



Ryszard Grenda

Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut — Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

Mykofenolan mofetilu w leczeniu zespołu nerczycowego u dzieci

Mycophenolate mofetil in therapy of nephrotic syndrome in children

ABSTRACT

Mycophenolate mofetil (MMF) has been used in pediatric nephrotic syndrome for decade. Steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome is the major therapeutic target. As non-

-nephrotoxic, MMF is attractive in terms of long-term therapy and conversion from cyclosporine. Therapeutic drug monitoring seems to be reasonable and C_0 should be maintained between 2 and 3 $\mu\text{g/ml}$.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 2, 130–134

Key words: nephrotic syndrome, children, MMF

WSTĘP

U 80–90% dzieci, u których powyżej pierwszego roku życia pojawia się zespół nerczycowy, skuteczne jest leczenie kortykoidami, niemniej jednak z czasem u około 60% z nich występuje steroidozależność choroby, co uniemożliwia ich planowe odstawienie [1]. W pozostałych 10% przypadków stosowanie steroidów nie przynosi efektu, co może się wiązać z genetycznym podłożem choroby, które należy wykluczyć przed decyzją o przedłużeniu lub zmianie leczenia. Zarówno zależność, jak i oporność na steroidy są wskazaniem do podejmowania próby leczenia innymi lekami w celu uniknięcia/złagodzenia działań niepożądanych steroidów, albo wywołania remisji innym lekiem przy steroidoporności. Przypadki zależności od steroidów są leczone różnymi lekami, takimi jak: cyklofosfamid (CYC, *cyclophosphamide*), chlorambucyl, lewamizol, cyklosporyna A (CsA) lub takrolimus [2–6].

MYKOFENOLAN MOFETILU W PODTRZYMYWANIU REMISJI NAWROTOWEGO I STEROIDOZALEŻNEGO ZESPOŁU NERCZYCOWEGO

Od ponad dekady w wybranych przypadkach próbuje się leczyć zespół nerczycowy mykofenolanem mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*). Kiedy rozważyć wprowadzenie tego leku? Najbardziej przekonujące wskazania to toksyczność dotychczasowej terapii lub brak możliwości jej kontynuowania, na przykład wskutek wyczerpania limitu dawki skumulowanej. W przypadku CYC, niezależnie od możliwości występowania bieżących działań niepożądanych, takich jak toksyczność wobec szpiku, podstawowym problemem jest ryzyko trwałego uszkodzenia gonad przy terapii trwającej ponad trzy miesiące [7]. To sprawia, że mimo 2–3-miesięcznej terapii CYC u 25–60% dzieci z często nawracającym zespołem nerczycowym długotrwałą następuje remisja [8], to jednak

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda
Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek
i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut — Pomnik
Centrum Zdrowia Dziecka
Aleja Dzieci Polskich 20,
04–730 Warszawa
tel.: 22 815 15 40
e-mail: r.grenda@czd.pl

powtarzanie takiej kuracji uznaje się za zbyt niebezpieczne dla gonad. Naturalnymi „konkurentami” MMF są inne środki podtrzymujące remisję, czyli cyklosporyna czy lewamizol (stosowany *off-label*). Stosowanie CsA (także skuteczna, gdy jest stale podawana) obarczone jest wysokim ryzykiem uzależnienia (wysokim odsetkiem nawrotów do 90% przypadków, po planowym odstawieniu) [9] oraz nefrotoksycznością przy długim stosowaniu [10, 11]. Nie bez znaczenia są inne działania niepożądane, w tym defekty kosmetyczne (przerost dziąseł i włosów). Lewamizol (również dość skuteczny przy stałym podawaniu) obok zwiększonego ryzyka wystąpienia zapalenia naczyń, także powoduje zależność i po jego odstawieniu większość chorych ma nawrót objawów [4, 12–14].

