

# Renal Transplantasyonda Mikofenolat Mofetil Kullanımı ile Uzun Dönem Greft ve Hasta Sağkalımı

## *Long-term Graft and Patient Survival With Mycophenolate Mofetil Therapy in Renal Transplantation*

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Koçak, Doç. Dr. Murat Tuncer

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya

2008;17 (Ek / Supplement 1) 22-24

### Giriş

Mikofenolat Mofetil (MMF), bir immünoşüpresif olan mikofenolik asidin (mycophenolic acid: MPA) ester prodrug formudur. MPA, ilk kez Gozio tarafından 1896'da birçok Penicillium türeviden üretilmiştir. Transplantasyon alanında öncelikle Morris ve arkadaşları tarafından 1989'da kullanılan ilacın (1), faz 3 klinik çalışmaları 1993'te başlatılmış, 1995'te Amerika Birleşik Devletleri'nde, daha sonra da tüm dünyada yaygın olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1996'dan bu yana MMF kullanılmaktadır.

Mikofenolat mofetilin aktif komponenti olan MPA, inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enziminin selektif ve reversibl inhibitörüdür (2). IMPDH, de novo pürin sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir ve inozinden guanozin nükleotidlerinin oluşumunu katalize eder. MMF ile guanozin nükleotidlerinin (guanozin monofosfat, guanozin trifosfat and deoksiguanozin trifosfat) depleasyonu T ve B lenfositler üzerinde antiproliferatif etki gösterir. Vücudumuzda lenfositler dışındaki diğer hücrelerin DNA ve RNA sentezi için gerekli olan nükleotidlerin sağlanması için alternatif "salvage" yolunu kullanabilmesi, lenfositlerin ise normal fonksiyonları ve proliferasyonlarını sağlamak için IMPDH'nin hız sınırlayıcı enzim olduğu de novo yoluna bağımlı olması, MMF'nin lenfositler üzerindeki selektif etkisini açıklar.

IMPDH enziminin iki izotopu vardır: Tip 1 esas olarak lökositlerde bulunurken, Tip 2 başta aktive lenfositler olmak üzere birçok dokuda saptanmıştır.

MMF, Tip 1'e nazaran Tip 2 izoformunu daha fazla inhibe eder. Bu ilacın, azatioprininden (AZA) ayrıldığı temel nokta yukarıda sayılan nedenlerden ötürü özellikle aktive lenfositler üzerindeki selektif etkisidir.

In vitro olarak MMF, T ve B hücre proliferasyonunu bloke eder, antikor oluşumunu engeller ve sitotoksik T hücre oluşumunu inhibe eder. Ek olarak, fibroblast ve endotelial hücrelerin mitojenik cevaplarını baskılar, mikst lenfosit cevabını engeller, humoral immün cevabın göstergesi olan anti-vimentin antikorlarını baskılar, mezangial hücre aktivasyonunu engeller, adezyon moleküllerinin ve/veya ligandlarının glikozilasyonunu azaltır (3)..

Bütün bu çalışmalar sonucu, MMF'nin selektif antiproliferatif ve antiadezyon etkilerinden dolayı akut rejeksiyonu, antikor üretimi ve damarlardaki intimal proliferasyonu baskılamasından dolayı da kronik rejeksiyonu engelleyebileceği kansasına varılmıştır.

MMF, oral yoldan alındığında tam olarak absorbe olur ve hızla esterazlar yoluyla hidrolize olarak MPA'ya dönüşür (4). Lipidde çözünebilen MPA, inaktif metaboliti olan glukuronidin aksine hücre içine kolayca penetre olabilir. MMF'nin vücuttan atılımı, temel metaboliti olan mikofenolik asit glukuronidin böbrekler yoluyla eliminasyonu ile sağlanır. Kronik böbrek yetmezliğinde bu atılım azalacağından, kronik böbrek yetmezliğinde MMF günlük dozunun 2 gram veya altında tutulması gerekir. Yemeklerle birlikte alınması, MMF'nin tepe plazma konsantrasyonunu azaltır ve bu konsantrasyona ulaşmasını da 1 saat kadar geciktirir. Takrolimusun MPA'nın MPAG'ye dönüşümünü inhibe ettiği gösterilmiştir (5).

**Yazışma adresi:** Hüseyin Koçak  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya

Renal transplantasyon hastalarında, akut rejeksiyonu engelleyici doz sınırları 1-3 gram/gün olarak saptanmıştır. Genelde kullanılan doz 2 gram/gün olup, bazı pivotal çalışmalar ve bizim tecrübelerimize göre doz >2 gram/gün şeklinde ayarlandığında, başta gastrointestinal yan etkiler olmak üzere yan etki sıklığının arttığı şeklindedir.

