



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Zbigniew Zdrojewski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Mykofenolan mofetilu w leczeniu zapaleń naczyń

Mycophenolate mofetil for treatment of vasculitides

ABSTRACT

The vasculitides are defined by the presence of leukocytes in the vessel wall with reactive damage to mural structure. Inflammation affects vessels vary in size, type and location. Symptomatic involvement of affected organs may either occur in isolation or in combination with multiple organ. Therapy depends upon the nature and severity of the vasculitides. Patients with systemic vasculitic involvement usually require at least glucocorticoid therapy, but most of them also immunosuppressive agents like cyclo-

phosphamide (CYP), methotrexate, azathioprine or mycophenolate mofetil (MMF). Many clinical observation and randomized controlled trials have documented the value of the drug in induction and maintenance therapy for autoimmune diseases. Management of MMF allow to spare glucocorticoids, and for some patients has been used as an alternative to CYP. This review presents current experience in using MMF in therapy of vasculitides.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 1, 55–62

Key words: vasculitides, mycophenolate mofetil, immunosuppressive therapy

WSTĘP

Zapalenia naczyń (ZN) stanowią grupę chorób, których wspólną cechą jest zapalenie ściany naczyń krwionośnych prowadzące do upośledzenia funkcji tkanek i narządów. Roczna zachorowalność na ZN wynosi około 100 przypadków na milion mieszkańców, niektóre z nich nieleczone w 80% prowadzą do zgonu w ciągu roku. Wobec braku walidowanych kryteriów diagnostycznych zapaleń naczyń, używane są kryteria klasyfikacyjne Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR, *American College of Rheumatology*) [1] oraz definicje zalecane w konsensusie konferencji w Chapel Hill (CHCC, *Chapel Hill Consensus Conference*) [2]. Ostatnio Europejska Liga do Walki z Reumatyzmowi (EULAR, *European League Against Rheumatism*) przystąpiła również do opracowania klasyfikacji i kryteriów diagnostycznych ZN [3] oraz wydała wspólnie z europejską grupą zajmującą się

ZN (EUVAS, *European Vasculitis Study Group*) zalecenia dotyczące postępowania w zapaleniach naczyń [4].

W zapaleniach dużych naczyń zaleca się nadal stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS). W celu ograniczenia dawki kumulacyjnej GKS i powikłań wynikających ze stosowania tych leków oraz aby zapobiec nawrotom choroby, korzysta się w niektórych przypadkach z innych leków immunosupresyjnych: cyklofosfamidu (CYP, *cyclophosphamide*), metotreksatu (MTX, *methotrexate*), azatiopryny (AZA, *azathioprine*) oraz mykofenolanu mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*).

Rekomendacje dotyczące leczenia chorób na układowe zapalenia naczyń (UZN) małego i średniego kalibru, podkreślają konieczność leczenia indukcyjnego i podtrzymującego. W leczeniu indukcyjnym UZN z przeciwciałami przeciwanocytarnymi (AASV [ANCA, *anti neutrophil cytoplasmic antibody*;

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel./faks: 58 349 28 32
e-mail: zzdroj@gumed.edu.pl

▶▶ Podstawowym schematem pozostaje łączne podawanie cyklofosfamidu i GKS◀◀

▶▶ Dotychczas nie ustalono dawki MMF we wskazaniach pozatransplantacyjnych. Waha się ona od 1 g do 3 g na dobę◀◀

▶▶ W ostatnich latach podejmowano wiele prób zastosowania MMF w leczeniu UZN zarówno w terapii indukcyjnej, jak i w leczeniu podtrzymującym◀◀

ASV, *associated systemic vasculitis*]), podstawowym schematem pozostaje łączne podawanie cyklofosfamidu i GKS. Dotyczy to zarówno ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (dawniej: ziarniniakowatość Wegenera), mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA, *microscopic polyangiitis*), eozynofilowego zapalenia naczyń (dawniej: zespół Churga-Strauss [CSS, *Churg-Strauss syndrome*]), guzkowego zapalenia naczyń (PAN, *polyarteritis nodosa*) oraz zapalenia naczyń w przebiegu pierwotnej kriegoglobulinemii. Wszyscy badacze są zgodni, że terapia CYP powinna być ograniczona do 3–6 miesięcy. Ostatnio EUVAS zaleca następujący sposób leczenia indukcyjnego AASV: pulsy dożylnego CYP (15 mg/kg *i.v.*), początkowo 3 pulsy co 2 tygodnie, a następnie zwiększenie odstępów między wlewami do 3 tygodni. De Groot i wsp. [5] w badaniu z randomizacją wykazali 88% remisji po 9 miesiącach leczenia. Nie obserwowali oni natomiast różnic między leczeniem pulsami dożylnymi a doustnym podawaniem CYP w dawce 2 mg/kg mc./dobę [5]. Kumulacyjna dawka była większa w grupie przyjmującej lek doustnie (15,9 g *v.* 8,2 g) oraz częściej występowała w tej grupie chorych leukopenia. Natomiast pulsacyjne podawanie CYP wiązało się z wyższym ryzykiem nawrotów choroby.