Przy porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa w podtrzymywaniu remisji zespołu nerczycowego — cyklosporyny (w dawce 4–5 mg/kg mc./d.) i MMF (w dawce 1,2 g/m²/d.) w klinicznym badaniu z randomizacją wykazano, że w czasie rocznej obserwacji więcej (choć bez istotności statystycznej; $p = 0,08$) nawrotów występowało u dzieci leczonych MMF, za to poprawiła się u nich czynność nerek (DGFR = + 6 ml/min/1,73 m²), podczas gdy u chorych leczonych cyklosporyną się pogorszyła (DGFR = -14 ml/min/1,73 m²). Zdecydowana większość chorych nie otrzymywała w tym czasie podtrzymującej dawki steroidów. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie morfologii krwi, lipidogramu ani ciśnienia tętniczego. Typowe dla cyklosporyny działania niepożądane, takie jak nadmierne owłosienie, wystąpiło u 37%, a przerost dziąseł u 60% chorych. Nie występowała za to biegunka przy podawaniu MMF. Praca ta wskazuje wyraźnie na korzyści i potencjalne zagrożenia towarzyszące wyborowi leku podtrzymującego remisję w nawrotowym zespole nerczycowym [15]. Zbyt krótkie stosowanie MMF (krócej niż rok) powoduje zależność od leku i nawroty zespołu po jego odstawieniu. W wieloośrodkowym badaniu amerykańskim, w którym stosowano MMF przez sześć miesięcy w nawrotowej postaci zespołu nerczycowego, częstość nawrotów po planowym przerwaniu leczenia wynosiła 66% w czasie dalszych 18. miesięcy obserwacji. Dane te wskazują na potrzebę przedłużenia terapii MMF w przypadkach nawrotowych, co znalazło odzwierciedlenie w innych pracach. Obecnie nikt nie stosuje MMF w tym wskazaniu krócej niż przez 12 miesięcy [16]. Wykazano także skuteczność MMF w steroidozależnym zespole

nerczycowym, co objawiało się między innymi możliwością wycofania towarzyszącej korykoterapii u 43,5% chorych i istotnego zmniejszenia dawki steroidów u dalszych 26%, niemniej leczenie MMF musiało być przedłużone średnio do około 2,5 roku [17]. Próbowano także stosowania MMF w steroido- i jednocześnie cyklosporynozależnym zespole nerczycowym. Podanie MMF umożliwiło stopniowe zmniejszenie dawek i później wycofanie obu dotychczasowych leków u 70% chorych, ale u pozostałych takie próby powodowały nawroty choroby [18]. Jednym z rzadko stosowanych wariantów postępowania w steroidozależnym zespole nerczycowym jest podanie choremu rituximabu z następującym po tym podawaniem podtrzymujących dawek MMF. Pozwala to na uwolnienie części chorych, demonstrujących powikłania korykoterapii od steroidów, niemniej w badaniu porównującym skuteczność cyklosporyny i MMF, w podtrzymywaniu remisji osiągniętej rituximabem, bardziej efektywna była cyklosporyna [19, 20].

MMF W LECZENIU STERIDOOPORNEGO ZESPOŁU NERCZYCOWEGO

Należy podkreślić, że oporność zespołu nerczycowego na steroidy jest markerem oporności tego wariantu choroby na inne leki, stąd też zanim u takich chorych dochodzi do próby leczenia MMF — na ogół „między” steroidami a MMF — otrzymują oni inne leki, takie jak CYC lub inhibitory kalcyneuryny, które także (jak steroidy) okazują się nieskuteczne. W tej sytuacji podawanie MMF może także skończyć się niepowodzeniem terapii. W serii przypadków z zespołem nerczycowym opornym na steroidy i cyklofosfamid, w których następnie stosowano cyklosporynę, a potem MMF — odsetek braku reakcji terapeutycznej na MMF wynosił 66,7%, a u większości chorych, u których reakcja w ogóle wystąpiła — miała ograniczony charakter (niewielkie zmniejszenie białkomoczu) [21]. Podejmowano próby stosowania MMF w zespole nerczycowym na podłożu ogniskowego stwardnienia kłębuszków, uzyskując niewielkie zredukowanie białkomoczu [22]. W materiale klinicznym innej pracy skuteczność MMF w podgrupie chorych ze steroidoopornym zespołem nerczycowym wynosiła 20% [23]. Jednym z najbardziej obiecujących doniesień na temat możliwości skutecznego leczenia MMF steroidoopornego zespołu nerczycowego jest praca niemiecka, opisująca sekwencyjne leczenie steroidami i cyklospory-

►►U 80–90% dzieci, u których powyżej pierwszego roku życia pojawia się zespół nerczycowy, skuteczne jest leczenie korykoidami, niemniej jednak z czasem u około 60% z nich występuje steroidozależność choroby, co uniemożliwia ich planowe odstawienie◀◀

