužba. IVIg v majhnih odmerkih 100 mg/kg telesne teže uporabljamo za nadomeščanje Ig po zdravljenju s plazmaferezo.

Mikroskopski poliangiitis in granulomatoza s poliangiitisom

Največ podatkov glede zdravljenja mikroskopskega poliangiitisa (MPA) in granulomatoze s poliangiitisom (GPA) je bilo v literaturi objavljeno v 90. letih. Številne raziskave so dokazale remisijo vaskulitisa malih žil po zdravljenju z IVIg. IVIg so uporabili kot primarno induksijsko zdravljenje, vendar ne pri bolnikih z ogrožajočo obliko bolezni. IVIg so največkrat uporabljali za zdravljenje MPA in GPA, ki sta bila odporna na zdravljenje z ustaljeno terapijo (poglavlje Ciklofosfamid) (37–39).

Samo ena raziskava od vseh do sedaj je bila randomizirana in kontrolirana. Raziskovali so učinkovitost enega samega odmerka IVIg 2 g/kg telesne teže pri predhodno zdravljenih bolnikih z ustaljeno terapijo, ki so imeli še vedno aktivno bolezen. Po treh mesecih je 14 od 17 bolnikov v skupini, ki so prejeli IVIg, doseglo remisijo bolezni. V kontrolni (placebo) skupini je remisijo bolezni doseglo le šest od 17 bolnikov (vrednost p razlike med skupinama je bila 0,035). Zanimivo je, da po IVIg niso ugotovili večjega upada ANCA kot pri kontrolni skupini, kar se ujema s spoznanji, da titer ANCA protiteles ne korelira vedno s klinično sliko (40).

IVIg so uporabili kot indukcijsko zdravljenje GPA pri bolnicah, ki sta zboleli v prvem trimesečju in 30. tednu nosečnosti in dosegli remisijo bolezni ter rojstvo zdravega otroka (41, 42).

Martinez in sodelavci so s prospektivno nerandomizirano raziskavo ocenili učinkovitost ter varnost uporabe IVIg (0,5 g/kg telesne/dan, štiri dni zapored, enkrat mesečno, skupaj šest mesecev), ki so jih dajali za zdravljenje relapsa vaskulitisa malih žil, ki se je pojavil med vzdrževalnim zdravljenjem ali po ukinitvi le-tega. Od 21 bolnikov jih je 13 doseglo popolno remisijo devet mesecev po začetku zdravljenja. Po enem letu je v popolni remisiji brez dodatnega imunosupresijskega zdravljenja ostalo osem bolnikov (43).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana uporabljamo IVIg za zdravljenje izoliranega glomerulonefritisa v sklopu MPA in GPA ali za zdravljenje sistemskega MPA in GPA največkrat takrat, kadar je prisotna sočasna okužba, zaradi česar je dodatno imunosupresijsko zdravljenje tvegano. Uporabljamo odmerek 0,4 g/kg telesne teže dnevno, pet dni zapored, kar je skupno 2 g/kg telesne teže. Ob tem vaskulitis zamejimo in ugodno vplivamo na zdravljenje okužbe. Kasneje lahko nadaljujemo z ustaljenim imunosupresijskim zdravljenjem. IVIg uporabljamo tudi pri MPA in GPA, ki sta odporna na zdravljenje, vendar jih v zadnjem času zamenjuje rituksimab.

IgA nefropatija in IgA vaskulitis (Henoch-Schönlein purpura)

Rostoker in sodelavci so z IVIg zdravili 11 bolnikov s hudo potekajočo IgA nefropatijo in IgA vaskulitisom. Prejeli so IVIg v odmerku 2 g/kg telesne teže razdeljeno v odmerke na tri dni tri zaporedne mesece, kasneje so še šest mesecev dvakrat mesečno prejemali Ig intramuskularno. Po zdravljenju se je izboljšal urinski sediment in upočasnilo se je napredovanje ledvične okvare. Ugotavljalni so upad depozitov IgA in C3 v biopsijskem vzrorcu (44). Kasneje so bili opisani trije primeri napredovalnega IgA vaskulitisa s prizadetostjo ledvic, pri katerih IVIg niso bili uspešni, prišlo je celo do poslabšanja ledvičnega delovanja (45). Zato pri teh dveh boleznih pri nas rutinska uporaba IVIg ni uveljavljena.

Membranska nefropatija

V 90. letih je bilo napravljenih kar nekaj raziskav, ki so opredeljevale uspešnost zdravljenja membranske nefropatije z IVIg (46).

Palla in sodelavci so zdravili devet bolnikov z membranskim glomerulonefritisom ter posledičnim nefrotским sindromom z IVIg 1,2 g/kg telesne teže trikrat v tritedenskih razmakih, nato pa v odmerku 0,4 g/kg telesne teže na tri tedne skupno 10 mesecev. Remisijo bolezni je doseglo vseh pet bolnikov, ki so imeli normalno ledvično delovanje (štirje bolniki so dosegli popolno remisijo), v skupini z okvarjenim ledvičnim delovanjem je eden od štirih bolnikov dosegel popolno remisijo, dva delno, pri enem bolniku pa ni bilo učinka. Pri tistih, kjer so bili IVIg klinično učinkoviti, je bilo to zaznati tudi v biopsijskem vzorcu ledvice (manj imunskih depozitov) (47).

Yokoyama in sodelavci so zdravili 30 bolnikov z IVIg v odmerku 0,6 do 0,9 g/kg telesne teže v enkratnem ali treh odmerkih. Po pol leta je prišlo do popolne remisije pri 13 bolnikih, do delne remisije pri 11 bolnikih, pri treh bolnikih ni bilo učinka, trije bolniki pa so imeli končno ledvično odpoved. Ugotovili so, da je prej prišlo do remisije pri tistih bolnikih, ki so imeli v biopsijskem vzorcu ledvice homogene membranske depozite, kot pri tistih, ki so imeli heterogene membranske depozite (48). Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana za zdravljenje membranske nefropatije rutinsko ne uporabljamo IVIg, saj so dokazi za uporabo drugih režimov zdravljenja (poglavlje Ciklofosfamid, poglavje Rituksimab in poglavje Zaviralci kalcinevrina) prepričljivejši.

Ostale glomerulopatije in glomerulonefritisi

Opisani so le posamezni primeri in manjše serije zdravljenja glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami (11 bolnikov, od tega jih je sedem doseglo popolno remisijo), fokalne segmentne glomeruloskleroze in membranoproliferativnega glomerulonefritisa (15 bolnikov, od tega jih je deset doseglo popolno ali delno remisijo) z IVIg v nizkem odmerku (49).

Presaditev ledvice in intravenski imunoglobulini

Pri presaditvi ledvice IVIg največkrat uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje s protitelesi povzročene akutne zavnitve. V ZDA IVIg uporabljojo za zmanjševanje titrov anti-HLA protiteles visoko senzibiliziranih prejemnikov pred presaditvijo. IVIg vsebujejo protitelesa več tisočih darovalcev in tako vsebujejo protitelesa proti številnim potencialnim povzročiteljem infekcij pri bolnikih s presajenim organom (ledvico). IVIg tako pri teh bolnikih predstavljajo pasivno imunizacijo pri zdravljenju okužb s CMV, Epstein-Barr virusom (EBV) in parvovirusom B19 (50).

Zdravljenje akutne celične zavnitve presajene ledvice

Akutno celično zavnitev presajene ledvice zdravimo s pulzom glukokortikoidov, tubulointersticijsko zavnitev hujše stopnje ter žilno zavnitev pa dodatno z anti-timocitnim globulinom (ATG), ki povzroči deplecijo limfocitov T. Nekateri bolniki z akutno celično zavnitvijo imajo sočasno okužbo ali veliko tveganje za nastanek okužb in drugih smrtnih zapletov po zdravljenju z ATG. Nekateri bolniki prejmejo ATG kot indukcijo ob presaditvi ledvice. V takih primerih je zdravljenje z ATG tvegano. IVIg imajo varovalni učinek pred okužbami in sočasno tudi zmanjšajo T-celično imunost. Bolnikom z akutno celično zavnitvijo, ki ne odgovorijo na zdravljenje z glukokortikoidi in je pri njih zdravljenje z ATG potencialno združeno z zapleti, na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana, apliciramo IVIg v visokem odmerku 0,4 g/kg telesne teže, pet dni zapored. Običajno s tem dosežemo stabilizacijo delovanja presadka vsaj za nekaj mesecev.

Zdravljenje akutne s protitelesi povzročene zavnitve presajene ledvice

Akutna s protitelesi povzročena zavnitvena reakcija je povezana z nastankom specifičnih protiteles proti darovalčevim antigenom poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (angl. *donor specific antibodies*, DSA) (51). V ZDA so sprva uporabljali IVIg za zmanjšanje titra protiteles DSA pri prejemnikih, ki so čakali na ledvico in so bili visoko senzibilizirani. Z visokimi odmerki IVIg v mesečnih razmakih so uspeli znižati raven DSA pri prejemnikih in povečati uspešnost presaditve ledvice (50). Kasneje so zato pričeli IVIg uporabljati za zdravljenje akutne s protitelesi povzročene zavnitve (52). V zadnjem času se IVIg uporabljojo za zdravljenje s protitelesi povzročene zavnitve v kombinaciji s plazmaferezo, rituksimabom in bortezomibom, saj so dokazali večjo učinkovitost zdravljenja zavnitvene reakcije, večje zmanjšanje titra DSA in večje preživetje presajene ledvice v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z IVIg. V ZDA uporabljojo protokole štirih do sedmih plazmaferez, po vsaki plazmaferezi IVIg 100 mg/kg telesne teže, po končanih plazmaferezah pa IVIg v visokem odmerku 2g/kg telesne teže v treh do petih dnevh ter ostala zdravila, ki zavirajo B-celično imunost (53).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana zdravimo akutno s protitelesi povzročeno zavnitveno reakcijo s pulzi glukokortikoidov, plazmaferezami, IVIg v majhnem odmerku ter v nekaterih primerih z rituksimabom in bortezomibom. IVIg oz. hiperimune IVIg na CMV pozitivnih dajalcev (Cytotect) uporabljamo po vsaki plazmaferezi v odmerku 100 mg/kg telesne teže, zaključne infuzije visokega odmerka IVIg pa rutinsko ne dajemo.

Zdravljenje nefropatije, povezane z poliomavirusom BK

IVIg vsebujejo protitelesa proti BK virusu (BKV). Antivirusni učinek IVIg na replikacijo BKV so preučevali z metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) na celični liniji človeških fetalnih fibroblastov. S poskusi *in vitro* so dokazali, da imajo IVIg pomemben učinek na aktivnost BKV. Specifična protivirusna protitelesa v mešanici IVIg povzročijo neposredno nevtralizacijo BKV *in vitro*.

V zadnjih letih se IVIg vse več uporablajo v zdravljenju nefropatije, povezane z virusom BK (angl. *BK virus associated nephropathy*, BKVN) pri odraslih in pediatričnih bolnikih s presajeno ledvico (54–56).

Vu in sodelavci so izvedli doslej največjo raziskavo glede učinkovitosti IVIg za zdravljenje perzistentne viremije BKV in z biopsijo dokazane BKVN na presajeni ledvici po predhodnem zmanjšanju odmerka imunosupresivne terapije in zdravljenju z leflunomidom. IVIg so aplicirali 30 bolnikom v odmerku 1 g/kg telesne teže. Pri tistih z virusnim bremenom več kot 300.000 kopij/ml so odmerek IVIg po štirih tednih ponovili. Pri 27 bolnikih niso več zaznali prisotnosti virusa v krvi, pri treh bolnikih pa se je virusno breme v krvi zmanjšalo. Delovanje presajene ledvice se je pri vseh 30 bolnikih izboljšalo ali ostalo stabilno. Pri enemu bolniku je prišlo do odpovedi presajene ledvice, saj je poleg neuspešno zdravljenje BKVN prišlo do akutne zavrnitvene reakcije (57).

Priporočila za zdravljenje BKV okužbe z IVIg so (58):

- Uporablajo se pri visokem virusnem bremenu, tudi če z biopsijo presadka ne dokažemo BKVN.
- Pri dokazani BKVN s sočasnim vnetjem.
- Lahko jih dajemo tudi v primeru hipogamaglobulinemije in sočasne okužbe z BKV.

Zdravljenje drugih virusnih okužb po presaditvi ledvice

Virusne okužbe so še vedno pomemben vzrok obolenosti in smrtnosti po presaditvi presajene ledvice (59). Najpogostejša virusna okužba po presaditvi ledvice je okužba s CMV. V 80. letih pred iznajdbo ganciklovirja so hiperimune CMV Ig uporabljali za preprečevanje okužbe s CMV po presaditvi. Sedaj za preventivo in zdravljenje okužbe s CMV uporabljamo ganciklovir oz. valganciklovir. Hiperimune CMV IVIg danes uporabljamo kot dodatek virostatičnemu zdravljenju tkivno invazivne CMV bolezni (59). Ena od možnih schem dajanja hiperimunih CMV IVIg pri CMV pneumonitisu je bila 400 mg/kg telesne teže prvi, drugi in sedmi dan ter 200 mg/kg telesne teže 14. in 21. dan.

EBV spada v skupino γ-herpes virusov in po primarni okužbi ostane latenten v limfocitih. Lahko povzroči pomnoževanje in klonalno ekspanzijo limfocitov B. T-celični odziv pri imunsko-kompetentnem bolniku prepreči pomnoževanje limfocitov B. Pri bolniku s presajeno ledvico, ki ima zmanjšan T-celični odgovor, se lahko razvije post-transplantacijska limfoproliferativna bolezen (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLD), ki prizadene različne organe in se kaže z različno klinično sliko. PTLD zdravimo z zmanjšanjem odmerka imunosupresivne terapije in rituksimabom. Kadar omenjeno zdravljenje ni uspešno, ponekod, z različnim uspehom, uporablajo tudi IVIg za zamejitev bolezni (59).

Okužba s parvovirusom B19 se kaže z različnimi kliničnimi sindromi, kot so peta bolezen, prehodna aplastična kriza in aplastična anemija. Nekateri z okužbo s parvovirusom B19 povezujejo tudi nastanek proliferativnega glomerulonefritisa in kolapsne glomerulopatije. Pri bolnikih s presajeno ledvico sta najpogostejši posledici okužbe s parvovirusom B19 kronična anemija in aplastična anemija. Okužbo s parvovirusom B19 in posledično anemijo oz. pancitopenijo zdravimo z IVIg v visokem odmerku, največkrat apliciramo IVIg 400 mg/kg telesne teže pet dni zapored. Glede na krvno sliko lahko infuzijo IVIg ponovimo (60).

POSEBNOSTI PRI APLIKACIJI INTRAVENSKIH IMUNOGLOBULINOV IN PREPREČEVANJE NEŽELENIH UČINKOV

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, lahko prejemajo IVIg med samim postopkom. Povprečna molekulsa masa IgG je 150 kDa in ne prehaja skozi pore dializatorja. Z dajanjem IVIg med hemodializo se tako izognemo volumskem bremenu, kar je posebej pomembno pri hipervolemičnih bolnikih in pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Praktično vse neželene učinke IVIg preprečimo, ali vsaj zmanjšamo, s počasnim dajanjem infuzije, zlasti na začetku aplikacije. Pričnemo z odmerkom 0,01 ml/kg/min, nato pa lahko ob odsotnosti neželenih učinkov hitrost infuzije povečamo.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana pričnemo s še nižjim začetnim odmerkom 15 ml/h, ki teče 15 min, nato naslednjih 15 min infuzija IVIg teče s hitrostjo 30 ml/h, nato pa še naslednjih 15 min 60 ml/min. Če po tem ni stranskih učinkov, teče do konca infuzija 100 ml/h.

Za preprečevanje flogističnih in anafilaktoidnih reakcij lahko pred infuzijo IVIg, kot premedikacijo, uporabimo antihistaminike, antiemetike, glukokortikoide in paracetamol.

Glavobol, predvsem pri tistih, ki imajo znano migreno, poskušamo pred infuzijo IVIg preprečiti s triptani in propranololom. Ob glavobolu in znakih aseptičnega meningitisa pomagajo nesteroidni antirevmatiki ter aspirin. Glukokortikoidi niso vedno učinkoviti.

Trombotične dogodke preprečujemo tako, da pri bolnikih z veliko viskoznostjo krvi (krioglobuline-mija, prisotnost monoklonskega zobca itd.) IVIg ne uporabljamo ali jih uporabljamo po predhodni plazmaferezi. Pri bolnikih s tveganjem za trombotične dogodke, pri katerih je infuzija IVIg nujno potrebna, uvedemo aspirin, heparin ali nizkomolekularni heparin. Bolnike pred infuzijo IVIg dobro hidriramo. Pozorni moramo biti na trombotične dogodke, tako venske kot arterijske.

Akutno ledvično okvaro po IVIg preprečimo s tem, da ne uporabljamo IVIg z dodano saharozo in raje uporabimo IVIg z nižjo osmolalnostjo, če so na voljo različni preparati IVIg. Pred aplikacijo IVIg je potrebna dobra hidracija.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporabljamo preparate IVIg z nizko vsebnostjo natrija.

Zaradi sicer zelo majhne možnosti prenosa virusnih okužb, ki se prenašajo s krvjo in krvnimi produkti, vključno z IVIg, je potrebno bolnike pred dajanjem IVIg testirati za morebitne virusne okužbe (hepatitisi, HIV).

Vse serološke preiskave v smislu testiranja za avtoimunske dogodke je potrebno opraviti pred infuzijo IVIg.

Pred infuzijo IVIg je potrebno preveriti ledvično in jetrno delovanje, nadzorovati je potrebno hemogram ter vnetne parametre, vključno s sedimentacijo eritrocitov. Del dobre klinične prakse je tudi preveriti raven IgA pred prvim dajanjem IVIg.

Zapisati je potrebno točno ime preparata IVIg, prejet odmerek in serijsko številko.

Načeloma bi prejemnik IVIg moral podpisati informirani pristanek glede aplikacije, tako kot pred transfuzijo krvnih pripravkov (3, 27, 28).

LITERATURA:

1. Berger M. A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002; 2 (5): 368–78.
2. Gelfand EW. Differences between IgIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6 (4): 592–9.
3. Vo AA, Cam V, Toyoda M, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single centre experience. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1 (4): 844–52.
4. Imbach P, Barandum S, D'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981; 1 (8232): 1228–31.
5. Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, et al. Cytokine modulation with γ -globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *J Clin Immunol.* 2001; 21: 193–9.
6. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med.* 2001; 345 (10): 747–55.
7. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Madaio MP, et al. Pathology and protection in nephrotoxic nephritis is determined by selective engagement of specific Fc receptors. *J Exp Med.* 2006; 203 (3): 789–97.
8. Durandy A, Kaveri S, Kuijpers T, et al. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158 Suppl 1: 2–13.
9. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2015–25.
10. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science.* 2006; 313 (5787): 670–3.
11. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain – Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2009; 66 (5): 597–603.
12. Schiff RI, Rudd C. Alterations in the half-life and clearance of IgG during therapy with intravenous gamma-globulin in 16 patients with severe primary humoral immuno deficiency. *J Clin Immunol.* 1986; 6 (3): 256–64.
13. Perricone R, De Carolis C, Kroegler B, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patient affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology.* 2008; 47 (5): 646–51.
14. Ahmed AR, Gürçan HM. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011; 25 (9): 1073–9.
15. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (9): 1693–7.
16. Pierce LR, Jain R. Risk associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev.* 2003; 17 (4): 241–51.
17. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013; 27 (3): 171–8.
18. Funk MB, Gross N, Gross S, et al. Thrombembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang.* 2013; 105 (1): 54–64.
19. Cantu TG, Hoekn-Saric EW, Burgess KM, et al. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994; 25 (2): 228–34.
20. Hansen-Schmidt S, Silomon J, et al. Osmotic nephrosis due to high-dose immunoglobulin therapy containing sucrose (but not with glycine) in a patient with immunoglobulin A nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28 (3): 451–3.
21. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephron.* 1997; 8: 1788–94.
22. Tsinalis DT, Dickenmann M, Brunner F, et al. Acute renal failure in a renal allograft recipient treated with intravenous immunoglobulin. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40 (3): 667–70.
23. Pintova S, Bhardwaj AS, Aledort LM. IVIG—a hemolytic culprit. *N Engl J Med.* 2012; 367: 974–6.
24. Ben-Chetrit E, Puterman C. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 1992; 326 (4): 270–1.
25. Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Rev.* 2000; 14 (2): 94.
26. Odum J, D'Costa D, Freeth M, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (2): 403–6.
27. Hartung H-P, Mouthon L, Ahmed R, et al. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg)—beyond immunodeficiencies and neurology. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158 Suppl 1: 23–33.
28. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2005; 142 (1): 1–11.
29. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 29 (5): 321–7.

30. Lin CY, Hsu HC, Chiang H. Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high-dose intravenous gamma globulin. *Nephron*. 1989; 53 (4): 303-10.
31. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, et al. Long term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12 (2): 163-8.
32. Winder A, Molad Y, Ostfeld I, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol*. 1993; 20 (3): 495-8.
33. Welcker M, Helmke K. Immunologic therapy for glomerulonephritis with combined immunoabsorption and IVIg therapy. *Immunitat Infect*. 1995; 23: 140-1.
34. Boletis JN, Ioannidis JPA, Boki KA, et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet*. 1999; 354 (9178): 569-70.
35. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus*. 2005; 14 Suppl 1: 9-11.
36. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthr Rheumatol*. 2004; 50 (8): 2580-9.
37. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV, et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1991; 337 (8750): 1137-9.
38. Jayne DRW, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol*. 1996; 35 (11): 1150-3.
39. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000; 93 (7): 433-9.
40. Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmatic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1995; 101 (1): 2-7.
41. Masterson R, Pellicano R, Bleasel K, et al. Wegener's granulomatosis in pregnancy: A novel approach to management. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44 (4): e68-72.
42. Alfhaily F, Watts R, Leather A. Wegener's granulomatosis occurring de novo during pregnancy. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (1 Suppl 52): S86-8.
43. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (1): 308-17.
44. Rostoker G, Deavaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med*. 1994; 120 (6): 476-84.
45. Rodriguez VI, Ortega O, Vigil A, et al. Henoch-Schönlein nephritis. Adverse effects of treatment with intravenous immunoglobulin. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (3): 795-7.
46. Nangaku M, Pippin J, Richardson CA, et al. Beneficial effects of systemic immunoglobulins in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1996; 50: 2054-62.
47. Palla R, Cirami C, Panichi V, et al. Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol*. 1991; 35 (3): 98-104.
48. Yokohama H, Goshima S, Wada T, et al. The short- and long-term outcomes of membranous nephropathy treated with intravenous immune globulin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (10): 2379-86.
49. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous Immunoglobulin and the kidney - a two edged sword. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 34 (3): 593-601.
50. Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications. *Am J Transplant*. 2003; 3 (6): 653-64.
51. Djemali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al. Diagnosis and management of antibody mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant*. 2014; 14 (2): 255-71.
52. Jordan SC, Vo AA, Tyan D, et al. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2005; 9: 408-15.
53. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIG/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009; 9 (5): 1099-107.
54. Nimmerjahn F, Ravetch J. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 513-33.
55. Puliyanda D, Radha RK, Amet N, et al. IVIG contains antibodies reactive with polyoma BK virus and may represent a therapeutic option for BK nephropathy. *Am J Transplant*. 2002; 3 Suppl 5: 35.
56. Randhawa PS, Schoniger K, Shapiro R, et al. Polyomavirus BK neutralizing activity in human immunoglobulin preparations. *Transplantation*. 2010; 89 (12): 1462-5.

57. Vu D, Shah T, Ansari J, et al. Efficacy of intravenous Immunoglobulin in the treatment of persistenqt BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2015; 47 (2): 394–8.
58. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant.* 2005; 5 (3): 582–94.
59. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 Suppl 2: S76–86.
60. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2 Suppl 1: S47–56.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

ATG – anti-timocitni globulin

BKV – BK virus

BKVN – nefropatija, povezana z virusom BK (angl. *BK virus associated nephropathy*)

CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*)

DSA – specifična protitelesa proti dajalčevim antigenom poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (angl. *donor specific antibodies*)

EBV – Epstein-Barr virus

Fab – spremenljivi del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, antigen binding*)

Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragmet, crystallizable*)

FcRn – neonatalni receptor za konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *neonatal receptor for crystallizable fragment*)

GPA – granulomatoza s poliangitiom

HLA – poglavitni kompleks tkivne skladnosti (angl. *human leukocyte antigen*)

Ig – imunoglobulin

IVIg – intravenski imunoglobulini

MPA – mikroskopski poliangitis

mtRNA – mitohondrijska RNA

PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*)

PTLD – post-transplantacijska limfoproliferativna bolezen (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorder*)

SIGN-R1 – specifični neintegrin, ki se povezuje z znotrajceličnimi adhezijskimi molekulami (angl. *specific intracellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin*)

SLE – sistemski lupus eritematozus

TIA – prehodni ishemični napad (angl. *transient ischemic attack*)

TNF- α – dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α*)

TRALI – akutna okvara pljuč, povezana s transfuzijo (angl. *transfusion-related acute lung injury*)

UKC – Univerzitetni klinični center

VZV – virus noric (angl. *varicella zoster virus*)

Andreja Aleš Rigler¹

Rituksimab

PREDSTAVITEV

Rituksimab (angl. *rituximab*, RTX) je himerno, humano-mišje monoklonsko protitelo, podrazreda imunoglobulin (Ig) G1, ki se veže na transmembransko beljakovino CD (angl. *cluster of differentiation*) 20 na limfocitih B. CD20 oz. antigen za diferenciacijo, ki se izraža le na človeških limfocitih B (Bp35) je hidrofobna transmembranska beljakovina z molekulsko maso okoli 35 kDa. Prisotna je na pre-limfocitih B, nezrelih, zrelih, aktiviranih ter spominskih limfocitih B, ni pa prisotna na matičnih celicah, pro-limfocitih B in plazmatkah. Lahko se nahaja na plazmablastih in stimuliranih plazmatkah. Regulira zgodnje stopnje aktivacijskega procesa za pričetek celičnega cikla in diferenciacijo ter verjetno deluje kot kalcijev kanalček. Nikoli se ne odcepi od celične membrane in po vezavi s protitelesom se kompleks CD20-protitelo ne internalizira. Antigena CD20 nikoli ne najdemo prostega v cirkulaciji.

Vloga limfocitov B v avtoimunske reakcije je v procesiranju in predstavljavi (avto)antigenov celicam T, nastanku citokinov in diferenciaciji v plazmatke, ki izdelujejo (avto)protitelesa. Limfociti B sodelujejo tudi pri arhitekturi limfatičnega tkiva.

RTX je beljakovina, sestavljena iz dveh lahkih verig dolgih 213 aminokislinskih preostankov in dveh težkih verig sestavljenih iz 451 aminokislinskih preostankov. Njegova molekulsa masa je 145 kDa. Z vezavo na receptor CD20 povzroči izginotje oz. deplecijo limfocitov B in tako poleg zmanjševanja kloniranja limfocitov B (v primeru limfoma), vpliva še na vse zgoraj naštete (avto)imunske mehanizme pri katerih so udeleženi limfociti B (1, 2, 17).

Leta 1997 je ameriška agencija za zdravila prvič odobrila RTX za zdravljenje ne-Hodkinovega B celičnega limfoma. Kasneje so odobrili RTX za zdravljenje kronične limfocitne levkemije, ter avtoimunske bolezni, pri katerih so udeleženi limfociti B in je bila hkrati učinkovitost RTX dokazana z randomiziranimi kliničnimi študijami, kot sta revmatoidni artritis in vaskulitis, povzročen protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA). Pri številnih avtoimunskeh boleznih, kjer je v patogenezi udeležen B celični odgovor, se RTX, poleg odobrenih indikacij, uporablja tudi v primerih odpovedi standardnega zdravljenja.

NAČIN DELOVANJA

Način delovanja RTX in njegovi ugodni klinični učinki pri različnih boleznih še niso povsem poznani. RTX na različne načine povzroča izginotje oz. deplecijo limfocitov B. Verjetno najpomembnejši način delovanja je od komplementa odvisna citotoksičnost (angl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*). RTX vezan na limocit B lahko aktivira komplement in povzroči nastanek končnega litičnega kompleksa na B limfocitu. Različna učinkovitost RTX je odvisna od izražanja regulatornih beljakovin komplementa, kot so CD46, CD55 in CD59 na tarčnem limfocitu B. V kolikor so te regulatorne beljakovine bolj izražene na površini limfocita B, večja je odpornost na RTX. Učinki RTX, ki delujejo na limfocite B z aktivacijo komplementa, se pokažejo hitro.

Drug način delovanja je od protiteles odvisna celična citotoksičnost (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Pri tej reakciji pride do vezave CD16 receptorja na celicah ubijalkah (angl. *natural killer*) in Fc (konstantni del imunoglobulinske molekule, angl. *fragment, crystallizable*) dela RTX vezanega na limfocit B. Aktivirane celice ubijalke aktivirajo druge imunske efektorske celice in izločajo interferon-γ, ki ima neposredni antitumorski učinek na maligne celice.

¹ Dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelki za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.ales1@gmail.com

Tretji način delovanja RTX je zaustavitev celičnega cikla in apoptoza limfocita B, saj vezava RTX na CD20 lahko neposredno povzroči zaviranje antiapoptotičnih poti v limfocitu B brez vpletanja imunskeh mehanizmov.

Klinična učinkovitost RTX je pri limfoproliferativnih boleznih ponavadi povezana z obsegom in trajanjem deplecije limfocitov B, tako v periferni krvi kot v tkivih, kar pa ni vedno sočasno. Tako lahko ugotovimo popolno deplecijo CD20 pozitivnih limfocitov B v periferni krvi, želenega kliničnega učinka pa še ni. Pri avtoimunskih boleznih ponoven pojav limfocitov B v periferni krvi, po predhodni z RTX povezani depleciji, večinoma ni povezan s poslabšanjem klinične slike oz. relapsom bolezni (2, 3).

FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA

Način dajanja, biološka uporabnost in odmerjanje

RTX se daje v veno. Nekatere raziskave so dokazale, da je podkožno dajanje RTX prav tako varno in ima podobno farmakokinetiko kot intravensko. V te raziskave so bili vključeni bolniki z limfomom. Za podkožno dajanje se uporablja višja koncentracija RTX (120 mg/ml), kot pri intravenskem dajanju, kjer se uporablja razredčitev v območju 1–10 mg/ml. Učinkovit odmerek RTX pri podkožnem dajanju je 1.400–1.600 mg RTX (4).

Odmerek, ki se uporablja v onkologiji je 375 mg/m^2 telesne površine intravensko (i. v.) enkrat tedensko, štiri tedne zapored. Pri zdravljenju avtoimunskih bolezni se uporablja enak režim ali pa dva odmerka po 1 g RTX i. v. v razmaku dveh tednov. RTX se pri nekaterih avtoimunskih boleznih lahko daje v enkratnem odmerku 375 mg/m^2 telesne površine i. v., naslednji odmerek pa se daje čez en teden, če takrat še zaznamo CD20 pozitivne limfocite B v krvi. Vzdrževalno se RTX daje v dveh do šest mesečnih razmakih, v odmerku 375 mg/m^2 telesne površine i. v., odvisno od posamezne bolezni (17).

Navidezna prostornina porazdelitve za RTX je 9,6 L, kar pomeni, da se RTX razporedi po vseh tkivih, razen v centralni živčni sistem, kar preprečuje hematoencefalna bariera. RTX hitro, v nekaj dnevih, povzroči deplecijo limfocitov B v periferni krvi in tkivih (kostnem mozgu), ki pri večini bolnikov traja šest do devet mesecev, lahko tudi več, predvsem pri bolnikih, ki prejmejo RTX po presaditvi ledvice (5, 6).

Večina farmakokinetskih in farmakodinamičnih raziskav je bila napravljena pri bolnikih z B ceiličnim limfomom. Pri devetih bolnikih z limfomom, ki so prejeli intravensko infuzijo RTX v odmerku 375 mg/m^2 telesne površine v štirih odmerkih v razmaku enega tedna, je bil povprečen razpolovni čas 59,8 ur – 2,5 dni po prvem odmerku in 174 ur – 7,25 dni (26 do 442 ur) po četrtem odmerku. Serumski koncentracija RTX je bila premo sorazmerna kliničnemu odgovoru in obratno sorazmerna obsegu limfoma. Pri drugi raziskavi, kjer so vključili 20 bolnikov z limfomom, ki so prejeli osem odmerkov RTX, je bil razpolovni čas daljši – 30,7 dni pri ženskah in 24,7 dni pri moških. Širok razpon razpolovnega časa lahko tako odraža različen obseg limfoma in spremembe v številu CD20 pozitivnih limfocitov B po ponavljajočih odmerkih zdravila (5–7).

V raziskavi farmakokinetike RTX pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, kjer so aplicirali RTX v odmerku 1 g i. v. dvakrat v razmaku 14 dni, je bil razpolovni čas 20 dni, enak kot pri nativnih IgG. Razlike v farmakokinetiki med dajanjem RTX v štirih tedenskih odmerkih glede na telesno površino in v dvakratnem odmerku po 1 g na dva tedna niso ugotovili (8).

Pri bolnikih, ki so prejeli RTX za zdravljenje revmatoidnega artritisa kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s ciklofosfamidom ali metotreksatom je prišlo do deplecije limfocitov B v periferni krvi 15 dni po prejetju zdravila. Raziskovalci niso ugotovili povezave med kliničnim učinkom zdravila in deplecijo limfocitov B. Pri bolnikih pri katerih je po RTX prišlo do remisije revmatoidnega artritisa so limfocite B v periferni krvi ponovno zaznali v različnih obdobjih po prejetju RTX, vendar to ni povpadalo s klinično sliko oz. relapsom bolezni. Ponovno zdravljenje z RTX so predlagali glede na klinično sliko in ne glede na ponovno prisotne limfocite B v periferni krvi. Farmakokinetične lastnosti RTX so bile enake pri tistih, ki so prejeli samo RTX ali so prejeli RTX v kombinaciji z drugimi zdravili (9).

Farmakokinetika RTX je pri bolnikih z nefrottskim sindromom drugačna kot pri bolnikih brez proteinurije. Ravni RTX v serumu so pri bolnikih z nefrottskim sindromom nižje kot pri bolnikih brez pro-

teinurije. Pri bolnikih z nefrotskim sindromom po predhodnem izginotju limfocitov B (depleciji) pride do hitrejšega porasta limfocitov B in tudi razpolovni čas RTX je krajši (14,6 dni). Opisan je primer dečka z rezistentnim nefrotskim sindromom, ki je imel razpolovni čas RTX manj kot en dan. Avtorji so to pripisali izgubi RTX skozi ledvice, v plevralno tekočino in ascites, večji presnovi v jetrih zaradi hipoalbuminemije ter polimorfizmu Fc-γ receptorja na limfocitih B (10). Zdravila, ki so beljakovine, se sicer navadno razgradijo s povsod prisotnimi proteazami in ne le v jetrih kot zdravila z majhno molekulsko maso. V drugi farmakokinetični raziskavi so pri bolnikih s proteinurijo pokazali, da je klirens RTX skozi ledvice 25 % in očistek RTX v plevralni prostor 2 %, pri bolnikih brez proteinurije pa izločanja skozi ledvice ni (8).

Fervenza in sodelavci so ugotovili, da imajo bolniki z membransko nefropatijo nižje serumske koncentracije RTX kot bolniki z drugimi avtoimunskimi boleznimi, vendar v nasprotju z zgoraj navedeno raziskavo niso ugotovili korelacije med serumsko koncentracijo RTX, proteinurijo, nivojem serumskega albumina in neselektivnostjo proteinurije (11).

Glede pravega učinkovitega odmerka in števila odmerkov RTX so še vedno neznanke. Pri nekaterih boleznih je ponoven odmerek potrebno aplicirati na konstantna časovna obdobja, pri nekaterih glede na ponoven pojav CD20 pozitivnih limfocitov B v periferni krvi. Največkrat pa se ravnamo glede na klinično sliko in posameznega bolnika.