Zróznicowane metody leczenia ZN z zajęciem nerek podsumowano w metaanalizie dokonanej przez Waltera i wsp. [6] i są ceną wskazówką w codziennej praktyce klinicznej. W celu uzyskania remisji choroby należy stosować wszelkie dostępne metody (CYP, plazmafereza, rytuksymab, GKS, dożylny immunoglobuliny).

W leczeniu podtrzymującym istotne znaczenie mają MTX, AZA i leflunomid. Terapia UZN, obok efektywności, powinna również uwzględniać bezpieczeństwo chorego i występowanie objawów niepożądanych. Jedną z zasad postępowania jest szybkie zmniejszenie dawki GKS, tak aby w 6. miesiącu terapii wyniosła ona 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon, z całkowitym odstawieniem w 18. miesiącu terapii.

W ostatnich latach podejmowano wiele prób zastosowania MMF w leczeniu UZN zarówno w terapii indukcyjnej, jak i w leczeniu podtrzymującym. Mykofenolan mofetilu jest prolekiem. Jego aktywny metabolit — kwas mykofenolowy — odwracalnie hamuje dehydrogenazę inozynomonofosforanową (IMPDH, *inosine monophosphate dehydrogenase*) — kluczowy enzym w syntezie guaniny. W konsekwencji blokuje syntezę DNA, głów-

nie w aktywowanych limfocytach T i B. Lek ten wykazuje zatem działanie antyproliferacyjne oraz antyfibrotyczne. Ponadto MMF hamuje produkcję przeciwciał oraz przeciwdziała glikozylacji glikoprotein zaangażowanych w adhezję leukocytów do komórek endotelialnych. Tymczasem limfocyty i degranulujące leukocyty odgrywają główną rolę w patogenezie układowych zapaleń naczyń związanych z ANCA (AASV).

Wielokierunkowe działanie MMF spowodowało, że lek ten jest wykorzystywany nie tylko w transplantologii, w profilaktyce odrzucania przeszczepu, ale także podjęto próby jego zastosowania w wielu chorobach autoimmunologicznych, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe, sklerodermia układowa, a także ZN [7]. Dotychczas nie ustalono dawki MMF we wskazaniach pozatransplantacyjnych. Waha się ona od 1 g do 3 g na dobę. Wydaje się, że użyteczne jest w tych zastosowaniach oznaczanie stężenia kwasu mykofenolowego po 12 godzinach od przyjęcia dawki leku (*through level*). Neumann i wsp. [7] uzyskali optymalne wyniki w leczeniu podtrzymującym ziarniniakowatości Wegenera i mikroskopowego ZN, gdy *through level* kwasu mykofenolowego wahał się od 3,5 mg/l do 4,5 mg/l. Średnia dawka MMF wynosiła wówczas $1,8 \pm 0,5$ g/dobę.

MYKOFENOLAN MOFETILU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM UZN ZWIĄZANYCH Z PRZECIWCIAŁAMI PRZECIWGRANULOCYTARNYMI (AASV)

Doniesienia dotyczące tego zagadnienia zestawiono w tabeli 1 [8–13]. Pod koniec XX wieku Nowack i wsp. [8] zastosowali terapię podtrzymującą z użyciem 2 g MMF i małych dawek (średnio 5 mg) prednizonu u 11 chorych, po uzyskaniu remisji standardowym leczeniem (CYP *p.o.* + GKS). Tylko u jednego chorego nastąpił nawrót choroby w czasie 14 miesięcy leczenia podtrzymującego. U pozostałych pacjentów utrzymywały się remisja kliniczna, stabilna funkcja nerek i niewielki białkomocz. Lek był ogólnie dobrze tolerowany, a przejściowa leukopenia u 2 osób ustąpiła po zmniejszeniu dawki do 1 g/dobę.

Tak korzystne wyniki w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera zachęciły również innych badaczy do użycia MMF w leczeniu podtrzymującym. W grupie 14 chorych amerykańscy badacze Langford i wsp. [9] obserwowali nawrót choroby u 6 pacjentów (43%).