►►Od ponad dekady w wybranych przypadkach próbuje się leczyć zespół nerczycowy mykofenolanem mofetilu. Kiedy rozważyć wprowadzenie tego leku? Najbardziej przekonujące wskazania to toksyczność dotychczasowej terapii lub brak możliwości jej kontynuowania, na przykład wskutek wyczerpania limitu dawki skumulowanej◀◀

►►Zbyt krótkie stosowanie MMF (krócej niż rok) powoduje zależność od leku i nawroty zespołu po jego odstawieniu◀◀

▶▶ Obecnie nikt nie stosuje MMF w tym wskazaniu krócej niż przez 12 miesięcy ◀◀

▶▶ Wyniki większości prac, w których jest mowa o terapeutycznym monitorowaniu leku, wskazują, że oznaczanie stężenia MPA jest przydatne u dzieci z zespołem nerczycowym, bowiem badając ten parametr, można co najmniej ustalić, czy brak skuteczności leku (w nawrocie choroby) zależy lub nie od zbyt niskiej ekspozycji na MMF i czy w takiej sytuacji nie jest konieczne zwiększenie dawki leku ◀◀

na, po którym (przy osiągnięciu remisji) włączano MMF, odstawiając steroidy, a następnie (przy braku nawrotu) wycofywano cyklosporynę, pozostawiając monoterapię MMF. Średni okres obserwacji wynosił siedem lat. Oprócz możliwości podtrzymywania remisji, uzyskano poprawę czynności nerek (po odstawieniu cyklosporyny) i 3-krotne zmniejszenie liczby koniecznych leków hipotensyjnych [24].

W przypadkach opornych zarówno na steroidy, jak i na cyklosporynę (na podłożu ogniskowego stwardnienia kłębuszków) można rozważać dołączenie MMF do tych leków, jako kolejnego elementu terapii skojarzonej, niemniej jedyna dotąd opublikowana praca opisująca takie leczenie (u chorych dorosłych) nie potwierdziła, by dodanie MMF istotnie poprawiło dotychczasową nieskuteczność leczenia [25].

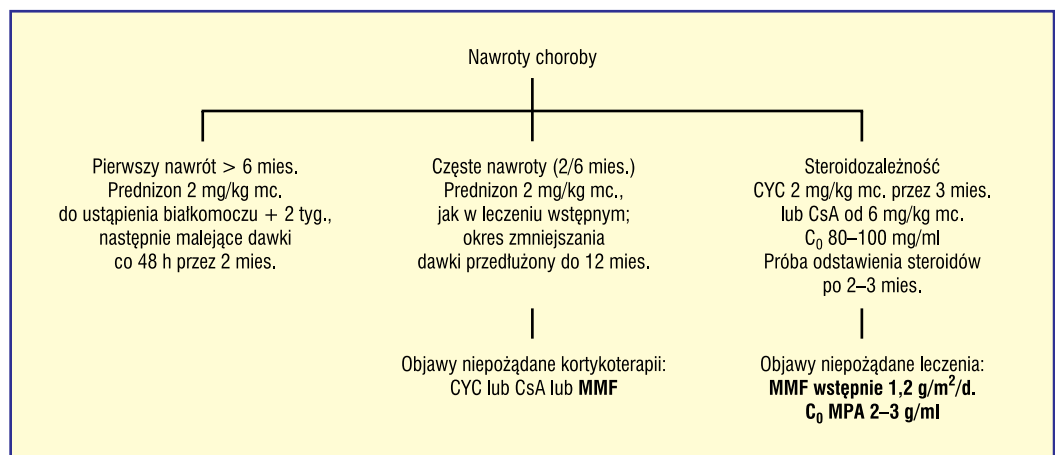
CZY WARTO MONITOROWAĆ STĘŻENIE KWASU MYKOFENOLEWEGO W TRAKCIE LECZENIA ZESPOŁU NERCZYCOWEGO?