Presnova in izločanje

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, ne pride do eliminacije RTX po tej poti, kar je predvidljivo, saj je RTX IgG protitelo, ki se s hemodializo ne odstranjuje. Ob sočasnem zdravljenju s plazmaferezo je le-to potrebno zamakniti na več kot tri dni po aplikaciji RTX, saj s plazmaferezo odstranimo pomembno količino RTX. Ugotovili so, da se odstrani od 47 % do 54 % RTX, če je plazmafereza opravljena 24–72 ur po aplikaciji RTX (12–14).

Nosečnost in dojenje

RTX je monoklonsko protitelo, ki prehaja placento. Opisanih je več kot 170 primerov, ko so bolnice prejele RTX pred ali med nosečnostjo zaradi zdravljenja avtoimunskih bolezni ali limfoma, ko druga zdravila niso bila učinkovita, bolezen pa je bila življenjsko ogrožajoča (15). Dve raziskavi sta pokazali, da ni nevarnosti za plod, če se RTX uporabi pred (tudi tik pred) nosečnostjo. Če se RTX uporabi v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, je raven RTX v serumu ploda enaka kot v serumu matere, ali celo večja in pada glede na znan razpolovni čas RTX. Limfociti B pri novorojenčku ob rojstvu niso zaznavni, po treh mesecih pride do postopnega porasta limfocitov B in njihova raven je normalna pri šestih mesecih starosti. Dojenčki so imeli normalen odgovor na predhodna cepljenja. Opisani pa so tudi primeri dobrega izida za otroka in mater, ko so bolnice prejele RTX v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti (17).

Sicer je v analizi 153 nosečnosti, med katerimi je bil uporabljen RTX (večinoma pred nosečnostjo, v 21 primerih med nosečnostjo), bilo 59 % živorojenih otrok (od teh je bilo 24 % prezgodnjih porodov, ostali so bili ob roku), 22 % je bilo spontanih splavov, 18 % nosečnosti je bilo prekinjenih. Opisali so eno nepojasnjeno smrt novorojenčka pri šestih tednih. Dva otroka sta imela prirojene nepravilnosti, 11 otrok spremembe krvne slike, ki so postopno izzvenele, opisali pa so še štiri primere okužb pri novorojenčkih (16).

Na splošno avtorji preglednega članka iz leta 2008 in 2017 na osnovi objavljenih poročil zaključujejo, da verjetno ni neugodnih učinkov na plod v kolikor se RTX aplicira pred (tik pred) nosečnostjo ali v prvem trimesečju, čeprav je opisanih nekaj primerov prehodne limfopenije ali nevtropenije pri novorojenčkih. V kolikor se RTX uporabi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, pa le ta povzroči deplecijo limfocitov B, katere dolgoročni učinki še niso znani. Glede na razpolovni čas RTX priporočajo prenehanje zdravljenja z RTX vsaj šest mesecev, še boljše pa 12 mesecev pred predvideno nosečnostjo (15, 18).

Izločanje IgG v materinem mleku je omejeno. Materini IgG predstavljajo le 2 % sestavin v mleku. Ko otrok popije materine IgG, se jih večina razgradi v prebavnem traktu. Opisan je primer, ko je bolnica

prejela RTX zaradi granulomatoze s poliangitisom med dojenjem. Ugotovili so, da je raven RTX v mleku okoli 240-krat manjša kot raven RTX v materinem serumu. Na podlagi te ugotovitve avtorji raziskave ne priporočajo opustitve dojenja pri bolnicah, ki potrebujejo zdravljenje z RTX, vendar poudarjajo, da so za potrditev varnosti uporabe RTX med dojenjem potrebne še dodatne raziskave (19).

NEŽELENI UČINKI

RTX je v večini primerov varno zdravilo. Pogosti neželeni učinki RTX so blagi in povezani z infuzijo RTX, ki se kaže z vročino, mrzlico, glavobolom. Ob kratki prekiniti infuzije RTX, simptomatskem zdravljenju in izboljšanju simptomov, se lahko z infuzijo s polovično hitrostjo nadaljuje. Opisane pa so tudi redke, vendar hude, z infuzijo povezane reakcije, ki se običajno pojavijo 30–120 minut po pričetku infuzije in se kažejo s hipotenzijo, angioedemom, bronhospoazmom, akutno dihalno stisko (akutni respiratorni distres sindrom), kardiogenim šokom, hudimi aritmijami, miokardnim infarktom in anafilaksijo (20). Lahko se pojavitva slabost in bruhanje, opisani so redki primeri obstrukcije in perforacije črevesa.

V redkih primerih se že prvi dan po aplikaciji lahko pojavijo hude mukokutane reakcije, kot so Stevens Johnson sindrom, epidermalna nekroza, lichenoidni dermatits, vezikobulozni dermatitis.

Po prejetju RTX se lahko razvijejo humana antihimerna protitelesa, ki so usmerjena proti mišemu delu RTX. Našli so jih pri 30 % bolnikov s sistemskim lupusom eritmatozusom (SLE), ki so prejeli RTX, niso pa vplivala na klinično učinkovitost RTX (21). Bolniki, pri katerih se razvijejo ta protitelesa lahko utripijo serumsko bolezen en do dva tedna po aplikaciji RTX. Le-ta se kaže z izpuščajem, vročino in artralgijami.

Infekcijske bolezni so pogoste, pojavijo se v 50 % v zgodnjem obdobju po aplikaciji RTX, vendar so ponavadi blage. Ponavadi se razvijejo okužbe zgornjih dihal, okužbe s herpes zoster virusom in gripe. Hujše okužbe so redke, lahko se reaktivira mikrobakterijska okužba, okužba s hepatitisom B, virusom citomegalije in JC (angl. John Cunningham) poliomavirusom, ki povzroča progresivno multifokalno levoencefalopatijo (PML) pri imunsko oslabljenih bolnikih. Beseda in sodelavci so analizirali 35 bolnikov z ANCA vaskulitisom, ki so prejeli RTX indukcijsko in vzdrževalno. Povprečni skupni odmerek RTX je bil 8 g, vsi bolniki so imeli remisijo bolezni, vendar je moralo 37 % bolnikov prekiniti zdravljenje največkrat zaradi hipogamaglobulinemije. Hudo okužbo je utrpeло 26 % bolnikov. Dejavniki tveganja za okužbo so bili (22):

- kumulativna doza predhodnega zdravljenja s ciklofosfamidom,
- nizko število CD4 limfocitov in
- pomemben padec IgG po prvem odmerku RTX.

Za kronično okužbo je zbolelo 29 % bolnikov, za katero so bili dejavniki tveganja nizke ravni IgG in kumulativni odmerek RTX.

Med pogostejše neželene učinke sodijo tudi citopenije – limfopenija (se popravi po 14 dneh), anemija, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija. Ponavadi so prehodne.

Pri primerih PML, ki je posledica okužbe z virusom JC, gre za demielinizacijsko bolezen centralnega živčevja, ki se kaže z zmedenostjo, dezorientiranostjo, motorično slabostjo, motnjo govora in vida. Simptomi so progresivni. Med bolniki, ki so bili od leta 1997 do 2008 zdravljeni z RTX je bilo teh primerov 57. Med njimi jih je bilo največ z limfoproliferativno boleznijo, ki je sama dejavnik tveganja za razvoj PML. Vsi bolniki, ki so razvili PML so predhodno prejemali druga imunosupresijska zdravila. PML se je v povprečju razvila 5,5 mesecev po pričetku zdravljenja z RTX (23).

INDIKACIJE ZA UPORABO V NEFROLOGIJI

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami je v 20 % vzrok nefrotskega sindroma pri odraslih bolnikih. Čeprav gre pri večini bolnikov bolezen po zdravljenju z glukokortikoidi v remisijo, jih približno

ena tretjina ostane odvisna od glukokortikoidov oz. se po ukinitvi glukokortikoidov bolezen ponovi. Pri teh bolnikih se v zadnjem času, poleg ustaljene s smernicami podprte terapije, za zdravljenje uporablja tudi RTX. Njegova uporaba je utemeljena s spoznanjem, da v patogenezi glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami sodelujejo tako T-celični, kot B-celični imunski odziv. Dokazali so tudi, da se RTX veže na SMPDL3b (angl. *sphingomyelin phosphodiesterase acide like 3b*) beljakovino na podocitu in regulira aktivnost sfingomielaze, tako da stabilizira aktinski citoskelet in preprečuje apoptozo podocitov (24–26).

Prvi opis uporabe RTX v zdravljenju glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami je bil objavljen leta 2007. RTX so uporabili pri bolniku, ki je utrpel več kot 30 relapsov glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami in je bilo zdravljenje s številnimi drugimi imunosupresijskimi zdravili neuspešno. Prejel je štiri tedenske odmerke RTX, po tretjem tednu zdravljenja se je pričela dolgotrajna remisija, ki je trajala do 28 mesecev (27).

Kasneje sta bili objavljenju še dve raziskavi, kjer so uporabljali RTX po različnih protokolih in dosegli remisijo bolezni pri približno dveh tretjinah bolnikov z odporno boleznijo (25).

V prospektivni raziskavi, kjer je bilo vključenih 25 bolnikov z glukokortikoidno odvisnim glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, so bolniki prejeli RTX dvakrat na pol leta v odmerku 375 mg/m^2 telesne površine i. v. Vsi bolniki so prejeli glukokortikoide, 20 bolnikov je prejalo še ciklosporin. Dvanajst mesecev po začetku prejemanja RTX so zaznali relaps le pri štirih bolnikih, pri večini teh so v krvi ponovno zaznali limfocite B. Razen štirim bolnikom so vsem ukinili glukokortikoide, ciklosporina niso ukinili šestim bolnikom, so pa vsem tem lahko zmanšali odmerke zdravil (28). Kasneje so bolnike razdelili v dve skupini – skupino, ki je nadaljevala z zdravljenjem z RTX na pol leta in skupino, ki je z zdravljenjem z RTX prenehala (pet bolnikov). V opazovanem obdobju 36–54 mesecev po začetku zdravljenja z RTX ni nihče v skupini, ki je nadaljevala z RTX, utrpel relapsa, v skupini, ki je prenehala z RTX, pa le eden. Vsi v tej skupini so imeli v periferni krvi ponovno limfocite B, relaps pa je utrpel le en bolnik. Avtorji so zaključili, da ponoven pojav limfocitov B v periferni krvi ne pomeni vedno relapsa (29).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana, smo RTX uspešno uporabili in ga uporabljamo za zdravljenje bolnikov z glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, ki so odvisni od glukokortikoidov ali so nanje odporni. Po aplikaciji RTX smo lahko dolgotrajno terapijo z glukokortikoidi ukinili. Bolniki z glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami niso prejeli vzdrževalnega zdravljenja z RTX.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

Objavljenih je le nekaj raziskav zdravljenja fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS) z RTX. Le dva od osmih bolnikov, ki so prejeli RTX v različnih odmerkih, a vedno najmanj štiri odmerke po 375 mg/m^2 telesne površine i. v., sta odgovorila na zdravljenje z zmanjšanjem proteinurije (25, 30). V japonski raziskavi sta dva bolnika z glukokortikoidno odvisno FSGS doseglala remisijo, kasneje se je bolezen ponovila, kar je soprodatlo s ponovnim pojavom limfocitov B v krvi. Po ponovni aplikaciji RTX sta ponovno doseglala remisijo. Dva bolnika s FSGS odporno na glukokortikoide na RTX nista odgovorila. Vsi so prejeli le en odmerek RTX (31). V prospektivni raziskavi Ruggenentija in sodelavcev je vseh 30 bolnikov z glukokortikoidno odvisnim ali rezistentnim nefrotskim sindromom (10 otrok in 20 odraslih, med njimi pet odraslih s FSGS) po enkratnem odmerku RTX po enem letu utrpelo petkrat manj relapsov kot pred zdravljenjem (32).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana zdravimo bolnike s FSGS z RTX. Teh primerov je malo, večinoma je dober uspeh po zdravljenju z RTX. Popolno remisijo smo dosegli pri bolniku s FSGS, pri katerem se je čez dve leti izkazalo, da je imel nizko-maligni limfom.

Membranska nefropatija

Razumevanje in zdravljenje membranske nefropatije (MN) sta v zadnjem desetletju doseglala velik napredok. Le-to je posledica odkritja protiteles proti receptorju za fosfolipazo A₂ (angl. *anti-phospholipase A₂ receptor*, anti-PLA₂R) na podocitu. Točna vloga teh receptorjev na podocitu in protiteles proti njim ni znana, je pa dokazano, da so anti-PLA₂R občutljiva in specifična za MN ter prisotna pri 70 % bolnikov

s primarno obliko bolezni. Titer protiteles pri večini bolnikov sovpada s klinično sliko. Pri bolnikih z manjšim titrom protiteles je večja verjetnost spontane remisije MN, pri bolnikih z večjim titrom protiteles je možnost spontane remisije manjša. Zmanjšanje ali zvečanje titra protiteles napoveduje zmanjšanje ali zvečanje proteinurije (33, 35).

Glede na udeleženost B-celične imunosti v patogenezi MN zadnje čase za zdravljenje vse več uporabljamo RTX. Za zdravljenje MN so uporabljali RTX v različnih odmerkih in pri tem ugotovili, da so pri bolnikih z MN učinkoviti tudi nižji odmerki, ki jih apliciramo glede na število CD 20 pozitivnih celic (11, 36). Po aplikaciji RTX pride do negativizacije anti-PLA₂R povprečno po devetih mesecih, do remisije bolezni pa lahko celo šele po dveh letih. Zadnje raziskave kažejo, da odmerka RTX ni smiselno ponavljati po tem, ko pride do ponovnega pojava limfocitov B, ampak ga ponovno apliciramo v kolikor pride do porasta anti-PLA₂R in proteinurije (33). Slabost RTX je torej dolgo obdobje do remisije, zato tečejo raziskave glede sočasne uporabe RTX in zaviralcev kalcinevrina – po slednjih pride do remisije v treh do šestih mesecih (25).

Prve izkušnje pri zdravljenju MN so leta 2002 opisali Remuzzi in sodelavci. Osem bolnikov z nefrotsko proteinurijo, ki so bili šest mesecev zdravljeni z zavirci angiotenzin konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) ali sartani so zdravili s štirikratnimi odmerki RTX po 375 mg/m² telesne površine v enotedenških presledkih. Dosegli so zmanjšanje proteinurije od 8,6 na 3,8 g/dan. Dva bolnika sta dosegla popolno (< 1 g/dan), trije bolniki pa delno remisijo bolezni (< 3,5 g/dan) (34).

Fervenza in sodelavci so za zdravljenje MN uporabil drug protokol – aplicirali so 1 g RTX 1. in 15. dan ter tistim, ki so po šestih mesecih imeli še vedno nefrotsko proteinurijo in je prišlo do restitucije celic B, ponovno aplicirali 1 g RTX. Po enem letu se je povprečna proteinurija razpolovila pri 15 bolnikih. Po enem letu je 60 % bolnikov doseglo delno ali popolno remisijo bolezni (11).

Ruggenenti in sodelavci so napravili nerandomizirano prospективno raziskavo, v katero so vključili 100 bolnikov s polno razvitim nefrotskim sindromom zaradi MN. Predhodno zdravljenih z drugo imunosupresivno terapijo je bilo 32 bolnikov in do prehodne delne remisije je prišlo pri 20 bolnikih. Povprečno trajanje proteinurije pred zdravljenjem z RTX je bilo pri teh bolnikih 65,4 mesecev. Po 29-mesečni terapiji z RTX je pri 65 od 100 bolnikov prišlo do delne ali popolne remisije. Povprečni čas do remisije je bil 7,1 mesecev. Razmerje bolnikov, ki so dosegli remisijo, je bilo podobno tako pri tistih, ki pred RTX niso bili zdravljeni z drugimi imunosupresivi (47 od 68 bolnikov), kot pri tistih, ki so predhodno prejemali drugo terapijo MN (18 od 32 bolnikov) (36).

Kontroliranih prospективnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost ciklofosphamida, kalcinevrinskih zaviralcev in RTX, ter raziskav dolgoročnih posledic RTX še ni. Zato, glede na smernice, zaenkrat ostaja RTX zdravljenje drugega reda.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana uporabljamo RTX za zdravljenje MN. Stopnja remisije je pri naših bolnikih, ki so prejeli samo en odmerek zdravila nižja, kot so opisi v literaturi, zato v zadnjem letu bolnike z MN zdravimo s štirimi odmerki RTX v tedenskih presledkih in imamo večje uspehe. Primerjalne raziskave med dvema različnima načinoma odmerjanja RTX še nismo nopravili.

IgA nefropatija

IgA nefropatija je najbolj pogosta primarna glomerulna bolezen na svetu. Po desetih letih 50 % bolnikov s proteinurijo > 1 g dnevno in zmanjšanim ledvičnim delovanjem napreduje do končne ledvične odpovedi. Blokada renin-angiotenzinskega sistema upočasni napredovanje bolezni, samega vnetja pa ne pozdravi. Zato so bile napravljene številne raziskave, ki so preverjale vrednosti glukokortikoidov, ciklofosphamida, azatioprina in mikofenolata in imajo zelo različne rezultate (20). Ker so v patogenezo IgA nefropatije vpletjeni protitelesni odgovori so v ZDA izvedli randomizirano, multicentrično raziskavo, v katero so vključili 34 bolnikov. Poleg standardne terapije je 17 bolnikov prejelo RTX, 17 bolnikov pa samo standardno terapijo – blokado RAAS (renin-angiotenzin-aldosteronski sistem). Povprečna koncentracija kreatinina je bila 124 µmol/l, povprečna proteinurija pa 2,1 g/dan. Po enem letu je glomerulna filtracija ostala stabilna (se ni slabšala) in le pri treh bolnikih v obeh skupinah se je protei-

nurija zmanjšala za več kot 50 % (37). Pri IgA nefropatiji s sliko kroničnega nefritičnega sindroma učinkovitosti RTX z zgornjo raziskavo niso dokazali, ima pa verjetno vlogo pri zdravljenju hitro napredujoče IgA nefropatije, saj so Shin in sodelavci dokazali učinkovitost ciklofosfamida v tem primeru (38). Tako lahko sklepamo glede na analogijo z drugimi glomerulnimi boleznimi, ki potekajo kot hitro napredujoči glomerulonefritis, in ki jih uspešno zdravimo s ciklofosfamidom ali RTX. V literaturi zaenkrat ni opisane raziskave, ki bi preverila učinkovitost RTX pri hitro napredujoči IgA nefropatiji.

IgA vaskulitis (Henoch-Schönlein purpura)

IgA vaskulitis je najpogosteji vaskulitis, ki se pojavlja pri otrocih. Pri odraslih je redkejši, a je ponavadi klinična slika hujša kot pri otrocih. Življensko ogrožajoča je prizadetost prebavnega trakta in pljuč. Prizadetost ledvic v sklopu IgA vaskulitisa se kaže kot IgA nefropatija vendar z več žilnimi depoziti IgG kot izolirana nefropatija in poteka kot kronični nefritični sindrom ali v primeru difuznega ekstrakapilarnega ali endokapilarnega glomerulonefritisa kot akutni ali hitro napredujoči glomerulonefritis. V 30 % primerov napreduje do končne odpovedi ledvic. Zdravljenje IgA vaskulitisa z imunosupresivnimi zdravili je vprašljivega pomena, tako pri otrocih, kot pri odraslih. Opisani so primeri hudega vaskulitisa s prizadetostjo več organov, ki se spontano pozdravi in tudi primeri blagega kroničnega glomerulonefritisa v skopu IgA vaskulitisa, ki napreduje v končno ledvično odpoved. V randomizirani prospективni raziskavi iz leta 2010 niso ugotovili, da bi ciklofosfamid dodan glukokortikoidom bil uspešnejši kot sami glukokortikoidi glede ledvične prizadetosti in samega vaskulitisa (bolniki s hitro napredujočim glomerulonefritisom niso bili vključeni) (39).

V zadnjem času tudi v zdravljenje IgA vaskulitisa vključujejo RTX. Opisan je primer IgA vaskulitisa s prizadetostjo ledvic, ki se je kazal z nefrotsko proteinurijo, hematurijo, poslabšanjem ledvičnega delovanja (serumski kreatinin 124 µmol/L) ter aktivnimi polmeseci v 38 % glomerulov na ledvični biopsiji, ki ni odgovoril na zdravljenje z glukokortikoidi, ciklofosfamidom in plazmaferezo. Po prejetju treh odmerkov RTX po 1 g v dvotedenskih presledkih pa sta se tako ledvična, kot tudi izvenledvična prizadetost izboljšali (40). Opisani so še drugi primeri, tako pri nativnih kot pri presajenih ledvicah, s hudo izvenledvično prizadetostjo (predvsem kožno), ki ni odreagirala na glukokortikoidno zdravljenje in sočasno blago ledvično prizadetostjo, kjer je prišlo do popolne ozdravitve bolezni po 1 g RTX v dveh odmerkih na 14 dni (41, 42).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana smo uporabili RTX tako pri hitro napredujočem glomerulonefritisu, kot kroničnem glomerulonefritisu v sklopu IgA vaskulitisa in po njem dosegli dobre rezultate, čeprav je čas opazovanja pri bolniku s kroničnim glomerulonefritisom še prekratek za dokončno sklepanje.

Sistemski lupus eritematozus

V sklopu SLE so ledvice prizadete pri 75 % bolnikov. V zadnjih 50 letih se je petletno preživetje bolnikov z lupusnim nefritisom razreda IV po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije povečalo. Vendar še vedno pri 10–20 % bolnikih, kljub zdravljenju, pride do končne ledvične odpovedi. Ključno pri zdravljenju SLE je doseganje remisije, saj to dolgoročno izboljša tako bolnikovo, kot ledvično preživetje.

Z induksijskim zdravljenjem, ki vključuje glukokortikoide in ciklofosfamid ali mikofenolat pri večini bolnikov dosežemo remisijo, prav tako z vzdrževalnim zdravljenjem z nizkim odmerkom glukokortikoidov in mikofenolatom preprečujemo relapse bolezni (43–45). Vloga RTX pri zdravljenju SLE je pri na tovrstno zdravljenje odpornih primerih ali v primeru, ko se želimo izogniti dolgotrajnemu zdravljenju z glukokortikoidi, ki je zvezano s številnimi zapleti, predvsem kardiovaskularnimi (46).

V britanski raziskavi so analizirali 164 bolnikov z lupusnim nefritisom, ki so bili zdravljeni z RTX v različnih evropskih centrih. V 10 % so RTX uporabili kot terapijo prvega reda, v 44 % ob relapsu bolezni ter v 46 % zaradi odpornosti na standardno zdravljenje. Popolna in delna remisija sta bili dosegjeni pri 67 % bolnikov v šestih in 12 mesecih (47).

V raziskavi LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab) so analizirali 144 bolnikov z lupusnim nefritisom razreda III in IV po WHO klasifikaciji. Bolniki so bili induksijsko zdravljeni z glu-

kokortikoidi in mikofenolatom, nato pa so bili randomizirani v dve skupini. Eni skupini bolnikov so aplikirali 1 g RTX 1., 15., 168. in 182. dan, druga skupina pa je prejela placebo. Remisijo je 52. teden doseglo 56,9 % bolnikov v skupini, ki je prejela RTX in 45,8 % bolnikov v skupini s placeboom, kar ni bilo statistično značilno. Popolno remisijo je doseglo 26,4 % v skupini z RTX in 30,6 % bolnikov v skupini s placeboom. Delno remisijo pa je doseglo 30,6% bolnikov v skupini z RTX in 15,3 % bolnikov v skupini s placeboom. V skupini, ki je prejela RTX je bilo, v nasprotju z drugo skupino izboljšanje seroloških markerjev večje (zmanjšanje titra anti-DNA in povečanje komplementa) (48). Zagovorniki RTX, kljub neprepričljivim rezultatom, menijo, da je bil verjetno opazovan čas prekratek in da bi čez daljši čas več bolnikov doseglo popolno remisijo, saj so se jim izboljšali serološki markerji.

Condon in sodelavci so naredili raziskavo, kjer so bolnikom v vzdrževalnem zdravljenju uvedli samo mikofenolat, brez glukokortikoidov. V indukcijskem zdravljenju so prejeli intravenski pulz glukokortikoidov ter 1 g RTX na dva tedna, nato pa so uvedli vzdrževalno zdravljenje z mikofenolatom. Izmed 50 bolnikov je 72 % doseglo popolno (po povprečno 36 tednih) in 18 % delno remisijo bolezni (po povprečno 32 tednih). Omenjene rezultate preverjajo v večji raziskavi (49).

ANCA vaskulitis

ANCA vaskulitis oz. vaskulitis, povzročen s protitelesi ANCA je najpogosteji vzrok hitro napredajočega glomerulonefritisa. Približno 75–90 % bolnikov ima v sklopu ANCA vaskulitsa prizadete ledvice. Imunosupresijsko indukcijsko zdravljenje je indicirano tudi v primerih, kjer je ledvično delovanje že močno oslabljeno. Pri več kot polovici bolnikov z ocenjeno glomerulno filtracijo pod 10 ml/min namreč po zdravljenju pride do izboljšanja ledvičnega delovanja. Indukcijsko zdravljenje s ciklofosfamidom in glukokortikoidi ter s ali brez plazmafereze je močno povečalo preživetje bolnikov z ANCA vaskulitism. Slaba stran tega zdravljenja so zgodnji in kasni neželeni učinki ciklofosfamida (poglavlje Ciklofosfamid). Glede na udeležbo limfocitov B v patogenezi ANCA vaskulitsa so uporabili RTX sprva kot indukcijsko zdravljenje v primerih odpornih na klasično zdravljenje. Kasneje sta bili izvedeni dve raziskavi – RITUXIVAS (A randomized trial of rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis) in RAVE (Rituximab in ANCA-associated Vasculitis), ki sta potrdili učinkovitost RTX v indukcijski terapiji ANCA vaskulitisa. Na osnovi teh dveh raziskav sta ameriška in evropska agencija za zdravila odobrili zdravljenje ANCA vaskulitisa z RTX.

V raziskavi RITUXIVAS je bilo randomiziranih 44 bolnikov z novo odkritim ANCA vaskulitism, napreduvalo ledvično okvaro in standardnim zdravljenjem z glukokortikoidi razdeljenih v skupino, ki je prejela RTX v štirih tedenskih odmerkih ($375 \text{ mg/m}^2 \text{ iv.}$) ter hkrati dva ciklusa ciklofosfamida (15 mg/kg telesne teže i. v.) skupaj s prvo in tretjo aplikacijo RTX brez vzdrževalnega zdravljenja, in v skupino, ki je prejela klasično indukcijsko zdravljenje s ciklofosfamidom ter vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom. Med skupinama ni bilo razlike v pojavu neželenih učinkov, stopnja remisije po enem letu pa je bila v skupini, ki je prejela RTX 76 % in v skupini s standardnim zdravljenjem 82 %.

V raziskavo RAVE je bilo vključenih 197 bolnikov z novo odkritim ANCA vaskulitism ali relapsom bolezni, brez hude ledvične prizadetosti. Vsi bolniki so prejeli klasično zdravljenje z glukokortikoidi, nato pa je ena skupina prejela RTX v štirih tedenskih odmerkih, druga skupina pa standardno zdravljenje s ciklofosfamidom in azatioprinom. Po šestih mesecih je remisijo bolezni doseglo 64 % bolnikov v skupini z RTX in 53 % bolnikov v skupini, ki je prejela klasično zdravljenje. Razlika je bila še večja pri tistih, ki so imeli veliko relapsov bolezni – remisija pri 67 % bolnikov v skupini z RTX in 42 % bolnikov v skupini s klasičnim zdravljenjem (50, 51). Kasnejša raziskava je pokazala, da po zdravljenju z RTX, brez ciklofosfamida, pride do remisije bolezni, tudi pri bolnikih z ANCA vaskulitism, ki imajo hudo ledvično prizadetost (53).

Raziskava, kjer so sledili bolnike iz RAVE raziskave dalj časa, je pokazala ugodne učinke RTX pri bolnikih s pogostimi relapsi še 12 mesecev po pričetku zdravljenja, ne pa več pri bolnikih z relapsi 18 mesecev po pričetku zdravljenja, ko jih je večina imela ponovno zaznavne limfocite B v periferni krvi (52). Tudi kasnejše raziskave so pokazale, da preventivno zdravljenje z RTX vsakih šest mesecev močno zmanjša število relapsov. Leta 2014 je bila objavljena raziskava MAINRITSAN (Maintenance of remission using

rituximab in systemic ANCA-associated vasculitis), v katero je bilo vključenih 115 bolnikov, ki so prejeli klasično indukcijsko zdravljenje z glukokortikoidi in s ciklofosfamidom. Nato je ena skupina prejela 500 mg RTX v dveh odmerkih na dva tedna in še enak odmerek 6., 12. in 18. mesec, druga skupina pa azatioprin do vključno 22. meseca. V skupini, ki je prejela RTX, je prišlo do relapsa pri 5 % bolnikov, v skupini, ki je vzdrževalno prejela azatioprin, pa pri 29 % bolnikov, 28 mesecev po začetku zdravljenja (54).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana zdravimo bolnike s hudo potekajočim ANCA vaskulitism kombinirano z glukokortikoidi, ciklofosfamidom, plazmaferezo in RTX ter dosegamo dobre rezultate zdravljenja. Pri bolnikih s pogostimi relapsi uporabljam RTX tudi kot vzdrževalno zdravljenje.

Vaskulitis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

Vaskulitis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (GBM) oz. anti-GBM vaskulitis se kaže ponavadi z dramatično sliko pljučnih krvavitev in hitro napredajočega glomerulonefritisa. Slednji je posledica difuzne prizadetosti glomerulov v obliki polmesečastega glomerulonefritisa, povzročenega z odlaganjem protiteles proti glomerulni bazalni membrani, posledične aktivacije komplementa in nastanka hudega vnetja. Pred uvedbo zdravljenja s plazmaferezo, glukokortikoidi in ciklofosfamidom, je bila smrtnost velika. V kolikor je serumski kreatinin ob začetku zdravljenja $> 500 \mu\text{mol/l}$, ponavadi pride do končne ledvične odpovedi kljub zdravljenju. V zadnjih letih je bilo objavljenih nekaj posamičnih primerov ali malih retrospektivnih študij, kjer so anti-GBM vaskulitis zdravili z RTX. Zdravilo je imelo ugoden učinek pri sočasno prisotnih protiteles anti-GBM in ANCA ter pojavi trombotične trombocitopenične purpure, ki se ni popravila po zdravljenju z glukokortikoidi, ciklofosfamidom in plazmaferezo. Prej je prišlo do zmanjšanja titra protiteles anti-GBM in možnosti opustitve zdravljenja s plazmaferezo. Ledvično delovanje se je v nekaj primerih po zdravljenju z RTX popravilo, v večini primerov pa ne (55, 56).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana smo z RTX, poleg ostale standardne terapije, uspešno zdravili nekaj bolnikov z anti-GBM vaskulitism.

Krioglobulinemični vaskulitis

Krioglobulinemični vaskulitis malih žil je posledica vnetja, ki nastane zaradi odlaganja imunskih kompleksov (krioglobulinov) v endotel ter posledične aktivacije komplementa. Za krioglobuline je značilno, da precipitirajo na hladnem, pod 37°C . V sklopu krioglobulinemičnega vaskulitisa je lahko prizadet katerikoli organ, pogosteje so to sklepi, koža, periferni živci, ledvica in pljuča. Prizadetost ledvic se največkrat kaže s sliko membranoproliferativnega glomerulonefritisa, ki se klinično odraža kot nefrotsko-nefritični sindrom, z različnim časovnim slabšanjem ledvične funkcije. Do nastanka mešanih krioglobulinov pride, ko pride do povečanja števila limfocitov B, lahko kot odgovor na infekcijo (največkrat okužbo z virusom hepatitisa C ali B), malignom ali idiopatsko. Povečano število limfocitov B povzroči večji nastanek IgM protiteles, ki imajo značilnosti revmatoidnega faktorja in se vežejo z drugimi poliklonalnimi protitelesi IgG ter virusnimi delčki in tako tvorijo mešane krioglobuline. Ledvično prizadetost v sklopu krioglobulinemičnega vaskulitisa kot posledico idiopatske mešane krioglobulinemije tipa II, ki se kaže kot hitro napredajoči glomerulonefritis, zdravimo agresivno s plazmaferezo, glukokortikoidi, ciklofosfamidom, v zadnjem času pa tudi z RTX. V raziskavi CryoVas (Cryoglobulinemic Vasculitis) so ugotovili večji tako klinični kot tudi imunološki odgovor v skupini bolnikov, ki je prejela glukokortikoide in RTX, kot v skupini, ki je prejela glukokortikoide in ciklofosfamid. V celotni skupini je bilo veliko okužb, vendar jih je bilo v skupini z RTX nekoliko več – 29 % bolnikov v tej skupini je utrpelo hudo okužbo (57).

Glede na literaturo je krioglobulinemični vaskulitis (mešana krioglobulinemija tipa II) največkrat posledica kroničnega hepatitisa C. V tem primeru je potrebno najprej pozdraviti vzrok, to je okužbo z virusom hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV), kar v zadnjem času uspešno zdravijo s pegiliranim interferonom-a in ribavirinom, na voljo pa so tudi novejša zelo učinkovita protivirusna zdravila. To ponavadi zadostuje, če je ledvična prizadetost blažja. V kolikor gre za hitro slabšanje ledvičnega delovanja, dodamo imunosupresivno terapijo, pri čemer je potrebna previdnost, saj tako lahko povečamo

viremijo. Ker gre v primeru krioglobulinemije za B-limfocitno klonsko bolezen, so v zadnjih desetih letih pričeli težje primere zdraviti tudi z RTX. Saadoun in sodelavci so primerjali zdravljenje s HCV povezanega krioglobulinemičnega vaskulitisa samo z antivirusnimi zdravili ali z antivirusnimi zdravili in RTX pri 93 bolnikih. V skupini z RTX je prišlo prej do remisije bolezni – po 5,4 mesecih, v nasprotju z drugo skupino kjer je prišlo do remisije po 8,4 mesecih. Popolno izboljšanje ledvičnega delovanja je doseglo pri prvi skupini 80 % bolnikov v primerjavi s 40 % v drugi skupini. Ob tem ni prišlo do poslabšanja viremije v skupini, ki je prejela RTX (58). Da Vita in Sneller sta dokazala, da je dodatek RTX k antivirusni terapiji bolj učinkovit kot drugi imunosupresivi oz. standardno imunosupresivno zdravljenje. V šestih mesecih po pričetku zdravljenja je prišlo do remisije pri 83 % bolnikov v skupini, ki je prejela RTX, v primerjavi z 8 % remisijo v drugi skupini (59, 60).

RTX je kontraindiciran za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa kot posledico kroničnega hepatitisa B ali okužbe s HIV.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana z RTX uspešno zdravimo idiopatski krioglobulinemični vaskulitis kot posledico mešane krioglobulinemije tipa II. RTX smo v preteklosti uporabili, ko je bilo zdravljenje s ciklofosfamidom neuspešno, po uvedbi RTX pa se je ledvično delovanje močno izboljšalo. Po zdravljenju z RTX je prišlo pri dveh bolnicah, ki sta predhodno že potrebovali dializno zdravljenje, do izboljšanja ledvičnega delovanja, tako da sta postali dializno neodvisni. Glede na naše izkušnje hitro napredajoči glomerulonefritis v sklopu krioglobulinemičnega vaskulitisa sedaj zdravimo s plazmaferezo, glukokortikoidi in RTX v prvi liniji (nič več s ciklofosfamidom), če zanj ni kontraindikacij (predvsem, če ni sočasnih okužb).