Tabela 1. Zastosowanie mykofenolanu mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*) w leczeniu podtrzymującym chorych na układowe zapalenie naczyń (UZN) związane z przeciwciałami przeciwgranulocytarnymi

Autor, źródło, rok publikacji	Liczba przypadków (n)	Rozpoznanie	Dawka MMF [g/d.]	Lek dodatkowy	Okres obserwacji (miesiące)	Nawrót choroby
Nowack [8], 1999	11	WG (9) MPA (2)	2	Prednizon	15	1/11 (10%)
Langford, [9], 2004	14	WG	2 — dawka początkowa	Prednizon odstawiony po 8 miesiącach	18	6/14 (43%) 10 miesięcy
Koukoulaki [10], 2006	29 (podtrzymujące) 22 (indukcja)	WG (26) MPA (16) CSS (9)	Średnio 1,6 (1–3)	Prednizolon 14,1–5 mg	18,3 ± 18	14/29 (48,3%) 14 miesięcy
Ibernon [11], 2009	12	RLV (MPO)	1,5 — dawka początkowa	Prednizon	12 ± 6,5	1/12
Iatrou [12], 2009	22	MPA (16) WG (4) RLV (1) CSS (1)	1,5 (1–2)	–	42 (24–101) Średnio 21,5	31,5%
Hiemstra [13], 2010	156 MMF (76) AZA (80)	WG MPA	2 1,5 (po 12 mies.)	Prednizon odstawiony po 24 miesiącach	39 (0,66–53,6)	MMF 42/76 AZA 30/80

WG (*Wegener's granulomatosis*) — ziarniniakowatość Wegenera; MPA (*microscopic polyangiitis*) — mikroskopowe zapalenie naczyń; CSS (*Churg-Strauss Syndrome*) — zespół Churga-Straussa; RLV (*renal limited vasculitides*) — zapalenie naczyń ograniczone do nerek; MPO — mieloperoksydaza; AZA (*azathioprine*) — azatiopryna

Mediana czasu do nawrotu choroby wynosiła 10 miesięcy. Należy jednak zaznaczyć, że remisję po zastosowaniu CYP *p.o.* i GKS uzyskano w stosunkowo krótkim czasie (1–7 miesięcy, mediana 3 miesiące), a prednizon odstawiono po 8 miesiącach [9]. Taka terapia jest mniej toksyczna, ale w większym stopniu przyczynia się do ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, aniżeli dotychczas stosowane schematy leczenia z zastosowaniem CYP podawanego przez okres do 12 miesięcy.

Nieco później, bo w 2006 roku, brytyjscy badacze opublikowali swoje retrospektywne wyniki badań dotyczące zastosowania MMF zarówno w indukcji, jak i leczeniu podtrzymującym [10]. Lek w dawce 1–3 g/dobę zastosowano w bardzo zróżnicowanej grupie chorych, dlatego otrzymane wyniki należy interpretować z wielką ostrożnością. W terapii podtrzymującej remisję zmniejszono dawkę prednizonu z $14,1 \pm 12$ mg/dobę do $8,3 \pm 9,4$ mg/dobę. Nawrót choroby stwierdzono średnio po $14,1 \pm 13,9$ miesiącu. Wystąpił on u 14 na 29 badanych (48,3%). Należy zaznaczyć, że w uprzednio stosowanej terapii indukcyjnej zastosowano 9 g CYP.

W aktywnej postaci choroby MMF zastosowano u 22 chorych. W zdecydowanej większości były to nawroty choroby (u 19 spośród 22 badanych), a w 3 przypadkach terapia CYP była przeciwwskazana. Średnia daw-

ka prednizonu w tej podgrupie wynosiła $12,3 \pm 7,8$ mg/dobę. U 18 chorych uzyskano zmniejszenie aktywności choroby, jednak już po 17 miesiącach aż u 10 osób z tej grupy stwierdzono jej nawrót. Ogółem leczenie MMF zaprzestano u 28 pacjentów z grupy 51 osób, głównie z powodu nawrotu choroby lub nieadekwatnej kontroli jej aktywności. Ta retrospektywna praca wskazuje, że MMF jest dobrze tolerowanym, efektywnym lekiem stosowanym w leczeniu UZN. W celu zapobieżenia nawrotom powinna być stosowana adekwatna dawka, tak aby utrzymać *through level* kwasu mykofenolowego między 3,5 a 4,5 mg/l.

IMPROVE jest kontrolnym badaniem z randomizacją, porównującym efektywność MMF i AZA w prewencji nawrotów UZN związanych z przeciwciałami przeciwgranulocytarnymi (AASV) [13]. Do badania zakwalifikowano 156 chorych na AASV, w terapii indukcyjnej chorzy otrzymywali CYP doustnie lub w pulsach dożylnych oraz prednizon w dawce początkowej 1 mg/kg mc. (maksymalnie 80 mg/d.) według schematu przyjętego przez EUVAS. W ciężkich przypadkach stosowano również plazmaferezę i pulsy metylprednizolonu. Po 3–6 miesiącach 80 chorych otrzymało AZA w dawce 2 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 200 mg), którą po 12 miesiącach zmniejszono do 1,5 mg/kg mc./dobę lub MMF w dawce 2 g/dobę, którą po 12 miesią-

►► W celu zapobieżenia nawrotom powinna być stosowana adekwatna dawka, tak aby utrzymać *through level* kwasu mykofenolowego między 3,5 a 4,5 mg/l ◀◀