### Erken Dönem Sonuçları

MMF klinik pratikte özellikle rejeksiyonun engellenmesinde, daha az sıklıkla da diğer antirejeksiyon tedavilerine cevap vermeyen refrakter rejeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer immüno-süpresif ilaçlarda olduğu gibi, MMF'nin tek başına rejeksiyonu başarılı bir şekilde engelleyebileceğine inanılmamakta, bu nedenle de steroid ve/veya siklosporin/takrolimus ve/veya sirolimus/everolimus tedavileri ile birlikte verilmektedir.

MMF'nin steroid ve siklosporin ile birlikte kullanımının akut rejeksiyona etkisinin araştırıldığı üç büyük çalışma nispeten aynı dönemde dizayn edilmiştir (6-8). Toplam 1493 hastanın alındığı bu üç çalışmanın sonuçları analiz edildiğinde şu sonuçlara varılmıştır (9):

1. Plasebo/azatioprin kullanan hastalara göre ilk bir yılda biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon oranı MMF kullanımı ile %40.8'den %19.8'e indirilebilmiştir.
2. MMF kullanımı ile rejeksiyon nedeniyle steroid kullanımının azaldığı, antilenfosit antikor kullanımının ise %55 oranında azaldığı saptanmıştır.
3. Rejeksiyon nedeniyle 1. yıldaki greft kaybı %60 azalmıştır.

Bizim yaptığımız bir çalışmada ise MMF'nin siklosporinle birlikte kullanıldığı hastalarda ilk 1 yıllık akut rejeksiyon sıklığını azatioprine göre %41.1'den %17.6'ya gerilettiği gösterilmiştir (10).

### Uzun Dönem Etkileri

Erken dönemde alınan bu başarılı sonuçların uzun dönemdeki greft ömrüne olumlu etkisi ise ne yazık ki gösterilememiştir. Avrupa çalışmasında 3. yılda rejeksiyona bağlı greft kaybında, günde 3 gram MMF kullanımı ile azatioprin kullanımı arasında bir fark saptanmaz iken, günde 2 gram MMF kullanımı ile greft kaybında %7.6 azalma görülmüş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.345$ ) (11). Toplam 1493 hastanın alındığı trikontinental, Avrupa ve Amerika MMF çalışmalarının ortak analizine bakıldığında da azatioprin kullanan hasta-

lara göre günde 2 gram MMF kullanımının istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p=0.04$ ) 3. yıl greft sağkalımını iyileştirdiği görülmektedir (9).

Trikontinental çalışmanın verileri incelendiğinde ilk 6 ayda rejeksiyon geçiren hastalarda, 3. yıldaki greft kaybı veya ölüm oranı %26.1 (31/119) olarak bulunurken, ilk 6 ayda akut rejeksiyon geçirmeyenlerde bu oranın %5.7 (17/297) olduğu görülmüştür. Bu bulgudan yola çıkarak MMF'nin özellikle ilk 6 ayda akut rejeksiyon oranını anlamlı şekilde azaltmasının, 3. yıldaki greft sağkalımına olumlu etkisinin temel nedeni olduğu sonucuna varılmıştır.

Ojo ve arkadaşları bir çalışmalarında MMF ve azatioprin kullanan hastaları 4 yıllık greft sağkalımı ve hasta sağkalımı yönünden araştırmışlardır. Bu çalışmada, MMF kullanan hastaların, hem greft sağkalımı ( $p=0.0001$ ) hem de hasta sağkalımı ( $p=0.002$ ) azatioprin kullanan gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (12).

Meier-Kriesche ve arkadaşları da, 49.666 böbrek nakli hastasında MMF ve azatioprin kullanımını değişik boyutlardan 4 yıllık bir analizle karşılaştırmıştır (13). Bu çalışmada primer son nokta 1/serum kreatinin değerinde %20'den fazla azalma, sekonder son nokta ise serum kreatinin değerinin 1.6 mg/dL'yi aşması olarak alınmıştır. Dört yıllık takip sonunda 1/serum kreatinin değerinde %20'den fazla azalma, MMF kullanan hastaların %80.8'inde görülmezken, azatioprin kullanan hastaların %70.5'inde görülmüştür ( $p<0.001$ ). 1/serum kreatinin değerinde %20'den fazla azalma, greft kaybı ve ölüm birlikte ele alındığında MMF kullanan hastaların bu olayları yaşamama oranının azatioprin kullananlara oranla çok daha iyi olduğu (MMF: %70.4, azatioprin: %63.4,  $p<0.001$ ) görülmüştür. Yine 4 yıllık takip sonunda, MMF kullanan hastaların %80.5'inin ve azatioprin kullanan hastaların %66.5'inin serum kreatinin değeri 1.6 mg/dL'yi aşmamıştır ( $p<0.001$ ). Hastaların serum kreatinin değerinin 1.6 mg/dL'yi aşması, greft ve hasta kaybıyla birlikte değerlendirildiğinde, MMF kullanan hastaların %68.1'i ve azatioprin kullanan hastaların %60'ı ( $p<0.001$ ) bu olayların hiçbirini yaşamamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar erken dönemde olduğu gibi, 1. yıldan sonra da böbrek fonksiyonlarını korumada MMF'nin AZA'ya göre daha başarılı olduğu görüşüne varmışlardır.

