

Glukokortikoidi v nefrologiji II: indikacije in odmerjanje

Glucocorticoids in nephrology II: indications and dosage

Jernej Pajek

Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc.dr. Jernej Pajek,
dr.med.,
e: jernej.pajek@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

sintetični glukokortikoidi;
imunosupresija;
glomerulonefritis;
sistemski lupus
eritematosus; presaditev ledvic

Key words:

synthetic glucocorticoids;
immunosuppression;
glomerulonephritis;
systemic lupus
erythematosus; kidney
transplantation

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 313–22

Prispelo: 5. avg. 2014,
Sprejeto: 2. feb. 2015

Izvleček

Članek opisuje uporabo glukokortikoidov pri ledvičnih boleznih in presaditvi ledvic, njihovo odmerjanje v indukcijski in vzdrževalni fazi ter ukinjanje. Navedeni so ključni dokazi in prelomne raziskave, ki so osnova za sodobno uporabo glukokortikoidov po posameznih indikacijah. Predstavljeno je zdravljenje z glukokortikoidi pri glomerulonefritisu IgA, pri glavnih primarnih glomerulnih boleznih z nefrotskim sindromom, pri vaskulitisih in tubulointersticijskem nefritisu. Predstavljamo različne sheme uporabe glukokortikoidov pri lupusnem nefritisu. Posebej je predstavljen razvoj glukokortikoidnega zdravljenja po presaditvi ledvic in moderno mesto teh zdravil po presaditvi. Namesto z glukokortikoidi poskušajo v zadnjem času zdraviti nekatere glomerulne bolezni s kortikotropinom. Kljub že mnogoletni uporabi in številnim stranskim učinkom so glukokortikoidi še vedno glavna zdravila za specifično imunsko zdravljenje v nefrologiji.

Abstract

Present article describes glucocorticoid usage in nephrology and renal transplantation, the dosages in induction and maintenance treatment phases and discontinuation. Key evidence and landmark trials are referenced to establish the basis for modern glucocorticoid application in specific kidney disease indications. The glucocorticoid regimens in IgA glomerulonephritis, major primary glomerular diseases with nephrotic syndrome, vasculitides and tubulointerstitial nephritis are described. Various schemes for glucocorticoid dosage in lupus nephritis are given. The evolution of glucocorticoid usage in kidney transplantation is presented and the modern role of these drugs in renal transplantation is defined. There are attempts to replace glucocorticoids with adrenocorticotrophic hormone in some glomerular diseases. Despite being relatively old drugs and having numerous side effects, glucocorticoids still function as major therapeutic agents for specific immunosuppressive treatment in nephrology.

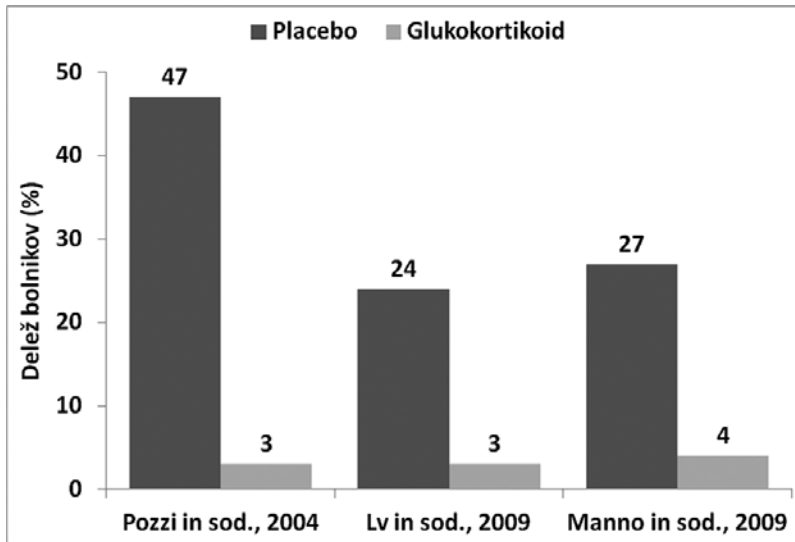
Uvod

Glukokortikoidi imajo številne zavirajoče učinke na limfocite in druge vnetnice, ki delujejo pri ledvičnih glomerulnih in tubulointersticijskih vnetjih. Podrobno smo jih opisali v prispevku Glukokortikoidi v nefrologiji I (Zdrav Vestn 2015; 84: 232-47). Poleg zaviranja vnetja in imunskih mehanizmov bolezni je pomemben tudi njihov zavirajoči učinek na fibroblaste in nastanek fibroze, ki je končna skupna pot vnetnega uničenja ledvičnega tkiva, kar velja tako za glomerulosklerozo kot intersticijsko fibrozo. V nada-

ljevanju je opisana vloga glukokortikoidov pri posameznih ledvičnih boleznih.