▶▶Hiemstra i wsp., w imieniu grupy EUVAS, uważają, że MMF jest mniej efektywny w prewencji nawrotów AASV niż AZA i nie powinien on być lekiem z wyboru w leczeniu podtrzymującym w tej grupie chorych◀◀

cach zmniejszono do 1,5 g/dobę, a następnie do 1 g/dobę po 18 miesiącach. W obu grupach w 12. miesiącu zmniejszono dawkę prednizonu do 5 mg, a po 24 miesiącach lek odstawiono. Immunosupresję odstawiono po 42 miesiącach. Nawrót choroby występował częściej w grupie leczonej MMF (42/76 pacjentów) niż w grupie chorych otrzymujących AZA (30/80 pacjentów). Niedostosowane ryzyko pierwszego nawrotu choroby dla MMF wynosiło HR 1,69 ($p = 0,003$), a pierwszego ciężkiego nawrotu HR 2,14 ($p = 0,05$). Nie wykazano różnic między badanymi grupami dotyczących końcowej wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), białkomoczu oraz wskaźnika uszkodzenia (VDI, *vasculitis damage index*). Najczęstszymi objawami niepożądanymi były: leukopenia (7 v. 4), infekcje (17 v. 12), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (8 v. 8). Nie wykazano różnic w zakresie częstości występowania poważnych objawów niepożądanych w porównywanych grupach.

Na podstawie tego badania Hiemstra i wsp. [13], w imieniu grupy EUVAS, uważają, że MMF jest mniej efektywny w prewencji nawrotów AASV niż AZA i nie powinien on być lekiem z wyboru w leczeniu podtrzymującym w tej grupie chorych. Być może, stosowanie większych dawek MMF, łącznie z kontrolą stężenia kwasu mykofenolowego w surowicy, poprawiłoby efektywność terapii tym lekiem.

▶▶Podstawowym założeniem leżącym u podstaw zastosowania MMF w leczeniu chorych z aktywnym zapaleniem naczyń było ograniczenie stosowania GKS i leków cytotoksycznych◀◀

DOŚWIADCZENIE KLINICZNE W ZASTOSOWANIU MMF W INDUKCJI REMISJI UZN

Powyższe doświadczenie zebrano i przedstawiono w tabeli 2. Podstawowym założeniem leżącym u podstaw zastosowania MMF w leczeniu chorych z aktywnym zapaleniem naczyń było ograniczenie stosowania GKS i leków cytotoksycznych. Początkowo w amerykańskim ośrodku w *Chapel Hill* chorych na AASV leczono MMF w przypadku nawrotów lub utrzymującej się aktywności choroby [14]. Terapię rozpoczynano od dawki 1 g MMF, stopniowo zwiększając do 2 g/dobę. Po 52 tygodniach terapii uzyskano zmniejszenie aktywności choroby mierzonej skalą *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) z $9,1 \pm 1,9$ do $2,8 \pm 4,3$. Odpowiedź na leczenie w grupie 12 pacjentów z różną lokalizacją choroby była bardzo zróżnicowana. U 6 pacjentów obserwowano szybką remisję (2.–6. tydzień leczenia), niestety — w 3 przypadkach doszło do nawrotu choroby. U pozostałych badanych efektywność

określono jako wystarczającą. Nie stwierdzono w trakcie leczenia istotnych statystycznie zmian w mianie przeciwciał ANCA oraz stężeniu kreatyniny w surowicy. Udało się natomiast odstawić lub zmniejszyć dawkę prednizonu u większości pacjentów.

Powyższe obserwacje zachęciły również innych badaczy do stosowania MMF u chorych z nawrotem AASV lub opornością choroby na CYP [10].

Stassen i wsp. [15] zastosowali 2 g/dobę MMF i 1 mg/kg mc./dobę prednizonu w leczeniu aktywnej postaci ziarniniakowości Wegenera (BVAS 17,5–29) i mikroskopowego zapalenia naczyń u chorych, którzy nie mogli z różnych przyczyn otrzymywać CYP. Należy zaznaczyć, że w tych przypadkach przeważało zajęcie przez proces chorobowy górnych (25/32) i dolnych (14/32) dróg oddechowych, układu kostno-szkieletowego (20/32) oraz nerek (15/32). Stężenie kreatyniny wahało się w granicach 73–542 $\mu\text{mol/l}$. Całkowitą remisję (BVAS 0, stężenie białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*] < 10 mg/l) uzyskano w 78% przypadków, częściową remisję w 19%, natomiast jeden chory nie odpowiedział na leczenie. Niestety, aż u 52% pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję, po średnio 14 miesiącach od początku leczenia MMF wystąpił nawrót choroby. W całej grupie 32 chorych 1-, 3- i 5-letnie przeżycie bez nawrotu choroby wynosiło odpowiednio: 63%, 38% i 27%. Można więc stwierdzić, że łączne stosowanie MMF i GKS może wywołać remisję choroby u osób nietolerujących CYP, natomiast często występują nawroty choroby.

