

# TEDAVİYE DİRENÇLİ PRİMER GLOMERULER HASTALIKLARDA MİKOFENOLAT MOFETİL KULLANIMI (RETROSPEKTİF ANALİZ)

## MYCOPHENOLATE MOFETİL TREATMENT IN PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS THAT IS RESISTANT TO TREATMENT (RETROSPECTIVE ANALYSIS)

Aydın Türkmen\*, Savaş Öztürk\*\*, Mine Besler\*\*\*, Sevgi Şahin\*\*\*\*,  
Gülizar Manga\*, Mehmet Küçük\*, Gülistan Bahat\*\*, Ergin Ark\*

\*İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, \*\*İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
\*\*\*SSK Samatya Hastanesi Nefroloji Bölümü, \*\*\*\*SSK Göztepe Hastanesi Nefroloji Bölümü İSTANBUL

### ÖZET

Primer glomerulonefrit (PGN) 'lerin tedavisinde kullanılan değişik protokollerin başarı oranı %60-70'dir. Son yıllarda standart tedavilere yanıtı az bazı hastalarda, mikofenolatın ön ilacı olan mikofenolat mofetil (MMF) 'in kullanılabilceği bildirilmektedir. Çalışmamızda MMF kullanılan PGN'li 20 hasta (7 membranöz nefropati, 6 membranoproliferatif GN, 3 fokal segmental glomeruloskleroz, 2 IgA nefropatisi, 1 proliferatif GN ve 1 mezangiyoproliferatif GN) 'nin sonuçları incelenmiştir. Ortalama 7.35 (2-13) ay MMF verilen hastalar ortalama 8.95 ay izlenmiş olup MMF 1-2g/gün arasında verilmiştir. Histopatolojisinde proliferatif lezyonu olan (membranoproliferatif GN, IgA nefropatisi, proliferatif ve mezangiyoproliferatif GN) hastaların tam yanıt oranı %70, proliferatif lezyonu olmayanların ise %30 bulunmuştur. Ayrıca 3 hastada MMF'nin steroid doz-azaltıcı etkinliğinin olduğu görülürken hiçbir hastada ciddi yan etkiye rastlanılmamıştır. Sonuç olarak MMF, proliferatif lezyonu ön planda olan PGN'lerin tedavisinde etkili olabilen, steroid doz azaltımına olanak sağlayan ve iyi tolere edilen yeni bir immunosupresif ilaçtır ve bu konuda geniş çaplı kontrollü ve prospektif çalışmalar yapılması heyecan verici olacaktır.

### SUMMARY

The success rate of different treatment protocols for primary glomerulonephritis (PGN) is 60-70%. Recently, it has been suggested that in some patients who are unresponsive to standard treatments, mycophenolate mofetil (MMF)- the pro-drug of mycophenolic acid- can be used. In our study, the results of 20 patients suffering from PGN (7 membranous nephropathy, 6 membranoproliferative GN, 3 focal segmentary glomerulosclerosis, 2 Ig A nephropathy, 1 proliferative GN and 1 mesangioproliferative GN) are investigated. The patients that were given MMF for 2-13 months (mean 7.35 months) were followed up for 8.95 month on the average and given MMF 1-2g/day. In the patients that had proliferative lesion (membranoproliferative GN, Ig A nephropathy, proliferative and mesangioproliferative GN) in histopathological examination the complete response rate was found 70% whereas in the patients that did not have proliferative lesion, it was found 30%. Apart from this, in 3 patients the steroid sparing effect of MMF was observed while no serious side effect was noted.

In conclusion, MMF is a well tolerable new immunosuppressive drug that enables steroid dose reduction and can be effective in the treatment of PGNs in which proliferative lesion is prominent. The prospective, controlled and large studies about this subject would be exciting.

**Anahtar Kelimeler:** 1) Primer glomerulonefrit, 2) Mikofenolat mofetil, 3) Nefrotik sendrom

**Key Words:** 1) Primary glomerulonephritis, 2) Mycophenolate mofetil 3) Nephrotic syndrome

## GİRİŞ:

Primer glomerulonefrit (PGN), sistemik bir hastalık olmaksızın temel olarak glomerul bazal membranında ortaya çıkan, genelde antijen-antikor kompleksi veya direkt glomerul bazal membranını hedef alan antikorların aracılık ettiği bir grup hastalıktır. Hastaların bir kısmı kendiliğinden düzelmekte veya tedaviye yanıt vermektedir, fakat özellikle erişkin hastaların çoğunluğunda hastalık kronik hal almaktadır<sup>1</sup>. Klasik olarak nefrotik sendrom veya renal yetersizlikle komplike glomeruler hastalıkların tedavisinde steroidler, tek başına veya değişik birçok immunosupresif ilaçla birlikte kullanılmaktadır. Buna karşın hastalığın tedaviye yeterli cevap verememesi, nükslerin görülebilmesi, ilaç toksisitesi, ilacın tolere edilmemesi gibi sorunlar devam etmektedir.