Indikacije za uporabo glukokortikoidov in odmerjanje Glomerulonefritis IgA

Pri glomerulonefritisu IgA je proteinurija (poleg zvečanega krvnega tlaka in stopnje ledvične okvare ob ugotovitvi bolezni) najpomembnejši dejavnik napovedi izida. Če s pemo bolniku z neimunskim zdravlje-



Slika 1: Delež bolnikov, ki je dosegel primarni neugodni izid raziskave pri zdravljenju IgA nefropatije z glukokortikoidi ali placebom. *Legenda: Pozzi in sod.²: delež bolnikov s končno ledvično odpovedjo po 10 letih od 6-mesečnega glukokortikoidnega zdravljenja; Lv in sod.³: delež bolnikov s 50-odstotnim povečanjem koncentracije serumskega kreatinina v povprečno 27-mesečnem obdobju (rang 15–48 mesecev); Manno in sod.⁴: delež bolnikov s podvojitvijo serumskega kreatinina ali končno ledvično odpovedjo v povprečno 5 letih (rang 3–9 let).*

njem zmanjšati proteinurijo pod 1 g dnevno, je to dober napovedni znak in imunskega zdravljenja najverjetneje ne bo potrebno uvajati.¹ Če pa proteinurija kljub neimunskemu zdravljenju 3–6 mesecev ostaja večja, se ledvično delovanje slabša, hkrati pa še ni preveč okrnjeno, lahko bolniku koristi zdravljenje z glukokortikoidi. Cilj zdravljenja je stabilizirati ledvično delovanje in zmanjšati proteinurijo pod 0,5 g dnevno.² Pri tem so za odločitev o uvedbi tega zdravljenja pomembne tudi najdbe v ledvični biopsiji, ki napovedujejo hitrejši upad ledvičnega delovanja in slabše ledvično preživetje: mezangijska proliferacija oz. hipercelularnost, segmentna glomeruloskleroza, endokapilarna hipercelularnost in tubulna atrofija/intersticijska fibroza.³ Posebej za endokapilarno in mezangijsko hipercelularnost se zdi, da morda lahko napovedujeta odzivnost na imunosupresijsko zdravljenje.^{3,4}

Glavni dokazi o učinkovitosti glukokortikoidov izvirajo iz treh modernejših randomiziranih raziskav, v dveh so vsi bolniki dosledno prejeli tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), ki so osnova neimunskega zdravljenja. Učinek teh zdravljenj, ki so potekala v vseh raziskavah v trajanju 6 mesecev, prikazuje Slika 1.

Uporabljene sheme zdravljenja so bile naslednje:

- 1 g metilprednizolona i.v. 3 dni zapored v mesecih 1., 3. in 5. ter vmes do skupno 6 mesecev prednizon 0,5 mg/kg/vsak 2. dan (Pozzi in sod.^{5,8});

- prednizon 0,8–1 mg/kg/dan za 8 tednov, nato zmanjševanje odmerka po 5–10 mg vsaka 2 tedna, skupno trajanje 6–8 mesecev (Lv in sod.⁶);
- prednizon 1 mg/kg/dan (največ 75 mg) za 8 tednov nato zmanjševanje za 0,2 mg/kg/dan vsak mesec (Manno in sod.).

Kovač in sod. so opisali tudi nekoliko drugačno shemo dajanja glukokortikoidov: 3-dnevni pulzi metilprednizolona po 250–500 mg, nato 0,4 mg/kg/vsak 2. dan za 6 mesecev.⁹

Pri odločitvi za glukokortikoidno zdravljenje velja poudariti pomemben zadržek. Za to zdravljenje se večinoma ne odločimo takrat, ko je ledvično delovanje že pomembneje okrnjeno (ocenjena glomerulna filtracija (GFR) manj kot 30–50 ml/min/1,73m²) in ima bolnik na biopsiji obsežnejše sklerotične spremembe. Izkušnje kažejo, da zdravljenje teh bolnikov z imunosupresivi ni uspešno, razen pri hitro napredujoči obliki bolezni.

Če ima bolnik floridno obliko bolezni, ki se kaže s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja (npr. napredujoče 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 3 dnevne pulze metilprednizolona po 250–500 mg, sledi metilprednizon 0,8 mg/kg/dan za 4 tedne in nato zmanjšujemo odmerke za 4 mg tedensko in po 6 mesecih poskušamo zdravljenje prekiniti.