Silva i wsp. [17] opublikowali wyniki pilotażowego prospektywnego badania przeprowadzonego na populacji amerykańskiej, w którym oceniano efektywność stosowania MMF w dawce 2 g/dobę w połączeniu z GKS (1–3 pulsy metylprednizolonu, następnie prednizon 1 mg/kg mc./d.) w leczeniu indukcyjnym mikroskopowego zapalenia naczyń. Glikokortykosteroidy odstawiono po 6. miesiącu, a podawanie MMF kontynuowano do 18. miesiąca. Remisję choroby uzyskano po 6 miesiącach leczenia u 13 na 17 chorych. U 4 chorych wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nawrót choroby lub nietolerancja MMF. Przez 18 miesięcy remisja utrzymywała się u 12 osób. Funkcja nerek była stabilna (eGFR 40 ml/min), a białkomocz obniżył się do śladowego. W podsumowaniu badacze z *Mayo Clinic* podkreślają, że MMF powinien być rozważany jako efektyw-

▶▶Łączne stosowanie MMF i GKS może wywołać remisję choroby u osób nietolerujących CYP, natomiast często występują nawroty choroby◀◀

Tabela 2. Zastosowanie mykofenolanu mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*) w leczeniu indukcyjnym układowych zapaleń naczyń

Autor, źródło, rok publikacji	Liczba przypadków (n)	Rozpoznanie	Dawka MMF [g/d.]	Lek dodatkowy	Okres obserwacji (miesiące)	Remisja	Nawrót choroby
Joy [14], 2005	12 (wznowa/oporne)	WG (7) MPA (2) RLV (2) CSS (1)	1,5–3	Prednizon	12	6/12	3/6
Koukoulaki [10], 2006	22 (indukcja) 29 (podtrzymujące)	WG (26) MPA (16) CSS (9)	Średnio 1,6	Prednizon	21,9 ± 14,8	18/22	10/18
Stassen [15], 2007	32	WG (29) MPA (3)	2	Prednizon 1 mg/kg mc.	12 (2–58)	25/32 (CR) 6/32 (PR)	19/31
Hu [16], 2008	35 MMF (18) IVC (17)	MPA (34) WG (1)	1,5–2	MP/prednizon 0,6– –0,8 mg/kg mc.	6	14/18 MMF 8/17 IVC	Brak danych
Silva [17], 2010	17	MPA	1–1,5	MP/prednizon 1 mg/kg mc.	18	13/17	1/13
Han [18], 2011	41 MMF (19) IVC (22)	MPA	1–1,5	MP/prednizon 0,6–0,8 mg/kg mc.	6	15/19 MMF 14/22 IVC	0 0

WG (*Wegener's granulomatosis*) — ziarniniakowatość Wegenera; MPA (*microscopic polyangiitis*) — mikroskopowe zapalenie naczyń; RLV (*renal limited vasculitides*) — zapalenie naczyń ograniczone do nerek; CSS (*Churg-Strauss Syndrome*) — zespół Churga-Straussa; IVC — dożylny pulsus cyklofosfamidowy

ny, dobrze tolerowany lek alternatywny do CYP w leczeniu mikroskopowego zapalenia naczyń o łagodnym i umiarkowanym przebiegu. W leczeniu podtrzymującym może być stosowany w monoterapii [17].

Bardzo interesujące są obserwacje badaczy chińskich. Hu i wsp. [16] w 2008 roku opublikowali w „Nephrology Dialysis Transplantation” wyniki jednoosrodkowej niezaślepionej próby klinicznej, w której porównywali efektywność kliniczną MMF (1,5–2,0 g/d.) i pulsów CYP (0,75–1 g/m²) w leczeniu indukcyjnym AASV z umiarkowanym zajęciem nerek (stężenie kreatyniny w surowicy < 500 μmol/l). Glikokortykoterapię w obu grupach rozpoczynano od 3 pulsów metylprednizolonu, a następnie stosowano prednizon w dawce 0,6–0,8 mg/kg mc./dobę przez 4 tygodnie, obniżając ją następnie do 10 mg/dobę. Po 6 miesiącach leczenia w grupie przyjmującej MMF całkowitą remisję uzyskano u 77,8% chorych (BVAS 15 → 0), natomiast w grupie CYP — 47,1%. Różnica w efektywności wynosiła więc 30%. Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy nastąpiła w 8 przypadkach na 18 pacjentów w grupie leczonej MMF (44,4%) i w 2 przypadkach na 17 chorych w grupie leczonej CYP (15,4%). Mykofenolan mofetilu wykazywał również korzystniejszy wpływ na normalizację lub obniżenie miana przeciwciał przeciwgranulocytarnych.