Mikofenolat mofetil (MMF), purin metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olan inozin monofosfat dehidrogenaz (İMDH) enziminin spesifik ve reversibl inhibitörüdür. Etkinliğinden KC'de metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan mikofenolik asit (MFA) sorumludur. 1999 yılından bendir, tedaviye yanıtız primer glomerulopati hastalarda MMF'nin proteinürüğü azalttığına dair kısıtlı sayıda yazı yayımlanmıştır<sup>2,3,4,5</sup>. Henüz klinik çalışmalar pek fazla olmamakla birlikte MMF'in bu tür hastalıkların tedavisinde yeni bir araç olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi ve SSK İstanbul Eğitim Hastanesinde, 2000 yılından itibaren tedavisinde mikofenolat mofetil kullanılmış olan primer glomerulopati hastaların retrospektif bir değerlendirilmesi sunulmuştur.

## YÖNTEM

Çalışmamıza seçilen hastalarda böbrek biyopsisi ile renal histopatolojinin kanıtlanmış olması, klinik ve laboratuvar verileri ile glomerulopati nedeninin sekonder bir nedene bağlanmamış olması ve tedavilerinin herhangi bir aşamasında MMF tedavisi kullanma koşulu arandı.

Yukarıda adı geçen her iki hastanenin nefroloji polikliniklerindeki hasta kartları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 14'ü erkek, 6'sı kadın toplam 20 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastalar için yeni bir takip formu oluşturularak hastaların tüm verileri bu formlara işlendi. Mümkün olduğunca hastaların klinik ve laboratuvar bulguları MMF tedavisi başlangıcında ve bunu takiben 1., 3., 6., 9. aylarda ve tedavi bitiminde alınmaya çalışıldı.

Hastaların daha önceden almış oldukları CsA, kortikosteroid gibi ilaçlar kaydedildi. Bunun yanında nefrotik sendrom için kullanılmakta olan diüretik, ACE-İ, ATII-RB gibi ilaçların kullanılıyorsa devamına izin verildi. Genellikle tüm hastalara düşük doz aspirin ya da dipiridamolun oluşun antiagregan tedaviler verildi. Başlangıç MMF dozu özel bir durum sözkonusu değilse 2x1 gr olmak üzere 2 gr/gün olarak verildi. MMF tedavisi başlanılan tüm hastalar özellikle gastrointestinal yan etkilere karşı uyarıldı.Çalışmada kullanılan temel terimler: Tam (komplet) remisyon ; proteinürünün 3 gün arka arkaya 0.2g/gün'den daha az olması, parsiyel remisyon ; proteinürünün 3 gün arka arkaya 0.2-3.5g/gün arasında olması, proteinürünün relapsı ; komplet remisyondaki hastalarda, en azından bir hafta boyunca proteinürünün 0.2 g/gün'den fazla olması.

## BULGULAR:

Hastaların tanıları, tanılarının dağılımı, ortalama MMF kullanma süreleri ve MMF tedavisine verdikleri yanıtı **Tablo I'de**, ayrıca kullanılan MMF dozları, ortalama veriliş süreleri ve bunların tanı ve tedaviye yanıtı göre dağılımı **Tablo II** de verilmiştir.

Hastalara ortalama MMF verilme süresi: 7.35 (2-13) ay, MMF tedavisi kesilen 5 hastanın ortalama takip süresi: 6.4 (2-12) ay, tüm hastaların ortalama takip süresi ise 8.95 ay idi.

Mikofenolat mofetil tedavisi almış veya halen almakta olan 20 hastadan 10 tanesinde tam yanıt, 6 hastada parsiyel yanıt elde edilirken, 4 hastada MMF tedavisine yanıt alınamadı. Tam yanıtı hastalarda yanıtın ortaya çıkma süresi ortalama 7.8 (1-12) ay olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların MMF başladığı sıradaki tedavi anamnezleri **Tablo III** de mevcuttur. Tedavilere ilişkin veriler **Tablo 11** I'de verilmiştir.

Hastaların MMF tedavisi altında serum albumin, kolesterol düzeyleri ve proteinüri derecelerinin ortalamasına ilişkin bilgiler **Tablo IV'de** verilmiştir, ayrıca grafik olarak **Şekil I, II ve IU'de** gösterilmiştir.

Hastaların serum albumin, kolesterol ve proteinüri değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması **Tablo V'de** sunulmuştur

Çalışma süresince böbrek fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik olmamıştır (**Tablo VI**).