Fibrilarni glomerulonefritis

Neamiloidni fibrilarni glomerulonefritis je redek glomerulonefritis (predstavlja okoli 1 % ledvičnih biopsij), za katerega so značilni na kongo rdeče barvilo negativni mezangijski in/ali žilni imunski depoziti IgG, ki imajo tipično ultrastruktурno organizacijo v naključno razporejene fibrile, katerih premer je 10–30 nm. Glede na to, kje so fibrile odložene, nastane različen tip glomerulonefritisa. Najpogosteje gre za mezangioproliferativni, membranski in membranoproliferativni glomerulonefritis. Fibrilarni glomerulonefritis pogosto primerjajo z imunotaktoidnim/mikrotubularnim glomerulonefritisom, za katerega so prav tako značilni depoziti IgG, vendar so organizirani v mikrotubule, ki imajo nekoliko večji premer kot fibrile (10–50 nm), so votli v sredini in so razporejeni vzporedno. Nekateri raziskovalci menijo, da gre za enako bolezen, drugi pa menijo, da je ključno razlikovanjem med njima. Imunotaktoidni glomerulonefritis se nekoliko pogosteje pojavlja v sklopu B-celičnih limfoproliferativnih bolezni, pri več kot 80 % primerov so z imunofluoroscenco našli monoklonske IgG depozite. Tudi fibrilarni glomerulonefritis se lahko pojavi v sklopu limfo- ali imunoproliferativne bolezni, vendar redkeje. V kolikor se fibrilarni glomerulonefritis pojavi v sklopu limfo- ali imunoproliferativne bolezni, je zdravljenje hematološko, tj. zdravljenje osnovnega vzroka bolezni. Glede zdravljenja primarne oblike fibrilarnega glomerulonefritisa nismo uspešni, saj je bolezen napredajoča in glede na objavljene raziskave privede do končne ledvične bolezni. Ob analizi petih objavljenih raziskav, kjer so v povprečju bolnike sledili 46 mesecev, je pri 48 % bolnikov prišlo do končne ledvične odpovedi povprečno 44 mesecev po postavljeni diagnozi.

Objavljeni sta bili dve raziskavi, kjer so bolnike s (primarnim) fibrilarnim glomerulonefritisom zdravili z RTX. V pregledni francoski raziskavi so 13 bolnikov zdravili z imunosupresivi, od tega sedem bolnikov z RTX. Do delne remisije je prišlo pri šestih bolnikih, in sicer pri petih bolnikih, ki so prejeli RTX in pri enem bolniku, ki je prejel ciklofosfamid. V ameriški raziskavi so z RTX zdravili 12 bolnikov s fibrilarnim glomerulonefritisom, osem bolnikov je prejelo RTX kot primarno zdravljenje, štirje pa so prejeli RTX že po predhodno prejeti drugi imunosupresivni terapiji. Do delne remisije je prišlo pri štirih od 12 pacientov, bolj so na zdravljenje odgovorili bolniki, ki so prejeli RTX zgodaj v poteku bolezni in so imeli boljše ledvično delovanje (61, 62).

Glede na pregled literature izgleda zdravljenje z RTX delno uspešno, vendar (minimalno) uspešnejše kot zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Delno remisijo je po RTX doseglo 30–50 % bol-

nikov, po mikofenolatu 25 % bolnikov, vendar gre pri tem za posamične primere in male serije bolnikov, tako da je lahko tako sklepanje varljivo.

IgM nefropatija

IgM nefropatija oz. nefropatija, povzročena z odlaganjem IgM protiteles je idiopatski glomerulonefritis za katerega so značilni mezangijski depoziti IgM. Kaže se z eritrocituirijo, nefrotsko proteinurijo in nefrotskim sidromom ter v 15 letih privede do končne ledvične odpovedi. Pojavi se ponavadi v otroštvu, jo pa ugotovimo občasno prvič tudi pri odraslih. Nefropatija IgM je odporna na zdravljenje z glukokortikoidi ali pa je zdravljenje z njimi dolgo. Po zdravljenju z njimi je dolgotrajna remisija dosežena le v 14 %. Vloga limfocitov B v patogenezi IgM nefropatije še ni dokazana. So pa v literaturi opisani posamezni primeri zdravljenja IgM nefropatije z RTX pri otrocih, opisan je tudi primer učinkovitega zdravljenja pri ponovitvi nefropatije IgM na presajeni ledvici (63–65).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana se zdravi bolnik z nefrotskim sindromom v sklopu nefropatije IgM z RTX. Več mesecev po terapiji nismo dosegli remisije bolezni, vendar tudi ni prišlo do poslabšanja ledvičnega delovanja.

Presaditev ledvice

Pri presaditvi ledvice se RTX uporablja za desenzibilizacijo visoko senzibiliziranih bolnikov pred predvideno presaditvijo, tako pri bolnikih, ki čakajo na presaditev umrlega darovalca, predvsem pa pri bolnikih, ki so predvideni za presaditev ledvice živega darovalca. RTX so uporabili tudi pri visoko senzibiliziranih bolnikih po uspešni presaditvi ledvice. Uporabljajo ga v protokolih za presaditev ledvice živega darovalca pri neskladnih krvnih skupinah. Z njim so že uspešno zdravili ponovitev membranske nefropatije, FSGS, glomerulonefritisa in IgA vaskulitisa ter ANCA vaskulitsa na presajeni ledvici. RTX je bolj učinkovit pri zdravljenju dokazane ponovitve FSGS na presajeni ledvici, kot pri preprečevanju ponovitve FSGS na presajeni ledvici. RTX je indiciran za zdravljenje CD 20 pozitivne post-transplantacijske limfoproliferativne bolezni in je sestavni del protokolov za zdravljenje akutne humorale zavnitve – nekatere raziskave so pri tem dokazale njegovo učinkovitost, nekatere pa ne, zato bi bile potrebne večje randomizirane raziskave (66).

Napravljena je bila raziskava, ki je preučevala farmakodinamiko RTX po enkratnem odmerku 375 mg/m² telesne površine pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so prejemali standardno trojno imunosupresivno terapijo in so prejeli RTX kot del induksijskega zdravljenja ali zdravljenja zavnitve. Popolno izginotje limfocitov B v periferni krvi so dosegli pri 88 % bolnikov. Pri 78 % bolnikov je bila po 15 mesecih raven CD 20 pozitivnih limfocitov v periferni krvi še vedno pod normalno vrednostjo. Imunohistokemična barvanja so pokazala popolno izginotje limfocitov B v tkivu presajene ledvice in zmanjšanje limfocitov B v bezgavkah (13).

POSEBNOSTI

Pred infuzijo RTX v žilo apliciramo antagonist H₁ (npr. klemastin), metamizol in metilprednizolon, da se izognemo z infuzijo povezanim reakcijam.

Previdnost pri uvajanju zdravila je potrebna pri bolnikih s kardiološkimi obolenji – potreben je nadzor s snemanjem EKG.

Ob zdravljenju z RTX je potrebno spremljati raven imunoglobulinov v krvi in jih v primeru vrednosti pod 3 g/l, oz. v primeru nagibanja k okužbam že pri vrednosti pod 6 g/l, nadomeščati z intravenskimi imunoglobulini v odmerku 100 do 200 mg/kg telesne teže.

V primeru sočasnega zdravljenja z glukokortikoidi in ugotovljene osteoporoze, bolnike zdravimo z bisfosfonati, saj bi zdravljenje s denosumabom lahko povečalo tveganje za okužbe. Tudi sicer sočasno zdravljenje z dvema monoklonskima protitelesoma ni indicirano.

V primeru sočasnega zdravljenja z RTX in plazmaferezo je potrebno slednjo odložiti za tri dni, saj se nevezan RTX s plazmaferezom odstrani.

LITERATURA

1. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994; 83 (2): 435–45.
2. Smith MR. Rituximab (monoklonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003; 22 (47): 7359–68.
3. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010; 47 (2): 115–23.
4. Solal-Celigny P. Rituximab by subcutaneous route. *Exper Rev Hematol*. 2015; 8 (2): 147–53.
5. Golay J, Semenyato G, Rambaldi A, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mabs*. 2013; 5 (6): 826–37.
6. Mueller C, Murawski N, Wiesen MH, et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination halflife in elderly patients with DLBCL. *Blood*. 2012; 119 (14): 3276–84.
7. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentratiton - effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Exper Opin Biol Ther*. 2005; 5 Suppl 1: S37–47.
8. Ng CM, Bruno R, Combs D, et al Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45 (7): 792–801.
9. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47 (9): 1119–28.
10. Counsilman CE, Jol-van der Zijde M, Stevens J, et al. Pharmacokinetics of rituximab in pediatric patient with therapy-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30 (8): 1367–70.
11. Fervenza FC, Cosio FG, Abraham RS, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (12): 2188–98.
12. Jillella AP, Dainer PM, Kallab AM, et al. Treatment of patient with end-stage renal disease with Rituximab: pharmacokinetic evaluation suggests Rituximab is not eliminated by hemodialysis. *Am J Hematol*. 2002; 71 (3): 219–22.
13. Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 84 Suppl 12: S33–6.
14. Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76 (5): 734–40.
15. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (3): 293–8.
16. Pendergraft WF 3rd, McGrath MM, Murphy AP, et al. Fetal outcomes after rituximab exposure in women with autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (12): 2051–3.
17. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MWJ, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*. 2008; 2008: 271363.
18. Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10 (6): 661–9.
19. Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, et al. Low level of rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (6): 1047–8.
20. Evans R, Salama AD. Update on rituximab: an established treatment for all immune-mediated kidney diseases. *Nephron Clin Pract*. 2014; 126 (3): 97–109.
21. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD 20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (12): 1724–31.
22. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52 (11): 2041–7.
23. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research an Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009; 113 (20): 4834–40.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2 Suppl 2: 139–274.
25. Mallat SG, Itani HS, Abou-Mrad RM, et al. Rituximab use in adult primary glomerulopathy: where is the evidence? *Ther Clin Risk Management*. 2016; 12: 1317–27.
26. Glasscock RJ. Therapy of relapsing minimal-change disease in adults: a new approach? *Kidney Int*. 2013; 83 (3): 343–5.
27. Francois H, Daugas E, Bensman A, et al. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49 (1): 158–61.

28. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28 (5): 1225–32.
29. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, et al. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine.* 2014; 93 (29): e300.
30. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, Gonzalez E, et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (8): 1317–23.
31. Ochi A, Takei T, Nakayama K, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med.* 2012; 51 (7): 759–62.
32. Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P. Rituximab in nephrotic syndrome of steroid-dependent or frequently relapsing minimal-change disease or focal segmental glomerulosclerosis (NEMO) study group. Rituximab in steroid-dependend or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25 (4): 850–63.
33. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (8): 1543–50.
34. Remuzzi G, Chiurchiu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet.* 2002; 360 (9337): 923–24.
35. Waldman M, Austin 3rd HA. Treatment of Idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (10): 1617–30.
36. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (8): 1416–25.
37. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A randomised, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (4): 1306–13.
38. Shin J, Lee JE, Park JH, et al. The effects of cytotoxic therapy in progressive IgA nephropathy. *Ann Med.* 2016; 48 (3): 171–81.
39. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, et al. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein purpura. *Kidney Int.* 2010; 78 (5): 495–502.
40. El-Husseini A, Ahmed A, Sabucedo A, et al. Refractory Henoch-Schonlein purpura: atypical aetiology and management. *J Ren Care.* 2013; 39 (2): 77–81.
41. Pillebout E, Rocha F, Farder L, et al. Successful outcome using rituximab as the only immunomodulation in Henoch-Schonlein purpura: case report. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (6): 2044–6.
42. Sala TP, Michot JM, Snanoudi R, et al. Successful outcome of a corticodependent Henoch-Schonlein purpura adult with rituximab. *Case Rep Med.* 2014; 2014: 619218.
43. 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.
44. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20 (5): 1103–12.
45. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azatioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (20): 1886–95.
46. Mosca M, Tani C, Carli L, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29 (5 Suppl 68): S126–9.
47. Diaz - Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012; 11 (5): 357–64.
48. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab syudy. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (4): 1215–26.
49. Codon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (8): 1280–6.
50. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363 (3): 211–20.
51. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl j Med.* 2010; 363 (3): 221–32.
52. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (11): 3760–9.
53. Shah S, Hruskova Z, Segelmark M, et al. Treatment of severe renal disease in ANCA positive and negative small vessel vasculitis with rituximab. *Am J Nephrol.* 2015; 41 (4–5): 296–301.
54. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA –associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014; 371 (19): 1771–80.

55. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case-based review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42 (6): 567–72.
56. Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: a retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015; 60: 74–9.
57. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, et al. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (3): 374–80.
58. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferon alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2010; 116 (3): 326–34.
59. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (3): 835–42.
60. 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.
61. Javaugue V, Karras A, Glowacki F, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62 (4): 679–90.
62. Hogan J, Restivo M, Canetta PA, et al. Rituximab treatment for fibrillary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (10): 1925–31.
63. Myllymaki J, Saha H, Mustonen J, et al. IgM nephropathy: Clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (2): 343–50.
64. Gu J, Sia Y, Mao J, et al. Rituximab followed by mycophenolate mofetil in children with IgM nephropathy. *Indian Pediatr.* 2012; 49 (10): 881–3.
65. Betjes MGH, Roodnat JL. Resolution of IgM nephropathy after rituximab treatment. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (6): 1059–62.
66. Sood P, Hariharan S. Anti-CD20 blocker rituximab in kidney transplantation. *Transplantation.* 2017 [Epub ahead of print].

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- ACE – zaviralci angiotenzin konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*)
ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)
anti-PLA₂R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A₂ (angl. *anti-phospholipase A₂ receptor*)
CD – angl. *cluster of differentiation*
Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*),
FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza
GBM – glomerulna bazalna membrana
HCV – virus hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*)
Ig – imunoglobulin
JC virus – angl. *John Cunningham virus*
MN – membranska nefropatija
PML – progresivna multifokalna levkoencefalopatija
RAAS – renin, angiotenzin, aldosteron sistem
RTX – rituksimab (angl. *rituximab*)
SLE – sistemski lupus eritematozus
SMPDL3b beljakovina – angl. *sphingomyelin phosphodiesterase acide like 3b protein*
UKC – Univerzitetni klinični center

Jernej Pajek¹

Bortezomib

PREDSTAVITEV

Bortezomib (Velcade®) je dipeptid boronske kisline in spada v skupino zaviralcev proteasomov (selektivni zaviralec proteasoma 26S). Sintetizirali so ga leta 1995. Ameriška agencija za hrano in zdravila ga je leta 2003 odobrila za zdravljenje plazmocitoma. Prva poročila o uporabi pri humoralni zavrnitvi presajene ledvice so bila objavljena leta 2008 (1). Na trgu je v obliki raztopine za injiciranje, v vialah z 1 mg učinkovine v 5 ml in vialah s 3,5 mg učinkovine v 10 ml.

NAČIN DELOVANJA

Proteasomi so velike znotrajcelične beljakovine cilindrične zgradbe, ki v svoji notranjosti razgrajujejo celične beljakovine. Selektivno razgrajujejo beljakovine, ki uravnavaajo celični cikel in prepis genov, zaviralne dejavnike in napačno sestavljeni ali poškodovane beljakovine. S tem ključno prispevajo k celični homeostazi in poteku celičnega cikla. Zaviranje proteasomov povzroči spremembo v znotrajceličnih signalnih potekih ter sproži apoptozo.

Bortezomib se reverzibilno veže na proteasom in zavre njegovo proteolitično aktivnost. Tako zavre več procesov, ki so pomembni pri delovanju celic imunskega sistema. Zavre znotrajcelično presnavljanje (razgradnjo) in površinsko predstavljanje antigenov na molekulah, ki jih uvrščamo v skupino človeških levkocitnih antigenov tipa 1 (angl. *human leukocyte antigen 1*, HLA-1), zavre normalen potek celičnega cikla ter sproži apoptozo imunskih celic, prav tako pa zavre nastajanje vnetnih citokinov (npr. interlevkina 2 in interlevkina 6), saj ustavi razgradnjo zaviralca jedrnega dejavnika κB (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NFκB) (2). Bortezomib zmanjša število plazmatik in limfocitov B ter s tem nastajanje protiteles, udeleženih pri humoralni zavrnitvi. Celokupna koncentracija imunoglobulinov pri zdravljenju humoralne zavrnitve z bortezomibom pa se ne zmanjša (3).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja in biološka uporabnost

Sprva je bil bortezomib registriran za intravensko dajanje. Kasneje so ugotovili, da bolniki bolje prenašajo subkutano prejemanje, zato ga sedaj večinoma dajemo v obliki podkožnih injekcij.

Porazdelitev, presnova in izločanje

Bortezomib se pri terapevtskih koncentracijah v 83 % veže na plazemske beljakovine. Zaradi dobrega prehajanja v periferna tkiva ima veliko navidezno prostornino porazdelitve. Presnavljajo ga encimi skupine citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*, CYP), predvsem CYP3A4 pa tudi drugi. Srednji razpolovni čas je približno 12 ur, tako da je 72-urni interval med odmerki šestkratnik razpolovnega časa (4). Največja zavora proteasomov se pojavi v prvi uri in izzveni v 72 urah po intravenski injekciji bortezomiba (5).

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

Prilagajanje odmerka

Pri ledvičnem popuščanju z zmanjšano glomerulno filtracijo in pri dializnem zdravljenju prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri okvari jeter z zvečanim bilirubinom več kot 1,5-krat nad zgornjo referenčno vrednostjo moramo začetni odmerek razpoloviti (npr. odmerek $1,3 \text{ mg/m}^2$ zmanjšamo na $0,7 \text{ mg/m}^2$) (6). Če se pri onkoloških bolnikih z diseminiranim plazmocitomom pojavi nevropatijska bortezomib odmerjamo po shemi, prikazani v tabeli 9.1 (7).

Tabela 9.1. Prilagajanje odmerka bortezomiba glede na težave zaradi nevropatijskega zdravljenja.

	Simptomi	Prilagoditev odmerka
Stopnja 1	parestezije, izguba refleksov	brez prilagoditve
Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2	oviranost pri delovanju, vendar ne pri vsakodnevnih opravilih	zmanjšanjati odmerke na 1 mg/m^2
Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3	oviranost pri vsakodnevnih opravilih	ustaviti zdravljenje do izboljšanja težav, nato $0,7 \text{ mg/m}^2$ enkrat tedensko
Stopnja 4	trajna izguba senzorike z okvaro funkcije	ukiniti zdravljenje

Interakcije

Pri hkratnem dajanju bortezomiba in itrakonazola (ter drugih močnih zaviralcev CYP, CYP3A4) je zaradi verjetnega kopichenja zdravila potrebno skrbno spremljati pojav neželenih učinkov bortezomiba (8). Snovi v zelenem čaju in vitamin C se vežejo na bortezomib ter zmanjšajo njegovo citotoksično učinkovitost (9).

NEŽELENI UČINKI

Najpogosteje pride do prebavnih neželenih učinkov in trombocitopenije. Od prebavnih neželenih učinkov so možni neješčnost, slabost, bruhanje, driska in zaprtje. V raziskavi, kjer so uporabili bortezomib pri bolnikih s plazmocitomom (šest ciklov intravenskega dajanja), je imela te učinke približno polovica bolnikov (7).

Od resnih hematoloških neželenih učinkov sta huda nevtropenijska (15 % bolnikov) ter anemija (9 %) redkejši od trombocitopenije (29 % bolnikov). Ti podatki veljajo za zdravljenje v več ciklih pri plazmocitomu. Trombocitopenija je najhujša pri četrtem odmerku (11. dan) in se v roku enega tedna popravi (4). Anemija se najbolj poglobi v tretjem tednu zdravljenja (10).

Nevropatijska se pogosteje pojavi pri intravenskem kot pri subkutanem dajanju. Večinoma nastopi v obliki aksonske senzorne polinevropatijske. Možna je tudi boleča periferna nevropatijska v obliku dizestezij. Pri onkoloških bolnikih so jo ugotovili v 34–62 %. Pri zdravljenju akutnih humorálnih zavrnitev po presaditvi ledvice se je pojavila pri 26 % bolnikov (10).

Možen je konjunktivitis in pojav splošne šibkosti, ki traja več tednov (11). Ugodno je, da pri uporabi bortezomiba do sedaj niso poročali o večji nagnjenosti k okužbam z oportunističnimi mikrobi in da ne pride do izginotja oz. pomanjkanja zaščitnih protiteles, pridobljenih s cepljenji v mladosti (12).

Pri zdravljenju z bortezomibom lahko pride tudi do sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatijske, ki zahteva prekinitev zdravljenja s tem zdravilom (13).

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Humoralna zavrnitev presajene ledvice

Bortezomib uporabljam za zdravljenje humoralne zavrnitve presajene ledvice. V prvi objavi o uporabi bortezomiba pri tej indikaciji so poročali o pomembnem zmanjšanju proti donorju usmerjenih protiteles, stabilizaciji ali izboljšanju delovanja presadka ter o zmanjšanju histoloških znakov celične zavrnitve (1). Pri zdravljenju humoralne zavrnitve dajemo bortezomib v odmerku $1,3 \text{ mg/m}^2$ v obliki subkutane

injekcije štirikrat, in sicer 1., 4., 8. in 11. dan, saj mora med posameznimi odmerki miniti 72 ur. Pri odpornih oblikah lahko cikel ponovimo, pri čemer velja, da je cikel zdravljenja dolg 21 dni in lahko drug cikel začnemo 22. dan po začetku prvega. Pri prvem zdravljenju zgodnje akutne humoralne zavnitve so uporabljali bortezomib v kombinaciji z enim odmerkom rituksimaba (ki so ga dali pred bortezomibom), plazmaferezo in glukokortikoidi (14). Prvi plazmaferezi je sledil odmerek metilprednizolona (100 mg), bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$) in rituksimab (375 mg/m^2). Plazmaferezi so sledili odmerki metilprednizolona in bortezomiba še ob četrtem, osmem in 11. dnevu (14, 15). Tri dni po zadnjem odmerku bortezomiba so opravili še tri plazmafereze vsak drugi dan in preverili raven proti donorju usmerjenih protiteles 48 ur po zadnji plazmaferezi (14). Pri poznih zavnitvah (več kot šest mesecev po presaditvi) je zdravljenje z bortezomibom lahko uspešno tudi v smislu kratkoročnega izboljšanja delovanja presadka, vendar je upad zavnitvenih protiteles ter histoloških sprememb manjši (16).

Zadnje raziskave kažejo na slabe dolgoročne učinke zdravljenja pozne humoralne zavnitve (več kot šest mesecev po presaditvi) z bortezomibom. V kontrolirani raziskavi BORTEJECT (Bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection) so izbrali bolnike s protitelesi proti antigenom presajene ledvice in biopsijskimi znaki humoralne zavnitve ter jih naključno razporedili v dve skupini, ki sta prejeli bortezomib ali placebo. Zdravilo ali placebo so dajali v dveh 14-dnevnih ciklih tri mesece narazen. Rezultati kažejo, da bortezomib ni upočasnil upadanja glomerulne filtracije, niti ni izboljšal preživetja presadkov ali rezultatov kontrolnih biopsij. Tudi naše izkušnje so podobne in ne kažejo na morebitno uspešnost zdravljenja poznih humoralnih zavnitev z bortezomibom.

Zdravljenje čepne nefropatije pri diseminiranem plazmocitomu

Bortezomib v kombinaciji z deksametazonom (ter še tretjim citostatskim zdravilom za katerega je na voljo več možnosti) je najpogosteji izbor za začetno zdravljenje diseminiranega plazmocitoma s pridruženo ledvično prizadetostjo ali brez nje (17). Bolnik prejema 21-dnevne cikle zdravljenja. Bortezomib v odmerku $1,3 \text{ mg/m}^2$ prejme 1., 4., 8. in 11. dan, nato pa sledi desetdnevni premor. Pred vsakim odmerkom bortezomiba prejme deksametazon 40 mg i.v. ali *per os* (lahko tudi vsakič v dveh deljenih odmerkih 20 mg na dva dneva, v prvem ciklu je odmerjanje deksametazona v ponavljačih se štiridnevih intervalih 1.–4. dan, 8.–12. dan ter 17.–20. dan). Ponovimo tri do šest ciklov. Kot tretje zdravilo posamično dodajamo talidomid, lenalidomid ali ciklofosfamid. Bortezomib predstavlja najučinkovitejše zdravljenje v primeru akutne ledvične okvare zaradi čepne nefropatije. Zadržek za uporabo bortezomiba je prisotnost diabetične polinevropatije ali polinevropatija pri amiloidozi. Hkrati s kemoterapijo želimo iz krvnega obtoka odstraniti tudi vse klonalno nastale proste lahke verige. Uporabljamo hemodializo z visokoprepustnimi dializnimi membranami ali plazmaferezo. Z obema metodama lahko hitro in učinkovito odstranimo presežek prostih luhkih verig iz krvi. Postopek vedno kombiniramo s sočasnim sistemskim zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma. V kliničnih raziskavah so na ta način dosegli izboljšanje ledvičnega delovanja pri 70 % zdravljenih bolnikov.

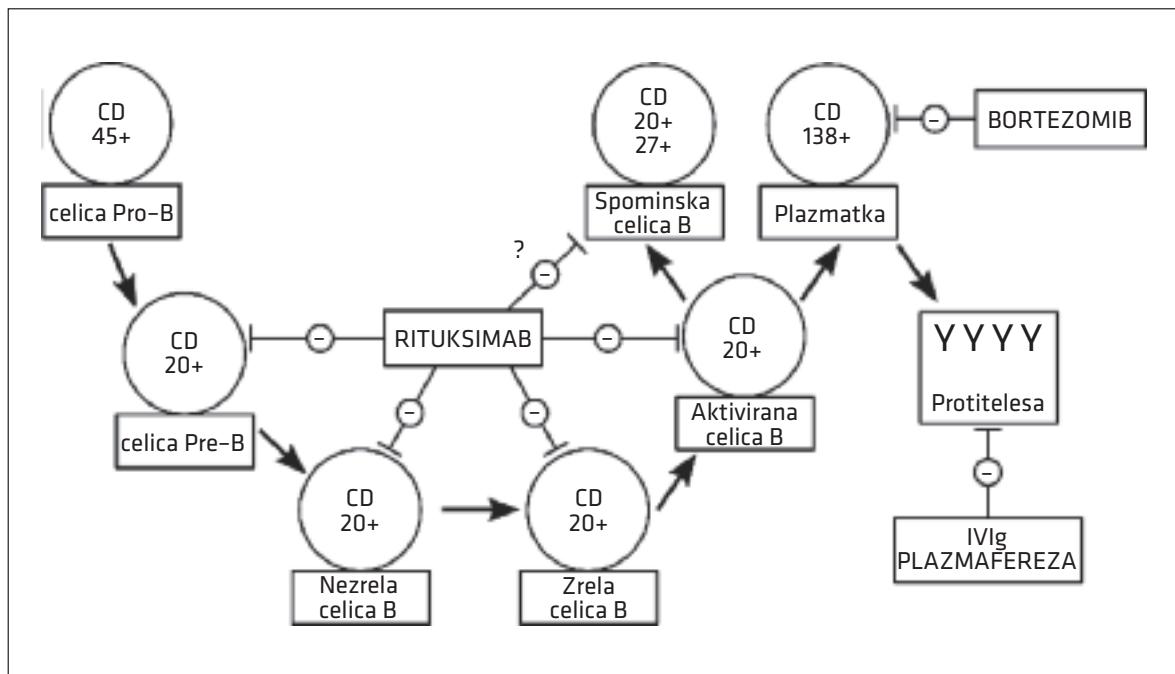
POSEBNOSTI

Pomembno zmanjšanje koncentracije proti donorju usmerjenih protiteles pričakujemo pri odzivnih bolnikih po 2–4 tednih od začetka cikla bortezomiba (2). Učinek na zmanjšanje koncentracije protiteles se večinoma pojavi v 1–3 mesecih in lahko traja pet mesecev in več, najdaljše vztrajanje odsotnosti protiteles je po eni od raziskav znašalo 14 mesecev (18).

Pri odpornih primerih lahko cikel ponovimo. Zaenkrat pri ponavljanju ciklov bortezomiba velja predvidnost. Več kot ene ponovitve v dosedanjih poročilih večinoma niso navajali. Pri desenzibilizaciji pred presaditvijo so prejemniki kar dobro prenašali do štiri cikle bortezomiba (16 posameznih odmerkov) (19). Po četrtem odmerku bortezomiba znotraj enega cikla mora pred novim cikлом slediti vsaj desetdnevni premor, presledki med cikli so bili pri zdravljenju zavnitve večinoma daljši in odvisni od ponovnega pojava protiteles.

Bortezomib je pri zdravljenju humoralne zavnitve dobro kombinirati vsaj z glukokortikoidi, čeprav se pogosto odločimo tudi za plazmafereze z dodatkom intravenskih imunoglobulinov (nekateri so dajali tudi rituksimab v enem odmerku 375 mg/m² tik pred prvim odmerkom bortezomiba). Glukokortikoide lahko dajemo v teh primerih kot intravenske pulze v prvih treh do petih dneh cikla. Drug način je dajanje pulzov metilprednizolona v odmerku 100–250 mg pred vsakim odmerkom bortezomiba (skupno štirikrat), pri tretjem in četrtem odmerku lahko damo 50 mg (14, 20). Hkratno izvajanje plazmaferez bi lahko bilo pomembno za večji učinek bortezomiba, saj zmanjšanje koncentracije protiteles zmanjša povratno zavoro sinteze protiteles na plazmatkah. S tem bi plazmatke postale bolj sintetsko aktivne in tako bolj dovezne za citotoksične učinke bortezomiba (4).

Nedavno je bila objavljena raziskava, v kateri so majhno skupino desetih bolnikov s humoralno zavnitijo zdravili z bortezomibom in rezultate primerjali s historično skupino, ki so jo zdravili z enim odmerkom rituksimaba po 500 mg (21). Obe skupini sta prejeli tudi tri pulze metilprednizolona in šest plazmafereznih postopkov, po katerih so bolniki prejeli še intravenske imunoglobuline. Rezultati so bili bistveno boljši v skupini, ki je prejemala bortezomib (18-mesečno preživetje presadkov je bilo 60 % v primerjavi z 11 % pri rituksimabu). Verjetno bolj kot na superiornost bortezomiba ta raziskava kaže na pomanjkljiv učinek enega odmerka rituksimaba. Avtorji so sklenili, da bi bil boljši pristop najbrž v kombinaciji in ne v izključevanju obeh zdravil, saj bortezomib uniči plazmatke, ki so vir protiteles, rituksimab pa uniči CD (angl. *cluster of differentiation*) 20 pozitivne limfocite B, ki so vir novih plazmatk (slika 9.1) (4).



Slika 9.1. Učinkovanje zdravil za zdravljenje humoralnih zavnitev (22). IVIg – intravenski imunoglobulini, CD – angl. *cluster of differentiation*, ? – učinek je vprašljiv.

LITERATURA

1. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008; 86 (12): 1754–61.
2. Walsh RC, Alloway RR, Girnita AL, et al. Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. *Kidney Int*. 2012; 81 (11): 1067–74.
3. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transpl*. 2009; 9 (1): 201–9.
4. Woodle ES, Walsh RC, Alloway RR, et al. Proteasome inhibitor therapy for antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2011; 15 (6): 548–56.
5. Levêque D, Carvalho MCM, Maloisel F. Review. Clinical pharmacokinetics of bortezomib. *In Vivo (Brooklyn)*. 2007; 21 (2): 273–8.
6. EMEA. Velcade: EPAR - Product Information [Internet]. Annex I. 2009. p. 1–85. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf
7. Bross PF, Kane R, Farrell AT, et al. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10 (12 Pt 1): 3954–64.
8. Iwamoto T, Ishibashi M, Fujieda A, et al. Drug interaction between itraconazole and bortezomib: exacerbation of peripheral neuropathy and thrombocytopenia induced by bortezomib. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (7): 661–5.
9. Mujtaba T, Dou QP. Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib. *Discov Med*. 2011; 12 (67): 471–80.
10. Schmidt N, Alloway RR, Walsh RC, et al. Prospective evaluation of the toxicity profile of proteasome inhibitor-based therapy in renal transplant candidates and recipients. *Transplantation*. 2012; 94 (4): 352–61.
11. Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post-renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. *Am J Transpl*. 2010; 10 (3): 681–6.
12. Everly MJ, Terasaki PI, Hopfield J, et al. Protective immunity remains intact after antibody removal by means of proteasome inhibition. *Transplantation*. 2010; 90 (12): 1493–8.
13. Oshikawa G, Kojima A, Doki N, et al. Bortezomib-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with newly diagnosed multiple myeloma. *Intern Med*. 2013; 52 (1): 111–4.
14. Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation*. 2010; 89 (3): 277–84.
15. Woodle ES, Light J, Rubin M, et al. Proteasome inhibitor therapy for antibody mediated rejection: initial report from a multicenter collaborative (abstract). *Am J Transpl*. 2010; 10 Suppl 4: 83–4.
16. Walsh RC, Brailey P, Girnita A, et al. Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition. *Transplantation*. 2011; 91 (11): 1218–26.
17. Zver S, Mlakar U. Slovenske smernice za obravnavo diseminiranega plazmocitoma 2015. *Zdrav Vestn*. 2015; 84: 335–51.
18. Everly MJ, Terasaki PI, Trivedi HL. Durability of antibody removal following proteasome inhibitor-based therapy. *Transplantation*. 2012; 93 (6): 572–7.
19. Raghavaiah SR, Diwan TS, Burns JM, et al. Depletion of alloantibody-secreting plasma cells by proteasome inhibition improves desensitization (abstract). *Am J Transpl*. 2010; 10 Suppl 4: 44–5.
20. Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation*. 2009; 87 (10): 1555–61.
21. Waizer J, Budde K, Schu M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transpl*. 2012; 27 (3): 1246–51.
22. Raghavan R, Jeroudi A, Achkar K, et al. Bortezomib in kidney transplantation. *J Transpl*. 2010; 2010: 698594.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

CD – angl. *cluster of differentiation*

CYP – citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*)

HLA-1 – človeški levkocitni antigen 1 (angl. *human leukocyte antigen 1*)

IVIg – intravenski imunoglobulini

Gregor Mlinšek¹

Bazilksimab

PREDSTAVITEV

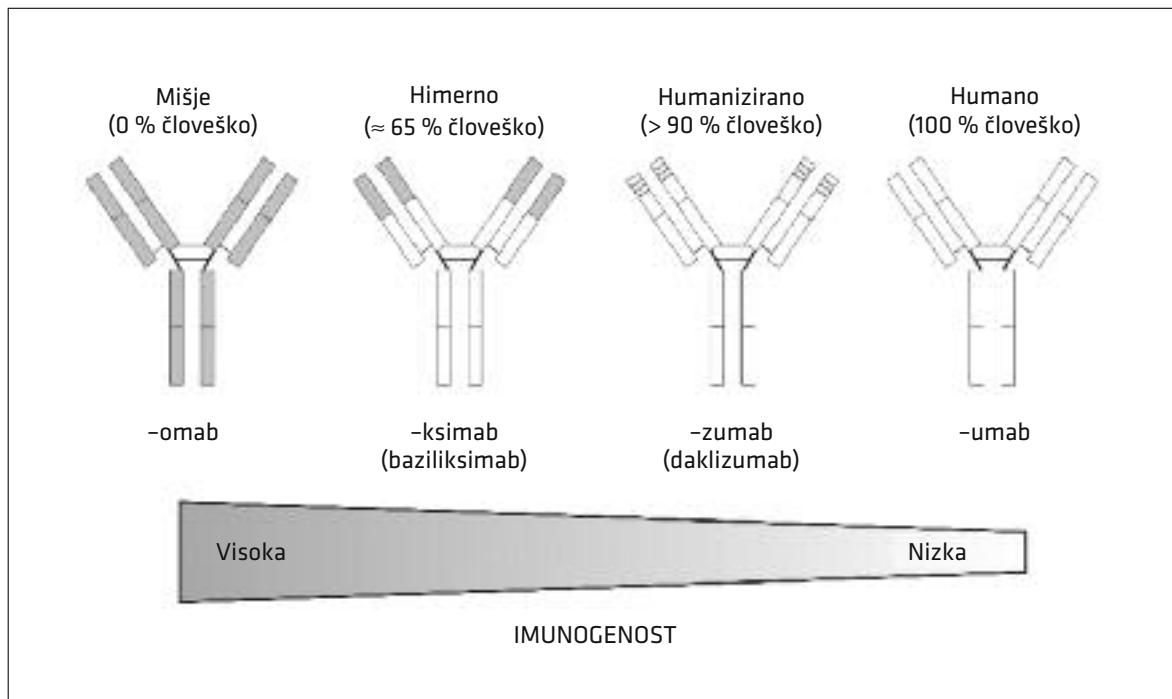
Bazilksimab je rekombinantno himerno humano-mišje monoklonsko protitelo IgG1 (slika 10.1), ki je selektivno usmerjeno proti α verigi receptorja interlevkina 2 (IL-2R), imenovani CD (angl. *cluster of differentiation*) 25 (slika 10.2). Proizvajajo ga z metodo rekombinantne DNA tehnologije na liniji mlekomskih celic miši. Je proizvod podjetja Novartis, tržijo ga pod imenom Simulect®, ki je sterilni liofilizat bazilksimaba. Njegovo uporabo je Ameriška agencija za hrano in zdravila odobrila leta 1998.