Wyniki drugiego badania przeprowadzonego w populacji chińskiej (n = 41), porównującego terapię indukcyjną z użyciem MMF (1–1,5 g na dobę) i CYP (0,8–1 g/m²) w połączeniu z GKS wśród pacjentów chorych na mikroskopowe ZN, potwierdziły wysoką przydatność MMF w tej terapii [18]. W 6. miesiącu leczenia w grupie przyjmującej MMF remisję uzyskano u 15 na 19 chorych (78,9%), a w grupie przyjmującej CYP u 14 na 22 chorych (63,6%). W tym okresie nie obserwowano nawrotów choroby. Ponadto we wszystkich przypadkach, z wyjątkiem 3 pacjentów dializowanych, stwierdzono poprawę funkcji nerek i zmniejszenie białkomoczu poniżej 1 g/dobę. Miano przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (MPO) zmniejszyło się znacznie w obu grupach chorych.

Wysoka efektywność indukcji remisji AASV za pomocą MMF w populacji chińskiej (78,9%) może wynikać z uwarunkowań genetycznych i środowiskowych. Zaznaczyć również należy, że większość przypadków AASV wiązała się z występowaniem przeciwciał przeciwko MPO [16, 18].

Nieznacznie tylko gorsze rezultaty w leczeniu chorych rasy kaukaskiej uzyskali Silva i wsp. [17]. Biorąc pod uwagę efektywność stosowania CYP podawanego dożylnie lub doustnie przez grupę EUVAS (88,1% remisji

►►Wyniki drugiego badania przeprowadzonego w populacji chińskiej (n = 41), porównującego terapię indukcyjną z użyciem MMF (1–1,5 g/d.) i CYP (0,8–1 g/m²) w połączeniu z GKS wśród pacjentów chorych na mikroskopowe ZN, potwierdziły wysoką przydatność MMF w tej terapii◀◀

Tabela 3. Zastosowanie mykofenolanu mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*) w leczeniu zapalenia nerek w przebiegu plamicy Henocha-Schönleina (HSP, *Henoch-Schönlein purpura*)

Autor, źródło, rok publikacji	Liczba przypadków	Dzieci/dorośli	Zajęcie narządowe	Dawka MMF/d.	Lek dodatkowy/d.	Okres obserwacji (miesiące)	Remisja	Wznowa
Martin [19], 2006	1	Dziecko	Przewód pokarmowy Nerki	400 mg/m ²	Prednizon	Brak danych	1/1	0/1
Dede [20], 2008	1	Dorosły	Nerki	29	Prednizon 1 mg/kg mc.	18	1/1	0/1
Nikibakhsh [21], 2010	6	Dzieci	Nerki, skóra, stawy, przewód pokarmowy	30 mg/kg mc.	Prednizon 2 mg/kg mc.	6–12	6/6	0/6
Muzaffar [22], 2010	1	Dorośli	Nerki, skóra, przewód pokarmowy	1,5–3,0 g	Prednizon 1 mg/kg mc.	2	1/1	0/1
Du [23], 2011	12 MMF	Dzieci oporność na GKS	Nerki	20–25 mg/kg mc.	Prednizon	46,8	12/12	0/12
Ren [24], 2012	53 MMF (27) GKS (26) 0,8–1,0 mg/kg mc./d.	> 14 r. Śr. wiek 25 lat	Nerki, skóra, stawy przewód pokarmowy	1,0–1,5 g	Prednizon 0,4–0,5 mg/kg mc.	28,2	21/27 21/26	0/21 4/21

GKS — glikokortykosteroidy

▶▶ Lek ten jest godną polecenia alternatywą terapeutyczną w leczeniu indukcyjnym chorych na UZN związane z przeciwciałami przeciwanulocytarnymi◀◀

choroby w ciągu 9 miesięcy) [5] oraz mniejszą toksycznością MMF, należy stwierdzić, że lek ten jest godną polecenia alternatywą terapeutyczną w leczeniu indukcyjnym chorych na UZN związane z przeciwciałami przeciwanulocytarnymi.

PRZYDATNOŚĆ MMF W LECZENIU ZAPALENIA NEREK W PRZEBIEGU PLAMICY HENOCHA-SCHÖNLEINA (HSP)

Plamica Henocha-Schönleina (HSP, *Henoch-Schönlein purpura*) jest UZN z odkładaniem kompleksów immunologicznych zawierających immunoglobulinę A (IgA). Występuje głównie u dzieci i młodych dorosłych. Przebieg choroby jest zróżnicowany, od postaci samoopraczkujących się, o umiarkowanym przebiegu, do postaci ciężkich z zajęciem nerek. Ryzyko progresji choroby do niewydolności nerek wynosi 15% u dzieci i aż 30% u dorosłych. Według zaleceń KDIGO (*Kidney Disease: Impro-*

ving Global Outcomes) 2012, w przypadku białkomoczu powyżej 1 g/dobę, oprócz blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron, należy stosować GKS. Czasami korzystniejsze jest łączenie GKS z CYP. Niektórzy badacze, zachęcającymi do stosowania MMF w różnych chorobach immunologicznych, podali ten lek dzieciom i dorosłym, z opornym na glikokortykosteroidy HSP [20–22], uzyskując we wszystkich przypadkach trwałą remisję choroby.