Dane dotyczące przydatności monitorowania stężenia kwasu mykofenolowego (MPA, *mycophenolic acid*) są sprzeczne. W holenderskim badaniu klinicznym z randomizacją analiza znaczenia stężenia MPA oznaczonego przed podaniem dawki leku (C_0), dla ryzyka nawrotu zespołu nerczycowego, nie wykazała przydatności tego monitorowania, bowiem średnie jego wartości u chorych z nawrotami i pacjentów wolnych od nawrotów były podobne ($3,4 \pm 2,4$ v. $3,6 \pm 1,0 \mu\text{g/ml}$; $p = 0,48$) [15]. Odwrotne obserwacje opisano w kilku innych badaniach. W pracy autorów hiszpańskich wykazano, że progową wartością C_0 MPA, powyżej której częstość nawrotów była dwu-

krotnie niższa, jest $2,5 \mu\text{g/ml}$ [23]. Podobnie w badaniu japońskim wykazano, że progowa wartość C_0 , poniżej której istotnie częściej występowały nawroty, wynosiła $2 \mu\text{g/ml}$ [26]. W bardziej zaawansowanym metodologicznie badaniu, oceniającym relację między wielkością pola pod krzywą (AUC, *area under curve*) stężenia MPA, a kliniczną skutecznością MMF u dzieci z zespołem nerczycowym wykazano, że takie powiązania istnieją. U chorych z pełną remisją objawów średnia wartość AUC wynosiła $63,2 \pm 27,2$; u chorych z częściową remisją $30,5 \pm 6,0$; a u chorych z nawrotem $21,3 \pm 9,7 \text{ mg} \times \text{h/l}$. Różnice te były istotne statystycznie [27]. Wyniki większości prac, w których jest mowa o terapeutycznym monitorowaniu leku, wskazują, że oznaczanie stężenia MPA jest przydatne u dzieci z zespołem nerczycowym, bowiem badając ten parametr, można co najmniej ustalić, czy brak skuteczności leku (w nawrocie choroby) zależy lub nie od zbyt niskiej ekspozycji na MMF i czy w takiej sytuacji nie jest konieczne zwiększenie dawki leku. Częstość wykonywania oznaczenia MPA nie jest jednoznacznie ustalona, ale wydaje się, że u stabilnego chorego i przy nieobecności działań niepożądanych nie ma powodu mierzyć stężenia leku częściej niż raz na 3–6 miesięcy. Nawrót lub występowanie typowych działań ubocznych będą skłaniać do wykonania dodatkowego oznaczenia. Jak wynika z cytowanych danych, docelowe stężenie MPA powinno być w zakresie $2\text{--}3 \mu\text{g/ml}$.

ZALECENIA KDIGO Z 2012 ROKU

W 2012 roku ukazały się zalecenia, rekomendacje i sugestie eksperckie KDIGO (*Kidney*



Rycina 1. Algorytm leczenia nawrotowego i steroidozależnego zespołu nerczycowego u dzieci (modyfikacja własna wg T. Wyszwińskiej); CYC (*cyclophosphamide*) — cyklofosfamid; CsA — cyklosporyna A; MMF (*mycophenolate mofetil*) — mykofenolan mofetili; MPA (*mycophenolic acid*) — kwas mykofenolowy; C_0 — stężenie we krwi przed kolejną dawką

Disease Improving Global Outcomes) dotyczące glomerulopatii, w tym także zespołu nerczycowego u dzieci [28]. W odniesieniu do MMF w publikacji tej znajdują się dwie sugestie:

- włączenie MMF u chorych ze steroidowrażliwym zespołem nerczycowym w celu ograniczenia ekspozycji na steroidy, w dawce początkowej 1,2 g/m²/dobę (w dwóch porcjach) na okres co najmniej 12 miesięcy;
- włączenie MMF, (opcjonalnie) w skojarzeniu z wysokimi dawkami metyloprednizolonu u dzieci, u których dotychczasowe leczenie inhibitorami kalcyneuryny w skojarzeniu z kortykoidami nie było skuteczne.

Na rycinie 1 przedstawiono algorytm leczenia nawrotowego i steroidozależnego zespołu nerczycowego u dzieci, na podstawie

doświadczeń własnych ośrodka oraz opublikowanych danych.

PODSUMOWANIE

1. Potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MMF w nawrotowym i steroidozależnym zespole nerczycowym u dzieci.
2. Lek może być stosowany w monoterapii, sekwencyjnie lub w skojarzeniu z cyklosporyną i steroidami.
3. Stosowanie MMF w steroidoopornym zespole nerczycowym jest mniej skuteczne; być może należy go ograniczyć do podtrzymywania remisji uzyskanej cyklosporyną i steroidami (o ile ta poprawa w ogóle nastąpi).