Če ima bolnik nefrotski sindrom in na elektronski mikroskopiji difuzno zlitje nožic, hkrati pa v patohistološki sliki tudi elemente glomerulonefritisa IgA, potem uporabimo glukokortikoidno zdravljenje po shemi za glomerulonefritis z minimalnimi spremembami.¹⁰

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami je redkejši vzrok nefrotskega sindroma pri odraslih. Od otroške različice se razlikuje po tem, da gre pogosteje za edini napad bolezni z nekoliko redkejšim pojavom relapsov kot pri otrocih in mlajših od

30 let.¹¹ Z limfociti T posredovana imunska poškodba podocitov je najverjetnejši ključni dejavnik nastanka te bolezni. Povezanost z alergijami, Hodgkinovim limfomom ter dobra odzivnost na glukokortikoide podpirajo tako razlago nastanka bolezni.¹² Odrasli imajo počasnejši odziv na začetno zdravljenje z glukokortikoidi, vendar je odziv še vedno kar velik; v eni od raziskav je kar 53 od 62 bolnikov odgovorilo s popolno remisijo.¹³ Kljub možnosti pojava spontane remisije,¹³ nanjo ne čakamo in se vedno odločimo za imunsko zdravljenje.

Glukokortikoidi so pri tej bolezni na prvem mestu, če bolnik nima pomembnih kontraindikacij (osteoporoza z zlomi, pojav psihoze, anamneza aseptične nekroze kosti ob prejšnjem glukokortikoidnem zdravljenju, nevodljiva sladkorna bolezen). Dokazi za zdravljenje z glukokortikoidi pri odraslih so redki in stari,¹⁴ izvirajo predvsem iz raziskav pri otrocih. Uporabimo metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan (ali prednizon 1 mg/kg/dan) in ga dajemo v tem velikem odmerku vsaj 4 tedne, če pride do hitre remisije in največ 4 mesece, če do nje 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 glukokortikoid za 4–8 mg tedensko in ga ukinejo po 6 mesecih.¹⁰ Alternativni način ukinjanja glukokortikoida je prepolovitev odmerka 1 teden po doseženi popolni remisiji (ni več proteinurije na testni listič), nadaljevanje s tem odmerkom 4–6 tednov in nato ukinitve v naslednjih 4–6 tednih.¹² Če pride kasneje do relapsov in ti niso pogosti, zdravimo ponovno na enak način.

Če po 4 mesecih (16 tednih) ni odziva, velja razmisliti o ponovni biopsiji, ki potem dostikrat pokaže žariščno segmentno glomeruloskleroza. Nadaljnje zdravljenje pri odpornih primerih (ali prvo zdravljenje če ima bolnik zadržek za uvedbo glukokortikoidov) vključuje kalcinevrinske zaviralce (ciklosporin A ali takrolimus) ali ciklofosfamid, v zadnjih letih pa vse pogosteje rituksimab.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

Fokalna segmentna glomeruloskleroza je patohistološka entiteta, ki vključuje poseben vzorec histološke poškodbe glomerula, njeni vzroki pa so heterogeni: vsebujejo sekundarne oblike, genetsko povzročene oblike in primarne idiopatske oblike s predpostavko, da je vzrok imunski.¹⁵ Ko izključimo sekundarne oblike, je pri bolnikih z nefrotskim sindromom na mestu specifično imunsko zdravljenje (ne pri bolnikih z izolirano nefrotsko proteinurijo).

Zdravljenje prve izbire so glukokortikoidi po enaki shemi in trajanju kot pri glomerulonefritisu z minimalnimi spremembami. Tudi tukaj poskušamo zdraviti z metilprednizolonom 0,8 mg/kg/dan vsaj 4 mesece (nikoli več kot 6 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 2–4 tedne.¹⁰

Če je bolnik odvisen od glukokortikoidov (kar pomeni, da razvije relaps nefrotskega sindroma med ukinjanjem glukokortikoida oz. znotraj dveh tednov po ukinitvi), potem svetujejo dodati kalcinevrinski zaviralec in zmanjšati odmerek glukokortikoida na minimum ali ga ukiniti.¹⁵ Če bolnik ne prenaša ali ne želi zdravljenja z glukokortikoidi v velikem odmerku, potem je najbolje ponuditi zdravljenje s kalcinevrinskim zaviralcem. V tem primeru lahko dodamo glukokortikoid metilprednizolon v odmerku 0,12 mg/kg/dnevno¹⁶ ali 0,24 mg/kg/48h.¹⁷ Omenimo še, da lahko ciklosporin ali takrolimus predpišemo tudi v monoterapiji brez glukokortikoida, saj v zadnjem času vse več avtorjev opozarja, da je morda učinek kalcinevrinskih zaviralcev (in nekaterih drugih zdravil pri tej bolezni) predvsem neimunski.¹⁸