Du i wsp. [23] zastosowali MMF u 12 dzieci chorujących na ciężką postać HSP z zajęciem nerek. We wszystkich przypadkach stwierdzono uprzednio oporność na GKS (tab. 3) [19–24]. Średni białkomocz wynosił 5,5 g/dobę, a dawka MMF wynosiła 20–25 mg/kg mc. Jednocześnie pacjenci otrzymywali inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Po okresie od 1 do 4 miesięcy (średnio 2,5), obserwowano bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Mykofenolan mofetilu

podawano 5 chorym przez 10 miesięcy, 6 chorym przez 12 miesięcy, a w jednym przypadku — przez 15 miesięcy. Obserwację kontynuowano 3,9 (2,3–5,5) roku. U wszystkich dzieci odnotowano prawidłową funkcję nerek oraz brak białkomoczu [23].

W drugim doniesieniu autorów chińskich [24] porównywano wpływ MMF (1–1,5 g/d.) i małych dawek GKS (prednizon w dawce 0,4–0,5 mg/kg mc./d.) oraz standardowych dawek prednizonu (0,8–1 mg/kg mc./d.) na przebieg HSP. Retrospektywna analiza dotyczyła 53, w większości młodych, dorosłych (grupa przyjmująca GKS n = 26, grupa przyjmująca MMF n = 27), u których oprócz płamicy i zajęcia nerek, zdiagnozowano również bóle brzucha i zapalenie stawów. Z ogólnej grupy chorych 17 pacjentów miało zespół nerczycowy, inni białkomocz poniżej 3,5 g/dobę oraz wielkość eGFR powyżej 60 ml/min/1,73 m². Nie było różnic w badaniach laboratoryjnych i obrazie morfologicznym biopsji nerek między obserwowanymi grupami chorych. Terapia pełnymi dawkami leków trwała 6–8 tygodni, następnie stopniowo zmniejszano dawkę prednizonu do 10–15 mg i utrzymywano ją przez 3–6 miesięcy. Obserwacja trwała od 6 do 63 (średnio 28,2) miesięcy. Już po 4 tygodniach leczenia stwierdzono szybkie obniżenie białkomoczu i wzrost eGFR. Po 6 miesiącach białkomocz u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 0,2 g/dobę. Wskaźnik remisji w grupie otrzymującej MMF wynosił 85,5%, a w grupie otrzymującej GKS 76,9% (p = 0,101). Na koniec obserwacji remisja wynosiła w grupie leczonej MMF — 77,8%, a w grupie leczonej GKS — 80,8% (p = 0,780). W 2 przypadkach

w grupie przyjmującej standardową dawkę GKS doszło do nawrotu choroby po zmniejszeniu dawki prednizonu do 10 mg. Jak wynika z przedstawionych danych, nie wykazano różnic w efektach terapeutycznych stosowania MMF z małymi dawkami GKS w porównaniu ze standardowym leczeniem. Należy jednak podkreślić, że po stosowaniu MMF nie obserwowano żadnych nawrotów choroby. Ponadto objawy niepożądane występowały rzadziej podczas leczenia MMF (48,1% s. 76,9%; p = 0,03) niż po standardowej glikokortykoterapii.

Te nieliczne doniesienia świadczą o tym, że MMF może być stosowany u chorych z HSP, u których powinno się ograniczać dawkę GKS. Do grupy tej należą: dzieci, osoby w podeszłym wieku, chorzy na cukrzycę lub przypadki steroidozależne.

Na zakończenie tego krótkiego przeglądu piśmiennictwa należy zaznaczyć, że trwają również próby zastosowania MMF w innych postaciach zapalenia naczyń: chorobie Takayasu [25, 26], chorobie Behçeta [27] i olbrzymiomórkowym ZN [28]. Duże zainteresowanie MMF w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym układowych ZN, wynika z tego, że jest to silny lek immunosupresyjny, działający antyproliferacyjnie i antyfibrotycznie, a przy tym wykazujący stosunkowo niewiele działań niepożądanych. Ponadto MMF pozwala ograniczyć zużycie GKS i występowanie powikłań związanych z ich stosowaniem. W wielu przypadkach okazał się skuteczniejszy w steroidozależnych zapaleniach naczyń. Wreszcie, lek ten może być alternatywą dla CYP w leczeniu chorych na aktywną postać zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami ANCA.