►►Potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MMF w nawrotowym i steroidozależnym zespole nerczycowym u dzieci◀◀

STRESZCZENIE

Od ponad dekady mykofenolan mofetilu jest stosowany w leczeniu zespołu nerczycowego u dzieci. Największą skuteczność wykazuje w podtrzymywaniu remisji w nawrotowej i steroidozależnej odmianie choroby. Nieobecność nefrotoksyczności wśród potencjalnych działań niepożądanych sta-

nowi dużą zaletę wobec potrzeby długotrwałego leczenia lub w przypadkach konwersji z cyklosporyny, stosowanej z tego samego wskazania. Celowe wydaje się okresowe monitorowanie stężenia leku we krwi i utrzymywanie stężenia C₀ w zakresie 2–3 µg/ml.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 2, 130–134

Słowa kluczowe: zespół nerczycowy, dzieci, MMF

4. Churg J., Habib R., White R. Pathology of nephrotic syndrome in children; a report of International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 760: 1299–1302.
5. Ponticelli C., Edefonti A., Ghio L. i wsp. Cyclosporine versus cyclophosphamide for patients with steroid dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome; a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8: 1326–1332.
6. Niaudet P. Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome; a multicentric randomized controlled trial. *The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr. Nephrol.* 1992; 6: 1–3.
7. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisol for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991; 337: 1555–1557.
8. Schweda F., Liebl R., Riegger G., Kramer B. Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporine resistant minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2433–2434.
9. Durkan A.M., Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int.* 2001; 59: 1919–1927.
10. Bogdanović R., Banićević M., Cvorić A. Testicular function following cyclophosphamide treatment for childhood nephrotic syndrome: long-term follow-up study. *Pediatr. Nephrol.* 1990; 4: 451–454.
11. Vester U., Kranz B., Zimmermann S., Hoyer P. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and Outlook. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 7: 661–664.
12. Habashi D., Hodson E., Craig J. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database* 2004: CD003594.
13. Gregory M., Smoyer W., Sedman A. i wsp. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histological analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 543–549.
14. Iijima K., Hamashira K., Tanaka R. i wsp. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002; 61: 1801–1805.
15. Boyer O., Moulder J.K., Grandin L., Somers M.J. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 575–580.
16. Bagga A., Sharma A., Sristava R.N. Levamisol therapy in corticosteroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11: 415–417.
17. Barbano G., Ginevri F., Ghiggeri G., Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 602–603.
18. Dorresteijn E.M., Kist-van-Holthe J., Levchenko E. i wsp. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 2013–2020.

Piśmiennictwo

19. Hogg R.J., Fitzgibbons L., Bruick J. i wsp. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report of Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin. JASN* 2006; 1: 1173–1178.
20. Banerjee S., Pahari A., Sengupta J., Patnaik S.K. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 93–97.
21. Fujinaga S., Ohtomo Y., Hirano D. i wsp. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin. Nephrol.* 2009; 72: 268–273.
22. Ito S., Kamei K., Ogura M. i wsp. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1823–1828.
23. Fujinaga S., Someya T., Watanabe T. i wsp. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172: 513–516.
24. Raposo de Mello V., Rodriguez M.T., Mastrocinque T.H. i wsp. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Transplant.* 2010; 25: 453–460.
25. Day C.J., Cockwell P., Lipkin G.W. i wsp. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 2011–2013.
26. Mendizabal S., Zamora I., Berbel O. i wsp. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 914–919.
27. Gellermann J., Ehrich J.H.H., Querfeld U. Sequential maintenance therapy with cyclosporine A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1970–1978.
28. Segarra Medrano A., Vila Presas J., Pou Clavé L. i wsp. Efficacy and safety of combined cyclosporin A and mycophenolate mofetil therapy in patients with cyclosporin-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia* 2011; 31: 286–291.
29. Fujinaga S., Ohmoto Y., Umino D. i wsp. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 71–76.
30. Saint-Marcoux F., Guignon V., Decramer S. i wsp. Development of a Bayesian estimator for the therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacol. Res.* 2011; 6: 423–431.
31. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 2: 139–274.