Bazilksimab je namenjen za preprečitev akutne zavnitvene reakcije pri *de novo* alogenski presaditvi ledvice, ob hkratni uporabi inhibitorja kalcinevrina (ciklosporina ali takrolimusa) in glukokortikoidov (1). V aneksu k produktni monografiji navajajo, da je bazilksimab v prej omenjeni kombinaciji namenjen za preprečevanje zavnitve presajene ledvice, ko je senzibilizacija prejemnika izražena z ravnijo reaktivnih protiteles proti darovalcu manjša od 80 % ali pri trojni imunosupresiji, kjer se poleg inhibitorja kalcinevrina in glukokortikoidov uporablja tudi mikofenolat ali azatioprin (2). V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana bazilksimab uporabljam pri bolnikih, ki imajo majhno imunološko tveganje za akutno zavnitveno reakcijo. Čeprav je bazilksimab registriran le za uporabo pri presaditvi ledvic, se uporablja tudi pri presaditvi jeter in srca (3, 4). Poleg uporabe v induksijski imunosupresiji pri presaditvah so opisali njegovo uporabo tudi za zdravljenje na glukokortikoide odporne zavnitvene reakcije jeter ali pri zdravljenju reakcije presadka proti gostitelju (5, 6). Bazilksimab je namenjen uporabi pri odrasli populaciji in pri otrocih starih 1–17 let. Namen bazilksimaba kot induksijskega zdravila je zagotoviti močno imunosupresijo v zgodnjem obdobju po presaditvi, ko je tveganje za zavnitev največje. Vzrok za večje imunološko tveganje v zgodnjem pooperativnem obdobju je v imunskem prepoznavanju med prejemnikom in presadkom, ki je v zgodnji dobi drugačno kot kasneje.

Prejemnikovi limfociti T prepoznajo antigene na površju antigen predstavitevne celice (APC) darovalca drugače kot antigene, ki jim jih predstavijo lastne, prejemnikove APC. V prvem primeru gre za neposredno prepoznavanje, pri katerem prejemnikovi limfociti T kot tujek prepoznajo celoten kompleks humanega levkocitnega antiga (HLA) darovalčeve APC. V drugem primeru pa gre za posredno prepoznavanje antiga, ki ga prejemnikove APC na površju predstavijo vezanega na HLA. Pri neposrednem prepoznavanju je imunski odziv intenzivnejši, saj se aktivira večje število klonov limfocitov T z različno antigensko specifičnostjo. Zaradi tega mora biti v zgodnjem obdobju po presaditvi imunosupresija močnejša. Sčasoma število darovalčevih APC upade, kar prispeva k manjši intenzivnosti imunskega odgovora. Deloma je to razlog, da se zmanjša tudi potreba po intenzivni imunosupresiji. Odmerki imunosupresivov so sprva veliki, a jih pričnemo postopno zmanjševati in jih po 4–12 tednih znižamo na vzdrževalno raven, ki potem ostaja dokaj nespremenjena ves čas delovanja presadka (7).

Do prihoda ciklosporina leta 1980 so bili od imunosupresivov na voljo glukokortikoidi in azatioprin. Enoljetno preživetje presajenih ledvic je takrat znašalo približno 50 %. Ciklosporin je preživetje presajene ledvice bistveno podaljšal, saj je skupaj z drugima učinkovinama omogočal močno imunosupresijo v začetnem obdobju po presaditvi. Kljub temu se je iskanje učinkovitega induksijskega zdravila nadaljevalo. Konjski antilimfocitni globulin, ki je bil sicer v klinično uporabo previdno vpeljan že leta 1966, je povzročal serumsko bolezen in anafilaktično reakcijo. Poleg tega so ugotovili, da trojna

¹ Doc. dr. Gregor Mlinšek, dr. med., Klinični oddelki za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; gregor.mlinsek@gmail.com

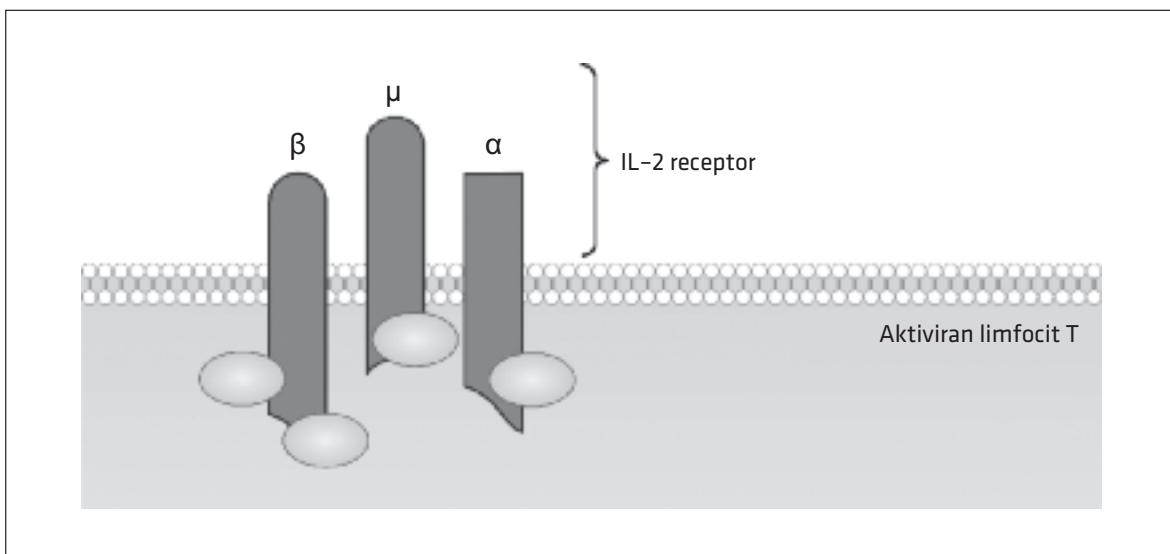


Slika 10.1. Humaniziranje terapevtskih protiteles je zmanjšalo njihovo imunogenost (8, 9).

imunosupresija (glukokortikoid, ciklosporin in azatioprin) ni prinesla enakih uspehov vsem skupinam bolnikov. Bolniki z zakasnelim ledvičnim delovanjem, visoko senzibilizirani bolniki, Afroameričani, bolniki s sladkorno boleznjijo ter kroničnim hepatitisom B in C so imeli slabše preživetje presajene ledvice. Pokazali so se tudi stranski učinki trojne imunosupresije – ne le krajše preživetje presadka zaradi nefrotoksičnosti, temveč tudi večja umrljivost bolnikov zaradi okužb, malignih bolezni in sistemskih pre-snovnih učinkov takrat obstoječih imunosupresivov. Navedene težave so rešili s prečiščevanjem in standardizacijo pridobivanja poliklonskih protilimfocitnih protiteles ter z razvojem virusne profilaksse in humaniziranih monoklonskih protiteles proti IL-2R (baziliximab in daklizumab). Slednja so omogočila vzdrževanje zadostne imunosupresije ob apliciranju manjšega odmerka glukokortikoidov in zaviralcev kalcinevrina, s čimer se je zmanjšalo število neželenih učinkov (7).

NAČIN DELOVANJA

Molekulo CD25, imenovano tudi antigen CD25, predstavlja α veriga IL-2 receptorja. Skupaj z β in μ verigo tvori IL-2R kompleks kot prikazuje slika 10.2. Ta se na površini limfocita T izrazi po srečanju z aloantigenom, kar predstavlja aktivacijo limfocita T. Protitelо baziliximab je selektivno usmerjeno proti CD25 antigenu IL-2R kompleksa na površju aktiviranih limfocitov T, na katerega se veže z veliko afiniteto ($K_D = 0,1 \text{ nM}$). Popolna zavora IL-2R je zagotovljena, dokler je serumska koncentracija baziliximaba višja od 0,2 mg/ml, kar po aplikaciji dvakrat po 20 mg Simulecta® (20 mg pred presaditvijo in 20 mg četrti dan po njej) običajno traja štiri do šest tednov. Vezava baziliximaba na antigen CD25 zavre fosforilacijo signalnih molekul kot so Jak (angl. *Janus kinase*), Jak3 in STAT6a/b (angl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 6a/b*) v aktivacijski poti limfocita T, ki jo sicer sproži vezava interleukina (IL) 2 na IL-2R. S tem baziliximab zavre učinke IL-2 na limfocite T. Selektivno zavre CD3+ in CD4+ limfocite T, ki na svojem površju izražajo IL-2R. Drugih limfocitov T ne zavira in ne povzroča zavore kostnega mozga. Na opisan način baziliximab prepreči nadaljnjo aktivacijo in proliferacijo limfocitov T ter posredno zavre aktivacijo limfocitov B, ki so odgovorni za produkcijo protiteles usmerjenih proti presajenemu organu. Ko koncentracija baziliximaba pada pod 0,2 mg/ml, se izražanje antiga CD25 povrne na osnovno vrednost v enem do dveh tednih (1, 10).



Slika 10.2. Receptor interleukina 2 s prikazano α , β in μ podenoto (11). IL-2 – interleukin 2.

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja, biološka uporabnost in porazdelitev

Baziliksimab apliciramo intravensko v dveh odmerki po 20 mg, najprej dve uri pred presaditvijo in četrti dan po presaditvi. V primeru hude preobčutljivostne reakcije ali takojšne odpovedi presadka se drugi odmerek opusti. Odmerek za otroke je potrebno prilagoditi njihovi teži.

Opravljenih je bilo več raziskav s celokupnimi odmerki baziliksimaba od 15 do 150 mg (1). V eni od raziskav je maksimalna koncentracija (C_{max}) po aplikaciji prvega odmerka baziliksimaba (20 mg) znašala 5,2–87 mg/ml, po aplikaciji drugega odmerka (20 mg) četrti dan pa 6,9–131 mg/ml. Površina pod koncentračsko krivulo (angl. *area under the curve*, AUC) je znašala $104 \pm 22 \text{ mg} \times \text{dan}/\text{ml}$ (12). V raziskavah, kjer so ljudem aplicirali do 60 mg baziliksimaba, so bile spremembe C_{max} in AUC sorazmerne apliciranemu odmerku (1). Volumen porazdelitve (V_d) baziliksimaba v ravnovesnem stanju je pri eni od raziskav znašal $8,6 \pm 4,1 \text{ L}$, kar presega volumen plazme in kaže na porazdelitev tudi izven cirkulirajočega volumena. Celokupni očistek je znašal $41 \pm 19 \text{ ml/h}$ in razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) $7,2 \pm 3,2 \text{ dneva}$. Pri odraslih telesna teža in spol nista imela pomembnega vpliva na V_d in očistek. Starost, spol in rasa pa niso vplivali na $t_{1/2}$ (1).

Kovarik in sodelavci so pri otrocih starih 1–11 let odmerek baziliksimaba določali glede na telesno površino (dvakrat po $12 \text{ mg}/\text{m}^2$) ali v fiksnem odmerku (dvakrat po 10 mg pri telesni teži $< 40 \text{ kg}$ in dvakrat po 20 mg pri teži $> 40 \text{ kg}$). Povprečna vrednost C_{max} je znašala $5,9 \pm 2,2 \text{ mg}/\text{ml}$ ob prilagajanju odmerka na površino telesa in $5,7 \pm 2,0 \text{ mg}/\text{ml}$ ob fiksnem odmerku, AUC vrednost pa $43 \pm 19 \text{ mg} \times \text{dan}/\text{ml}$ in $59 \pm 33 \text{ mg} \times \text{dan}/\text{ml}$. Očistek baziliksimaba je bil pri otrocih približno polovico boljši kot pri odraslih ($17 \pm 6 \text{ ml/h}$), V_d je bil zmanjšan ($4,8 \pm 2,1 \text{ L}$), medtem ko je bil $t_{1/2}$ povečan ($9,5 \pm 4,5 \text{ dan}$) (13). Povprečno trajanje koncentracije, ki je zagotovljala nasičenost IL-2R ($> 0,2 \text{ mg}/\text{ml}$) je bilo 31 dni pri odmerjanju glede na telesno površino (dvakrat po $12 \text{ mg}/\text{m}^2$) in 36 dni pri fiksnem odmerku (dvakrat po 10 mg ali dvakrat po 20 mg). Farmakokinetične lastnosti baziliksimaba povzema tabela 10.1.

Presnova in izločanje

Protitelesa se iz krvnega obtoka izločajo s pomočjo fagocitnih in endotelnih celic retikuloendotelijskega sistema po dveh glavnih poteh (9):

- z nespecifičnim izločanjem in
- s pomočjo odstranitve, ki je odvisna od vezave protitelesa na antigen, na membrani celice, čemur sledi endocitoza in razgradnja protitelesa v lizosomu.

Tabela 10.1. Farmakokinetični parametri baziliksimaba pri odraslih in otrocih (1, 12, 13). C_{\max} – maksimalna koncentracija, $t_{1/2}$ – razpolovni čas izločanja, V_d – volumen porazdelitve, AUC – površina pod koncentracijsko krivulo (angl. *area under the curve*).

	C_{\max} (mg/L)	$t_{1/2}$ (dan)	Očistek (ml/h)	V_d (L)	AUC (mg × dan/ml)
Odrasli	$7,1 \pm 5,1$	$7,2 \pm 3,2$	41 ± 19 37 ± 15^d 29 ± 14^e 18 ± 8^f	$8,6 \pm 4,1$	104 ± 22
Otroci	$5,7 \pm 2,0^a$ $5,9 \pm 2,2^b$	$9,5 \pm 4,5^c$ $9,1 \pm 3,9^e$	17 ± 6^c 31 ± 19^d	$4,8 \pm 2,1^c$ $7,8 \pm 5,1^d$	59 ± 33^a 43 ± 19^b

^a fiksni odmerek (zajeti vsi otroci)

^b odmerek prilagojen na telesno površino (zajeti vsi otroci)

^c otroci < 12 let

^d 12–16 let

^e ob dvotirni imunosupresiji (glukokortikoid in ciklosporin)

^f ob dodatku azatioprina

^f ob dodatku mofetil mikofenolata

Oba načina poteka vzporedno. Ledvica in jetra pri presnovi oz. odstranjevanju protiteles nimata pomembne vloge, razen v patoloških stanjih, kjer prihaja do okvare endotela (9).

Na očistek baziliksimaba imata pomemben vpliv azatioprin in mofetil mikofenolat (MMF). Očistek ob dvotirni imunosupresiji (ciklosporin in glukokortikoidi) je znašal 37 ± 15 ml/h. Ob dodatku azatioprina je upadel na 29 ± 14 ml/h, ob dodatku MMF pa na 18 ± 8 ml/h ($p < 0,001$). Posledično se je nasičenje IL-2R podaljšalo s 36 ± 14 dni na 50 ± 20 dni (azatioprin) in na 59 ± 17 dni (MMF). To pomeni, da je bila zasedenost CD25 v primeru dodatka azatioprina in mikofenolata podaljšana v povprečju za 39 % oz. 64 %. Trajanje nasičenosti IL-2R se v skupini 27 bolnikov, pri katerih je v prvih šestih mesecih po presaditvi ledvice prišlo do akutne zavrnitvene reakcije, ni razlikovalo od trajanja nasičenosti IL-2R pri ostalih bolnikih, pri katerih do zavrnitve ni prišlo.

Pri otrocih, ki so jim presadili ledvico, so pri indukcijskem zdravljenju z baziliksimabom opazili višje koncentracije ciklosporina v krvi (14). Domnevajo, da zmanjšan očistek ciklosporina povzročajo spremembe v citokromskem sistemu, kar nakazuje na možnost manjše presnove.

Prilagajanje odmerka

Ker se baziliksimab ne izloča skozi ledvice ali jetra, odmerka glede na ledvično ali jetrno delovanje ne prilagajamo. Čeprav vemo, da azatioprin in MMF zmanjšujeta očistek baziliksimaba, odmerka baziliksimaba zaradi tega ne spreminja (15). Baziliksimab uporabljam v odmerkih kot je opisano v nadaljevanju.

Interakcije

Jetrni encimi, ki presnavljajo ksenobiotike, kot npr. citokrom P450, niso udeleženi pri eliminaciji monoklonskih protiteles. Zaradi tega se presnovnih interakcij med zdravili, ki so značilne za majhne molekule, ne pričakuje (1, 16). Kljub temu so bile dokumentirane interakcije med monoklonskimi imunoglobulini in majhnimi molekulami. Azatioprin in MMF zmanjšata očistek baziliksimaba, kot je to opisano zgoraj (1, 15).

Poleg ciklosporina, glukokortikoidov, azatioprina in MMF so v kliničnih raziskavah hkrati z baziliksimabom uporabili tudi več drugih zdravil (analgetike, kalcijeve antagoniste, zaviralce receptorjev β , sistemski protivirusni in protiglivni zdravila, antibiotke ter diuretike), vendar dodatnih neželenih učinkov niso opazili.

Imunogenost baziliksimaba je majhna. Le štirje od 339 (1,2%) prejemnikov baziliksimaba so razvili protitelesa proti njemu, brez kliničnih posledic. V drugi raziskavi, ki je zajela 172 bolnikov so opazili razvoj človeških protiteles proti mišjim antigenom pri štirih od 34 bolnikov, ki so poleg baziliksimaba hkrati prejeli tudi muromonab-CD3 (OKT3) in pri dveh od 138 bolnikov, ki OKT3 niso prejeli (1).

NEŽELENI UČINKI

V kliničnih raziskavah so poskusno aplicirali baziliksimeab do skupno 150 mg v 24 urah, vendar ob tem ni bilo akutnih neželenih učinkov (1).

Baziliksimeab se sme aplicirati le pod strogim medicinskim nadzorom. Do pogostih neželenih učinkov sicer ne prihaja. Opisali so akutne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, tako pri prvi aplikaciji kot pri naknadni izpostavitvi po nekaj mesecih. Opisan je bil tudi sindrom sproščanja citokinov in sindrom povečane prepustnosti kapilar (17, 18). V okviru preobčutljivosti so opisali hipotenzijo, tahikardijo, srčno popuščanje, dispnejo, bronhospazem, pljučni edem, respiratorno odpoved, urticarijo, izpuščaj, srbečico in kihanje. Če se pojavi huda hipersenzitivnostna reakcija, je potrebno infuzijo baziliksimeaba prekiniti in zdraviti anafilaktično reakcijo.

Baziliksimeab bolniki v splošnem dobro prenašajo. Analiza s placebom kontroliranih štirih študij, ki so zajele 1.184 bolnikov s presajeno ledvico, je pokazala, da je najpogosteje prihajalo do gastrointestinalnih motenj (zaprtje, slabost, trebušne bolečine, bruhanje in driska). Pojavile so se pri 69 % bolnikov, ki so prejeli baziliksimeab in pri 67 % tistih, ki so prejeli placebo ter ostalo trotirno imunosupresivno terapijo. Statistično značilnih razlik med skupinama, ki bi jih bilo možno pripisati baziliksimeabu, ni bilo. Drugi stranski učinki, do katerih je prihajalo pri več kot 10 % bolnikov, ki so med drugim prejeli baziliksimeab so bili (18):

- bolečine,
- periferni edemi,
- vročina,
- virusne okužbe,
- dispneja,
- okužba zgornjih dihal ali sečil,
- akne,
- hipertenzija,
- glavobol,
- tremor,
- nespečnost,
- elektrolitno neravnotežje,
- hiperglikemija,
- hiperholisterolemija,
- hiperurikemija in
- anemija.

Tudi pri laboratorijskih parametrih in vitalnih znakih statistično značilnih ali klinično pomembnih razlik med skupinama, ki so prejele baziliksimeab ali placebo, ni bilo (19–22).

Pri bolnikih, ki so prejeli baziliksimeab in trojno imunosupresijo je bila incidensa hudih okužb s citomegalovirusom večja kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (11 % proti 5 %) (18). V kliničnih raziskavah, pri katerih so bolniki prejeli trojno imunosupresijo, od indukcijske terapije pa baziliksimeab ali Thymoglobulin, je bil baziliksimeab povezan z manjšo ali primerljivo incidenco neželenih učinkov, predvsem okužb (23, 24). Pri eni od raziskav je prišlo do okužbe pri 16 % bolnikov, ki so prejeli baziliksimeab in pri 48 % bolnikov, ki so prejeli ATGAM® ($p < 0.001$) (25).

Po indukciji z baziliksimeabom v primerjavi s placebom ni bilo statistično značilnega povečanja incidence malignih obolenj (25).

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Baziliksimeab uporabljam pri presaditvi ledvice v primerih majhnega imunološkega tveganja za razvoj akutne zavrnitvene reakcije. V skladu z navodili proizvajalca ga apliciramo v bolusu ali 20–30 minutni infuziji. Prvi odmerek 20 mg apliciramo dve uri pred presaditvijo, drugi odmerek 20 mg pa četrti

dan po presaditvi. Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 35 kg, je skupni odmerek 20 mg razdeljen v dva odmerka po 10 mg. Pri otrocih težjih od 35 kg je odmerek enak odmerku pri odraslih osebah. Pri osebah starejših od 65 let odmerka ni potrebno prilagajati (1, 18).

Zdravilo se sme pred presaditvijo aplicirati le, če je povsem gotovo, da bo prejemnik organ prejel. Zdravila ne smemo uporabljati pri znani preobčutljivosti nanj, pri nosečnicah ali pri doječih ženskah. V primeru, da je prišlo po prvem odmerku do odpovedi presadka ali hude preobčutljivostne reakcije, drugega odmerka ne apliciramo (1).

Če pride po presaditvi do razvoja akutne humoralne zavnitvene reakcije, ki zahteva zdravljenje s plazmaferezo, pri kateri nehote med drugim odstranimo tudi približno 65 % apliciranega baziliksimaba tekom ene procedure, je po nekaj plazmaferezah potrebna aplikacija nadomestnega odmerka 20 mg baziliksimaba, kar v navodilih proizvajalca sicer ni navedeno (26). Drug primer, ko apliciramo dodaten odmerek baziliksimaba, je v primeru, da pride v zgodnjem obdobju po presaditvi do razvoja hude okužbe, ki zahteva začasno ukinitve vse ali večine druge običajne tropirne imunosupresije.

POSEBNOSTI

Primerjava učinkovitosti baziliksimaba s placebom ali s presaditvijo brez indukcijske imunosupresije

Več randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskav je ugotovljalo učinkovitost baziliksimaba ob dvojni ali trojni imunosupresiji (19–22, 27). Dodatek baziliksimaba je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal incidento z biopsijo dokazane akutne zavnitvene reakcije (angl. *biopsy proven acute rejection, BPAR*) šest in/ali 12 mesecev po presaditvi. V eni od raziskav je bilo relativno zmanjšanje incidence akutne zavnitve 40,4 % (28 % ob baziliksimabu proti 34,9 % ob placebu). V stopnji histološke prizadetosti pri BPAR med obema skupinama ni bilo statistično značilnih razlik (19, 21, 22).

Incidenca zavnitve, ki je bila odporna na glukokortikoide in je zahtevala zdravljenje s poliklonskimi protilemfocitnimi protitelesi, je bila ob indukciji z baziliksimabom in dvojni imunosupresiji značilno manjša kot v skupini, ki je prejela placebo, tako šest mesecev (10,0 % proti 23,1 %; $p < 0,001$) kot 12 mesecev po presaditvi (20,2 % proti 29,9%; $p < 0,05$) (19, 21). Pri trojni imunosupresiji, ko je bil zaviralcu kalcinevrina in glukokortikoidu dodan še azatioprin ali MMF, razlike niso bile več statistično značilne (5,4 % proti 9,9 % pri azatioprinu in 5,1 proti 7,8 % pri MMF) (20, 22). V skupini, ki je prejela baziliksimab, je bil povprečni dnevni odmerek glukokortikoida po dveh in štirih tednih značilno manjši kot v skupini, ki je prejela placebo. Ta ugotovitev je posledica nižje incidence akutne zavnitve ob indukciji z baziliksimabom (19, 21, 22). Od četrtega tedna dalje je statistično značilno manjše število bolnikov, ki so prejeli baziliksimab v primerjavi s placebom, prejemo oralne glukokortikoide. Leto dni po presaditvi je glukokortikoide prejemo 25 % prejemnikov baziliksimaba in 61 % prejemnikov placeba. Glavni vzrok za vzdrževanje glukokortikoida je bilo zakasnelo delovanje presajene ledvice (angl. *delayed graft function, DGF*) ali akutna zavnitev (27).

V raziskavi, kjer so bolniki prejemali dvotirno imunosupresijo, se je prejemnikom baziliksimaba ledvično delovanje vzpostavilo hitreje kot prejemnikom placebo. Do pojava diureze že v operacijski dvojni je prihajalo pogosteje kot pri prejemnikih placebo (94 % proti 87 %) (19). Očistek kreatinina je bil v splošnem podoben pri obeh skupinah, v nekaterih primerih pa je bil po prejemu baziliksimaba ugotovljen večji očistek (19–22). Prva dva tedna po presaditvi je bila povprečna serumska koncentracija kreatinina po indukciji z baziliksimabom značilno manjša kot pri placebo (27). Pri raziskavah, kjer so poročali o DGF, so ugotovili manjšo incidento le-te pri prejemnikih baziliksimaba v primerjavi s placebom, tako v kombinaciji z dvotirno (15,0 % proti 23,0%) kot s trotirno imunosupresijo z MMF (15,2 % proti 23,4 %), vendar razlike niso bile statistično značilne (19, 20). V preživetju presadka ali bolnika po šestih mesecih in po 12 mesecih ni bilo statistično značilnih razlik (19–22, 27).

Čeprav indukcija z baziliksimabom omogoča manjšo incidento akutne zavnitve, dolgoročnega vpliva na preživetje presadka v primerjavi s placebom niso potrdili. Pri bolnikih, ki so prejemali dvotirno imunosupresijo je bilo petletno preživetje presadka z baziliksimabom 91 %, s placebom pa 92 %, v drugi

raziskavi pa 85 % proti 86 % (19, 21). Petletno preživetje bolnikov je bilo v prvi od teh dveh raziskav 87 % proti 95 %, v drugi pa 90 % proti 90 % (18). Podobne so bile ugotovitve sedem let po presaditvi in deset let po presaditvi, pri čemer je bil kumulativen odmerek glukokortikoidov po sedmih letih značilno manjši v skupini, ki je prejela indukcijo z bazilksimabom v primerjavi s kontrolno skupino (28, 29). Tudi v incidenci malignomov in smrti zaradi sepsе ni bilo statistično značilnih razlik (30).

Metaanalize randomiziranih kontroliranih študij kažejo, da je indukcija z bazilksimabom, glede incidence akutne zavnitve šest mesecev po presaditvi, statistično značilno bolj učinkovita kot aplikacija placebo ali opustitev induksijske terapije. Na preživetje presadka in bolnika 12 mesecev po presaditvi in kasneje pa nima statistično značilnega vpliva (31–33).

Primerjava bazilksimaba s poliklonskimi protileimfocitnimi protitelesi pri induksijskem imunosupresijskem zdravljenju ob presaditvi ledvice

Objavljenih je bilo več prospektivnih raziskav, ki so primerjale učinkovitost bazilksimaba s konjskimi (ATGAM®) in kunčimi (Thymoglobulin) poliklonskimi protileimfocitnimi protitelesi (antitimocitni globulini) (23–25, 34–36). Čeprav sta si konjski in kunčji antitimocitni globulin podobna, se je kunčji izkazal za učinkovitejšega, tako da se ga uporablja pogosteje.

V veliki večnacionalni raziskavi, ki je bila opravljena pri bolnikih z velikim tveganjem za akutno zavnitev ali zakasnelo ledvično delovanje, v primarnem sestavljenem končnem izidu (akutna zavnitev, DGF, odpoved presadka ali smrt prejemnika) 12 mesecev po presaditvi ni bilo značilnih razlik med bazilksimabom in Thymoglobulinom. Skupina, ki je prejela Thymoglobulin, je imela manjšo incidento BPAR in akutnih zavnitev, ki so zahtevale zdravljenje s poliklonskimi protileimfocitnimi protitelesi (8,0 % proti 1,4%; p = 0,005). V incidenci DGF ni bilo značilnih razlik (44,5 % pri bazilksimabu in 40,4 % pri Thymoglobulinu). Tudi v preživetju presadka in bolnikov po 12 mesecih niso ugotovili statistično značilnih razlik (24). Finska raziskava, ki je kot primarni končni rezultat opazovala DGF 12 mesecev od presaditve, je pokazala večjo incidento DGF pri bolnikih, ki so prejeli bazilksimab oziroma brez prejete indukcije, kot pri prejemnikih Thymoglobulina. V incidenci akutnih zavnitev med bazilksimabom in Thymogloulinom statistično značilnih razlik niso ugotovili (34). Lebranchu je pri bolnikih z majhnim imunološkim tveganjem ugotovil podobno 6- in 60-mesečno preživetje presadka po indukciji z bazilksimabom in Thymoglobulinom (86 % proti 86 %) in podobno preživetje bolnikov (94 % proti 94 %) (23, 37).

Primerjava dolgorajnejših učinkov v randomiziranih kontroliranih raziskavah je pokazala podobno učinkovitost bazilksimaba in Thymoglobulina ali boljšo učinkovitost Thymoglobulina (37–39). Večja incidenca akutne zavnitve po enem letu v skupini, ki je prejela bazilksimab, je vztrajala tudi po petih letih opazovanja. Kumulativna incidenca zavnitve je znašala 30 % pri bazilksimabu in 16 % pri Thymoglobulinu ($p < 0,05$) (39). Tudi incidenca sestavljenega končnega izida (akutna zavnitev, nedelovanje presadka ali smrt prejemnika) je bila po petih letih večja v skupini, ki je prejela bazilksimab (52 % proti 39 %; $p < 0,05$).

Analiza podatkov iz registra, ki je zajel 19.137 odraslih prejemnikov ledvice, je pokazala manjšo incidento opazovanega sestavljenega končnega izida (akutna zavnitev, odpoved presadka ali smrt šest mesecev po presaditvi) po indukciji s Thymoglobulinom kot po indukciji z bazilksimabom (neprilagojeno razmerje obetov je znašalo 0,88) (40). Podobno prednost poliklonskih protileimfocitnih protiteles pred bazilksimabom ali presaditvijo brez indukcije, glede zmanjševanja incidence akutne zavnitvene reakcije, je pokazala tudi analiza druge podatkovne baze, ki je zajela 48.948 ljudi s presadeno ledvico. Izboljšanja preživetja presadka ob indukciji s Thymoglobulinom dve leti po presaditvi niso dokazali. Ugotovili so, da se je korist, ki jo je nudil bazilksimab za zmanjšanje incidence akutne zavnitve, zvečevala s stopnjo HLA neujemanja med darovalcem in prejemnikom (41).

Zaradi tega pri nas induksijsko imunosupresijo pri bolnikih z večjim imunološkim tveganjem izvedemo s Thymoglobulinom. Pri bolnikih z manjšim imunološkim tveganjem pa z bazilksimabom. S tem želimo optimizirati induksijsko imunosupresijo tako, da bolniku zagotavlja čim večjo varnost pred zapleti kot so okužbe in maligne bolezni, hkrati pa omogoča dovolj dobro preprečevanje zavnitev.

Primerjava učinkovitosti bazilksimaba z alemtuzumabom

V randomizirani raziskavi, na 335 bolnikih, ki je primerjala učinkovitost bazilksimaba in alemtuzumaba (protitelo usmerjeno proti limfocitnemu antigenu CD52) v kombinaciji s trojno imunosupresijo, je bila incidenca BPAR 24 mesecev po presaditvi večja v skupini, ki je prejela bazilksimab (21,7 % proti 8,9 %; p < 0,05). Statistično značilnih razlik v preživetju presadka in bolnikov med obema skupinama pa ni bilo (42). Skladni s tem so tudi rezultati retrospektivne študije, ki je zajela 439 bolnikov, prav tako prejemnikov preostale trotirne imunosupreje. Eno leto po presaditvi so ugotovili 9,7 % akutnih celičnih zavnitev pri prejemnikih alemtuzumaba in 29 % pri prejemnikih bazilksimaba (p = 0,003). Pomembnih razlik v incidenci humoralnih zavnitev ni bilo (43). V retrospektivni raziskavi na 278 bolnikih, ki so poleg alemtuzumaba ali bazilksimaba prejeli takrolimus in MMF, ne pa glukokortikoidov, ni bilo značilnih razlik v dolgoročnem preživetju presadkov in bolnikov, čeprav je bilo število zgodnjih akutnih zavnitev (do tri mesece po presaditvi) po indukciji z bazilksimabom večje kot po aplikaciji alemtuzumaba (11,6 % proti 4,1 %). Ledvično delovanje in incidenca okužb je bila v obeh skupinah podobna. Med belci in Afroameričani v pojavnosti akutne zavnitvene reakcije, preživetju presadka in preživetju bolnikov skoraj ni bilo razlik (44).

Primerjava bazilksimaba z daklizumabom

Daklizumab je drugo monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na α verigo IL-2R. Tako kot bazilksimab je namenjeno za indukcijsko zdravljenje pri presaditvi ledvice z namenom preprečevanja akutne zavnitvene reakcije. Za razliko od bazilksimaba, ki je himerno protitelo, je daklizumab humanizirano (slika 10.1). Enako kot bazilksimab tudi daklizumab, v primerjavi s placegom, statistično značilno zmanjša incidenco akutne zavnitvene reakcije. Incidenca okužb, malignomov in ostalih neželenih učinkov je podobna kot pri bazilksimabu (45). Pomembna razlika z bazilksimabom je v načinu apliciranja zdravila in trajanju farmakodinamskega učinka. Daklizumab se glede na navodila proizvajalca aplicira v odmerku 1 mg/kg telesne teže, in sicer prvič na dan presaditve, za tem pa še štirikrat v dvotedenskih razmakih. S tem dosežemo zasedenosost IL-2R za 12 tednov, kar je dlje kot pri bazilksimabu, kjer aplikacija v dveh odmerkih zagotavlja zasedenosost IL-2R v povprečju za štiri do šest tednov. Leta 2010 smo v našem transplantacijskem centru končali z randomizirano raziskavo, ki je primerjala učinkovitost daklizumaba in bazilksimaba pri preprečevanju akutne celične zavnitve ob prisotnosti preostale trotirne imunosupreje. Vključenih je bilo 120 bolnikov. Po 12 mesecih je prišlo do prve BPAR pri 10,3 % prejemnikih bazilksimaba in 9,5 % prejemnikih daklizumaba (p = 0,85). Tudi v ostalih opazovanih parametrih (ledvično delovanje, okužbe, preživetje presadka in bolnikov) ni bilo statistično značilnih razlik (46). Na pobudo proizvajalca (Roche) je bil daklizumab leta 2009 umaknjen s tržišča v Evropski uniji zaradi komercialnih razlogov.

Učinkovitosti bazilksimaba pri slatkorni bolezni tipa 1 in 2

Tudi pri slatkornih bolnikih je bila incidenca BPAR statistično značilno manjša kot pri prejemnikih placebo (28 % proti 50 %; p < 0,01). Sestavljeni končni izid (prva akutna zavnitev, odpoved presadka ali smrt prejemnika) je bil pri prejemnikih bazilksimaba značilno manjši kot v skupini, ki je prejela placebo (35 % proti 61 %; p = 0,001) (47).