Membranski glomerulonefritis

Za membranski glomerulonefritis je značilno, da lahko bolezen po več mesecih preide v spontano remisijo pri približno tretjini bolnikov, še posebej pri manjših začetnih vrednostih proteinurije.¹⁹ Zato se za imunosupresijsko zdravljenje odločamo le v

primerih, ko proteinurijo spremlja nefrotski sindrom in ta traja brez spontanega zmanjševanja proteinurije dlje kot 6 mesecev, oziroma takoj pri hujših oblikah te bolezni, še posebej če že povzroča zaplete nefrotskega sindroma ali okvaro ledvičnega delovanja.¹⁰ Pri membranskem glomerulonefritisu glukokortikoidi v monoterapiji ne zaležejo dovolj prepričljivo, da jih ne bi uporabljali še z drugimi zdravili v kombinacijah.²⁰ Uporabljamo jih skupaj s ciklofosfamidom v t. i. Ponticellijevi shemi²¹ in dostikrat skupaj s kalcinevrinskim zaviralcem ciklosporinom po t. i. Cattranovi shemi.²² V prvem primeru damo ob mesecih 1, 3 in 5 metilprednizolon 3 dni v pulzih in nato 0,4 mg/kg/48h (v sodih mesecih 2,4 in 6 dajemo ciklofosfamid peroralno). Originalna shema predvideva dnevne pulze po 1 g, mnogi pa uporabljajo sedaj 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.

Imunsko borni glomerulonefritis, vaskulitis ANCA in Goodpasturov sindrom

Pri tej bolezni so glukokortikoidi pomemben del zdravljenja, še najbolj v začetni indukcijski fazi. Takrat glukokortikoidi s svojim hitrim protivnetnim in imunosupresivnim učinkom pomagajo premostiti čas do začetka polnega učinkovanja pulzov ciklofosfamida. Ker želimo hitro zavreti uničujoče glomerulno vnetje, damo bolniku 3 dni zapored pulze glukokortikoida v odmerku 7 mg/kg/dan.²³ Alternativno preprosto zaokrožimo dnevni pulzni odmerek na 500 mg.¹⁰ Nato predpišemo metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan in ta velik odmerek vzdržujemo 4 tedne.²⁴ Enako uporabljamo glukokortikoidne tudi pri hudih imunsko-kompleksnih vaskulitisih in hitro napredujočih glomerulonefritisih (npr. IgA vaskulitis in krioglobulinemični vaskulitis). Sledi zmanjševanje odmerka za 4 mg vsak teden do vzdrževalne ravni 0,08 mg/kg/dan. Smernice priporočajo, da so glukokortikoidi (poleg glavnega zdravila azatioprina) tudi del vzdrževalnega zdravljenja vaskulitsov, povezanih s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev

(ANCA vaskulitsov). Ni pa povsem jasno, kako dolgo v najmanj 18-mesečnem vzdrževalnem zdravljenju naj bi bolnik prejemal tudi glukokortikoidne. Odločati se moramo individualno in pretehtati tveganje za relaps, prenašanje glukokortikoidov in pojav stranskih učinkov. Tveganje za relaps je večje pri bolnikih, ki so imeli prizadeta dihala, ali so PR3-ANCA pozitivni.^{25,26} Zato lahko pri teh vzdrževalno zdravljenju podaljšamo. Glukokortikoidne ukinemo najprej, še pred ukinjanjem azatioprina.

Pri glomerulonefritisu, povzročenem s protitelesi, usmerjenimi proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM), zgodnja, hitra in dovolj učinkovita terapija z glukokortikoidi poleg plazmafereze prva reši organe in ustavi pljučne krvavitve. Polni učinek ciklofosfamida se namreč razvije počasneje. Bolniku damo pulze metilprednizolona in jih odmerimo podobno kot pri vaskulitisu ANCA. Tudi nadaljnje zdravljenje z 0,8 mg/kg/dan je podobno, le da so pri ukinjanju po prvih 2–3 tednih nekateri hitrejši in zmanjšujejo odmerek na 2 tedna za 0,2 mg/kg/dan, od 4 tedna dalje pa počasneje in jih po 4–6 mesecih ukinejo.¹⁰

Lupusni glomerulonefritis

V svojem prvem obsežnejšem poročilu o uporabi kortizona je Philip Hench leta 1950 poročal tudi o ugodnem učinku pri treh bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom (SLE).²⁷ Od takrat dalje spadajo glukokortikoidi med najbolj uveljavljena zdravila pri tej bolezni. Do 90. let prejšnjega stoletja so se postopno oblikovala načela uporabe pri hujših pojavnih oblikah bolezni, vključno s proliferativnim nefritisom: uporaba intravenskih pulzov glukokortikoida za hitrejšo indukcijo remisije²⁸ ter nato oralno zdravljenje v velikih odmerkih za nekaj tednov. Temu sledi zmanjševanje do vzdrževalnih odmerkov. Hkrati se je razvila standardna souporaba ciklofosfamida v obliki pulzov²⁹ ali mikofenolata.³⁰ V zadnjih letih se je uveljavila tudi rutinska spremljajoča uporaba hidroksiklorokvina ter zaviralcev ACE.³¹