Bizim yaptığımız bir çalışmada ise prospektif olarak 5 yıl boyunca siklosporinle birlikte MMF ve azatioprin kullanan hasta grupları greft sağkalımı, hasta sağkalımı ve kronik rejeksiyon gelişimi yönünden

karşılaştırılmıştır. Literatürdeki uzun süreli MMF kullanımını çalışmalarına benzer şekilde 5. yıl sonunda MMF kullanan grupta azatioprin kullanan gruba göre greft sağkalım oranlarının yüksek (MMF: %86, AZA: %69) bulunmasına karşın bu değer istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p=0.06$ ) (14). Kronik allograft nefropatisi gelişim oranları ise her iki grupta benzer bulunmuştur (MMF: 18.42, AZA: %21). Bizim çalışmamızdaki uzun dönem MMF kullanımının greft sağkalımı üzerine sonuçlarının literatürdeki diğer uzun dönem çalışmaların sonuçları ile benzer olmasına rağmen istatistik olarak gösterilememesinin temel nedeninin vaka sayısının yetersizliği olduğunu düşünmekteyiz.

Geçenlerde Meier-Kriesche ve arkadaşlarının 1988-1998 döneminde takip edilmiş, 47.693 hastayı kapsayan 10 yıllık bir takip çalışması yayımlanmıştır (15). Çalışmada primer son nokta olarak 1. yıl sonrası akut rejeksiyon alınmış, MMF ve azatioprin kullanılan rejimler geç akut rejeksiyonlar yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre MMF, azatioprine göre geç akut rejeksiyon riskini %65 oranında azaltmıştır (RR: 0.35,  $p < 0.001$ ). Geç akut rejeksiyonlar primer veya tekrarlayan şekilde iki ayrı kategoride incelendiğinde ise MMF'nin primer geç akut rejeksiyon oranını %72, tekrarlayan geç akut rejeksiyon oranını ise %60 oranında azalttığı saptanmıştır.

Sonuç olarak MMF, erken dönemde akut rejeksiyonu azaltmadaki başarısının yanı sıra uzun dönemde de (3., 4. 5. ve 10. yıl çalışmalarında) greft ve hasta sağkalımını azatioprinli rejimlere oranla anlamlı şekilde iyileştirmiştir. Böbrek naklinin erken ve uzun dönemdeki etkinliği nedeniyle MMF, günümüzde standart üçlü tedavi rejimlerinin, kalsinörin kesilen rejimlerin, steroid kesilen rejimlerin ve mTOR inhibitörü kullanılan rejimlerin temel bağışıklık baskılayıcı ilacı olma özelliğini kazanmıştır.

## Kaynaklar

1. Morris RE, Hoyt EG, Eugui EM, et al. Prolongation of rat heart allograft survival by RS-61443. Surg Forum 1989;40:337.
2. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil a rationally designed immunosuppressive drug. Clin Transplant 1993;7:96-104.
3. Allison AC, Eugui EM. Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. Transplant Proc 1994;26:3205-3210.
4. Bullingham RES, Nicholls A, Kamm Br. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. Clin Pharmacokinet 1998;34:429-55.
5. Zucker K, Tsaraucha A, Olson L, et al. Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of MPA glucuronidation. Ther Drug Monit 1999;21:35.
6. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for the prevention of acute rejection. Lancet 1995;345:321-1326.
7. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil for the prevention of rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 1996;61:1029-1037.
8. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 1995;60: 225.
9. Halloran P, Mathew TH, Tomlanovich S, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double blind clinical studies in the prevention of rejection. Transplantation 1997;63:39-47.
10. Süleymanlar G, Tuncer M, Sarıkaya M, et al. The cost effectiveness of mycophenolate mofetil in the first year after living related renal transplantation. Transplant Proc 2001;33 (5):2780-2781.
11. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo controlled trial. Transplantation 1999;68:391-396.
12. Ojo AO et al. Transplantation 2000;69:2405-2409.
13. Meier-Kriesche HU et al. Transplantation 75;8:1341-1346.
14. Tuncer M, Gürkan A, Erdoğan O, et al. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: Five years experience. Transplant Proc 2002;34:2087-2088.
15. Meier-Kriesche HU et al. Am J Transplant 2003;3:68-73.