LITERATURA

1. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Product Monograph: Simulect [internet]. 2014 [cited 2017 May 21]. Dosegljivo na: https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=simulect_scrip_e.pdf&resTitleId=809
2. Europa S-EMA. Novartis. Annex I Summary of Product Characteristics [internet]. 2008 [cited 2017 May 21]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000207/WC500053543.pdf
3. Ramirez C, Bozdin F, Maley D. Optimizing use of basiliximab in liver transplantation. *Transpl Res Risk Manag.* 2010; 2: 1–10.
4. Martin S, Kato T, Farr M, et al. Similar survival in patients following heart transplantation receiving induction therapy using daclizumab vs. basiliximab. *Circ J.* 2015; 79 (2): 368–74.
5. Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, et al. Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Biosci Trends.* 2011; 5 (2): 57–60.
6. Massenkeil G, Rackwitz S, Geneselle I, et al. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30 (12): 899–903.
7. Salis P, Caccamo C, Verzaro R, et al. The role of basiliximab in the evolving renal transplantation immunosuppression protocol. *Biol Targets Ther.* 2008; 2 (2): 175–88.
8. Keizer RJ, Huiterna ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49 (8): 493–507.
9. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies what cardiologists need to know. *Circulation.* 2013; 127: 2222–30.
10. Van Gelder T, Warlé M, Ter Meulen RG. Anti-interleukin-2 receptor antibodies in transplantation: what is the basis for choice? *Drugs.* 2004; 64 (16): 1737–41.
11. Smith SL. Immunosuppressive therapies in organ transplantation: IL-2 receptor antagonists. *Medscape [internet].* 2002 [cited 2017 Maj 2]. Dosegljivo na: http://www.medscape.com/viewarticle/437182_9
12. Haba T, Uchida K, Katayama A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in renal transplantation: a comparison between Japanese and non-Japanese patients. *Transplant Proc.* 2001; 33 (7–8): 3174–5.
13. Kovarik JM, Offner G, Broyer M, et al. A rational dosing algorithm for basiliximab (Simulect) in pediatric renal transplantation based on pharmacokinetic-dynamic evaluations. *Transplantation.* 2002; 74 (7): 966–71.
14. Strehlau J, Pape L, Offner G, et al. Interleukin-2 receptor antibody-induced alterations of cyclosporin dose requirements in paediatric transplant recipients. *Lancet.* 2000; 356 (9238): 1327–8.
15. Kovarik JM, Pescovitz MD, Sollinger HW, et al. Differential influence of azathioprine and mycophenolate mofetil on the disposition of basiliximab in renal transplant patients. *Clin Transplant.* 2001; 15 (2): 123–30.
16. Tabrizi MA., Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today.* 2006; 11 (1): 81–8.
17. Sasaki H, Chikaraishi T, Furuhata S, et al. Anaphylactic reaction after initial exposure of basiliximab: case reports. *Transplant Proc.* 2007; 39 (10): 3457–9.
18. Novartis. Simulect prescribing information [internet]. 2005 [cited 2017 Maj 21]. Dosegljivo na: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/simulect.pdf>.
19. Kahan BD, Rajagopalan P, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody: United States simulect renal study group. *Transplantation.* 1999; 67 (2): 276–84.
20. Lawrenson JG, Davies EA, Mourad G, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation.* 2003; 75 (1): 37–43.
21. Nashan B, Moore R, Amlot P, et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet.* 1997; 350 (9086): 1193–8.
22. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, et al. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2001; 72 (7): 1261–7.
23. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant.* 2002; 2 (1): 48–56.
24. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 355 (19): 1967–77.

25. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2001; 72 (12): 1915–9.
26. Okechukwu C, Meier-Kriesche H, Armstrong D, et al. Removal of basiliximab by plasmapheresis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37 (1): E11.
27. Parrott NR, Hammad AQ, Watson CJ, et al. Multicenter, randomized study of the effectiveness of basiliximab in avoiding addition of steroids to cyclosporine a monotherapy in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005; 79 (3): 344–8.
28. Sheashaa HA, Bakr MA, Ismail AM, et al. Basiliximab induction therapy for live donor kidney transplantation: a long-term follow-up of prospective randomized controlled study. *Clin Exp Nephrol*. 2008; 12 (5): 376–81.
29. Koch M, Becker T, Lueck R, et al. Basiliximab induction therapy in kidney transplantation: benefits for long term allograft function after 10 years? *Biologics*. 2009; 3: 51–6.
30. Jorge S, Guerra J, Silva S, et al. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation: does basiliximab make the difference? *Transplant Proc*. 2008; 40 (3): 693–6.
31. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, et al. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003; 326 (7393): 1–5.
32. Keown PA, Balshaw R, Khorasheh S, et al. Meta-analysis of basiliximab for immunoprophylaxis in renal transplantation. *BioDrugs*. 2003; 17 (4): 271–9.
33. Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2004; 77 (2): 166–76.
34. Kyllonen LE, Eklund BH, Pesonen EJ, et al. Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: efficacy and safety. *Transplantation*. 2007; 84 (1): 75–82.
35. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2004; 78 (4): 584–90.
36. Tullius SG, Pratschke J, Strobel V, et al. ATG versus basiliximab induction therapy in renal allograft recipients receiving a dual immunosuppressive regimen: one-year results. *Transplant Proc*. 2003; 35 (6): 2100–1.
37. Al Najjar A, Etienne I, Le Pogamp P, et al. Long-term results of monoclonal anti-IL2-receptor antibody versus polyclonal antilymphocyte antibodies as induction therapy in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2006; 38 (7): 2298–9.
38. Chen G, Gu J, Qiu J, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin and basiliximab in kidney transplant patients at high risk for acute rejection and delayed graft function. *Exp Clin Transpl*. 2013; 11 (4): 310–4.
39. Brennan DC, Schnitzler M. 5 year outcomes in a randomized trial comparing rabbit antithymocyte globulin and basiliximab in kidney transplant recipients: linking clinical trial data withregistry data. *Transplantation*. 2008; 86 (2S): 278–9.
40. Willoughby L, Schnitzler M, Brennan DC, et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation*. 2009; 87 (10): 1520–9.
41. Patlolla V, Zhong X, Reed GW, et al. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7 (7): 1832–41.
42. Woodle S, Hanaway M, Mulgaonkar S, et al. Continuing 24 month results of a multicenter, randomized trial comparing three induction agents (alemtuzumab, thymoglobulin and basiliximab) with tacrolimus, mycophenolate mofetil and a rapid steroid withdrawal in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 86 (S2): 282.
43. Gurk-Turner C, Baig M, Munivenkatappa RB, et al. Superior renal allograft survival and decreased rejection with alemtuzumab induction compared to rabbit anti-thymocyte globulin or basiliximab. *Am J Transplant*. 2009; 9 (S2): 675.
44. Kaufman DB, Leventhal JR, Axelrod D, et al. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction - long-term results. *Am J Transplant*. 2005; 5 (10): 2539–48.
45. Maes BD, Vanrenterghem YF. Anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (12): 2824–6.
46. Grego K, Arnol M, Bren AF, et al. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal graft recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39 (8): 3093–7.
47. Thistlethwaite JR, Nashan B, Hall M, et al. Reduced acute rejection and superior 1-year renal allograft survival with basiliximab in patients with diabetes mellitus: the global simulect study group. *Transplantation*. 2000; 70 (5): 784–90.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

APC – antigen predstavitevne celice

AUC – površina pod koncentracijsko krivulo (angl. *area under the curve*)

BPAR – z biopsijo dokazana akutna zavrnitvena reakcija (angl. *biopsy proven acute rejection*)

CD – angl. *cluster of differentiation*

C_{max} – maksimalna koncentracija

DGF – zakasneno delovanje presajene ledvice (angl. *delayed graft function*)

HLA – humani levkocitni antigen

Jak – angl. *Janus kinase*

MMF – mofetil mikofenolat

STAT6a/b – angl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 6a/b*

t_{1/2} – razpolovni čas izločanja

V_d – volumen porazdelitve

Miha Arnol¹

Poliklonska protilimfocitna protitelesa

PREDSTAVITEV

Poliklonska protilimfocitna protitelesa imajo ključno vlogo pri presaditvi čvrstih organov in krvotvornih matičnih celic. Razvili so jih v 60. letih preteklega stoletja, ko so bila po presaditvi organov in celic, kot zdravila za preprečevanje zavrnitve, na razpolago le glukokortikoidi in azatioprin. Takrat je bila pogostost akutnih zavnitrev presadkov visoka, tudi preko 50 %. Z razvojem protilimfocitnih protiteles so se razširile možnosti imunosupresijskega zdravljenja in izboljšali rezultati presaditve. Prve bolnike s presajeno ledvico so s protilimfocitnim serumom (angl. *antilymphocyte serum*, ALS) zdravili leta 1966 v Franciji in ZDA (1, 2). Uporabljali so ga neposredno po presaditvi za preprečevanje zgodnje zavrnitve presajene ledvice. Sprva so limfocite pridobivali z drenažo prsnega mezgovoda bolnikov, ki so čakali na presaditev, in nato z zbranimi limfociti imunizirali konje. Na ta način pridobljeni konjski ALS so v manjših odmerkih bolnikom vbrizgavali intramuskularno več mesecev (tudi do enega leta) po presaditvi. Zaradi pogoste lokalne preobčutljivostne reakcije so kasneje pričeli uporabljati ALS intravensko v večjih odmerkih 10–14 dni po presaditvi organa. Ob koncu 60. in na začetku 70. let so s kemičnimi postopki čiščenja iz seruma izolirali imunoglobuline in tako izdelali konjski protilimfocitni globulin (angl. *antilymphocyte globulin*, ALG) z lastniškim imenom ATGAM®. Uporabljali so ga za preprečevanje in zdravljenje zavrnitve presadka (3). Namesto imunizacije konjev so kasneje pričeli z imunizacijo kuncev, limfocite za imunizacijo pa so pridobivali iz odstranjenih priželjcev – protitumocitni globulin (angl. *antithymocyte globulin*, ATG). V primerjavi s konjskimi pripravki, so novejši kunčji protilimfocitni globulini bolj učinkoviti in zaradi manjše imunogenosti povzročajo manj neželenih reakcij (4). Od leta 1981 sta v klinični uporabi dva poliklonska protitumocitna globulina, pripravljena v kuncih in usmerjena proti človeškim timocitom, z lastniškima imenoma Thymoglobuline® in ATG-Fresenius®. V prvem pripravku so izvor limfocitov človeški timociti, v drugem pa nesmrtna linija človeških limfocitov T (celična linija Jurkat). Čeprav se pripravka razlikuje po odmerjanju in učinkovitosti, imata podoben mehanizem delovanja. Če v nadalnjem besedilu ni poudarjeno drugače, se ATG nanaša na oba protitumocitna globulina. Leta 2013 se je farmacevtsko podjetje Fresenius Biotech odcepilo od matičnega podjetja Fresenius in se preimenovalo v Neovii. Od leta 2015 se ATG-Fresenius® zato trži pod novim zaščitenim imenom Graffalon®.

Poleg že omenjenih poliklonskih protilimfocitnih globulinov, ki se vežejo na različne površinske antogene limfocitov T, so razvili tudi monoklonske protilimfocitne globuline (5). Le-ti se vežejo na določen antigen na površini limfocitov. Sem uvrščamo muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3), ki je mišje monoklonsko protitelo proti antigenu CD (angl. *cluster of differentiation*) 3 na limfocitih T. Od leta 1985 se je uporabljalo za zdravljenje akutne zavrnitve presadka, če zdravljenje z glukokortikoidi ni bilo uspešno. V nekaterih centrih ga uporabljajo tudi za začetno (indukcijsko) imunosupresijo neposredno po presaditvi. Zaradi številnih neželenih učinkov, ki lahko ogrozijo bolnikovo življenje (predvsem sindrom sproščanja citokinov, nekardiogeni pljučni edem, aseptični meningitis in pogoste okužbe), ga pri nas ne uporabljam več. Novejše zdravilo je alemtuzumab, ki je humanizirano monoklonsko protitelo in se veže na površinski antigen CD52 na človeških limfocitih T in B. Prvotno je bil registriran za zdravljenje kronične limfatične levkemije. V ZDA ga uporabljajo kot začetno induksijsko imunosupresijo pri približno 10 % bolnikov, predvsem pri zgodnjem ukinjanju glukokortikoidov. Pri nas alemtuzumaba še ne uporabljam.

¹Izr. prof. dr. Miha Arnol, dr. med., Klinični oddelki za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miha.arnol@mf.uni-lj.si

NAČIN DELOVANJA

V γ -globulinski frakciji ATG so poliklonska protitelesa razreda G (imunoglobulinji (Ig) G) usmerjena predvsem proti površinskim antigenom človeških limfocitov T. Mnogo teh antigenov je tudi na drugih krvnih celicah – limfocitih B, nevtrofilnih granulocitih in monocitih ter tudi na eritrocitih in trombocitih. Imunološki mehanizmi učinkovanja ATG so številni in niso dokončno razjasnjeni (tabela 11.1) (6). Protitelesa v ATG, ki jih vbrizgamo bolniku, se vežejo na limfocite v periferni krvi, limfocite v limfatičnih organih in limfocite v presajeni ledvici. Opsonizirane limfocite uničijo fagociti mononuklearnega fagocitnega sistema, možna pa je tudi neposredna liza celic z aktiviranjem komplementa. Zaradi limfopenije je zmanjšana aktivacija in proliferacija limfocitov T, ki ju sicer spodbudijo antigeni presajene ledvice.

Poleg lize limfocitov T je imunosupresijsko delovanje ATG posledica vezave protiteles na številne antogene oz. receptorje na limfocitih T (npr. molekule, ki sodelujejo pri kostimulaciji T-celičnega receptorja, adhezijske molekule, receptorje za kemotaktične dejavnike). To zmanjša njihovo reaktivnost, oslabi vezavo na endotelne celice in zmanjša prihod levkocitov na mesto vnetja ter njihov prehod v zunajžilni prostor. Na ta način ATG oslabi aktivacijo imunskega sistema v presajenem organu. ATG se veže tudi na antogene limfocitov B, preprečuje njihovo diferenciacijo v plazmatke in s tem nastanek protiteles proti presajenemu organu. Izrazita destrukcija limfocitov v periferni krvi in limfatičnih organih sčasoma vodi v namnožitev novih limfocitov. Novejše raziskave kažejo, da se hitreje namnožijo limfociti T (CD4+, CD25+) z regulatornimi lastnostmi in limfociti T (CD8+, CD57+) z zavornimi lastnostmi, kar vodi tudi do obrnjenega razmerja med limfociti CD4+/CD8+. Prevlaada limfocitov z regulatornim in zavornim delovanjem na imunski sistem (homeostatska repopulacija) lahko prispeva k razvoju zmanjšane imunske odzivnosti oz. delne imunske tolerance na presajeni organ (7).

Tabela 11.1. Mehanizmi in učinki poliklonskih protitimocitnih globulinov (angl. *antithymocyte globulin*, ATG) (6, 7).

Način delovanja	Učinek na imunski sistem
Liza limfocitov T	preprečeni aktivacija in proliferacija limfocitov T
Kostimulatorarna blokada	preprečena aktivacija limfocitov T
Vezava na adhezijske molekule	zmanjšan prehod limfocitov v zunajžilni prostor
Vezava na receptorje za kemotaktične dejavnike	zmanjšan prihod levkocitov na mesto vnetja in njihov prehod v zunajžilni prostor
Vezava na receptorje limfocitov B	preprečena diferenciacija v plazmatke
Homeostatska repopulacija novonastalih limfocitov T	prevlada limfocitov T, ki zavirajo in regulirajo imunski odziv (periferna imunska toleranca)

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja in biološka uporabnost

ATG dajemo intravensko, zato imajo 100 % biološko uporabnost. Praviloma jih infundiramo v centralno veno ali arteriovensko fistulo. Infuzijo zdravila pripravimo tako, da predvideni odmerek ATG raztopimo v 500 ml 0,9 % NaCl. Infuzija teče s hitrostjo 100 ml/uro. Na infuzijsko linijo dodamo 0,2 μ m filter, na katerega se vežejo beljakovine z majhno molekulsko maso, ki predstavljajo nečistoče. S tem zmanjšamo imunogenost pripravka in preobčutljivostne reakcije. Če ATG uvedemo v periferno veno za preprečevanje povrhnjega tromboflebitisa v infuzijsko mešanico dodamo še 20 mg hidrokortizona in 1.000 enot nefrakcioniranega heparina.

Porazdelitev, presnova in izločanje

Molekulska masa IgG v ATG je približno 150 kDa, zato se po infuziji zadrži v znotrajžilnem prostoru. Razpolovni čas je pri povprečnem enotedenskem dajanju približno 14 dni (8). Po vezavi na limfocite T se iz žilnega prostora odstrani v mononuklearnem fagocitnem sistemu jeter in vranice, kjer se presnavlja

tako kot druge telesne beljakovine. Ker ATG zmanjša število limfocitov T, je farmakološki učinek dolgotrajen in traja tudi več mesecev po odstranitvi zdravila iz krvi.

Prilaganje odmerka

Odmerka ATG pri ledvični ali jetrni okvari ni treba prilagajati. S hemodializo se ne odstranjuje. Odstranjuje se s plazmaferezo, s katero zdravimo bolnike, ki imajo poleg celično posredovane tudi s protitelesi posredovano (humoralno) zavnitev presajene ledvice. V tem primeru dajemo ATG po končanem plazmafereznom postopku.

Poleg limfopenije se, zaradi vezave ATG na druge krvne celice, prehodno lahko razvijeta levkopenija in trombocitopenija. V tem primeru je treba odmerek zmanjšati. Kadar se število levkocitov zniža na $2-3 \times 10^9/l$ ali trombocitov na $50-75 \times 10^9/l$, predvideni odmerek razpolovimo. Pri znižanju števila levkocitov $< 2 \times 10^9/l$, razvoju nevtopenije ali znižanju števila trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ predvideni odmerrek izpustimo. V tem primeru počakamo dan ali dva, da se število levkocitov oz. trombocitov ponovno zviša.

Učinek zdravljenja z ATG lahko spremljamo in dnevno prilagajamo odmerek glede na absolutno število limfocitov T v diferencialni krvni sliki ali na osnovi merjenja števila limfocitov T (CD3+) s pretočno citometrijo (podpoglavlje Zdravljenje zavnitve presajene ledvice).

Interakcije

Zaviralci kalcinevrina (ciklosporin in takrolimus), ki jih uporabljammo pri zdravljenju zavnitvenih reakcij, zmanjšajo izražanje površinskih receptorjev na limfocitih T – predvsem receptorjev za interlevkin 2 (IL-2R) – zaradi česar se učinkovitost ATG zmanjša (9). Zato med zdravljenjem z ATG zmanjšamo odmerek ali prehodno ukinemo zaviralec kalcinevrina in začasno prekinemo dajanje mikofenolata. S tem se izognemo tudi čezmerni imunosupresiji in hematološkim neželenim učinkom.

Zdravljenje z ATG zmanjša učinek cepiv. Bolnike, ki so kandidati za presaditev ledvice, zato precepimo pred presaditvijo. Podobno kot pri drugih imunosupresivnih zdravilih, tudi pri zdravljenju z ATG ne uporabljammo živih oslabljenih cepiv, ker obstaja tveganje za razvoj okužbe.

Nosečnost in dojenje

Reprodukcijske raziskave na živalih niso bile napravljene, zato tveganja za plod ni mogoče izključiti. Med nosečnostjo se ATG daje, kadar koristi odtehtajo morebitna tveganja za plod. Tudi izločanje zdravila v mleko ni raziskano. Pri zdravljenju z ATG proizvajalci svetujejo prekinitve dojenja.

NEŽELENI UČINKI

Slaba stran zdravljenja z ATG je v tem, da sta limfopenija in imunosupresija lahko dolgotrajni (pogo sto 6–12 mesecev, lahko pa tudi več let). Neželeni učinki so predvsem posledica vnašanja tuje beljakovine v organizem (preobčutljivostne reakcije) in povečane imunosupresije (večja dovzetnost za okužbe ter razvoj malignih bolezni) (10).

Sindrom sproščanja citokinov, preobčutljivostne reakcije in serumska bolezen

Mrzlica, povišana telesna temperatura, mišične in sklepne bolečine so pogoste, ni pa hudih reakcij prvega odmerka (kot je bilo to pogosto pri zdravljenju z OKT3). Sindrom sproščanja citokinov se v blagi obliki pojavi pri 15–20 % bolnikov. Razvijejo se lahko tudi kožna alergija (eritem in urtikarija), slabost, bruhanje ter glavobol. Redko se pojavi dispnea, bronhospazem ali tiščanje v prsih. Zelo redko pride do sistemski anafilaksije s tahikardijo in hipotenzijo. ATG je imunogen, vendar pri prejemniku na imunosupresiji navadno ne vzbudi imunskega odziva s tvorbo nevtralizirajočih protiteles, zato je možna ponovna uporaba. Zaradi zdravljenja s tujo beljakovino je možen tudi pojav serumske bolezni. Simptomi in znaki, kot so povišana temperatura, kožni eritem, urtikarija, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, kožni vaskulitis in glomerulonefritis, so bili opisani v začetnih obdobjih zdravljenja z ATG, ko so

bolnike zdravili več kot tri tedne. Serumska bolezen se najpogosteje razvije po približno 10 dneh zdravljenja. V današnjem času, ko ATG uporabljamo manj kot 14 dni, je v klinični praksi skoraj ne vidimo. Sindrom sproščanja citokinov in preobčutljivostne reakcije preprečujemo s premedikacijo. Uporabimo metilprednizolon, antihistaminik (antagonist histaminskih receptorjev H₁) in antipiretik (paracetamol), ki jih dajemo 30 minut pred infuzijo ATG.

Hematološki neželeni učinki

ATG lahko poleg pričakovane limfopenije povzroči tudi nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. Pri do 6 % bolnikov se razvije pancitopenija. Ta je posledica vezave protiteles na površinske receptorje drugih krvnih celic. Spremembe v krvni sliki so najizrazitejše po štirih dneh zdravljenja in se praviloma normalizirajo znotraj dveh tednov. Pri dajanju visokih odmerkov ATG (predvsem po presaditvi krvotvornih matičnih celic) so bili opisani primeri s transfuzijo povezane bolezni presadka proti gostitelju (angl. *graft-versus-host disease*).

Če se razvije levkopenija (predvsem nevtropenija) ali trombocitopenija, je treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prehodno prekiniti (podpoglavlje Prilaganje odmerka). Pri nas za preprečevanje pojava bolezni presadka proti gostitelju po zdravljenju z ATG uporabljamo obsevane krvne pripravke (koncentrirane eritrocite ali trombocite), običajno šest mesecev po zdravljenju oz. dokler se število limfocitov v periferni krvi ne zveča na $> 1 \times 10^9/l$. Po zadnjih priporočilih sicer obsevanje krvnih pripravkov, pri zdravljenju z ATG po presaditvi čvrstih organov, ni nujno potrebno (11).

Oportunistične okužbe

Pri zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili, tudi s pripravki ATG, je bila opisana večja pojavnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb.

Pri zdravljenju z ATG je bila opisana večja pogostost bakterijskih okužb operativnih ran, sečil, urosepse in pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jirovecii* (angl. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP). Za njihovo preprečevanje uporabljamo profilakso z antibiotiki. Nekaj redko po presaditvi preprečujemo okužbe operativne rane in sečil z amoksicilinom ter klavulansko kislino oz. v primeru alergije na penicilinske antibiotike s ciprofloksacinom. Za preprečevanje PJP bolniki prejemajo trimetoprim-sulfametoksazol (prvo leto po presaditvi oz. tri mesece po zdravljenju zavrnitve).

Zaradi dolgotrajne limfopenije je povečana dozvetnost za virusne okužbe, zlasti za okužbe z virusom citomegalije (angl. *cytomegalovirus*, CMV). Opisana je bila tudi večja pogostost okužb z virusom herpes simpleksa (angl. *herpes simplex virus*, HSV), respiratornim sincicijskim virusom (RSV), adenovirusi in virusom BK. Predvsem je nevarna okužba s CMV, ki jo pri vseh bolnikih preprečujemo z valganciklovirjem. Profilaksa po zdravljenju z ATG traja tri do šest mesecev in jo po potrebi podaljšamo, dokler limfopenija ne izzveni. Nevarna je tudi okužba z virusom BK, ki lahko po presaditvi ledvice povzroči intersticijski nefritis z okvaro delovanja ali celo odpovedjo presadka. Morebitni pojav poliomavirusne virurije spremljamo vsaj šest mesecev po zdravljenju z ATG.

Opisane so tudi oportunistične glivične okužbe, predvsem okužbe s kandidami in aspergilusom. Čeprav so glivične okužbe po zdravljenju z ATG redke, pogosto potekajo hitreje, predvsem kot glivična sepsa z večorgansko prizadetostjo (dihal, prebavil in osrednjega živčevja).

Maligne bolezni

Po zdravljenju s poliklonskimi protiлимфocitnimi globulinimi je bila opisana večja pogostost malignomov, predvsem potransplantacijske limfoproliferativne bolezni. Po rezultatih ene od retrospektivnih raziskav je bila pogostost pojavljanja malignomov in limfoproliferativnih bolezni manjša pri zdravljenju z ATG-Fresenius® – Grafalonom® kot pri zdravljenju s Thymoglobulinom® (3,9 % proti 12,3 % oz. 1,5 % proti 4,6 %) (12). Na manjšo pogostost ne-Hodgkinovih limfomov pri zdravljenju z ATG-Fresenius® – Grafalonom® so pokazali tudi podatki retrospektivne več-centrične raziskave Collaborative Transplant Study (CTS) (13). Velja poudariti, da je analiza zajela bolnike v obdobju 1995–2004, ko so uporabljali bistveno večje odmerke Thymoglobulina®. Tveganje za limfoproliferativne bolezni je bilo večje pred-

vsem pri bolnikih, ki v preteklosti niso preboleli okužbe z Epstein-Barr virusom (EBV) in so prejeli organ EBV-positivnega darovalca. Ker poliklonski preparat ATG-Fresenius® – Grafalon® vključuje tudi protitelesa proti antigenu CD21 (ki je receptor za EBV), je s tem preprečena okužba in nenadzorovano podvajanje EBV. Zadnje analize velikih podatkovnih baz (registrov) niso potrdile večjega tveganja za razvoj potransplantacijske limfoproliferativne bolezni pri zdravljenju z ATG v primerjavi z drugimi režimi imunosupresivnega zdravljenja (14). Incidenca je danes nizka in znaša v prvih petih letih po presaditvi ledvice < 1 %.

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Preprečevanje zavrnitve presajene ledvice

Odmerek in trajanje dajanja ATG sta odvisna od farmacevtske oblike pripravka ter klinične indikacije. Za preprečevanje zavrnitve se neposredno po presaditvi (indukcijska imunosupresija) daje 3–7 dni Thymoglobuline® oz. 5–14 dni ATG-Fresenius® – Grafalon®.

Poliklonska protilimfocitna protitelesa so za indukcijsko imunosupresijo bolj učinkovita kot monoklonska protilimfocitna protitelesa proti IL-2R, tako pri bolnikih z velikim kot majhnim imunološkim tveganjem (poglavlje Baziliksimab) (15). V Sloveniji uporabljamo ATG za indukcijsko imunosupresijo le pri bolnikih z velikim imunološkim tveganjem in večjim tveganjem za zgodnjo zavrnitev. To so predvsem bolniki, ki so že imeli presajeno ledvico, zlasti če je presadek odpovedal zaradi zavrnitvene reakcije. Večje imunološko tveganje imajo tudi bolniki, ki imajo prisotna protitelesa proti levkocitnim antigenom (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) zaradi predhodne presaditve, preteklih transfuzij ali nosečnosti. Bolniki z majhnim imunološkim tveganjem za indukcijsko imunosupresijo prejmejo monoklonska protitelesa proti IL-2R, s čimer imamo pri nas dobre izkušnje.

Uporaba ATG je povezana z večjim tveganjem za pojav okužb in maligne bolezni. Pri bolnikih z večjim imunološkim tveganjem za indukcijsko imunosupresijo uporabljamo Thymoglobuline®, ker obstaja več prospektivnih randomiziranih raziskav, v katerih se je Thymoglobuline® izkazal za uspešnejšega kot baziliksimab (15–17). Običajen celokupni odmerek je 6 mg/kg telesne teže, ki se ga daje 3–5 dni (18). Pri nas ga damo v odmerku 3 mg/kg neposredno pred presaditvijo ter nato še 1,5 mg/kg prvi dan in 1,5 mg/kg drugi dan po presaditvi. Predvideni pooperativni odmerek razpolovimo ali izpustimo v primeru levkopenije ali trombocitopenije (podpoglavlje Prilagajanje odmerka). Optimalni celokupni odmerek ni poznan. Raziskave kažejo, da so odmerki < 3 mg/kg, povezani z večjim tveganjem za zgodnjo zavrnitev, odmerki > 6 mg/kg pa z večjim tveganjem za okužbe (19).

V nekaterih centrih za indukcijsko imunosupresijo uporabljajo ATG-Fresenius® – Grafalon®. Rezultati manjše prospektivne raziskave kažejo, da je verjetno podobno učinkovit kot Thymoglobuline® (20). Običajni odmerek je 2–5 mg/kg telesne teže dnevno. Daje se ga 5–14 dni. Najpogostejši dnevni odmerek je 3–4 mg/kg telesne teže 5–7 dni. Uporabljali so tudi kraješke sheme zdravljenja z enkratnim večjim odmerkom neposredno pred presaditvijo (9 mg/kg), ki naj bi bil podobno učinkovit, vendar rezultati temeljijo na majhnem številu preiskovancev (21).

V številnih centrih (zlasti v ZDA) uporabljajo ATG za začetno preprečevanje zavrnitve pri večini bolnikov s presajeno ledvico, tudi pri tistih z majhnim ali zmernim imunološkim tveganjem (22, 23). To utemeljujejo z manj pogostim nastankom protiteles proti antigenom presajene ledvice in zato manjšim tveganjem za prognostično neugodno humoralno zavrnitev. Indukcijsko imunosupresijo z ATG pogosteje predpisujejo bolnikom, pri katerih se pričakuje odloženo delovanje presajene ledvice ali se jim v zgodnjem obdobju po presaditvi ukine glukokortikoide ali zmanjša odmerek zaviralca kalcinevrina (24). Poleg tega naj bi po zdravljenju z ATG nastalo več limfocitov T, ki uravnavajo in zavirajo imunski odziv na presajeni organ (homeostatska repopulacija). Prevlada limfocitov T z regulatornim in zavornim delovanjem na imunski sistem lahko prispeva k razvoju delne imunske tolerance na presajeni organ (7).

Zdravljenje zavnitve presajene ledvice

Za zdravljenje zavnitve se daje ATG 7–14 dni, odvisno od kliničnega učinka in neželenih pojavov. ATG dajemo pri zdravljenju celične (z limfociti T posredovane) zavnitvene reakcije, kadar ni zadovoljivega kliničnega odgovora na zdravljenje z glukokortikoidi ali kadar so prisotni patohistološki kazalci težje oblike zavnitve. To je predvsem takrat, kadar so poleg ledvičnih tubulov in intersticija prizadete tudi arterije (T-celična žilna zavnitev z arteritisom in/ali glomerulitisom). Pri zdravljenju akutne zavnitve se je kunčji ATG izkazal za učinkovitejšega od konjskega (ATGAM®) (25). Na osnovi dolgoletnih izkušenj pri nas za zdravljenje zavnitve uporabljamo ATG-Fresenius® – Grafilon® (26). Običajni odmerek je 3–5 mg/kg telesne teže dnevno. Zdravljenje traja 7–14 dni in je odvisno od kliničnega učinka, predvsem izboljšanja ledvičnega delovanja.

V nekaterih centrih uporablja Thymoglobuline® v dnevnom odmerku 1,5 mg/kg telesne teže, prav tako 7–14 dni. Do danes ni objavljenih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost obeh razpoložljivih pravikov ATG pri zdravljenju akutne zavnitve presajene ledvice.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in v nekaterih drugih centrih, za preverjanje učinkovitosti ATG ter preprečevanje prekomerne imunosupresije, spremljamo število limfocitov T (CD3+). ATG dajemo dnevno, dokler se število limfocitov T (CD3+) ne zniža $< 0,05 \times 10^9/l$ (50 celic/ μl). Odmerek damo ponovno, ko se število limfocitov zopet zveča nad to raven. Nizko število limfocitov T (CD3+) vzdržujemo približno 14 dni. V tem času lahko varno zmanjšamo odmerek zaviralca kalcinevrina na polovico in ukinemo mikofenolat mofetil. Učinek ATG lahko enostavneje spremljamo s pomočjo diferencialne krvne slike (27). Cilj je znižanje absolutnega števila limfocitov v periferni krvi $< 0,3 \times 10^9/l$. Številni centri za spremljanje učinkovitosti ATG ne merijo števila limfocitov T v periferni krvi, saj za to ni dovolj kakovostnih kliničnih raziskav.

Po zdravljenju z ATG, za najmanj tri mesece, uvedemo preventivni odmerek valganciklovirja (preventiva okužbe s CMV) in trimetoprim-sulfametoksazola (preventiva PJP). Priporočamo tudi redno spremljanje prisotnosti virusa BK v seču (enkrat mesečno, šest mesecev) in morebitne prisotnosti EBV v krvi (enkrat mesečno, 12 mesecev).

Druge indikacije

Poleg uporabe pri presaditvi solidnih organov in krvotvornih matičnih celic, se poliklonska protilimfocitna protitelesa v zadnjem obdobju uporablja tudi pri zdravljenju nekaterih avtoimunskih ter hemato-loških bolezni. Mednje spadajo huda oblika sistemski skleroze s kožno, pljučno in ledvično prizadetostjo, multipla skleroza, Crohnova bolezen ter aplastična anemija (28).

POSEBNOSTI

Preprečevanje neželenih učinkov

ATG ima pomemben nabor stranskih učinkov. Zato moramo bolnike nadzorovati, ne samo glede na učinkovitost zavore imunskega sistema, ampak tudi glede pojava neželenih učinkov – predvsem preobčutljivostnih reakcij in prekomerne imunosupresije (tabela 11.2).

Tabela 11.2. Nadzor in ukrepi za preprečevanje neželenih učinkov poliklonskih protitimocitnih globulinov (angl. *antithymocyte globulin*, ATG) (5, 10). H₁ – histaminski receptor tipa 1, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*).

Neželeni učinek	Preprečevanje in spremljanje
Sindrom sproščanja citokinov, preobčutljivostne reakcije, serumska bolezen	30 minut pred infuzijo ATG predpišemo: <ul style="list-style-type: none"> • glukokortikoid (metilprednizolon 0,8 mg/kg i. v.), • antagonist H₁ (klemastin 2 mg i. v.) in • antipiretik (paracetamol 500 mg <i>per os</i>). Na infuzijsko linijo nastavimo 0,2 µm filter, na katerega se vežejo beljakovine, ki predstavljajo nečistoče.
Povrhni tromboflebitis	Pri infuziji ATG v periferno veno v infuzijo dodamo: <ul style="list-style-type: none"> • nefrakcionirani heparin (1.000 enot) in • hidrokortizon (20 mg).
Levkopenija (nevtropenija), trombocitopenija, bolezen presadka proti gostitelju	Predvideni odmerek ATG zmanjšamo za polovico: <ul style="list-style-type: none"> • pri znižanju levkocitov na $2-3 \times 10^9/l$ in • pri znižanju trombocitov na $50-70 \times 10^9/l$. Predvideni odmerek ATG izpustimo: <ul style="list-style-type: none"> • pri znižanju levkocitov $< 2 \times 10^9/l$, • pri znižanju nevtrofilnih granulocitov $< 1,5 \times 10^9/l$ in • pri znižanju trombocitov $< 50 \times 10^9/l$. Po zdravljenju z ATG uporabljamo obsevane eritrocite ali trombocite (šest mesecev oz. do zvečanja števila limfocitov $> 1 \times 10^9/l$).
Prekomerna imunosupresija	Med zdravljenjem z ATG spremljamo število limfocitov in odmerek izpustimo, ko se število limfocitov zniža $< 0,3 \times 10^9/l$ (diferencialna krvna slika) oz. je število celic CD3+ $< 0,05 \times 10^9/l$ (pretočna citometrija). Med zdravljenjem z ATG razpolovimo odmerek zaviralca kalcinevrina (ciklosporina ali takrolimus) in ukinemo mikofenolat.
Oportunistične okužbe	Uvedemo profilaksos (vsaj tri mesece) proti: <ul style="list-style-type: none"> • pljučnici, povzročeni s <i>Pneumocystis jirovecii</i> (trimetoprim-sulfametoksazol) in • okužbi z virusom citomegalije (valganciklovir).
Potransplantacijska limfoproliferativna bolezen	Po koncu zdravljenja z ATG sledimo morebitno prisotnost virusa Epstein-Barr v krvi (enkrat mesečno 12 mesecev; PCR).

