

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 protiglivično 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 glive *Streptomyces tsukubuaensis*. 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 interleukina (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 imunске reakcije (1). Dodatna ugodna lastnost zaviralcev

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

kalcinevrina je, da ne zavirata fagocitne aktivnosti nevtrofilcev (kot npr. glukokortikoidi) in da nima 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,
- spreminjata 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 integriteto 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 uporabljamo le pripravek v farmacevtski obliki mikroemulzije. Ta je na voljo v obliki za intravensko injiciranje in v peroralni obliki (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 uporabljamo 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 driski 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, uporabljamo 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 <ul style="list-style-type: none"> • pri protokolih brez glukokortikoida 50–70, največ 100 • pri protokolih z zaviralcem mTOR 30–50
Takrolimus	ARCHITECT ^b : 8–12 <ul style="list-style-type: none"> • pri protokolih z zgodnjo ukinitvijo glukokortikoida ali bolnikov z večjim imunološkim tveganjem 10–12, največ 15 • pri protokolih z zaviralcem mTOR 5–8 	ARCHITECT ^b : 5–8 <ul style="list-style-type: none"> • pri protokolih brez glukokortikoida ali bolnikov z večjim imunološkim tveganjem 7–8, največ 10 • pri protokolih z zaviralcem 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 zaviralcev 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 kemiluminiscenčnim imunskim testom z uporabo mikrodelcev (angl. *chemiluminescent microparticle immuno assay*, CMIA) na analizatorju ARCHITECT s ciljnim 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 zaviralcema kalcinevrina. Pri uvajanju ali ukinjanju zdravil, ki vplivajo na koncentracije zaviralcev 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 zaviralcem 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 zaviralcev kalcinevrina. V Sloveniji rutinsko uporabljamo diltiazem, ki v polnem odmerku omogoči zmanjšanje odmerka kalcinevrinskih zaviralcev za 30–40 % (cenovni prihranek) (9, 10). Hkrati ima ugoden učinek na olajšanje nekaterih njunih 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 dvigujejo koncentracijo ciklosporina in takrolimusa

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

- protiglivična 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 rhabdmiolize; 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 odmerek 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, alopurinol, klorokvin, metoklopramid; poleg metoklopramida poveča absorpcijo ciklosporina tudi sok grenivke, ki poveča tudi koncentracijo statinov).

Zdravila, ki znižujejo 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 zaviralcev kalcinevrina, v manjši meri tudi pirazinamid in etambutol, najmanj problematičen pa je izoniazid, ki je najboljša izbira za protituberkulozno 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 takrolimusom) 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 astojem rasti ploda in nižjo porodno težo, večjo pogostostjo hipertenzije in preeklampsije. Takrolimus je povezan s prezgodnjim porodom, vendar je teža novorojencev 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 bolezen, 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, retenca 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 ukinitvev zaviralca kalcinevrina, prehod na drug imunosupresiv
Trombotična mikroangiopatija	prevlada vazokonstriktornih učinkov, poškodba endotelija	podaljšanje zapoznelega delovanja presadka, poslabšanje KLB, laboratorijski znaki mikroangiopatske hemolitične anemije	zmanjšanje ali prekinitvev kalcinevrinskega zaviralca, zamenjava za drug kalcinevrinski zaviralec, plazmafereza s SZP
Hipertenzija, hiperkaliemija, hipomagneziemija in hiperurikemija	vazokonstrikcija, retenca 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 praznjenje želodca, navzea, bruhanje, driska	–	+	aditiven učinek mikofenolne kisline

Pri nekaterih bolnikih lahko pride v prvih mesecih po presaditvi do trdovratne nevtropenije, 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 nevtropenijo 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 poštev 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 neprekinjenemu zdravljenju in k postopnemu manjšanju odmerka. Pri nekaterih odraslih, katerih remisija je odvisna od prejetja 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 odmerke 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 nefrotoksičnosti, 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 zaviralci kalcinevrina, če bolniki ne želijo prejemati glukokortikoidov izmenjaje s ciklofosfamidom ali imajo za tako zdravljenje kontraindikacije (21). Uporabimo t. i. Cattranovo 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 fibroze v ledvični biopsiji, se kalcinevrinskemu zaviralcu 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

Zaviralca 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/m² 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 ciklofosfamidu. Trenutno je sicer največkrat zdravilo izbora za ta tip glomerulonefritisa mikofenolat mofetil v kombinaciji z glukokortikoidi (poglavje Mikofenolat mofetil in mikofenolna kislina).

Zaviralca kalcinevrina pri zdravljenju proliferativnih oblik lopusnega 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 shem imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi ledvic. Odmerjanje prilagajamo tako, da dosegamo ciljne koncentracije zdravila v krvi (tabela 3.1). Pri izboru kalcinevrinskega 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 izziv je pojav počasnega, plazečega slabšanja ledvičnega delovanja, pri katerem patohistološki izvid ledvične biopsije pokaže dokaj nespecifične najdbe – tubulno atrofijo in intersticijsko fibrozo, arteriolohialinozo, glomerulosklerozo. Če je hialinoza arteriol bolj nodulna in periferna ter intersticijska fibroza pasasta, potem lahko z večjo gotovostjo trdimo, da gre za učinke kronične nefrotoksičnosti kalcinevrinskega zaviralca (tabela 3.2) (30). Zdi se, da je takrolimus nekoliko manj nefrotoksičen od ciklosporina (30). Ukrepi, o katerih moramo razmisliti 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 kalcinevrinska 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 precejšnemu številu proizvajalcev originalnih zdravil potekali zaščitni patenti 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: Lippincot 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. Cattran 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. Wallemacq 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. 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.
23. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili 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 mikrodolcev (angl. *chemiluminescent microparticle immuno assay*)

CyA – ciklosporin (angl. *cyclosporine A*)

FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza

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*)