Pri SLE uporabljamo glukokortikoidne v različnih jakostih glede na pojavne oblike bolezni. Če gre za aktivni proliferativni glo-

merulonefritis 3. ali 4. histološkega razreda po klasifikaciji mednarodne nefrološke zveze ISN/RPS (vključno s tistimi, ko je pridružen 5. histološki razred – membranske spremembe) moramo vnetno aktivnost hitro ustaviti in uporabimo pulze metilprednizolona.³¹ Klasično odmerjanje je bilo dolga leta 1 g 3 dni zapored, v zadnjih letih pa se tudi z nekaj dokazi podprto mnenje obrača k manjšim pulznim odmerkom 100–500 mg 3 dni zapored (opisani so primerljivi uspehi takih pulznih odmerkov z malo incidenco okužb pri bolnikih z nefritisom in celo prizadetostjo centralnega živčevja).^{32,33}

Po pulzih je odmerjanje glukokortikoidov pri lupusnem nefritisu stopnje 3 in 4 lahko dokaj različno:

- Raziskava ALMS:³⁴ prednizolon 60 mg/dan za 2 tedna, nato zmanjševanje za 10 mg/dan na vsaka 2 tedna do odmerka 40 mg, nato zmanjševanje za 5 mg na 2 tedna do odmerka 10 mg/dan in nato še nižje po 4 tednih stabilnega odziva. V tej raziskavi na začetku niso dajali glukokortikoidnih pulzov, ciklofosamid so odmerjali 0,5–1g/m² na 1 mesec.
- Raziskava Euro-lupus:³⁵ prednizolon 0,5 mg/kg/dan za 4 tedne (1 mg/kg/dan pri okvari ledvic ali hudi zunajledvični prizadetosti), nato zmanjševanje za 2,5 mg na 2 tedna do vzdrževalnega odmerka 5–7,5 mg dnevno (tukaj so uporabljali pulze ciklofosamida po 500 mg na 2 tedna 6x in na začetku tudi 3 pulze po 750 mg metilprednizolona).
- Lupus-Cruces protokol:³⁶ prednizon 30 mg/dan 2 tedna, 20 mg/dan 2 tedna, 15 mg/dan 2 tedna, 10 mg/dan 4 tedne in 7,5 mg/dan 4 tedne, nato nadaljnje zmanjševanje do 2,5–5 mg/dan (tukaj so uporabljali sprva 3 pulze po 250–500 mg metilprednizolona, ciklofosamid pa podobno kot Euro-lupus protokol, vendar vsakič z dodatnim pulzom 125 mg metilprednizolona).
- Lindič in sod.³⁷ uporabljajo pulze metilprednizolona po 250–500 mg, nato dajejo metilprednizolon 0,8 mg/kg/dan 4 tedne in nato zmanjšujejo odmerek za 4 mg na teden do 0,08 mg/kg/dan.

Verjetno je najboljši način po začetnih pulzih uporabiti 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. Nato začetni odmerek vzdržujemo 4 tedne in potem zmanjšujemo glede na klinični odziv do vzdrževalnega odmerka v 4–6 mesecih. Vzdrževalni odmerek v primeru dobrega učinka naj ne presega 8 mg dnevno.³¹ Poudarimo še, da je pri odpornejših oblikah boleznih prehitro zmanjševanje glukokortikoida ena od pogostih kliničnih napak.³⁸

Akutni intersticijski nefritis

Akutni intersticijski nefritis je vnetna bolezen intersticija in tubulov, ki nastane kot del preobčutljivostnega odziva na zdravila, avtoimunih bolezni, lahko tudi idiopatsko. Večinoma povzroča hitro slabšanje ledvičnega delovanja, klinično pogosto zaznano kot akutna ledvična okvara. Glukokortikoidi so pri tem vnetju najbolj uporabljano zdravilo, čeprav podatkov iz randomiziranih raziskav ni na voljo.^{39,40} Ko je akutni intersticijski nefritis povezan z zdravili, vemo, da je nujno po prekinitvi zdravila začeti zdravljenje čim prej, saj je odlašanje povezano z manjšo možnostjo in stopnjo izboljšanja ledvičnega delovanja.⁴¹ 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, ki potrди diagnozo. Ker potrebujemo hiter zdravilen učinek glukokortikoidov, večinoma začnemo zdravljenje s pulzi metilprednizolona po 500 mg (ali 7 mg/kg/dan) 3-krat zapored, vendar njihovo jakost 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, zatrdno ne vemo. Empirična priporočila so do 4 tedne, saj je po tem času izboljšanje (če prej ni prišlo do njega) malo verjetno.⁴⁰ Pri dobro odzivnih bolnikih lahko začnemo zmanjševati odmerek že prej.