LITERATURA

1. Traeger J, Perrin J, Saubier E, et al. Serum antilymphocyte et transplantation renale humain. *Med Hyg.* 1967; 25: 754.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, et al. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homo-transplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1967; 124 (2): 301-8.
3. Najarian JS, Simmons RL. The clinical use of antilymphocyte globulin. *N Engl J Med.* 1971; 285 (3): 158-66.
4. Johnson K, Niblack G, Richie R, et al. Multicenter comparison of rejection reversal: rabbit anti-human lymphocyte serum (ATS) versus horse anti-human lymphocyte globulin (ATGAM). *Transplant Proc.* 1989; 21 (1 Pt 2): 1734-5.
5. Kirk AD. Antibodies and fusion proteins. In: Morris PJ, Knechtle SJ, eds. *Kidney transplantation: principles and practice.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 309-32.
6. Mueller TF. Mechanisms of action of thymoglobulin. *Transplantation.* 2007; 84: S5-10.
7. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, et al. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (10): 2844-53.
8. Bunn D, Lea CK, Bevan DJ, et al. The pharmacokinetics of anti-thymocyte globulin (ATG) following intravenous infusion in man. *Clin Nephrol.* 1996; 45 (1): 29-32.
9. Varghese Z, Abudher MN, Fernando ON, et al. Induction therapy with bolus ATG increases cyclosporine sensitivity in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001; 33 (3): 2251-3.
10. Product monograph ATG-Fresenius: anti-human T-lymphocyte immunoglobulin from rabbits. Bad Homburg: Fresenius Biotech GmbH.
11. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol.* 2010; 152 (1): 35-51.
12. Ducloux D, Kazory A, Challier B, et al. Long-term toxicity of antithymocyte globulin induction may vary with choice of agent: a single-center retrospective study. *Transplantation.* 2004; 77 (7): 1029-33.
13. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, et al. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin-lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2006; 81 (9): 1227-33.
14. Lim WH, Turner RM, Chapman JR, et al. Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation.* 2014; 97 (8): 817-25.
15. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 355 (19): 1967-77.
16. Brennan DC, Schnitzler MA. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med.* 2008; 359 (16): 1736-8.
17. Willoughby LM, Schnitzler MA, Brennan DC, et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation.* 2009; 87 (10): 1520-9.
18. Agha IA, Rueda J, Alvarez A, et al. Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients. *Transplantation.* 2002; 73 (3): 473-5.
19. Gurk-Turner C, Airee R, Philosophe B, et al. Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 85 (10): 1425-30.
20. Ourahma S, Talon D, Barrou B, et al. A prospective study on efficacy and tolerance of antithymocyte globulin Fresenius versus thymoglobuline Merieux after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1997; 29 (5): 2427.
21. Yussim A, Shapira Z. Single-bolus high-dose ATG for prophylaxis of rejection in renal transplantation – a prospective, randomized study. *Transpl Int.* 2000; 13 Suppl 1: S293-4.
22. Hardinger KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients. *Transplantation.* 2009; 87 (9): 1372-6.
23. Brokhof MM, Sollinger HW, Hager DR, et al. Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation.* 2014; 97 (6): 612-7.
24. Favi E, Spagnoletti G, Silvestrini N, et al. Thymoglobulin plus basiliximab versus basiliximab induction in deceased donor kidney transplant recipients treated with tacrolimus and MMF: 1-year results of a prospective clinical trial. *Transpl Int.* 2013; 26 Suppl 2: 83.
25. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation.* 1998; 66 (1): 29-37.
26. Aleš A. Akutna celična zavrnitev presajene ledvice. In: Arnol M, Kandus A, Bren A, eds. *Presaditev ledvic.* 1. dopolnjena izdaja. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2009. p. 189-96.

27. Gorrie M, Thomson G, Lewis DM, et al. Dose titration during anti-thymocyte globulin therapy: monitoring by CD3 count or total lymphocyte count? *Clin Lab Haematol.* 1997; 19 (1): 53–6.
28. Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, et al. New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity. *Drugs.* 2014; 74 (14): 1605–34.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- ALG – protilimfocitni globulin (angl. *antilymphocyte globulin*)
ALS – protilimfocitni serum (angl. *antilymphocyte serum*)
ATG – protitimocitni globulin (angl. *antithymocyte globulin*)
CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*)
EBV – Epstein-Barr virus
HLA – humani levkocitni antigeni (angl. *human leukocyte antigen*)
HSV – virus herpesa simpleksa (angl. *herpes simplex virus*)
IL-2R – receptor za interlevkin 2
PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*)
PJP – pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (angl. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*)

Andreja Marn Pernat¹

Ekulizumab

PREDSTAVITEV

Ekulizumab je selektivno imunosupresijsko zdravilo za zdravljenje paroksizmalne nočne hemoglobiniurije, atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma (HUS) in v najnovejšem času za nekatere vrste glomerulopatija C3. Atipični HUS in glomerulopatija C3 sta redki ledvični bolezni, ki nastaneta zaradi nenadzorovane prekomerne aktivnosti alternativne komplementne poti. Ta ugotovitev je bila osnova za razvoj inovativnega zdravila, ki bi zavrllo komplementni sistem. Ekulizumab je monoklonalno protitelo, ki se veže na komplementno enoto C5, in zavre terminalno komplementno pot.

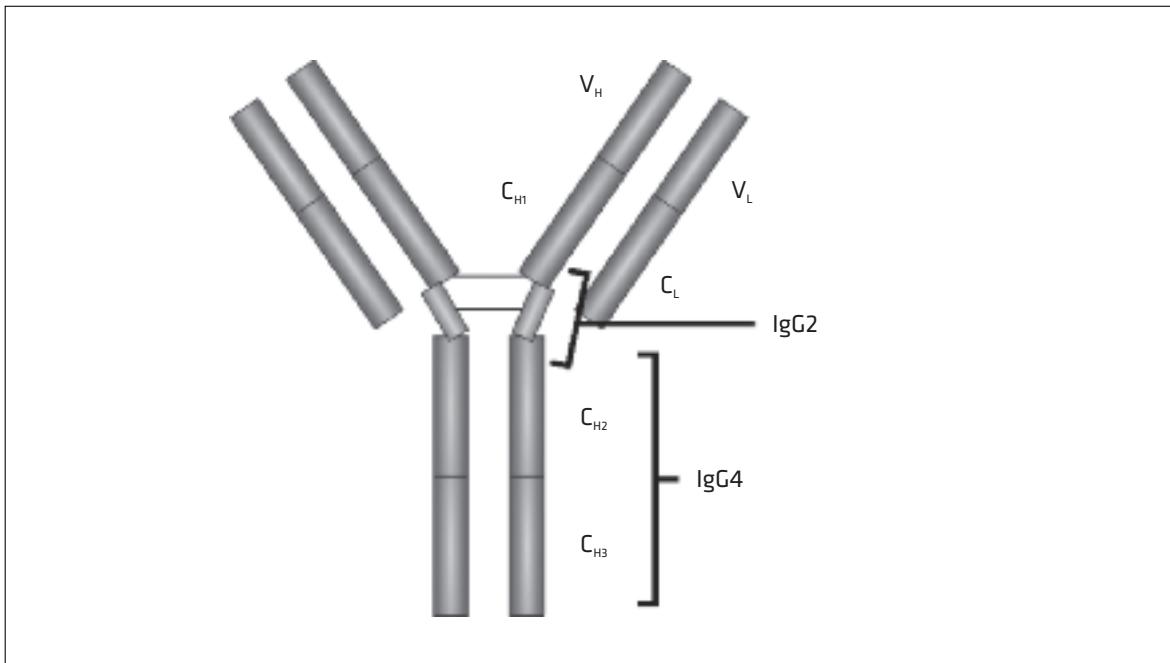
Atipični HUS je genetska, kronična in živiljenje ogrožajoča bolezen, ki prizadene tako otroke vseh starosti kot tudi odrasle. Vzrok je motnja v delovanju regulatornih beljakovin za komplement zaradi mutacije genov za komplementni faktor H, I in B, transmembranski glikoproteinski kofaktor MCP (angl. *membrane cofactor protein*), trombomodulin in komplementno enoto C3, ter zaradi inhibitornih avto-protiteles proti komplementnemu faktorju H. Posledično ni zadostne zavore aktivnosti terminalnega komplementnega sistema, ki s pomočjo konvertaz C3 in C5 neprekinjeno proizvaja končno molekulo – kompleks C5b-9, ki napada membrano (angl. *membrane attack complex*, MAC). Slednji na žilnem endotelu, trombocitih in levkocitih sproži vnetje, protrombotične procese in sistemsko okluzijo malih žil. To vodi v nastanek trombotične mikroangiopatije in napredujoče okvare organov, ki se pri četrtni konča s smrtjo. Od leta 2009 dalje se povečuje število bolnikov uspešno zdravljenih z ekulizumabom, brez katerega je bil atipični HUS prej neozdravljen. Sedaj je možno s čimprejšnjim zdravljenjem preprečiti nepopravljivo okvaro ledvic in drugih organov pri prvem nastopu bolezni, ter preprečiti ponovitve bolezni tudi po uspešni presaditvi ledvice.

Pri glomerulopatiji C3 je nekontrolirana aktivacija komplementa prisotna bolj v tekočinski fazi kot na površini endotelija, zato se v kri sproščena beljakovina C3 nalaga v ledvice. Glavno patogenetsko vlogo imajo produkti razcepitve enote C3. Najnovejša poročila potrjujejo, da ekulizumab deluje na večino vnetnih procesov tudi pri tej bolezni (1).

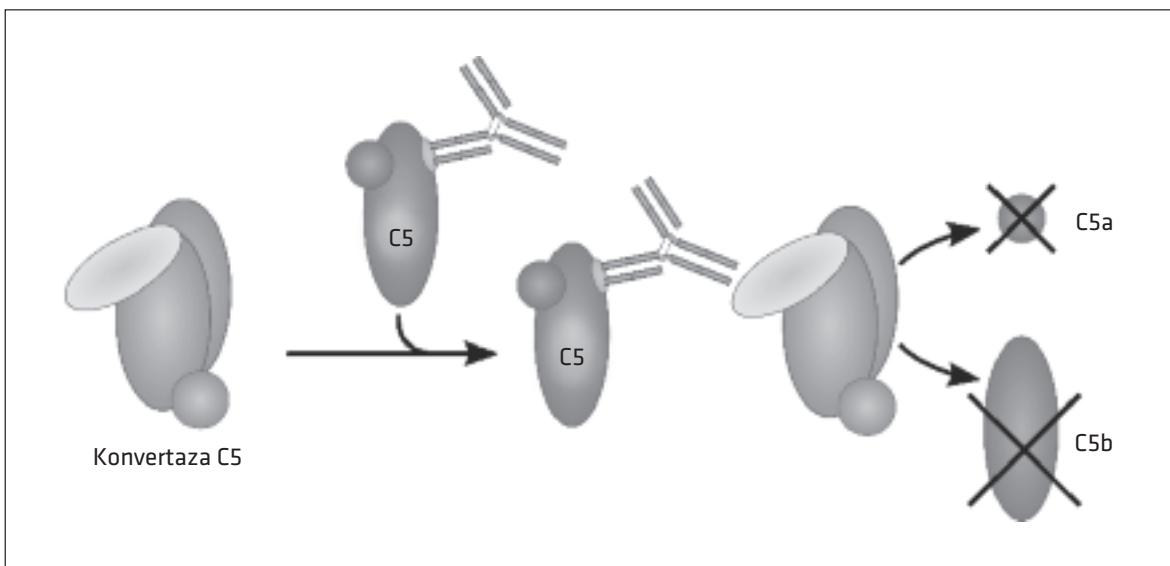
NAČIN DELOVANJA

Ekulizumab je humanizirano monoklonalno hibridno protitelo imunoglobulin (Ig) G2/IgG4, pridobljeno iz mišjih mielomskeh celic z rekombinantno DNA tehnologijo. Sestavljeno je iz dveh težkih verig, ki vsebujeta po 448 aminokislin, in iz dveh lahkih verig, ki vsebujeta po 214 aminokislin (slika 13.1). Njegova molekulska masa je 248 kDa. Na beljakovino C5 se veže z veliko afiniteto na mesto, kjer je sicer stična površina med C5 in konvertazo C5. Menijo, da ekulizumab prepreči vstop substratne molekule C5 v konvertazo C5, kar prepreči cepitev molekule v molekuli C5a in C5b-9 (slika 13.2). Normalno je koncentracija beljakovine C5 v plazmi približno 70 µg/ml. Ekulizumab v plazemski koncentraciji 35 µg/ml popolnoma zavre nastanek terminalnega komplementnega kompleksa C5b-9 in posledično dolgotrajno nenadzorovano čezmerno aktivnost komplementnega sistema. Umirijo se vnetni, litični in protrombotični procesi na žilnem endotelu, trombocitih, levkocitih in sistemski okluzija malih žil, znaki trombotične mikroangiopatije ter klinična slika atypičnega HUS-a. Pri zavori komplementne poti na nivoju C5 pa se ohrani delovanje zgodnejših komponent komplementa, ki so potrebne za opsonizacijo mikroorganizmov in čiščenje imunskeh kompleksov (2).

¹ Doc. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.marn@kclj.si



Slika 13.1. Ekulizumab je monoklonalno hibridno protitelo IgG2/IgG4. Sestavljen je iz dveh težkih in dveh luhkih verig. V_H – variabilni del težke verige (angl. *variable heavy chain*); V_L – variabilni del luhke verige (angl. *variable light chain*), C_H – konstantni del težke verige (angl. *constant heavy chain*), C_L – konstantni del luhke verige (angl. *constant light chain*), Ig – imunoglobulin.



Slika 13.2. Ekulizumab z vezavo na beljakovino C5 prepreči nastanek C5a in C5b ter posledično kompleksa C5b-9.

FARMAKOKINETIKA

Pri bolnikih z atypičnim HUS-om je očistek ekulizumaba 0,0139 l/h, srednji volumen prerazporeditve je 5,6 l, srednji eliminacijski razpolovni čas pa približno 12,4 dni. Doseči in vzdrževati je potrebno serumsko koncentracijo med 50 in 100 µg/ml, saj je od tega odvisna hitra in popolna zavora aktivnosti terminalnega komplementa (2).

Način dajanja

Zdravilo Soliris® vsebuje 300 mg ekulizumaba v 30 ml, ki ga razredčimo in damo intravenozno. Začetno zdravljenje poteka enkrat tedensko prve štiri tedne. Odmerek je 900 mg za odraslega in za otroka, težjega

od 40 kg. Infuzija traja 25–45 minut pri odraslih in 1–4 ure pri otrocih. Temu sledi enourno opazovanje zaradi morebitnih neželenih učinkov, saj zdravilo vsebuje beljakovine, ki lahko sprožijo alergijske reakcije. Vzdrževalno zdravljenje se prične s petim tednom, odmerek Soliris® je 1.200 mg vsaka dva tedna. Tabela 13.1 prikazuje začetne in vzdrževalne odmerke glede na telesno maso. Zdravilo hranimo pri temperaturi 2–8 °C (2).

Tabela 13.1. Začetni in vzdrževalni odmerki ekulizumaba, glede na telesno maso, za zdravljenje atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma.

Telesna teža	Začetno obdobje	Vzdrževalno obdobje
> 40 kg	900 mg na teden (štiri tedne)	1.200 mg peti teden, nato na dva tedna
30–40 kg	600 mg na teden (dva tedna)	900 mg tretji teden, nato 900 mg na dva tedna
20–30 kg	600 mg na teden (dva tedna)	600 mg tretji teden, nato 600 mg na dva tedna
10–20 kg	600 mg na teden (en teden)	300 mg drugi teden, nato 300 mg na dva tedna
5–10 kg	300 mg na teden (en teden)	300 mg drugi teden, nato 300 mg na tri tedne

Presnova in izločanje

Ekulizumab vsebuje samo naravne aminokisline in nima znanih presnovkov. Ker je humano protitelo, se presnovi z endocitozo v celicah retikuloendotelnega sistema, kjer ga večinoma katabolizirajo lisosomalni encimi do majhnih peptidov in aminokislin. V zdravih ledvicah se protitelesa ne izločajo, saj se zaradi velikosti ne filtrirajo v glomerulih.

Transplantantarni prehod IgG2 je zelo majhen, saj so v popkovni krvi določili le minimalne vrednosti ekulizumaba ali pa ga sploh niso, ko so nosečnice prejele ekulizumab ob porodnem roku (3). Zato se nosečnice lahko zdravi z ekulizumabom, če je potrebno. Izloča pa se v materinem mleku, zato se dojenje prekine, če mati prejema ekulizumab. Dojenja ne svetujemo še pet mesecev po zdravljenju (4).

Prilagajanje odmerka

Pri ledvični ali jetrni okvari odmerka ni potrebno prilagoditi. Med terapevtsko plazmaferezo se koncentracija ekulizumaba že po prvi uri zmanjša za 50 %, eliminacijski razpolovni čas se skrajša na 1,3 ure. Bolnik na membranski plazmaferezi prejme znotraj ene ure po proceduri dodatni odmerek 600 mg, če je bil zadnji terapevtski odmerek 600 mg ali več. Otrokom nadomestimo dodatnih 300 mg. Po uvedbi ekulizumaba je smiselno prekiniti s plazmaferezo (2).

Interakcije

Zdravljenje z ekulizumabom lahko poveča stranske učinke drugih bioloških in ostalih imunosupresijskih zdravil kot so belimumab, denosumab, natalizumab, takrolimus. Povečana je hematotoksičnost leflunomida in nevtropenični učinek trastuzumaba. Pričakovati je zmanjšan učinek cepljenja z inaktivnimi cepivi, zato je potrebna revakcinacija čez tri mesece po zadnjem odmerku ekulizumaba. Cepljenja, ki so bila izvedena vsaj dva tedna pred začetkom imunosupresivnega zdravljenja, so normalno učinkovita. Živih atenuiranih cepiv ne smemo uporabiti še vsaj tri mesece po končanem zdravljenju z ekulizumabom (2).

NEŽELENI UČINKI

Nevarnost hujših okužb

Zavora aktivacije komplementa na stopnji C5 vodi v funkcionalno pomanjkanje komponente C5. Bolniki z genetskim pomanjkanjem C5 imajo veliko tveganje za ponavljajoče se okužbe, predvsem jih ogroža meningokokni meningitis. V kliničnih raziskavah bolnikov s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo so potrdili ogrožajoče hude okužbe z *Neisseria meningitidis* z incidento 4,2 primera na 1.000 bolnikovih let. Veliko je tveganje za meningokokno sepso, saj so zabeležili dva primera na 474 bolnikovih let

izpostavljenosti z ekulizumabom. Zato je potrebno preventivno cepljenje vsaj dva tedna pred uvedbo ekulizumaba, sicer pa takojšnja antibiotična zaščita. Pomembna je pravočasna prepoznavanje znakov in simptomov meningokoknega meningitisa ter meningokokne sepse. Povečano je tveganje tudi za druge okužbe, predvsem z inkapsuliranimi bakterijami zaradi zavore terminalne komplementne aktivacije z ekulizumabom. Vsaj pri otrocih priporočajo cepljenje proti pneumokoku in *Haemophilus influenzae* (5). Pozorni moramo biti na morebitno okužbo z *Aspergillusom*, ki je pogosta pri imunsko oslabljenih in nevtropeničnih osebah.

Infuzijske reakcije

Med infuzijo zdravila je možna infuzijska reakcija, vključno z anafilaksijo, zato je potreben nadzor med aplikacijo. V primeru kardiovaskularne in respiratorne ogroženosti se infuzija takoj prekine. Razvijejo se lahko protitelesa proti ekulizumabu.

Prenehanje zdravljenja z ekulizumabom

Nenadna huda hemolitična reakcija in trombotični zapleti, zaradi ponovne nenadne trombotične mikroangiopatije, po prenehanju zdravljenja z ekulizumabom se lahko pojavi še v naslednjih 12 tednih. Zato je v tem času potrebno skrbno klinično in laboratorijsko spremeljanje. Na to pomislimo pri pojavu ponovne trombocitopenije, zvečanja laktatne dehidrogenaze (LDH), zvečanja kreatinina za 25 % ali več, ter znake in simptome težkega dihanja, spremembe mentalnega stanja, krčev, tromboze. V primeru znakov in zapletov trombotične mikroangiopatije je nujna ponovna uvedba ekulizumaba, v urgentnih pogojih lahko izvedemo nujno membransko plazmaferezo s svežo zmrznjeno plazmo (5).

Hipervolemija in hipertenzija

En odmerek ekulizumaba vsebuje 115 mg natrija, zato infuzije ekulizumaba pri bolniku z ledvično odpovedjo lahko vodijo v hipervolemijo z otekanjem, težkim dihanjem in visokim krvnim tlakom.

INDIKACIJE ZA UPORABO

Atipični hemolitično-uremični sindrom

Z ekulizumabom pričnemo zdraviti vse bolnike z atipičnim HUS-om in prizadetostjo lastnih ledvic ali presajene ledvice, ki zbolijo nenadno in so še nezdravljeni, ali že na terapevtski plazmaferezi s svežo zmrznjeno plazmo, ter tiste, ki potrebujejo kronično plazmaferezo. Izključiti je potrebno sekundarne oblike trombotične mikroangiopatije ter primarno trombotično trombocitopenično purpuro. Nepopolno razvite oblike ali zunajledvične manifestacije atipičnega HUS-a je potrebno dodatno opredeliti, včasih tudi z ledvično biopsijo.

Ekulizumab je edino zdravilo, ki učinkovito zdravi tudi najtežje oblike atipičnega HUS-a (1). Z vavom na C5 zavre nadaljnjo aktivacijo komponente C5, terminalne poti komplementa ter tvorbo MAC, ki sicer sproži okvaro organov. Takoj prenehajo škodljivi učinki prekomerne aktivnosti komplementa. Izboljšanje na stopnji organov pa ne more biti takojšnje. Odvisno je od obsežnosti okvare in trajanja posledic trombotične mikroangioptije. Hematološki odgovor je zaznati takoj, izboljšanje ledvične funkcije in delovanja ostalih organov sledi kasneje.

Uspešnost zdravljenja atipičnega HUS-a z ekulizumabom so doslej potrdili z eno retrospektivno raziskavo na 30 bolnikih in s štirimi prospektivnimi kontroliranimi kliničnimi raziskavami, ki so vključile 100 bolnikov z ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats, member 13*) aktivnostjo nad 5 %. V prvi prospektivni raziskavi so z ekulizumabom pričeli zdraviti bolnike z akutno obliko atipičnega HUS-a, pri katerih so, kljub terapevtski plazmaferezi s svežo zmrznjeno plazmo, vztrajali trombocitopenija ter zvišana LDH in serumski kreatinin. Pri vseh so že z začetnimi odmerki ekulizumaba dosegli zmanjšanje aktivnosti terminalnega komplementnega sistema in zvišanje trombocitov. Pri nobenem bolniku se ledvično delovanje ni več slabšalo oz. se je popravilo. V dveletnem obdobju zdravljenja ni prišlo do ponovitve bolezni (6). V drugo prospektivno raziskavo so vključili

bolnike z dolgotrajno potekajočim atipičnim HUS-om, ki so bili odvisni od kronične terapevtske plazmafereze. Po uvedbi ekulizumaba plazmaferezno zdravljenje ni bilo več potrebno. V 12–129 tednih se bolezen ni ponovila, ledvično delovanje se je izboljšalo in nobene dodatne hemodialize niso zabeležili. V tretji prospektivni raziskavi je imelo vseh 41 bolnikov izražene znake trombotične mikroangiopatijs s trombocitopenijo in ledvično okvaro. Pred uvedbo ekulizumaba jih je bilo 35 od njih na plazmferesi. Po 26 tednih zdravljenja 20 od 24 dializno odvisnih bolnikov ni več potrebovalo hemodialize (7). Učinkovitost ekulizumaba so potrdili tudi pri otrocih, pri katerih je atipični HUS trajal od enega do 16 mesecev, in so bili stari od dveh mesecev do 12 let, devet jih je bilo mlajših od dveh let (8).

Preprečevanje ponovitve atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma

Tveganje za ponovitev bolezni je odvisno od vrste in števila mutacij in ga je težko predvideti. Sprožijo ga lahko okužba, poškodba, operativni poseg, cepljenje proti gripi, ishemični-reperfuzijski dogodek, nosečnost in porod ter pri presajeni ledvici vsaka zavrnitvena reakcija in oportunistične okužbe. To vse poveča aktivacijo komplementnega sistema in vsaj blago aktivacijo atipičnega HUS-a. Trajanje zdrugega obdobja je nemogoče določiti. Optimalna dolžina imunosupresijskega zdravljenja se pri posameznikih razlikuje. K tej odločitvi nenazadnje prispeva tudi visoka cena zdravila. Če kljub zdravljenju pride do končne odpovedi ledvic in ob tem ni znakov za zunajledvično obliko bolezni, prenehamo z ekulizumabom. Pri bolnikih na kronični hemodializi sta lahko znak neledvičnega atipičnega HUS-a tudi ishemična dilatativna kardiomiopatija ali zožitev možganskih arterij (9, 10). Potrebne so dodatne raziskave, ki bi potrdile učinkovitost ekulizumaba pri zunajledvičnih žilnih zapletih.

Atipični hemolitično-uremični sindrom v nosečnosti

Ženske, ki so prebolele atipični HUS, imajo veliko tveganje za ponovitev bolezni med nosečnostjo in še večje tveganje v zgodnjem poporodnem obdobju. Humani IgG prehajajo placento, IgG2 pa ima zmanjšano sposobnost prehajanja v primerjavi z ostalimi podskupinami IgG. Čeprav iz previdnosti novih zdravil ne predpisujemo nosečnicam, nam dobre izkušnje pri bolnicah s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo omogočajo varno predpisovanje ekulizumaba nosečnicam, ki zbolijo z atipičnim HUS-om. Temu se je pridružila preventivna indikacija za nosečnice z velikim tveganjem za ponovitev bolezni v obporodnem obdobju, da prejmejo ekulizumab ob koncu nosečnosti. S tem zmanjšamo morebitno tveganje za plod in pokrijemo obdobje z največjo nevarnostjo ponovitve atipičnega HUS-a (4).

Atipični hemolitično-uremični sindrom na presajeni ledvici

Za bolnike s končno odpovedjo lastnih ledvic zaradi atipičnega HUS-a je nesorodniška kadaverska presaditev ledvice najboljša izbira. Bolezen se lahko ponovi, tveganje je odvisno od vrste mutacije in dose danjega poteka atipičnega HUS-a. Če je veliko, se odločimo za en preventivni odmerek ekulizumaba pred operacijo in naslednji odmerek v prvih 24 urah po transplantaciji. Nadaljnja profilaktična terapija in njen optimalno trajanje je prilagojeno posameznemu primeru. Če v 12 mesecih ni zagona bolezni, z zdravljenjem prenehamo. V najhujših primerih je lahko zdravljenje doživljenjsko (11). Zdravilo je na tržišču prekratek čas, da bi bila priporočila podprta z dokazi.

Glomerulopatija C3

Težke oblike glomerulopatije C3 s hudo nefrotsko proteinurijo in hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja zdravimo z ekulizumabom. Izkušnje temeljijo na posameznih primerih od leta 2012 dalje, zdravljenje pa ni bilo pri vseh tako prepričljivo uspešno kot pri atipičnem HUS-u. Glomerulopatija C3 nastane zaradi motene regulacije alternativne poti komplementa in posledičnega odlaganja razgrajenih molekul C3, še posebno C3d, kar sproži mezangijsko ekspanzijo in endokapilarno ter ekstrakapilarno proliferacijo. Nämamo zdravila, ki bi specifično zavralo konvertazo C3. Za napredovanje vnetnih in nekrotičnih glomerulnih lezij v ledvično fibrozo in okvaro ledvičnega delovanja je izgleda najbolj odgovorna komponenta komplementa C5a. Zavora skupne končne poti komplementa s protitelesi proti enoti C5 lahko učinkovito zmanjša vnetje v glomerulih, proliferacijo in vnetno celično infiltracijo, ne vpliva pa na

zmanjšanje kopičenja C3 in razvoj bolezenskih sprememb v steni kapilare. V zgodnjem obdobju glomerulopatije C3 je ekulizumab učinkovit, ne zmanjša pa že nakopičenih depozitov C3 in C5b-9 v ledvicah (11). Od devetih opisanih primerov se je serumski kreatinin pri štirih bolnikih zmanjšal, v dveh primerih ostal nespremenjen in pri treh primerih zvečal. Pri šestih bolnikih se je zmanjšala proteinurijska, ki je bila pred zdravljenjem v nekaterih primerih nefrotska. Patohistološki podatki potrjujejo zmanjšanje endokapilarne proliferacije in vnetne celične infiltracije, kar je povezano tudi z zmanjšanjem serumske koncentracije cirkulirajočega C5b-9 (12, 13). Vse to kaže na ugoden učinek ekulizumaba na potek glomerulopatije C3. Njegov morebitni škodljivi učinek na ledvice še ni raziskan. Ekulizumab se namreč kopiči v ledvicaх bolnikov z glomerulopatijo C3, saj so med zdravljenjem našli tudi monoklonalne depozite IgGk ob C3 in C5b (14).

ZAKLJUČEK

Od leta 2009 je ekulizumab novo upanje za bolnike z atipičnim HUS-om. Prvo zdravilo izbora je predvsem za otroke, pri katerih sta centralni venski kateter in plazmafereza s svežo zmrznjeno plazmo povezana z ogrožajočimi zapleti. Ekulizumab je tudi edina rešitev za bolnike z družinsko in ponavljajočo obliko, s ponovitvijo atipičnega HUS-a na presajeni ledvici in za tiste, pri katerih se bolezen kljub intenzivni plazmaferezi ne umiri ali pa so življenjsko odvisni od plazmafereze ter pride do zapletov zaradi sveže zmrznjene plazme in žilnega pristopa. Z ekulizumabom je atipični HUS postal ozdravljen ali vsaj obvladljiv.

Ne tako prepričljivo ekulizumab zdravi nekatere oblike glomerulopatije C3 z visoko aktivnostjo vnetja. Zdravilo je varno, njegovo uporabnost omejuje predvsem zelo visoka cena.

LITERATURA

1. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (11): 643–57.
2. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information: Soliris [internet]. 2011 [citatirano 25.8.2017]. Dosegljivo na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docslabel/2011/125166s172lbl.pdf
3. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003; 21 (24): 3365–9.
4. Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol.* 2010; 149 (3): 446–50.
5. Brodsky RA, de Castro CM, Schrezenmeier H, et al. Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). 52nd American Society of Hematology Annual Meeting; 2010 Dec 4–7; Orlando, Florida. Washington (DC): ASH; 2010.
6. Licht, C. Phase II study of eculizumab in patients with atypical HUS receiving chronic plasma exchange/infusion. 44th Annual Meeting of the American Society of Nephrology; 2011 Nov 8–13; Philadelphia, Pennsylvania. Washington (DC): ASN; 2011.
7. Greenbaum L, Babu S, Furman R. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome resistant to plasma exchange/infusion: results of an extension study. 53th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2011 Dec 10–13; San Diego, California. Washington (DC): ASH; 2011.
8. Simonetti GD, Gruppo RA, Rodig N, et al. Eculizumab therapy for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in pediatric patients: efficacy and safety outcomes from retrospective study. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1663.
9. Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (6): 2028–32.
10. Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M, et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (10): 3421–5.
11. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12 (12): 3337–54.
12. Pickering MC, Cook HT, Warren J, et al. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet.* 2002; 31 (4): 424–8.
13. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med.* 2012; 366 (12): 1163–5.
14. Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS, et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (7): 1229–37.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

ADAMTS13 – angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats, member 13*

HUS – hemolitično-uremični sindrom

Ig – imunoglobulin

LDH – laktatna dehidrogenaza

MCP – transmembranski glikoproteinski kofaktor (angl. *membrane cofactor protein*)

Andreja Marn Pernat¹

Terapevtska afereza pri ledvičnih boleznih

UVOD

Terapevtsko aferezo uporabljamo v medicini že več kot 40 let. Afereza pomeni odstranitev krvne stavine. Pri plazmaferezi se odstrani del bolnikove plazme, ki vsebuje bolezenske molekule, kot so avtoprotitelesa, imunski kompleksi, endotoksi, krioglobulini ali mielomske lahke verige. Podoben postopek je imunska adsorpcija, pri kateri se plazmo obdela v adsorpcijskih kolumnah, na katere se selektivno vežejo imunoglobulini in imunski kompleksi. Terapevtska afereza ima tudi posredni imunomodulatorni učinek, zato je pomemben del sodobnega zdravljenja nekaterih ledvičnih bolezni.

NAMEN TERAPEVTSKE AFEREZE

Z izmenjevalno plazmaferezo in imunsko adsorpcijo odstranimo v plazmi prisotne patološke snovi, s čimer prekinemo bolezenski proces, zmanjšamo okvaro tkiva in omogočimo popravo prizadetega organa. Bolezenske snovi, ki jih lahko tako odstranimo, so navedene v tabeli 12.1. Za odstranitev snovi s terapevtsko plazmaferezo se odločimo v treh primerih (1, 2):

- molekulska masa snovi je večja od 15 kDa in zato ni možno odstranjevanje s purifikacijsko metodo kot sta hemofiltracija ali visoko prepustna hemodializa,
- razpolovni čas snovi je tako dolg, da je endogena pot odstranjevanja iz telesa pomembno daljša od zunajtelesnega odstranjevanja in
- snov je tako škodljiva ali akutno toksična oziroma odporna proti konvencionalnemu zdravljenju, da je potrebna hitra odstranitev iz zunajcelične tekočine s terapevtsko aferezo.

Tabela 12.1. Bolezenske snovi, ki jih lahko odstranimo s terapevtsko aferezo. GBM – glomerulna bazalna membrana.

Patološka molekula	Bolezen
Imunoglobulini	hiperviskozni sindrom Waldenströmova makroglobulinemija multipli mielom
Avtoprotitelesa	miastenija gravis protitelesa anti-GBM sistemska lupus eritematozus sistemska vaskulitis inhibitorji faktorja VIII trombotična trombocitopenična purpura
Lipoproteini in trigliceridi	hiperholisterolemija hipertrigliceridemija
Cirkulirajoči imunski kompleksi	imunski kompleksni glomerulonefritis sistemska lupus eritematozus sistemska vaskulitis
Na beljakovine vezane snovi in toksini	tireotoksična kriza zastrupitev s toksinom zelene mušnice
Hiperparazitemija	malaria

¹ Doc. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelki za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.marn@kclj.si

MEHANIZEM DELOVANJA

Terapevtska afereza je zelo učinkovita metoda za odstranjevanje imunoglobulinov. Imunoglobulini (Ig) G imajo povprečno molekulsko maso preko 150 kDa in razpolovni čas okrog 21 dni. Ko z imunosupresivnim zdravljenjem ustavimo tvorbo novih protiteles, se njihova plazemska koncentracija zmanjša za polovico šele v 21 dneh. Tako počasno zmanjšanje koncentracije je škodljivo in nevarno pri hudih boleznih, kot je na primer bolezen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani. S plazmaferezo takoj in učinkovito zmanjšamo delovanje škodljivih imunoglobulinov. Sočasno se s plazmo odstranijo številne druge snovi, za katere je sicer zadolžen retikuloendotelni sistem, ki ga s tem razbremeni. Poleg tega olajšamo retikuloendotelnemu sistemu odstranjevanje škodljivih snovi, saj interakcija beljakovinskih molekul z membrano plazmafilitra preko adsorpcije in desorpcije vodi v konformacijsko spremembo teh molekul. Tako spremenjene molekule retikuloendotelni sistem odstrani hitreje. Plazmafereza ima tudi neposredni imunosupresijski oziroma imunostimulacijski učinek preko aktivacije C3 in C5 enot komplementa, ter preko stimuliranja limfocitnih patogenih klonov v občutljivo fazo, s čimer se poveča toksičnost citostatikov. Izmenjevalna plazmafereza omogoči infuzijo velike količine tuje sveže plazme v kratkem času, saj se z odstranitvijo lastne plazme prepreči tekočinska preobremenitev znotrajilnega sistema. Primer nujne potrebe po hitri infuziji velike količine tuje plazme je trombotična trombocitopenična purpura (TTP). S svežo zamrznjeno plazmo bolnik prejme normalno deluječe proteazo ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats, member 13*), saj je aktivnost njegovega lastnega encima zelo zavrtala zaradi protiteles ali zaradi genetsko zmanjšanega delovanja. Z odstranitvijo bolnikove lastne plazme s plazmaferezo istočasno odstranimo nenormalno velike von Willebrandove multimere in morebitna protitelesa proti proteazi ADAMTS13. S tem prekinemo mehanizem trombotične mikroangiopatije (TMA) in posledično trombocitopenijo, hemolitično anemijo in okvaro organov (1, 2).