▶▶ Nie wykazano różnic w efektach terapeutycznych stosowania MMF z małymi dawkami GKS w porównaniu ze standardowym leczeniem ◀◀

STRESZCZENIE

Zapalenia naczyń stanowią zróżnicowaną grupę chorób, których wspólną cechą jest obecność leukocytów w ścianie naczyń i uszkodzenie jego struktur. Proces zapalny dotyczy naczyń różnego kalibru, typu i lokalizacji. Symptomatologia choroby wynika najczęściej z zajęcia wielu organów. Terapia zależy od natury i ciężkości zapalenia naczyń. Pacjenci z układowymi zapaleniami naczyń wymagają steroidoterapii, a w ciężkich postaciach również immunosupresji z użyciem cyklofosfamid (CYP), metotreksatu, azatioprynu lub myko-

fenolanu mofetilu (MMF). Wyniki licznych obserwacji klinicznych i badań z randomizacją potwierdziły przydatność MMF w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym chorób autoimmunologicznych. Zastosowanie tego leku pozwala ograniczyć zużycie glikokortykosteroidów, a w niektórych postaciach chorób jest alternatywą dla toksycznego CYP. W artykule przedstawiono dotychczasowe doświadczenia w leczeniu zapaleń naczyń z użyciem MMF.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 1, 55–62

Słowa kluczowe: zapalenia naczyń, mykofenolan mofetilu, leczenie immunosupresyjne

1. Fries J.P., Hunder G.G., Bloch D.A. i wsp. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis. Rheum.* 1990; 33: 1135–1136.
2. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. i wsp. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187–192.
3. Basu N., Walts R., Bajema I. i wsp. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann. Rheum.* 2010; 69: 1744–1750.
4. Villa-Forte A. European League Against Rheumatism/European Vasculitis Study Group recommendations for the management of vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010; 22: 49–53.
5. De Groot K., Harper L., Jayne D.R.W. i wsp. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 670–680.
6. Walter G.D., Willis N.S., Craig J.C. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol.* 2010; 11: 12.
7. Neumann I., Fuhrmann H., Fang I.F. i wsp. Association between mycophenolic acid 12-h through levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3514–3520.
8. Nowack R., Göbell U., Klooker P. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1965–1971.
9. Langford C.A., Talar-Williams C., Sneller M.C. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 278–283.
10. Koukoulaki M., Jayne D.R.E. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron. Clin. Pract.* 2006; 102: c100–c107.
11. Ibernón M., Poveda R., Vidaller A. i wsp. Mycophenolate mofetil in anti MPO renal vasculitis: an alternative therapy in case of cyclophosphamide or azathioprine toxicity. *Clin. Nephrol.* 2008; 69: 395–401.
12. Iatrou C., Zerbala S., Revela I. i wsp. Mycophenolate mofetil as a maintenance therapy in patients with vasculitis and renal involvement. *Clin. Nephrol.* 2009; 72: 31–37.
13. Hiemstra T.F., Walsh M., Mahr A. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2381–2388.
14. Joy M.S., Hogan S.L., Janette J.C. i wsp. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2725–2732.
15. Stassen P.M., Tervaert J.W., Stegeman C.A. Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 798–802.
16. Hu W., Lin C., Xie H. i wsp. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1307–1312.
17. Silva F., Specks U., Kalra S. i wsp. 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: 445–453.
18. Han F., Lin G., Zhang X. i wsp. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am. J. Nephrol.* 2011; 33: 185–192.
19. Martin S., Cramer C.H., Heikenen J. i wsp. Gastrointestinal symptoms of Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43: 245–247.
20. Dede F., Onec B., Ayli D. i wsp. Mycophenolate mofetil treatment of crescentic Henoch-Schönlein nephritis with IgA deposition. *Scan. J. Urol. Nephrol.* 2008; 42: 178–180.
21. Nikibakhsh A.A., Mahmoodzadeh H., Karamyiar H. i wsp. Treatment of complicated Henoch-Schönlein purpura with mycophenolate mofetil: a retrospective case series report. *Int. J. Rheumatol.* 2010; 2010: 254316.
22. Muzaffar M., Taj A., Seti N. i wsp. Rapidly progressive glomerulonephritis secondary to Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil: a case report with atypical etiology. *Am. J. Ther.* 2010; 17: e163–e166.
23. Du J., Hou L., Zhao C. i wsp. Treatment of children Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 765–771.
24. Ren P., Han F., Chen L. i wsp. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am. J. Nephrol.* 2012; 36: 271–277.
25. Shinjo S.K., Pereira R., Tizziani V. i wsp. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 1871–1875.
26. Goel R., Danda D., Mathew J. i wsp. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29: 329–332.
27. Shugair E., Tuziin E., Mutlu M. i wsp. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behçets disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29 (supl. 67): s64–s67.
28. Kötter I., Henes J.C., Wagner A.D. i wsp. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012; 30 (supl. 70): s114–s129.