Glukokortikoidi po presaditvi ledvic

Vzdrževalno imunosupresijsko zdravljenje

Glukokortikoidi so vstopili v področje presaditve ledvic leta 1962, sprva za zdravljenje zavrnitev, kmalu za tem pa kot vzdrževalna imunosupresijska zdravila v kombinaciji z azatioprinom.⁴² Taka dvojna terapija (ali trojna, če so dodali anti-limfocitni 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 sorazmerno dobro prenašajo (protitelesa proti receptorjem za interleukin-2, zaviralci kalcinevrina in mikofenolat mofetil), dovoljuje uporabo sorazmerno majhnih odmerkov tako v začetnem indukcijskem obdobju kakor pri vzdrževalnem zdravljenju. V Sloveniji je pri trojni vzdrževalni imunosupresiji (glukokortikoid, ciklosporin A, 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 2–5 let po presaditvi (predvsem kardiovaskularni in infekcijski vzroki).⁴³ To tveganje je bilo značilno povečano tudi pri bolnikih brez zavrnitev v prvem letu in z dobrim delovanjem presadka, ki izpolnjujejo pogoje za ukinitvev glukokortikoidov. Ukinjanje glukokortikoidov ne prej kot 6 mesecev po presaditvi je bilo v retrospektivni evropski raziskavi CTS povezano z dolgoročno boljšim preživetjem bolnikov in presadkov (92 % vs. 88 %) v 7-letnem obdobju.⁴⁴ Zgodnejše ukinjanje glukokortikoidov v prvih dneh po presaditvi je povezano z večjim tveganjem zavrnitev, ki so na srečo večinoma blažje, vendar povzročijo izboljšanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni.^{45,46} Do sedaj opravljene prospektivne randomizirane raziskave niso pokazale pomembnih razlik v preživetju presadkov ali bolnikov pri ukinjanju glukokortikoidov.⁴⁷ Pri zgodnjem ukinjanju glukokortikoidov je boljši izbor kalcinevrinskega zaviralca takrolimus, saj je v primerjavi s ciklosporinom tveganje za zavrnitev

manjše.⁴⁸ Podobno velja za ukinjanje v 3–6 mesečnem obdobju po presaditvi.⁴⁹ Zaenkrat velja, da je ukinjanje glukokortikoidov 6–12 mesecev po presaditvi smiselno, še posebej pri bolnikih z manjšim imunološkim in večjim srčno-žilnim tveganjem. Posebna indikacija za ukinjanje je nastanek resnih neželenih učinkov. Pogoj za začetek ukinjanja je dobro in stabilno delovanje presadka. Glukokortikoide ukinjamo počasi v 3-do 6-mesečnem obdobju. Ledvično delovanje strogo nadzorujemo na 14-dnevne presledke. Hkrati razmislimo o prehodu iz ciklosporina na takrolimus.

Zdravljenje zavrnitev

Zavrnitev se klinično kaže kot poslabšanje delovanja presadka, povečanje proteinurije ali pa je klinično nema in jo ugotovimo na protokolnih biopsijah. Zavrnitve delimo na humoralne (posredovane s protitelesi) in celične (posredovane s T-celicami).⁵⁰ Pri celični zavrnitvi je v ospredju delovanje T-limfocitov, ki povzročajo tubulitis in/ali arteritis. Zaradi učinkovitega delovanja na T-limfocite in širšega protivnetnega učinka so pulzi glukokortikoidov osnovno zdravljenje. Pri tubulitisu uporabimo 5 dnevni pulzov metilprednizolona v odmerku 5 mg/kg. Odmerek zmanjšamo na 3 mg/kg pri mejni (t. i. »borderline«) zavrnitvi in povečamo na 7–10 mg/kg pri celični zavrnitvi, ki povzroča arteritis.⁵¹ Po pulzih se vrnemo na vzdrževalno zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 0,08 mg/kg/dan, tudi če je bil bolnik pred zavrnitvijo brez njega. Prejemnika prevedemo iz ciklosporina na takrolimus in optimiziramo odmerek mikofenolne kisline. Če v 5–7 dneh ni izboljšanja, moramo poseči po protitelesih usmerjenih proti timocitom (npr. kunčji poliklonski antitimocitni globulin Thymoglobulin ali ATG Fresenius®). 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 zavrnitve ne smemo pozabiti na profilakso proti pnevmocisti (za vsaj 6 tednov ali dlje), citomegalovirusu (za vsaj 6 tednov ali dlje) in glivičnim okužbam zgornjih prebavil (za 1 mesec).⁵²