TEHNIKA MEMBRANSKE PLAZMAFEREZE

Za terapevtsko aferezo je potreben izventelesni obtok, pri katerem se kri zunaj telesa s pomočjo zelo prepustne membrane v plazmafilitru loči v plazmo in krvne elemente. Del bolnikove plazme, ki se odstrani, se nadomesti z enako količino nadomestne tekočine. Za uspešno terapevtsko aferezo je potreben dober venski žilni pristop. Uporabimo lahko večjo dobro prehodno periferno veno ali vstavimo hemodializni kateter v eno ali dve centralni veni. Ker so aferezni postopki izvedeni v zunajtelesnem obtoku, je potrebna optimalna antikoagulacija. V preteklosti smo uporabljali standardni heparin v velikem začetnem odmerku 5.000 enot in nato nadaljevalnem odmerku 2.000 enot na uro v infuziji, saj se skoraj polovica heparina skupaj s plazemskimi beljakovinami filtrira skozi plazmfilter. Danes izvajamo večino aferez z regionalno antikoagulacijo z natrijevim citratom. S tem bolnika ne izpostavimo tveganju za krvavitev. Z infuzijo citrata v aferezni krog, ki veže kalcij v krvi, preprečimo strjevanje krvi, saj brez kalcija ni možna aktivacija koagulacijskega sistema. Ionizirani kalcij moramo nato nadomestiti z infuzijo kalcijevega klorida. Če pa je nadomestna tekočina sveža zamrznjena plazma, moramo upoštevati dodatno količino citrata v njej, in nadomestiti večjo količino kalcija (1).

SHEMA ZDRAVLJENJA Z MEMBRANSKO PLAZMAFEREZO

Med vsako proceduro odstranimo od 1- do 1,5-kratno količino cirkulirajočega volumna bolnikove plazme, kar znaša približno 4 % telesne mase. Za povprečno veliko odraslo osebo to predstavlja tri litre plazme. Da z odstranitvijo velike količine plazme ne povzročimo zmanjšanja prostornine cirkulirajoče tekočine, jo nadomestimo z nadomestno kristaloidno in koloidno raztopino ali redkeje z dajalčevu svežo zamrznjeno plazmo. Za večino nefroloških indikacij zadostuje za nadomestno raztopino mešanica humanih albuminov (koncentracija albuminov mora biti vsaj 30 g/l ali več) in hemofiltracijska elektrolitna raztopina. V nekaterih primerih, kot na primer pri različnih vrstah TMA, katastrofičnem antifosfolipidnem sindromu in aktivni alveolarni krvavitvi, je kot nadomestna tekočina potrebna sveža zamrznjena plazma, s katero na-

domestimo tudi odstranjene plazemske beljakovine. V starejših raziskavah so uporabljali centrifugalno plazmaferezo, vendar danes menimo, da je membranska separacijska plazmafereza enako učinkovita.

Pogostost in število procedur določajo lastnosti bolezenske snovi, ki jo odstranjujemo, in želeni klinični učinek. V avtoimunsko pogojenih stanjih, paraproteinemijah in hiperviskoznih boleznih moramo poznati značilnosti prehajanja imunoglobulinov med medceličnim in žilnim prostorom. Tako se 75 % IgM nahaja v žilah in sta potrebni približno dve proceduri za učinkovito zmanjšanje njihove koncentracije. Pri IgG pa se le 45 % protiteles nahaja v znotrajžilnem predelku in se v približno 48 urah po plazmaferezi zaradi hitrega prehoda iz medcelične tekočine v žilni prostor njihov plazemski nivo poveča do 40 % začetne koncentracije pred plazmafereznim zdravljenjem. Tudi sama tvorba IgG se pospeši z njihovim odstranjevanjem, zato so pri bolnikih, ki sočasno niso zdravljeni z imunosupresivnimi ali citostatičnimi zdravili, koncentracije IgG po plazmaferezi lahko celo večje. Vzpostavljanje koncentracijskega ravnovesja med znotraj- in zunajžilnimi koncentracijami imunoglobulinov znaša približno 1 do 2 % na uro. To pomeni, da pet do sedem zaporednih procedur v sedmih do desetih dneh odstrani 90 % celotnih IgG v telesu. Poleg vrste molekule, ki jo želimo odstraniti, tudi intenzivnost in teža bolezni določata, kako pogosto si bodo sledile plazmaferezne procedure in kolikšno število jih bomo opravili oziroma kako dolgo bo trajalo plazmaferezno zdravljenje. Terapevtska plazmafereza lahko skupaj z zavoro tvorbe imunoglobulinov z imunosupresivnimi zdravili privede do zelo uspešnega zdravljenja (1-3).

IMUNSKA ADSORPCIJA

Imunska adsorpcija je podoben postopek kot plazmafereza, pri kateri se plazmo ločeno od krvnih celic obdela v sekundarnih plazmafiltreli ali adsorpcijskih kolumnah, na katere se vežejo molekule, ki jih želimo odstraniti. Tako očiščeno plazmo vrnemo bolniku, zato pri imunski adsorpciji nadomestna tekočina ni potrebna. Imunska adsorpcija odstranjuje imunoglobuline in imunske komplekse, zato je za zdravljenje imunsko pogojenih bolezni bolj selektivna metoda. Najprej se v plazmafilitru plazma loči od krvi, nato potuje v imunoadsorpcijsko kolumno, ki vsebuje adsorpcijsko snov stafilokokno beljakovino A, ki ima veliko afiniteto do IgG1, IgG2 in IgG4, manjšo pa do IgG3, IgA in IgM. Ciljna molekula, ki jo želimo pri plazmaferezi odstraniti, mora biti torej IgG. Imunoglobulini se sicer vežejo na beljakovino A predvsem s fragmentom Fc (konstantni del imunoglobulinske molekule, angl. *fragment, crystallizable*). Zaželeno je, da med zdravljenjem spremljamo koncentracijo protiteles, vendar klinično izboljšanje ne sovpada vedno z dinamiko odstranjevanja cirkulirajočih imunoglobulinov, zato ima zelo verjetno tudi imunska adsorpcija dodatni posredni imunomodulatorni učinek. Med eno proceduro pretočimo skozi zunajtelesni obtok dva do tri volumne plazme in količina obdelane plazme znaša okrog deset litrov, kar pomeni, da je učinkovitost odstranjevanja IgG večja v primerjavi s plazmaferezo. Preostala plazma se vrne v telo, zato se elektroliti, albumini, koagulacijski faktorji in ostale sestavine plazme ne odstranijo. Ob sumu na okužbo lahko imunoglobuline nadomestimo. Humoralna imunost je zaradi nizke koncentracije imunoglobulinov zavrnita, zato je pri hudi okužbi potrebno z imunsko adsorpcijo prenehati (1-3).

LEDVIČNE INDIKACIJE ZA TERAPEVTSKO AFEREZO

V novejšem času je kljub številnim imunosupresivnim, imunomodulatornim in citostatičnim zdravilom plazmafereza ohranila svojo vlogo pri zdravljenju nekaterih ledvičnih bolezni. Razvoj molekularne biologije in imunologije je omogočil, da poznamo vedno več molekul, ki jih lahko odstranjujemo s terapevtsko aferezo, kot so avtoprotitelesa, aloprotitelesa, kompleks antigen-protitela, krioglobulini in neimunoglobulinske beljakovine. Indikacije za plazmaferezo temeljijo na izsledkih raziskav, v nekaterih primerih pa še vedno na kliničnih izkušnjah. V kategoriji I spadajo ledvične bolezni, pri katerih je terapevtska afereza splošno sprejeta kot primarno zdravljenje ali kot prvo dodatno zdravljenje. V kategoriji II so ledvične bolezni, za katere je afereza splošno sprejeta kot podporno zdravljenje. Pri ledvičnih boleznih v kategoriji III je plazmafereza domnevno koristna, vendar so dokazi pomanjkljivi, zato jo izvedemo v primerih, ko standardno zdravljenje odpove (tabela 12.2) (4).

Tabela 12.2. Ledvične indikacije za terapevtsko plazmaferezo. ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*), HUS – hemolitično-uremični sindrom, Ig – imunoglobulin, HLA – človeški levkocitni antigen (angl. *human leukocyte antigen*), TMA – trombotična mikroangiopatija.

Kategorija I

ANCA pozitivni glomerulonefritis (mikroskopski poliangitis in granulomatoza s poliangitisom)

- hitronapredajoči in dializno odvisni glomerulonefritis
- difuzne alveolarne krvavitve

Bolezen, povzročena s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (Goodpasturejev sindrom) in na ledvice omejen glomerulonefritis povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

- dializno še neodvisni glomerulonefritis (ali dializno odvisni, vendar krajši čas in s histološko sliko možnega povratka funkcije)
- difuzne alveolarne krvavitve

Krioglobulinemija

- huda (ogroža organe), simptomatska

Fokalna segmentna glomerulosklerozna

- rekurentna na presajeni ledvici

Hemolitično-uremični sindrom

- prisotnost protiteles proti komplementnemu faktorju H
- atipični HUS zaradi mutacije koagulacijskih faktorjev

Hiperviskoznost pri monoklonalnih gamopatijah

- zdravljenje simptomov
- profilaktično pred rituksimabom

Paraproteinemične polinevropatijske

- IgG/IgA
- IgM

Presaditev ledvice, skladnost v krvni skupini vrste ABO

- s protitelesi povzročena zavrnitev presadka (humoralna zavrnitev)
- desenzibilizacija (visoka senzibiliziranost prejemnika pred presaditvijo, prisotnost specifičnih protiteles HLA usmerjenih proti donorju)

Trombotična trombocitopenična purpura

Trombotična mikroangiopatija, povzročena z zdravili

- tiklopidin
- ciklosporin/takrolimus (v primeru sistemsko TMA)

Kategorija II

Antifosfolipidni sindrom, katastrofični

Hemolitično-uremični sindrom

- atipični HUS zaradi mutacije komponent komplementa

Presaditev ledvice, neskladje v krvni skupini vrste ABO

- humoralna zavrnitev

Sistemski lupus eritematozus, huda oblika

- cerebritis, difuzne alveolarne krvavitve

Kategorija III

Imunske kompleksne hitro napredajoče glomerulonefritise

IgA nefropatija

- polmesečasti hitronapredajoči glomerulonefritis
- kronično progresivna oblika

Protitelesa proti inhibitorju koagulacijskega faktorja

Henoch-Schönleinova purpura

- polmesečasti hitronapredajoči glomerulonefritis
- huda zunajledvična oblika

Nefrogena sistemska sklerozna

Progresivna sistemska sklerozna

Hitro napredujoči glomerulonefritisi

Zdravljenje nekaterih hudih in hitro napredujočih glomerulonefritisov obsega poleg glukokortikoidne in citostatične terapije tudi čim hitrejše zdravljenje s plazmaferezo ali imunsko adsorpcijo. Med te spadajo Goodpasturejev sindrom in na ledvice omejen glomerulonefritis povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, glomerulonefritis povzročen z protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), t. i. ANCA pozitivni glomerulonefritis, ter imunski kompleksni hitro napredujoči glomerulonefritis. Shema membranske plazmafereze je prvi teden zdravljenja vsakodnevna, drugi teden vsak drugi dan, tretji teden vsak tretji dan, nato enkrat tedensko. Imunska adsorpcija je praviloma bolj učinkovita, saj se pri vsaki proceduri očistijo trije volumni plazme (4, 5).

Goodpasturejev sindrom in glomerulonefritis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

Metoda izbora je kombinirano zdravljenje z membransko plazmaferezo, glukokortikoidi ter ciklofosfamidom za vse bolnike, ki imajo ledvično odpovedovanje, ter tudi za vse tiste, ki imajo pljučno prizadetost s povečano alveolokapilarno prepustnostjo, ki se kaže s hemoptizami. S terapevtsko plazmaferezo odstranimo cirkulirajoča protitelesa proti GBM in komplement ter ostale mediatorje vnetja. Imunosupresivna zdravila pa istočasno zavrejo nastanek novih protiteles. Pregled serij tako zdravljenih bolnikov kaže, da jih 40–45 % rešimo pred napredovanjem do končne ledvične odpovedi ali celo pred smrtjo. Še posebej, če pričnemo s takim zdravljenjem preden se pojavi oligurična ledvična odpoved oz. je serumski koncentracija kreatinina pod $350 \mu\text{mol/l}$, najbolje pod $265 \mu\text{mol/l}$ (6, 7). Ne glede na te podatke ne smemo pozabiti dejstva, da se je s klinično uporabo plazmafereze zmanjšala obolenost in povečalo preživetje. Pri lažji obliki bolezni imajo nekateri pomisleke glede sočasne plazmafereze, vendar nas večina uporablja enako shemo kombiniranega zdravljenja. Nasprotno pa ima bolnik, ki nima pljučne bolezni in je zaradi hudega anti-GBM glomerulonefrita že hemodializno odvisen, kar pomeni 100 % prisotnost polmesecov, majhne možnosti za izboljšanje ledvične funkcije. V posameznih primerih skrbno pretehtamo koristnost in nevarnosti terapevtske plazmafereze in imunosupresije. Ponavadi ne oklevamo, če gre za mlade bolnike, ki bolje prenesejo intenzivno zdravljenje, ali bolnike s sočasnim vaskulitisom, povzročenim s protitelesi ANCA, ter bolnike z zelo akutno boleznijo, ko je težko oceniti ireverzibilnost stanja. Imunska adsorpcija v primerjavi s plazmaferezo odstrani večji delež anti-GBM protiteles, vendar so tudi pri njeni uporabi potrebovali povprečno 22 procedur (8). V našem centru se v zadnjem času poslužujemo kombiniranega zdravljenja, ko istočasno varno izvajamo hemodializo in plazmaferezo ter tako skrajšamo kumulativni terapevtski čas izventelesnega obtoka, ki mu je sicer bolnik lahko izpostavljen več tednov (9).

Glomerulonefritis, povzročen z antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi in imunski borni, hitro napredujoči glomerulonefritis

Sistemski vaskulitis zaradi protiteles ANCA (t. i. ANCA vaskulitis) je najpogostejši vzrok hitro napredujočega glomerulonefrita, ki vodi v hudo ledvično okvaro, kar zelo poveča tveganje za smrt pri teh bolnikih. Ker protitelesa ANCA sodelujejo pri patogenezi vaskulitisa malih žil, je pričakovati, da čimprejšnja odstranitev teh protiteles omili in izboljša potek bolezni. Kljub temu plazmafereza v preteklosti ni bila široko sprejeta standardna metoda za začetek zdravljenja. Šele v zadnjih dveh desetletjih je vse bolj očitno, da je plazmafereza ključna za preživetje bolnikov z življenje ogrožajočimi pljučnimi krvavitvami, bolnikov z zelo hudim ledvičnim vaskulitisom, ki zahteva dializno nadomestno zdravljenje, ter pri sočasni prisotnosti protiteles proti glomerulni bazalni membrani. Pomembno je, da s terapevtsko plazmaferezo čim prej odstranimo iz krvi škodljiva cirkulirajoča protitelesa ANCA, in da istočasno z imunosupresivno in imunomodulatorno terapijo poskušamo zmanjšati število cirkulirajočih celic B, vnetje in nastajanje protiteles. Plazmafereza dodatno odstrani vnetje spodbujajoče snovi, kot so cito-kini, komplement, koagulacijski faktorji, topne endotelne adhezijske molekule in encime nevtrofilcev, kar morda dodatno ugodno doprinese k zdravljenju. Nedvomno je takojšnja plazmafereza nujna za preživetje bolnikov s pljučnimi krvavitvami zaradi alveolarnega kapilaritisa (10). Tudi zdravljenje hudega ANCA

pozitivnega glomerulonefritisa in dializno odvisne ledvične okvare je bilo bolj uspešno, če so bolniku poleg velikih pulznih odmerkov intravenskega metilprednizolona intenzivno odstranjevali cirkulirajoča patogenetska protitelesa s terapevtsko plazmaferezo ter tako prekinili hitro napredovanje bolezni (11). Morda dosežemo dodatno izboljšanje vaskulitisa tudi z odstranitvijo drugih mediatorjev vnetja in koagulacije s plazmaferezo ter njenim imunomodulatornim učinkom. Poleg števila preostalih normalnih glomerulov ter kronične in akutne tubulointersticijske lezije na ledvični biopsiji, je bila tudi uporaba plazmafereze napovedni dejavnik za tolikšno izboljšanje ledvičnega delovanja po 12 mesecih, da dializa ni bila več potrebna (11). Devet randomiziranih raziskav in sistematska analiza podatkovne baze Cochrane potrjujejo, da pri bolnikih z Wegenerjevo granulomatozo in mikroskopskim poliangitisom ter serumskim kreatininom večjim od $500 \mu\text{mol/l}$, plazmaferezno zdravljenje zmanjša tveganje za končno ledvično odpoved za približno 40 % (12). Za bolj kronično potekajoče oblike ANCA vaskulitisa pa plazmafereza ni tako obetajoča.

Od leta 2010 poteka raziskava PEXIVAS s preko 500 bolniki s hudim ledvičnim vaskulitisom in/ali pljučnimi krvavitvami, ki bo predvidoma potrdila koristnost plazmafereze pri različnih skupinah omenjenih bolnikov oziroma razjasnila mnoga vprašanja, kot na primer, ali različni protokoli pomembno vplivajo na izhod zdravljenja ANCA vaskulitisa (13, 14). Po svetu uporabljajo tudi različne sheme terapevtske plazmafereze glede na vrsto plazmafereze, pogostost procedure (vsakodnevno, vsak drugi dan), količino izmenjane plazme, različno antikoagulacijo. V zgoraj omenjeni raziskavi so opravili sedem procedur v štirinajstih dneh, izmenjali 60 ml bolnikove plazme na kg telesne mase z elektrolitno raztopino albuminov in uporabili svežo zmrznjeno plazmo na koncu procedure le v primeru, ko je bilo potrebno nadomestiti koagulacijske faktorje zaradi velikega tveganja krvavitve, na primer po ledvični biopsiji (13).

Velika smrtnost in končna ledvična odpoved sta še vedno posledica hude in neobvladane bolezni ter precejšnje toksičnosti ciklofosfamida, glukokortikoidov in rituksimaba s posledičnimi hudimi okužbami. Od raziskave PEXIVAS pričakujemo odgovor o optimalni kombinaciji zdravljenja, ki bi bilo že na začetku bolj učinkovito in hkrati manj škodljivo (13). Do tedaj pa poskušamo zmanjšati tveganje za smrt in povečati možnost poprave ledvične okvare s hitrim in intenzivnim plazmafereznim odstranjevanjem protiteles takoj ob potrditvi diagnoze, ki se nato nadaljuje vse dokler ni indukcijska imunosupresijska terapija z zdravili zmožna zavreti morebitni ponovni porast patogenetskih protiteles, ki sicer sledi po prenehanju plazmafereze (15).

Imunske kompleksni glomerulonefritisi

Idiopatski membranoproliferacijski glomerulonefritis in glomerulopatija C3

Membranoproliferacijski in tudi nekatere druge oblike proliferativnega glomerulonefritisa (mezangio-proliferativni in polmesečasti) z odlaganjem C3 in z ali brez dokazanih imunoglobulinov v biotičnem ledvičnem tkivu spadajo med bolezni, ki so povezane z genetsko ali pridobljeno motnjo regulacije alternativne poti komplementa. To vodi v glomerulno poškodbo in se klinično kaže kot nefropatija C3 (samo depoziti C3) oziroma bolezen odlaganja (depoziti C3 in imunoglobulini). Heterogenost nefropatij C3 je razlog, da ni enotnega zdravljenja, ki bi bilo enako uspešno v vseh primerih. Če gre za zmanjšano aktivnost faktorja H s posledično moteno regulacijo komplementnega sistema, lahko s terapevtsko plazmaferezo s svežo zmrznjeno plazmo nadomestimo faktor H in odstranimo prekomerno nastajanje komponent komplementa alternativne poti in terminalnega kompleksa C5-b9. S plazmaferezo se zelo dobro odstranijo pridobljena protitelesa proti faktorju H, katerih nadaljnjo produkcijo je smiselno zavreti z imunosupresijskimi zdravili, kot so glukokortikoidi, mikofenolat mofetil in rituksimab. Terapevtska plazmafereza je uspešna tudi v primerih, ko gre za mutacijo drugih inhibitornih beljakovin alternativne poti komplementa, na primer faktorja I, membranskega beljakovinskega kofaktorja (angl. *membrane cofactor protein*, MCP). Če pa je prisotna mutacija same konvertaze C3, ki je rezistentna na zavorni učinek faktorja H, z odstranjevanjem prekomernega nastajanja produktov C3 in z delnim nadomeščanjem konvertaze C3 med plazmaferezo s svežo zmrznjeno plazmo le delno upočasnimo napredovanje nefropatije. Za te bolnike imamo sedaj novo zdravilo – monoklonalno protitelo ekulizumab, ki z vezavo na enoto

komplementa C5 prepreči prekomerno tvorbo in uničevalno delovanje terminalnega komplementnega kompleksa, ter tako uspešno zdravi najtežje oblike glomerulonefritisa. Glomerulna bolezen C3 se lahko ponovi na presajeni ledvici, kjer jo tudi poskušamo zaustaviti s plazmaferezo. Iz izkušenj pri ponovitvi atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma (HUS) na presajeni ledvici prihaja ekulizumab tudi v teh primerih na prvo mesto, intenzivno pa preučujejo njegovo profilaktično vlogo (4, 5).

IgA nefropatija

Pri hudi IgA nefropatiji z akutno ledvično odpovedjo lahko s plazmaferezo učinkovito zmanjšamo koncentracijo cirkulirajočih patogenih protiteles IgA in njihovih imunskih kompleksov (IgA1-IgG in IgA1-IgA1), vendar doslej niso dokazali, da bi s tem ustavili bolezen. Prehodnemu izboljšanju med plazmaferezo je sledilo napredovanje v kronično odpoved ledvic po prenehanju terapevtske afereze (15).

IgA vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura)

Hude, na srečo redke oblike IgA vaskulitisa predvsem pri odraslih, ki potekajo kot hitronapredajoči glomerulonefritis s številnimi polmeseci in napredovanjem v ledvično okvaro in končno odpoved, se zelo dobro odzovejo na plazmaferezo. Pri večini je prišlo do ozdravitve ledvične bolezni (16). Opisanih je nekaj primerov s hudo gastrointestinalno prizadetostjo neodzivno na glukokortikoide, ko so bolnički že po 1–4 procedurah doživelji izboljšanje s prenehanjem trebušnih bolečin, znakov ileusa in kravvitve. Tudi pri ponovitvi trebušnega vaskulitisa je zadoščalo le nekaj plazmaferez do ponovne umiritve bolezni. Za cerebritis z motnjo vida, krči ali nezavestjo pomagata že ena do dve plazmaferezni proceduri. Nadomestna tekočina je lahko sveža zamrznjena plazma v primerih, ko bolnika ogroža znotrajmožganska krvavitev ali krvavitev iz prebavil. Med plazmaferezo odstranjujemo imunske komplekse z vezanimi IgA ter avtoprotitelesia IgG. Zdravljenje izvajamo toliko časa, da izzvenijo znaki in simptomi pri možganskem in prebavnem vaskulitisu. Za povrnitev ledvičnega delovanja pa je navadno potrebno večje število procedur (4, 15).

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

Predpostavljamo, da je idiopatska fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) posledica nekega plazemskega (permeabilnostnega) dejavnika, ki poškoduje filtracijsko bariero v glomerulu s posledično povečano prepustnostjo. To vodi v nefrotski sindrom in ledvično okvaro, ki lahko napreduje do končne ledvične odpovedi kljub zdravljenju v nekaj letih. Omenjeni permeabilnostni faktor še vedno ni natančno znan. Po eni hipotezi je to na membrano vezan receptor za urokinazo (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*, suPAR), ki kroži v plazmi v obliki številnih fragmentov različnih velikosti. Idiopatska FSGS se od vseh primarnih ledvičnih bolezni najpogosteje ponovi na presajeni ledvici, saj se to zgodi v 40 %, na naslednji presajeni ledvici pa kar v 80 %. Že nekaj ur po presaditvi lahko omenjeni permeabilnostni faktor povzroči proteinurijo na presajeni ledvici, zato ga pričnemo iz plazme takoj odstranjevati s plazmaferezo, kar sovpada z zmanjšanjem proteinurije. Skupaj z glukokortikoidi in ostalimi imunosupresijskimi zdravili ter z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema lahko dosežemo dolgotrajno remisijo in preprečimo prezgodnjo odpoved zaradi ponovitve primarne FSGS na presajeni ledvici. Pomembno je, da hitro ustavimo bolezenski proces z vsakodnevno plazmaferezo v prvih dneh in nato še nekaj tednov vsaj trikrat tedensko in dosežemo zmanjšanje proteinurije ali kreatinina v primeru že okvarjenega delovanja. Pogostost plazmafereze postopno zmanjšujemo in skrbno spremljamo klinične kazalnike izboljšanja ali morebitnega poslabšanja, ko prehajamo na vzdrževalno plazmaferezo enkrat do dvakrat mesečno. Pri nekaterih bolnikih traja več tednov, da proteinurija izzveni in nato več mesecev, da preprečimo ponovitev bolezni. Tudi imunska adsorpcija je uspešna metoda, le paziti moramo na bradikininsko reakcijo zaradi sočasnega jemanja zaviralca angiotenzinske konvertaze. Nekateri menijo, da s preventivno plazmaferezo tik pred transplantacijo ledvice preložimo ali celo preprečimo začetek morebitne ponovitve FSGS. Za bolezen na nativnih ledvicah pa nimamo dokazov o koristnosti plazmafereze (4, 5, 17).

Sistemske avtoimunske bolezni z ledvično prizadetostjo

Terapevtska afereza je indicirana le v najtežjih primerih, ko se stanje slabša kljub imunosupresivni terapiji in zdravljenju z biološkimi zdravili. Plazmafereza ali imunska adsorpcija imata pomembno vlogo v primeru akutnega generaliziranega vaskulitisa, trombocitopenije, levkopenije, in ko bolezen zajame ledvice, pljuča in srce (18).

Huda oblika sistemskega lupusa eritematozusa in lupusni nefritis

Sistemski lupus eritematozus (SLE) je avtoimunska bolezen, pri kateri je povečana tvorba avtoproteles, ki se neposredno vežejo na celice in tkiva, tvorijo imunske komplekse z odlaganjem v majhne žilice številnih organov, ter aktivirajo komplementni sistem in sprožijo vnetje z levkocitno infiltracijo, kar vse povzroči poškodbo tkiv in organov.

Pred več kot 30 leti je bila terapevtska afereza najmočnejše zdravilo za hudo obliko SLE, saj je izboljšala potek bolezni pri več kot 50 % bolnikov. V sedanjem času sodobne terapije avtoimunskih bolezni ima plazmafereza dodatno imunološko vlogo, zato poskušajo najti optimalne kombinacije zdravljenja, saj je po desetih letih hudega SLE umrljivost še vedno 10 do 20 %. Imunsko kompleksni lupusni glomerulonefritis zelo poveča obolenjnost bolnikov s SLE, vodi v napreduvalo kronično ledvično okvaro in pri eni četrtni privede do potrebe po kroničnem nadomestnem ledvičnem zdravljenju. Poleg najnovejših imunosupresijskih in citostatičnih zdravil ter protiteles proti nenormalnim imunskim celičcam, je nujen čimprejšnji začetek zdravljenja s plazmaferezo ali imunsko adsorpcijo pri kritično bolnih z akutnim generaliziranim ali refraktarnim lupusom, v primeru levkopenije in trombocitopenije, s hudim lupusnim proliferacijskim glomerulonefritisom in nefrotskim sindromom, z miokarditisom, pankreatitisom ali s prizadetostjo centralnega živčnega sistema, ter pri bolnikih s pridruženo TTP, krioglobulinemijo, hiperviskoznostjo, miastenijo gravis in difuznimi alveolarnimi krvavitvami (18, 19). V nosečnosti, ko smo zelo omejeni z zdravili, je plazmafereza skoraj vedno potrebna za umiritev aktivnosti bolezni. Plazmaferezo uporabljamo pri SLE že skoraj 40 let, pa še vedno ne vemo natančno, kako pravzaprav deluje. Prednost afereze je v tem, da deluje takoj, da lahko pogostost procedur spremišljamo in da jo lahko izpustimo v času, ko potrebujemo optimalno delovanje celic B. Nedvomno s terapevtsko aferezo odstranimo patogena avtoprotitelesa (protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*, ANA), protitelesa proti dvojnovični DNA, protitelesa proti antigenu Smith (angl. *anti-Smith antibodies*, anti-Sm), itd.) in njihove imunske komplekse, sočasno pa tudi interferon- α in limfocitotoksična protitelesa, kar privede do zvišanja nivoja regulatornih celic T, ki so sicer pri lupusu pomembno znižana. To dosežemo po prvih treh do šestih procedurah v prvem tednu zdravljenja, kar pospeši klinično izboljšanje bolezni in omogoči zmanjšanje odmerkov citotoksičnih zdravil. Pri lupusnem cerebritisu in pljučnih krvavitvah izvajamo proceduro vsakodnevno, pri ostalih pa vsaj vsaki drugi dan prva dva tedna (20). Izgleda, da učinek ni samo kratkotrajen, saj ima plazmafereza dodatno imunološko delovanje. Odstranitev protiteles z aferezo povzroči hitro znižanje koncentracije avtoprotiteles, kar sproži povečano kompenzatorno tvorbo novih protiteles. V nekaterih primerih lahko koncentracija avtoimunih protiteles doseže največjo koncentracijo ravno po aferezni proceduri, zato je tedaj najbolj ugoden trenutek za dajanje imunosupresijskih zdravil. Pospešena tvorba patogenih protiteles poveča aktivnost limfocitnih klonov, ki postanejo bolj dovetni in ralniji za citotoksične substance. Plazmafereza takoj razbremenii bolnika velikega patogenega materiala in hkrati pripomore k povečanemu uničenju patogenih limfocitnih klonov. Zato so potrebni odmerki citotoksičnih zdravil manjši, kar je zelo pomembno, saj bolnika ogrožajo toksični učinki zdravil, predvsem okužbe, rak in poškodbe gonad. Na osnovi te teorije vsebujejo protokoli zdravljenja najprej terapevtsko aferezo z vsaj enkratnim, lahko pa z 1,5-kratnim volumnom izmenjane plazme, ki ji neposredno sledi pulz ciklofosfamida (21). S tem lahko dobro zavremo bolezen in dosežemo večletno remisijo pri huden, sicer rezistentnem SLE (19). Če s plazmaferezo ne pripomoremo k izboljšanju bolezni, v primeru neprenašanja plazmaferezne procedure ali nosečnosti, lahko preidemo na imunsko adsorpcijo, ki je bolj specifična zunajtelesna metoda in se je v nekaterih primerih izkazala za bolj učinkovito (22). Boljše je izločanje specifičnih avtoprotiteles in imunskih kompleksov, medtem ko pri imunski adsorpciji ne moremo odstraniti prekomerno aktiviranih komponent komplementa, koagulacijskih

faktorjev in drugih plazemskih beljakovin, citokinov ter škodljivih mikrodelcev. Na splošno velja, da je terapevtska afereza najbolj učinkovita pri najhujših in akutnih oblikah bolezni. Prednosti dolgotrajne terapevtske afereze niso zanesljive, čeprav obstajajo dokazi, da naj bi izmenjava plazme v količini 4.000 ml enkrat mesečno toliko spremenila imunski sistem, da bi to ugodno vplivalo na potek lupusne bolezni in prognozo (22, 23). Ponavlajoče plazmafereze odstranjujejo interferon- α in limfocitotoksična protitelesa in s tem vzdržujejo povečano število perifernih celic T, kar naj bi sovpadalo z zmanjšanjem aktivnosti lupusa (24). Za koristnost dolgotrajne večletne kronične vzdrževalne plazmafereze zaenkrat ni dokazov. Imamo pa izkušnje z imunsko adsorpcijo, s katero so vztrajno nadaljevali pri tistih bolnikih, pri katerih v enem letu ni prišlo do zmanjšanja proteinurije, in v 10 letih uspeli stabilizirali glomerulonefritis na najnižjo možno aktivnost, vključno z nivojem protiteles proti dvojnovijačni DNA. Pri večini je prišlo do popolne remisije v proteinuriji, pri preostalih do delne (22). Potrebno je poudariti, da so bili to bolniki, ki niso smeli prejeti ciklofosfamida zaradi levkopenije, tuberkuloze, že prejetega prekomernega kumulativnega odmerka, ali pa ciklofosfamid ni bil uspešen oziroma ga je bolnik odklonil. Med vsako proceduro sta bila očiščena 2,5-kratni volumen plazme (6.000–8.000 ml), imunsko adsorpcijo so po začetnem intenzivnem zdravljenju izvajali po dve proceduri v treh dneh vsake tri tedne (22).

Katastrofični antifosfolipidni sindrom

Pri katastrofičnem antifosfolipidnem sindromu, ki se manifestira z akutno ledvično in respiratorno odpovedjo, pljučnimi embolizmi, encefalopatijo, možgansko kapjo, kožnimi nekrozami, livedom retikularisom ali celo srčnim infarktom in srčno odpovedjo, so večinoma prisotna protitelesa lupusnega antikoagulanta in protitelesa IgG proti kardiolipinu, v polovici primerov protitelesa IgM proti kardiolipinu ter pri nekaterih protitelesa IgG proti glikoproteinu I $\beta 2$ in $\beta 1$. Odstranitev vseh teh antifosfolipidnih protiteles, citokinov, sestavin komplementa in dejavnika tumorske nekroze α s plazmarefezo spada med prvo zdravljenje skupaj s heparinom in z visokimi odmerki glukokortikoidov, predvsem, če po slednjih dveh ni takošnjega učinka ali je pridružena mikroangiopatična hemolitična anemija (25). Plazmaferezo izvajamo vsak dan ali vsaj vsak drugi dan. Če uporabimo svežo zamrznjeno plazmo kot nadomestno tekočino, nadomestimo naravne antikoagulacijske faktorje kot so beljakovini C in S ter antitrombin, slednji je nujno potreben za antikoagulantno delovanje heparina pri teh bolnikih. Sočasno pa se bojimo zapletov zaradi prekomerne količine tuje plazme, zato je verjetno za nadomestno tekočino najbolj koristna kombinacija sveže zamrznjene plazme in raztopine z albumini, ki se je tudi izkazala za uspešno pri plazmafereznem zdravljenju katastrofičnega antifosfolipidnega sindroma (26). Plazmaferezo izvajamo dokler ni očitnega kliničnega izboljšanja bolezni. Nekateri za nadzor bolezni uporabljajo titer antifosfolipidnih protiteles, vendar zaenkrat nimamo dobrega laboratorijskega ali kliničnega pokazatelja, ki bi z zanesljivostjo napovedal možnost prenehanja plazmafereze. Za preprečitev porasta antifosfolipidnih protiteles po plazmaferezi so nato smiselni intravenski imunoglobulini. Bolnike z zelo velikimi titri antifosfolipidnih protiteles dodatno zdravimo s ciklofosfamidom. Učinek rituksimaba ali ekulizumaba za preprečitev ponovitve bolezni še raziskujejo (27).