Tudi pri zdravljenju humoralne, s protitelesi posredovane zavrnitve uporabimo pulze metilprednizolona, predvsem da bi zavrla vnetne spremembe kapilar, glomerulov in arterij ter da bi zmanjšali vlogo T-celic pomagalk pri humoralnem odzivu. Pri tem je na glukokortikoidih manjši poudarek kot pri celični zavrnitvi, zato uporabimo odmerke 3–5 mg/kg za 3 dni. Glavna zdravljenja humoralne zavrnitve so plazmafereza, intravenski humani imunoglobulini, rituksimab, bortezomib, v prihodnosti morda tudi ekulizumab.^{53,54}

ACTH kot terapija glomerulnih bolezni

V zgodnjih 1950-ih letih so poskušali zdraviti otroški nefrotski sindrom s sintetičnim kortikotropinom (ACTH) in dosegli nekaj uspeha, vendar je kasneje zdravljenje z glukokortikoidi prevladalo.⁵⁵ Renesanso je zdravljenje z ACTH doživelo v zadnjih 10 letih po srečnem naključju. Ko je Berg s sodelavci uporabil sintetični ACTH za zmanjšanje hiperlipidemije pri bolnikih z nefrotskim sindromom, so kmalu opazili tudi dobro zmanjšanje proteinurije in izboljšanje ledvičnega delovanja pri membranskem glomerulonefritisu.⁵⁶ Uspeh zdravljenja z ACTH je bil pri membranskem glomerulonefritisu v kasnejši randomizirani raziskavi povsem primerljiv s standardnim imunosupresijskim zdravljenjem.⁵⁷ Nekaj uspeha so kasneje dosegli z ACTH tudi pri odpornih oblikah fokalne segmentne glomeruloskleroze,⁵⁸ glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami ter nefropatije IgA.⁵⁹ ACTH se dobro veže na receptorje za melanocyte stimulirajoči hormon (MSH), ki jih izražajo številne celice po telesu, tudi ledvične. Zato menijo, da gre pri učinkovanju sintetičnega ACTH za učinke, ki so neodvisni od spodbujanja sinteze glukokortikoidov v nadledvičnih žlezah in povezani s prisotnostjo receptorjev za MSH in ACTH na limfocitih in podocitih.^{60,61}

Poznamo dve terapevtski obliki ACTH. Sintetični ACTH je v Evropi na voljo kot skrajšani analog ACTH_{1–24}, ki vsebuje le prvih 24 amino-kislin od skupno 39 (dolgo-delujoči preparat Synacthen). V ZDA so za zdravljenje uporabljali gel ACTH, ki vsebuje izvleček iz prašičje hipofize in vsebuje popoln peptid ACTH_{1–39}.⁶¹ Morda je gel ACTH močnejši pripravek, saj ima poleg ACTH še nekatere druge potencialno aktivne peptide, ki izvirajo iz proopiomelanokortina. V prihodnosti pričakujemo še več rezultatov raziskav uspešnosti ACTH pri glomerulnih boleznih.

Sklep

Izkušnje z glukokortikoidi so v medicini rasle v več generacijah zdravnikov. Odnos do glukokortikoidov je prehajal od začetnega navdušenja izpred 50 let do hudega odpora. Trenutno stanje vendarle odseva široko sprejemanje in predpisovanje glukokortikoidov, pri čemer nefrologija ni izjema. Še več, glukokortikoidi so osnovna in najširše uporabljena zdravila za specifično imunsko zdravljenje v nefrologiji. Temeljni izziv za vsakega zdravnika jih je predpisati tako veliko, kot je potrebno, in tako malo, kolikor je le mogoče. V prispevku smo obravnavali predpisovanje glukokortikoidov pri vnetnih boleznih ledvic s ciljem podati natančen pregled odmerjanja, vzdrževanja in ukinjanja teh zdravil. Poleg teoretičnih priporočil je pomembno za optimalno vodenje takega zdravljenja tudi dobro poznavanje bolnika in njegovega odzivanja na glukokortikoide, ki je od bolnika do bolnika lahko zelo različno. Predano spremljanje bolnika, iskanje in preprečevanje stranskih učinkov ter vestno beleženje poteka zdravljenja so ključnega pomena. Potrebno je tudi temeljito izobraževanje bolnika o ciljih in tveganjih zdravljenja. Vse več pa bodo bolniki tudi sami s svojim hotenjem vplivali na uvajanje, trajanje in ukinjanje zdravljenja z glukokortikoidi.