Krioglobulinemija

Krioglobulini so imunoglobulini, ki se oborijo pri nižji temperaturi od telesne, njihovi agregati se odlačajo v steno malih žil, kjer aktivirajo komplement in levkocite, kar lahko sproži vaskulitis. Terapevtska plazmafereza učinkovito odstrani krioglobuline, zato z njo zdravimo simptomatske bolnike z zmerno do hudo obliko krioglobulinemije z ledvično insuficienco zaradi membranoproliferacijskega glomerulonefritisa, nevropatijo, artralgijami ali purpuro z ulceracijami. Plazmafereza privede do akutnega izboljšanja krioglobulinemičnega vaskulitisa v 70–80 %, bodisi kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z imunosupresijskimi zdravili (28). Tudi imunska adsorpcija učinkovito zmanjša koncentracijo krioglobulinov (29). Če je plazmafereza učinkovita v akutnem stanju, se lahko nadaljuje v vzdrževalno plazmaferezo več tednov ali mesecev, s čimer preprečimo ponovitev simptomov in znakov bolezni. Koncentracija krioglobulinov ni kazalnik aktivnosti bolezni, zato se ne sme uporabiti kot kriterij za začetek ali prenehanje terapevtske afereze, temveč je zaenkrat glavno vodilo klinično izboljšanje ali poslabšanje bolezni (28, 29).

Hiperviskoznost pri monoklonalnih gamopatijah

Hiperviskozni sindrom nastane zaradi zelo povečane serumske koncentracije različnih paraproteinov, najpogosteje monomera IgM pri Waldenströmovi makroglobulinemiji, redkeje zaradi kopičenja IgA ali IgG3 pri teh dveh oblikah multiplega mieloma. Serumska hiperviskoznost sicer ne korelira natančno s pojavom klinične slike pri različnih bolnikih, vendar so ogrožajoče koncentracije monoklonalnih IgM in IgG3 preko 40 g/l, pri neopredeljeni monoklonali gamopatiji, povzročeni s protitelesi M (angl. *immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance, IgM-MGUS*) že tudi pri nižjih vrednostih, IgA pa preko 60 do 70 g/l (30).

Waldenströmova makroglobulinemija

Pri Waldenströmovi makroglobulinemiji veliki monoklonalni imunoglobulini IgM tvorijo trombe, ki zamašijo glomerulne kapilare in privedejo tudi do ledvične okvare (31). Terapevtska afereza učinkovito odstrani večino IgM, ki se v več kot 80 % nahaja znotrajžilno, zato so dovolj že posamezne procedure, saj je porast koncentracije IgM po plazmaferezi minimalen. Plazmafereza je potrebna pri koncentraciji IgM preko 40 g/l, ko je relativna plazemska viskoznost tako povečana, da se razvijejo različni znaki in simptomi, kot so glavobol, vrtoglavica, motnje vida, nistagmus, izguba sluha, krči, motnje zavesti od somnolence do kome. Lahko pride do odpovedi srca, pojavi se respiratorna insuficienca, motnje koagulacije, periferna nevropatija, anoreksija, anemija, utrujenost. Zaradi kopičenja proteinov IgM se poveča količina plazemske prostornine in je izračun enega plazemskega volumena s pomočjo hematokrita in telesne mase lahko neustrezen ali približen. Je pa že manjši izmenjeni volumen plazme lahko zelo učinkovit. Ko s plazmaferezo odstranimo beljakovine IgM, se takoj zmanjša serumska hiperviskoznost za 20–30 %. Zato se že po eni proceduri lahko popravijo klinični simptomi kot na primer retinopatija skupaj z objektivno ugotovljenimi izboljšanji sprememb na mrežnici. Za prenehanje ostalih simptomov so potrebne dve ali tri plazmafereze. Med zdravljenjem ocenjujemo hiperviskoznost in določamo koncentracijo IgM, kar nam pomaga pri odločitvi o potrebi po nadaljnjih procedurah. Aferezno zdravljenje nato izvajamo po potrebi enkrat tedensko do enkrat mesečno, dokler sistemská kemoterapija in/ali imunoterapija uspešno zavreta nastajanje novih monoklonalnih IgM oz. se nivo leteh vrne na prvotno vrednost. Bolj intenzivno izvajamo plazmaferezno zdravljenje v redkih primerih, ko gre sočasno za pridobljeno von Willebrandovo bolezen, ki nastane, če IgM delujejo kot avtoprotiteles proti von Willebrandovemu faktorju, ki zavrejo njegovo aktivnost. V tem primeru se pridruži imunska povzročena dodatna okvara nekaterih organov, zato je odstranjevanje teh avtoprotiteles IgM nujno. Obstaja tudi preventivno plazmaferezno zdravljenje pred terapijo z rituksimabom, ki prehodno poveča koncentracijo IgM za 30–70 % v obdobju štirih tednov po prejemu zdravila. Zato svetujejo plazmaferezo pred aplikacijo rituksimaba, če nivo IgM presega 40 g/l in jo izvajamo toliko časa, da zmanjšamo koncentracijo IgM pod to zgornjo pražno vrednost (32).

S protitelesi povzročena akutna zavnitev presajene ledvice

Pri hudi humoralni zavnitvi z žilno zavnitvijo in/ali prisotnimi protidonorskimi protitelesi ter s hitrim slabšanjem delovanja presajene ledvice, predvsem v zgodnjem potransplantacijskem obdobju, je takojšnja plazmafereza nujna za odstranitev protidonorskih protiteles in vnetnih mediatorjev, še preden začnemo intravensko zdravljenje z imunoglobulinimi IgG ter glukokortikoidi in ostalimi imunosupresijskimi zdravili, vključno z rituksimabom (33). Plazmo nadomeščamo praviloma z albumini in elektrolitsko raztopino ali s svežo zamrznjeno plazmo v primeru hudega vnetja kapilar in glomerulov s trombozami oz. TMA. Zdravljenje pričnemo z vsakodnevno terapevtsko aferezou, ki je lahko plazmafereza ali imunska adsorpcija (34, 35). Še vedno ni povsem jasno, ali naj nadomestni intravenski imunoglobulini v odmerku 100 mg/kg telesne mase sledijo po vsaki proceduri ali na koncu zaključenega afereznega zdravljenja ali sploh ne, saj niso prepričljivo zmanjšali nevarnosti hudih okužb. V naši praksi te nadomestne odmerke intravenskih imunoglobulinov dajemo, saj želimo zagotoviti največjo varnost bolnikov, hkrati pa imajo lahko tudi imunomodulatorni učinek. Nedavna nerandomizirana raziskava je pokazala, da bolj kot visoki odmerki intravenskih imunoglobulinov preživetje presajene ledvice po-

veča predvsem kombinirano zdravljenje s plazmaferezo, ki ji sledijo intravenski imunoglobulini in rituksimab (36). Večinoma pričnemo zdravljenje akutne humoralne zavnitve s plazmaferezo, da čim hitreje odstranimo cirkulirajoča protidonorska protitelesa, in z intravenskimi imunoglobulini, da zavremo škodljivo delovanje preostalih. Glukokortikoidi so potrebni za zmanjšanje vnetja in regresijo akutnih histoloških sprememb. Nato prilagodimo bazalno imunosupresijo ter v nekaterih primerih dodatno prečimo nastanek novih protiteles z rituksimabom in bortezomibom (37, 38).

Določen pomen ima afereza tudi pri visoko senzibiliziranih bolnikih pred presaditvijo. Protitelesa proti človeškemu levkocitnemu antigenu (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) odstranjujemo s plazmaferezo ali imunske adsorpcijo toliko časa, da postane titer protidonorskih protiteles negativen. Desenzitizacijski protokoli običajno vsebujejo imunosupresijska zdravila in povprečno pet afereznih procedur vsakodnevno ali vsak drugi dan pred transplantacijo in nato še vsaj tri procedure po njej (39).

Trombotične mikroangiopatije

Za TMA so značilni trombi v arteriolah z otekanjem intime in fibrinoidno nekrozo žilne stene s posledično trombocitopenijo, hemolitično anemijo in okvaro organov zaradi ishemije, prednjači okvara ledvic in centralnega živčevja. Sistemska TMA je glavni patogeni mehanizem pri TTP in HUS-u. Vzroki so različni, s plazmaferezo bolezen pozdravimo, v nekaterih primerih jo le omejimo in delno izboljšamo. Izključiti moramo bolezenska stanja, ki jih tudi spremlja TMA, a je praviloma ne zdravimo s plazmaferezo, kot so maligna arterijska hipertenzija, idiopatska trombocitopenična purpura, avtoimuna hemolitična anemija (s pozitivnim Coombsovim testom), diseminirana intravaskularna koagulopatija, huda sepsa, ishemična okvara organov, razširjena rakava obolenja, obsežna srčno-žilna operacija, perniciozna anemija s hudim pomanjkanjem vitamina B12 in pri nosečnicah sindrom HELLP (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*). TMA lahko sprožijo nekatera zdravila (npr. tiklopidin, klopidogrel, zaviralci kalcinevrina).

Trombotična mikroangiopatija zaradi zavrte aktivnosti proteaze ADAMTS13 – kongenitalna in idiopatska trombotična trombocitopenična purpura

Za potrditev TTP je ključna zavrta serumska aktivnost encima ADAMTS13 pod 5–10 %, ki sicer katalizira cepitev velikih multimer von Willebrandovega faktorja, sproščenega iz endotelnih celic, v manjše molekule ter s tem vzdržuje njegovo normalno porazdelitev. Kongenitalna TTP je posledica somatske mutacije gena za metaloproteazo ADAMTS13. Idiopatsko pridobljeno TTP povzroči nastanek inhibitornih avtoprotiteles IgG proti ADAMTS13, najpogosteje iz podrazreda IgG4. Lahko gre tudi za sekundarno TTP zaradi maligne bolezni, okužbe, vezivnotkvne bolezni, zdravil in transplantacije.

Z zdravljenjem je treba pričeti takoj, ko postavimo delovno klinično diagnozo TTP in izključimo diseminirano intravaskularno koagulopatijo, imunske hemolitične anemije, HUS, potransplantacijsko TMA, maligno hipertenzijo, hudo pomanjkanje vitamina B12. Metoda izbora je plazmafereza s svežo zamrznjeno plazmo, s katero nadomestimo aktivnost proteaze ADAMTS13 in odstranimo inhibitorna protitelesa proti ADAMTS13. Prejeta količina encima ADAMTS13 spet učinkovito cepi von Willebrandov faktor (40). Z vsakodnevno plazmaferezo je prej smrtna TTP postala ozdravljiva v več kot 90 %, zato je plazmafereze resnično potrebno začeti izvajati takoj in nato vse do normalizacije trombocitov in laktatne dehidrogenaze (LDH). Tedaj previdno podaljšujemo interval med procedurami na dva do tri dni. Prenehamo šele, ko trombociti in ostali kazalci hemolize ostanejo normalni in stabilni. Če se kljub intenzivni plazmaferezi burna aktivnost TMA ne umirja, lahko ponovno proceduro izvedemo čez 12 ur, zamenjamo večji, 1,5-kratni volumen plazme ali uporabimo plazmo brez krioprecipitata (5, 41). V primeru hude alergične reakcije na plazemske beljakovine izjemoma nadomestimo polovico plazme z elektrolitno raztopino z albumini. Plazmafereza s celotno nadomestno tekočino z albumini ni bila nikoli dokazana učinkovita. Sočasno dajemo glukokortikoide, vendar raziskave do sedaj niso zanesljivo potrdile njihove koristnosti (5). Za ponavljanjo ali refraktarne idiopatske pridobljene TTP je učinkovit rituksimab, ki se veže na limfocite s prisotnimi označevalci CD (angl. *cluster of differentiation*) 20. Po infuziji zdravila počakamo 18–24 ur pred naslednjo plazmaferezo, da ne bi prehitro odstranili rituksimaba in

zmanjšali njegovega učinka (42). Sicer je pri drugih indikacijah optimalen presledek do naslednje plazmafereze po rituksimabu vsaj 72 ur (poglavje Rituksimab), vendar je pri aktivni neobvladani TTP pogosto tak časovni razmik lahko prevelik. Za odporne oblike bolezni prihaja v poštev tudi splenektomija.

Trombotična mikroangiopatija zaradi genetskih mutacij regulatornih beljakovin komplementnega sistema ali koagulacijskih faktorjev: atipični hemolitično-uremični sindrom

Delovna diagnoza atipičnega HUS-a temelji na izključitvi sekundarnih oblik TMA, TTP (aktivnost ADAMTS13 > 10 %) in tipičnega HUS-a (negativna koprokultura in verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) na šiga toksin). Najnovejša odkritja govorijo za dve različni obliki atipičnega HUS-a. Pri prvi obliki genetska mutacija prizadene komponente komplementa in regulatorne molekule s posledično nenadzorovano aktivacijo alternativne poti komplementa. Pri drugi obliki gre za genetsko mutacijo beljakovin v koagulacijski kaskadi, kar poveča trombogenost krvi predvsem v malem žilju (43). Oboje lahko sproži TMA. Doslej najbolj znana oblika bolezni je atipični HUS z mutacijami inhibitornega komplementnega faktorja H, I ali B, MCP in komplementne enote C3. Pridobljena oblika nastane zaradi tvorbe avtoprotiteles proti komplementnemu faktorju H, ki posledično ne deluje. Zaradi zmanjšanega delovanja in pomanjanja ene ali več omenjenih regulatornih beljakovin ni zadostne zavore aktivnosti komplementnega sistema, ki s pomočjo konvertaz C3 in C5 neprekinjeno proizvaja končni komplementni kompleks C5b-9. Ta poškoduje endotel arteriol in kapilar. Na žilnem endotelu, na trombocitih in levkocitih se sproži vnetje, protrombotični procesi in sistemski okluzija malih žil, kar vodi v nastanek TMA in klinične slike HUS-a. Bolezen ustavi novo biološko zdravilo ekulizumab, ki je monoklonsko protitelo proti C5 in prepreči prekomerno tvorbo končnega komplementnega kompleksa (44).

Pri drugi obliki atipičnega HUS-a pa so odkrili mutacije nekaterih dejavnikov vključenih v koagulacijski sistem: lipidne kinaze DGKE (angl. *diacylglycerol kinase epsilon*), trombomodulina (ki je kofaktor trombina in normalno deluje kot antikoagulant), plazminogena, von Willebrandovega faktorja in drugih antikoagulantnih faktorjev. Te mutacije zelo povečajo protrombogenost v samem žilju in s tem tveganje za TMA (43). Aktivnost komplementnega sistema ni spremenjena, zato ekulizumab ni učinkovit. Iz izkušenj na posameznih primerih vemo, da to obliko atipičnega HUS-a uspešno zdravimo edino s plazmaferezo s svežo zamrznjeno plazmo, v kateri so normalni koagulacijski faktorji, ki jih tak bolnik nujno potrebuje (43). Klinično je sprva nemogoče ločiti med obema oblikama atipičnega HUS-a in TTP, saj nimamo takoj na voljo izvidov aktivnosti ADAMTS13 in protiteles proti komplementnemu faktorju H, sploh pa ne genetskega testiranja. Zato v praksi pričnemo zdravljenje z urgentno plazmaferezo s svežo zamrznjeno plazmo v vseh primerih suma na TTP in atipični HUS (45). V začetku je namreč afereza učinkovita tudi pri atypičnem HUS-u, posredovanem s komplementno disregulacijo, ker z njo odstranimo cirkulirajoče mutirane nefunkcionalne komplementne regulatorje in morebitna protitelesa proti faktorju H ter prekomerno količino terminalnega komplementnega kompleksa. Sočasno pa s svežo zamrznjeno plazmo zagotovimo učinkovite inhibitory beljakovine za regulacijo komplementnega sistema (45). To vpliva predvsem na hematološke kazalnike TMA, ledvična okvara pa pogosto napreduje. Zdravljenje z ekulizumabom pa bolj učinkovito zdravi tudi ledvično prizadetost (44).

Trombotična mikroangiopatija zaradi okužbe s šigi podobnim toksinom

Redki in viruletni enterohemoragični sevi *Escherichie coli*, kot je O157:H7, *Shigelle dysenteriae* in nekaterih drugih mikroorganizmov izločajo verocitotoksin, ki je podoben šiga toksinu, ter ima proinflamatorne in protrombotične učinke na žilni endotel, predvsem ledvičnega žilja. Veže se na endotelne celice, jih vzpodbudi, da izločajo nenavadne in velike multimere von Willebrandovega faktorja, ki aktivirajo adhezijo in agregacijo trombocitov in sprožijo trombotično okluzijo lumna kapilar. Šigi podoben toksin se veže na številne celice v ledvicah, kar povzroči poškodbe žilnih endotelnih celic, mikrotrombotične okluzije kapilar, nabrekanje glomerulnih endotelnih celic, apoptozo glomerulnih in tubulnih celic, vse do obsežne kortikalne nekroze. Podobno se dogaja v možganskih endotelnih celicah in živčnih celicah. Tako *in vitro* kot *in vivo* so dokazali, da omenjeni toksin aktivira alternativno pot komplementa.

Terapevtska afereza teoretično zmanjša koncentracijo različnih citokinov, komponent komplementa in velikih nenormalnih von Willebrandovih multimer ter odstrani toksin in s tem prekine njegovo škodljivo delovanje na endotel. Zato lahko uporabimo plazmaferezo s svežo zamrznjeno plazmo in sledimo protokolu kot pri zdravljenju TTP (46). Zanesljivih dokazov za tako zdravljenje nimamo in ne vemo, kako sploh potuje šigi podoben toksin iz prebavil v tarčne organe, saj ga še niso izolirali v serumu. Iz izkušnje med epidemijo HUS-a v Nemčiji in na Danskem leta 2011, ki je prizadela več kot 3.800 ljudi, pa smo spoznali, da je membranska plazmafereza omiliła hud potek nevrološke prizadetosti in akutne ledvične odpovedi pri najtežjih oblikah HUS-a, ter da se je nevrološka simptomatika hitro izboljšala z imunsko adsorpcijo pri posameznikih, ki jim nista pomagala niti ekulizumab niti plazmafereza (47, 48).

Omeniti moramo še eno hudo obliko HUS-a pri otrocih, mlajših od dveh let, ki je povezana s hudo okužbo s pnevmokokom. Ta bakterija lahko izloča nevraminidazo, ki razgali antigen T na eritrocitih, trombocitih in endoteliju, kar sproži nastanek protiteles IgM proti temu antigenu (49). S plazmaferezo odstranimo omenjena protitelesa IgM in cirkulirajoča nevraminidazo. V tem primeru ne smemo uporabiti plazme, saj lahko vsebuje protitelesa IgM, ki sprožijo poliaglutinacijo zaradi aktivacije antige-na T. Če se kljub skopim izkušnjam odločimo za plazmaferezno zdravljenje, moramo za nadomestno tekočino uporabiti albumine.

Trombotična mikroangiopatija, povzročena z zdravili

Vsaj za 78 zdravil so poročali, za 22 izmed njih pa dokazali, da lahko sprožijo TMA. Za tri četrtine primerov TMA so odgovorni klopidogrel, tiklopidin, ciklosporin, takrolimus, estrogen/progesteron, interferon, kinin, mitomicin, gemcitabin. Patogeneza je različna, prevladujejo avtoimuni mehanizmi, z zdravili povzročen nastanek protiteles in neposredna okvara endotela. Nenadno in hudo TMA povzroči imunsko sprožena reakcija, ki poteka s hudimi sistemskimi simptomi in z anurično akutno ledvično odpo-vedjo (50). TMA je lahko povezana z odmerkom zdravila, in se pojavi akutno pri prevelikih in toksičnih odmerkih, ali pa poteka kronično in z ledvičnim popuščanjem po nekaj tednih ali mesecih jemanja zdravila. Po ukinitvi zdravila in glukokortikoidih ter po potrebi odstranitvi zdravila z dializo v večini primerov pride do izboljšanja. Pri stanjih, ki so podobne primarni TTP, pa je koristna takojšnja plazmafereza. Tiklopidin sproži TMA, pri kateri je zaradi inhibitornega delovanja znižana aktivnost ADAMTS13 pod 10 %. Pojavlja se po več kot dveh tednih jemanja tiklopidina. Plazmafereza s svežo zamrznjeno plazmo je proti tej vrsti TMA zelo učinkovita. Izvajamo jo po shemi primarne TTP, do normalizacije hemato-loških kazalnikov vsakodnevno, nato zmanjšujemo pogostost postopno in šele nato prenehamo (50).

Pri klopidogreлу je aktivnost ADAMTS13 normalna in je plazmafereza neučinkovita. Kalcinevrinski inhibitorji praviloma ne sprožijo sistemske manifestacije TMA in plazmafereza nima zanesljivega ugodnega učinka. Pri vseh ostalih zdravilih vključno s kininom je aktivnost ADAMTS13 tipično nor-malna. Zaenkrat nimamo dokazov, da bi s plazmaferezo učinkovito odstranili protitelesa, povezana s ki-ninom, in da bi to izboljšalo potek TMA (50).

LITERATURA

1. Ponikvar R. Terapevtska afereza. In: Ponikvar D, Buturović-Ponikvar J, eds. Dializno zdravljenje. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2004. p. 207–23.
2. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology*. 2012; 1: 7–12.
3. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010; 25 (3): 83–177.
4. Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin Dial*. 2012; 2 (25): 119–31.
5. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher*. 2016; 31 (3): 149–337.
6. Levy J, Turner A. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern*. 2001; 134 (11): 1033–42.
7. Cui Z, Zhao J, Jia X, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine*. 2011; 90 (5): 303–11.
8. Biesenbach P, Kain R, Derfler K, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoabsorption. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e103568.
9. Farah M, Levin A, Kiaii M, et al. Combination hemodialysis and centrifugal therapeutic plasma exchange: 18 years of Canadian experience. *Hemodial Int*. 2013; 17 (2): 256–65.
10. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 42 (6): 1149–53.
11. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. European Vasculitis Study Group: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (7): 2180–8.
12. Walsh M, Catapano F, Szpirer W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57 (4): 566–74.
13. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEVIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14: 73–80.
14. Walters GD. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31 (2): 217–25.
15. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J*. 2015; 8 (2): 143–50.
16. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59 (5): 663–9.
17. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, et al. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs*. 2011; 35 (4): 420–5.
18. Bambauer R, Latza R, Bambauer C, et al. Therapeutic apheresis in autoimmune diseases. *Open access Rheumatol*. 2013; 5: 93–103.
19. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus*. 2005; 14 (11): 871–7.
20. Claridge S, Das P, Dorling A, et al. Plasmapheresis as rescue therapy for systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage. *BMJ Case Rep*. 2011; doi: 10.1136.
21. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, et al. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1994; 37 (12): 1784–94.
22. Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Lupus nephritis: prolonged immunoabsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (2): 618–26.
23. Clark WF, Lindsay RM, Catran DC, et al. Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis. A pilot study. *Can Med Assoc J*. 1981; 125 (2): 171–5.
24. Barath S, Sotesz P, Kiss E, et al. The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4+ CD25 (high) Fox P3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatment of patients. *Autoimmunity*. 2007; 40 (7): 521–8.
25. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the “CAPS Registry”. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38 (4): 333–8.
26. Marson P, Bagatella P, Bortolati M, et al. Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med*. 2008; 264 (2): 201–3.

27. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, et al. Efficacy of plasma exchange and immunoabsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2016; 15 (1): 38–49.
28. Rockx MA, Clark WF. Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis. *Transfus Apher Sci.* 2010; 42 (3): 247–51.
29. Stefanutti C, Vivensio A, DiGiamcomo S, et al. Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher.* 2009; 24 (6): 241–6.
30. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood.* 2012; 119 (10): 2205–8.
31. Harada Y, Ido N, Okada T, et al. Nephrotic syndrome caused by protein thrombi in glomerulocapillary lumen in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Br J Hematol.* 2000; 110 (4): 880–3.
32. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2015; 126 (6): 721–2.
33. Ahmed T, Senzel L. The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody-mediated kidney rejection. *J Clin Apher.* 2012; 27 (4): 173–7.
34. Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, et al. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. *Ther Apher Dial.* 2009; 13 (2): 108–12.
35. Bohmig GA, Wahrmann M, Regele H, et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2007; 7 (1): 117–21.
36. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009; 9 (5): 1099–107.
37. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, et al. Treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplantation – 10 years' experience with apheresis at a single center. *Ther Apher Dial.* 2016; 20 (3): 240–45.
38. Burton SA, Amir N, Asbury A, et al. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant.* 2015; 29 (2): 118–23.
39. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, et al. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant.* 2014; 28 (4): 494–507.
40. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014; 29 (3): 148–167.
41. Marn Pernat A, Buturović-Ponikvar J, Kovač J, et al. Membrane plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Apher Dial.* 2009; 13 (4): 318–21.
42. Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2012; 34 (3): 347–59.
43. Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25 (1): 55–64.
44. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *New Engl J Med.* 2013; 368 (23): 2169–81.
45. Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2014; 123 (16): 2478–84.
46. Menne J, Nitschke M, Stingle R, et al. EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ.* 2012; 345: e4565.
47. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, et al. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet.* 2011; 378 (9796): 1089–93.
48. Greinacher A, Friescke S, Abel P, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoabsorption in patients with Escherichia coli O 104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet.* 2011; 378 (9797): 1166–73.
49. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, et al. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25 (2): 203–8.
50. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015; 125 (4): 616–8.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- ADAMTS13 – angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats, member 13*
ANA – protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*)
ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)
anti-Sm – protitelesa proti antigenu Smith (angl. *anti-Smith antibodies*)
CD – angl. *cluster of differentiation*
DGKE – lipidna kinaza (angl. *diacylglycerol kinase epsilon*)
Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*)
FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza
GBM – glomerulna bazalna membrana
HELLP – angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*
HLA – človeški levkocitni antigen (angl. *human leukocyte antigen*)
HUS – hemolitično-uremični sindrom
Ig – imunoglobulini
IgM-MGUS – neopredeljena monoklonalna gamopatija, povzročena s protitelesi M (angl. *immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance*)
LDH – laktatna dehidrogenaza
MCP – membranski beljakovinski kofaktor (angl. *membrane cofactor protein*)
PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*)
SLE – sistemski lupus eritematozus
suPAR – receptor za urokinazo (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*)
TMA – trombotična mikroangiopatija
TTP – trombotična trombocitopenična purpura

Stvarno kazalo

6-merkaptopurin 79, 80, 81, 82, 87

A

ADAMTS13 148, 154, 163, 164, 165

afereza 153, 154, 155, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165

akutna okvara pljuč 95, 102

almetuzumab 130, 135

allopurinol 42, 44, 53, 81

aminosalicilat 82

anafilaktična reakcija 93, 94, 123, 127

anafilaktoidna reakcija 94, 99

ANCA 17, 32, 33, 35, 55, 84, 85, 88, 92, 96, 101, 102, 103, 106, 110, 111, 113, 115, 116, 156, 157, 158

antifosfolipidni sindrom 154, 156, 161

antimetabolit 44, 79

antitimocitni globulin 19, 97, 102, 135, 136, 141

aseptični meningitis 94, 99, 135

aterosklerotični zapleti 13

ateroskleroza 13

ATGAM 127, 129, 135, 140

ATG-Fresenius 135, 138, 139, 140

avtoprotitelesa 94, 145, 153, 155, 159, 160, 162, 163, 164

azatioprin 17, 18, 29, 31, 32, 33, 40, 43, 44, 46, 49, 52, 53, 54, 55, 56, 71, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 108, 110, 115, 123, 125, 126, 127, 135

B

baziliksimab 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 139

B-celično imunsko pomanjkanje 94

betametazon 10

bortezomib 19, 117, 118, 119, 120, 121, 163

C

C3 96, 145, 149, 150, 154, 158, 159, 164

C3 glomerulopatija 145, 149, 150, 158, 159

C5 145, 146, 147, 148, 149, 154, 159, 164

ciklofosfamid 15, 16, 17, 18, 44, 45, 46, 49, 54, 55, 84, 87, 95, 96, 104, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 119, 157, 158, 161

ciklosporin 15, 17, 18, 19, 34, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 56, 66, 67, 68, 70, 71, 85, 107, 123, 125, 126, 137, 156, 165

CMV 53, 54, 92, 98, 102, 127, 138, 140

Cushing sindrom 11, 13, 20

D

daklizumab 130

deksametazon 8, 10, 12, 14, 119

dislipidemija 13, 67, 74

dojenje 14, 15, 30, 43, 52, 67, 82, 83, 93, 137, 147

dvotirna imunosupresivna terapija 126, 128

E

EBV 97, 98, 102, 139, 140

ekulizumab 19, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 158, 159, 161, 164, 165

enkapsulirajoča peritonealna skleroza 87

everolimus 13, 46, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73

F

febuxostat 81

fibrilarni glomerulonefritis 112

fokalna segmentna glomeruloskleroza 15, 34, 44, 45, 97, 107, 116, 156, 159

G

glomerulonefritis 11, 15, 17, 18, 27, 28, 33, 34, 35, 44, 45, 46, 54, 55, 84, 85, 87, 95, 96, 97, 98, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 138, 153, 156, 157, 158, 159, 160, 161

glomerulonefritis z minimalnimi spremembami 15, 33, 44, 45, 54, 106, 107

glukokortikoid 7, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 52, 54, 55, 57, 67, 70, 71, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 97, 99, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 119, 120, 123, 126, 127, 129, 135,

140, 141, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 165

glukokortikoidna osteoporozra 12, 19, 20,

granulomatoza s poliangitisom 32, 33, 95, 102, 105, 156

H

HCV 111, 116, 123
hemolitična anemija 43, 94, 154, 161, 163
hemolitično uremični sindrom 43, 68, 69, 72, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 156, 159, 163, 164, 165
hepatotoksičnost 49, 87
hidrokortizon 7, 10, 12, 21, 136, 141
hiperlipidemija 13
hipertenzija 13, 43, 44, 94, 127, 148, 163
homeostatska repopulacija 7, 12, 20, 21, 136, 139

I

idiopatska retroperitonealna fibroza 86
IgA nefropatija 16, 17, 33, 54, 86, 96, 108, 109, 156, 159
IgM nefropatija 112, 113
imunoglobulin 9, 16, 19, 33, 34, 86, 87, 91, 92, 97, 98, 102, 103, 113, 116, 117, 120, 121, 126, 135, 136, 145-147, 149, 150, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 162, 163
imunosupresivi 13, 14, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 43, 45, 46, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 69, 84, 108, 112, 123, 137, 138, 145, 155, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163
imunska adsorpcija 153, 155, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 165
imunska pomanjkljivost 91, 92, 94, 118
imunski kompleksi 94, 103, 145, 153, 155, 159, 160
imuran 81
inozin monofosfat dehidrogenaza 49, 50, 81
insuficienca nadledvične žleze 7, 11, 12, 20, 21
interlevkin 2 39, 49, 65, 117, 123, 124, 125
intersticijski nefritis 18, 86
IVIg 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 120, 121

K

kalcinevrin 13, 15, 17, 18, 19, 34, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 54, 56, 57, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 96, 108, 123, 128, 137, 139
katarakta 14
Kawasakijeva bolezen 92
kemiluminiscenčni imunski test z uporabo mikrodelcev 41, 42
konjski antilimfocitni globulin 123, 135
kortizol 7, 10, 11, 12, 13, 21

K

kortizon 7
krioglobulinemija 94, 111, 112, 156, 160, 161
kronična limfatična levkemija 103, 135
ksantinska oksidaza 80, 81

L

levkopenija 29, 30, 32, 53, 67, 69, 83, 87, 106, 137, 138, 139, 141, 160, 161
limfociti B 27, 39, 49, 92, 93, 98, 103, 104, 105, 107, 108, 110, 111, 113, 120
limfopenija 30, 105, 106, 137, 138
lupusni nefritis 17, 18, 31, 45, 46, 55, 85, 95, 160

M

membranski glomerulonefritis 17, 34, 45, 54, 95, 96, 97, 106, 111, 112
metilprednizolon 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 31, 32, 34, 45, 95, 113, 119, 120, 138, 141, 158
metoda tekočinske kromatografije visoke ločljivosti 41, 45
mielosupresija 40
mikofenolat mofetil 18, 19, 29, 31, 32, 46, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 70, 71, 73, 79, 81, 82, 84, 85, 86, 95, 108, 109, 110, 112, 123, 126, 137, 140, 141, 158
mikofenolna kislina 40, 44, 46, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 79
mikroskopski poliangiitis 32, 33, 93, 95, 102, 105, 158
mišični relaksant 30
monoklonski zobec 95
muromonab-CD3 126, 135

N

nadledvična žleza 7, 11, 12, 20, 21
nefrotoksično 43, 45, 46, 49, 67, 68, 70, 71, 123
nefrotski sindrom 7, 15, 16, 17, 33, 34, 39, 44, 54, 87, 96, 104, 105, 106, 107, 108, 112, 113, 159, 160
nosečnost 14, 15, 30, 43, 52, 55, 67, 82, 83, 93, 95, 105, 128, 137, 139, 149, 160

O

osmotska nefropatija 91
osteoporozna 12, 15, 19, 20, 35, 44, 113

P

parvovirus B19 97
plazmafereza 17, 19, 32, 33, 35, 43, 95, 97, 105, 109, 110, 111, 112, 113, 119, 120, 128, 137, 147, 148, 149, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165
plazmocitom 117, 118, 119, 121
pljučnica 14, 17, 30, 35, 54, 69, 138, 141
Pneumocystis jirovecii 13, 30, 35, 69, 73
polmesečast glomerulonefritis 33, 87, 111, 156, 158
prednizolon 7, 10, 11, 14, 15, 31, 87
prednizon 10, 11, 15, 16
presaditev 14, 18, 19, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 85, 97, 98, 104, 113, 118, 119, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 135, 137, 145, 149, 156, 159, 163
progresivna multifokalna levkoencefalopatija 106, 116

R

rapamicin 41, 49, 63, 65, 69, 74
reakcija presadka proti gostitelju 118, 119, 123, 138, 141
ribavarin 111
rituksimab 15, 19, 32, 34, 35, 44, 45, 55, 73, 84, 95, 96, 98, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 116, 119, 120, 156, 158, 161, 162, 163, 164

S

sialoglikani 93
sindrom sproščanja citokinov 127, 135, 137, 138, 141
sirolimus 46, 52, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73
sistemske lupus eritematozus 14, 17, 29, 31, 34, 82, 85, 93, 95, 102, 106, 109, 116, 153, 156, 160
sladkorna bolezen 14, 15, 44, 46, 69, 91, 123, 130
steroidna sladkorna bolezen 14

T

takrolimus 15, 19, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 53, 56, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 86, 123, 130, 137, 141, 147, 156, 165
Thymoglobuline 19, 127, 129, 139, 140
tiopurin S-metiltransferaza 80, 82, 87, 88
trimetoprim-sulfametoksazol 14, 35, 44, 138, 141
trombocitopenija 30, 53, 67, 69, 83, 92, 106, 118, 137, 138, 139, 141, 148, 149, 154, 160, 163
tromboflebitis 136, 141
trombotična mikroangiopatijska 43, 145, 148, 149, 154, 162, 163, 164, 165
trombotična trombocitopenična purpura 148, 153, 154, 156, 160, 163, 164, 165
trotirna imunosupresivna terapija 46, 127, 128, 129, 130

V

valganciklovir 44, 53, 98, 138, 140, 141
varfarin 82
vaskulitis 11, 17, 27, 29, 30, 32, 33, 55, 63, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 93, 95, 96, 103, 106, 109, 110, 111, 112, 113, 138, 153, 157, 158, 159, 160, 161
virus BK 54, 97, 98, 102, 138, 140, 141
virus JC 106, 116

Z

zaviralec kalcinevrina 13, 15, 17, 18, 19, 34, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 54, 56, 57, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 96, 108, 123, 128, 137, 140, 141, 163, 165
zaviralec mTOR 41, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74
zavrnitvena reakcija 42, 97, 98, 113, 117, 118, 119, 120, 123, 126, 128, 129, 130, 139, 140, 149

ISBN 978-961-6260-24-4

A standard linear barcode representing the ISBN number 978-961-6260-24-4.

9 789616 260244