Literatura

1. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 3177–83.
2. Julian BA, Novak J. IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 171–9.
3. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009; 76: 534–45.
4. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014; 86: 828–36.
5. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 157–63.
6. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, 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: 26–32.
7. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl.* 2009; 24: 3694–701.
8. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 353: 883–7.
9. Kovač D, Aleš Rigler A, Pajek J, Kveder R, Škoberne A, Vizjak A, et al. Treatment of patients with IgA nephropathy—our experience. In: Marn Pernat A, editor. 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.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2: 139–274.
11. Meyrier A. Management of idiopathic nephrotic syndrome in adults: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Molony DA, Craig JC, editors. Evidence-based Nephrology. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 149–57.
12. Mason PD, Hoyer PF. Minimal change nephrotic syndrome. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive Clinical Nephrology. 4th ed. St. Louis: Elsevier Inc.; 2010. p. 218–27.
13. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 503–12.
14. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J.* 1970; 3: 421–6.
15. Bose B, Cattran D. Glomerular Diseases: FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 626–32.
16. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, 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: 2220–6.
17. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011; 80: 868–78.
18. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int.* 2009; 76: 487–91.
19. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 697–704.
20. Fervenza FC, Cattran DC. Membranous Nephropathy. In: Molony DA, Craig JC, editors. Evidence-based Nephrology. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 158–69.
21. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 444–50.
22. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001; 59: 1484–90.
23. Aleš Rigler A. Sistemski vaskulitis in ledvice. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al., editors. Bolezn. ledvic. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo–Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center Ljubljana–Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika; 2014. p. 253–60.
24. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 310–7.
25. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 621–31.
26. Sanders J-SF, Huitma MG, Kallenberg CGM, Stegeman C a. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatol.* 2006; 45: 724–9.
27. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med.* 1950; 85: 545–666.
28. Barron KS, Person DA, Brewer EJ, Beale MG, Robson AM. Pulse methylprednisolone therapy

- in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Pediatr.* 1982; 101: 137–41.
29. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992; 340: 741–5.
 30. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1103–12.
 31. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, 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: 1771–82.
 32. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev.* 2006; 5: 111–3.
 33. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 16: 387–93.
 34. Sinclair A, Appel G, Dooley M a, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, 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: 972–80.
 35. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed EDR, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2121–31.
 36. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 206–14.
 37. Lindič J, Avguštin N, Aleš Rigler A, Kveder R, Pajek J, Škoberne 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, editor. 5th Slovenian Congress of Nephrology with International Participation, final program, invited lectures and book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Society of Nephrology; 2012. p. 114.
 38. Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten Common Mistakes in the Management of Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 667–76.
 39. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 2004; 19: 8–11.
 40. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 506–15.
 41. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008; 73: 940–6.
 42. Starzl TE, Rosenthal JT, Hakala TR, Iwatsuki S, Shaw BW, Klintmalm GB. Steps in immunosuppression for renal transplantation. *Kidney Int Suppl.* 1983; 14: S60–5.
 43. Opelz G, Döhler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am J Transpl.* 2013; 13: 2096–105.
 44. Opelz G, Döhler B, Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transpl.* 2005; 5: 720–8.
 45. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P. 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: 564–77.
 46. 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: 1–14.
 47. Cortazar F, Diaz-Wong R, Roth D, Isakova T. Corticosteroid and calcineurin inhibitor sparing regimens in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transpl.* 2013; 28: 2708–16.
 48. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transpl.* 2012; 27: 825–32.
 49. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010; 90: 343–9.
 50. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff ’09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transpl.* 2010; 10: 464–71.
 51. Aleš A. Akutna celična zavrnitev presajene ledvice. In: Arnol M, Kandus A, Bren A, Buturovič Ponikvar J, editors. Presaditev ledvic. 1st ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2009. p. 189–96.
 52. 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.
 53. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients—a systematic review. *Transplantation.* 2012; 94: 775–83.
 54. Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transpl.* 2012; 2012: 193724.
 55. Arneil GC, Wilson HEC. A.C.T.H. in nephrosis. *Arch Dis Child.* 1953; 28: 372–80.
 56. Berg a L, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1999; 56: 1534–43.
 57. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 233–40.

58. Hogan J, Bomback AS, Mehta K, Canetta PA, Rao MK, Appel GB, et al. Treatment of idiopathic FSGS with adrenocorticotrophic hormone gel. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 2072–81.
59. Bomback AS, Canetta PA, Beck LH, Ayalon R, Radhakrishnan J, Appel GB. Treatment of resistant glomerular diseases with adrenocorticotrophic hormone gel: a prospective trial. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 58–67.
60. Bomback AS, Radhakrishnan J. Treatment of Nephrotic Syndrome with Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). *Discov Med.* 2011; 12: 91–6.
61. Gong R. The renaissance of corticotropin therapy in proteinuric nephropathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 122–8.