**Tablo 1:** Hastaların tanıları ve tanıların dağılımı, ortalama MMF kullanma süreleri ve MMF tedavisine verdikleri yanıtlar

Tanı	Ortalama MMF verilme süresi(ay)	Toplam hasta sayısı	Yanıt		
			Tam	Parsiyel	Yanıtsız
FSGS	6.67	3	0	1	2
MPGN	8,1	6	5	1	0
MN	5,9	7	3	3	1
Diğer					
a. IgA	10	2	1	1	0
b. Mezangioprol.GN	8	1	0	0	1
c. Proliferatif. GN	9	1	1	0	0
<b>Toplam</b>	<b>7.35</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>4</b>

**Tablo II:** MMF tedavisi sırasında kullanılan dozlar, ortalama veriliş süreleri ve bunların tanı ve tedaviye yanıtı göre dağılımı

Doz (gr/gün)	Hasta sayısı	Ortalama veriliş süresi(ay)*	Tanı					Diğer	Tam yanıt
			FSGS	MPGN	MN	IgA			
1	4	7,25	1	1	1	1	-	1	
1.5	5	4,0	-	1	4	-	-	2	
2	11	8,8	2	4	2	1	2	7	
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>7,35</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	
Yanıt									
• <b>Tam</b>	<b>10</b>	<b>7,8</b>	-	5	3	1	1		
• Parsiyel	6	8,25	1	1	3	1	-		
• Yanıtsız	4	4,9	2	-	1	-	1		

\*Bu süre, MMF kullanmakta olan hastaların değerlendirmeye alındığı ana kadar olan ortalama veriliş süresidir. Hastaların bir kısmı halen MMF almaktadır.

**Tablo III :** MMF tedavisine başlandığı sıradaki immunosupressif tedavi anamnezinin ve MMF tedavisine yanıtın karşılaştırılması

Yanıt	Steroidve/veya İmmunosupressif yanıtı*	Sadece diğer immunosupressif almış ve yanıtsız	Steroid + MMF Başlanan	Sadece MMF Başlanan	Toplam
Tam	5	1	3	1	10
Parsiyel	2	1	1	2	6
Yanıtsız	4	0	0	0	4
<b>Toplam</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>20</b>

\*Bu gruptaki iki hasta steroidde parsiyel yanıtı, iki hasta ise steroid tedavisi azaltılma döneminde iken MMF tedavisi başlanan hastalardır.

**Tablo IV:** MMF tedavisi altında proteinüri, serum albumin ve kolesterol eğerlerinin seyri

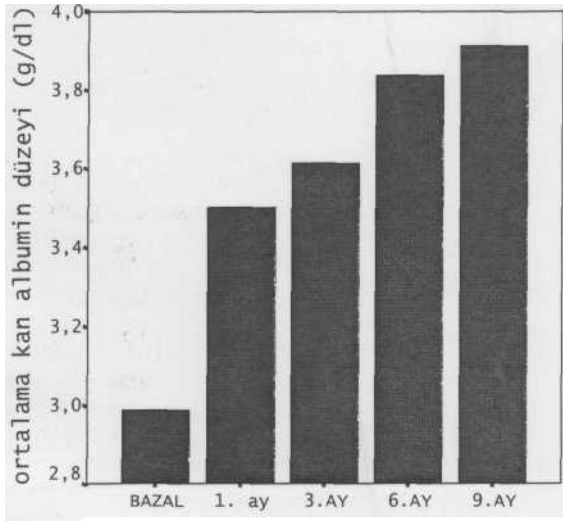
Aylar	Proteinüri ortalaması (g/24 saat)	Serum kolesterol düzeyinin ortalaması (mg/dl)	Serum albumin düzeyinin ortalaması (g/dl)
Bazal	6.26	304	2.62
1. ay	3.06	248	3.35
3. ay	2.63	210	3.3
6. ay	2.31	205	3.59
9. ay	2.30	188	3.6
12. ay	0.91	-	-

**Tablo V:** Aylara göre hesaplanan ortalama serum albumin, kolesterol eğerlerini ve 24 saatlik proteinüri ortalamalarını istatistiksel anlamlılığının eğerlerdirmesi

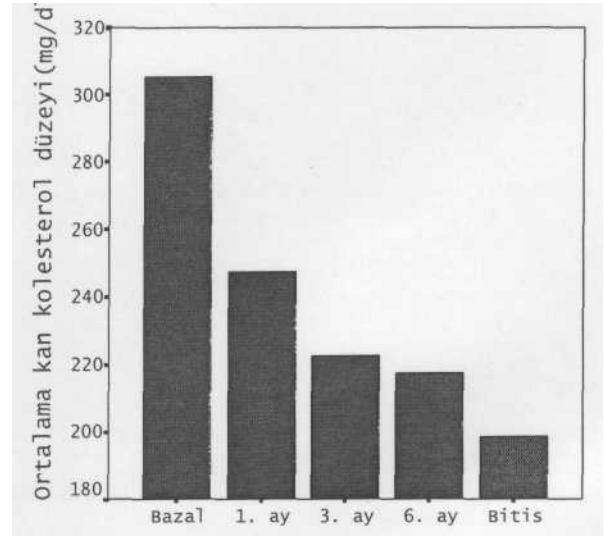
Ortalamaların eğerlendirildiği zaman	P eđeri*	P eđeri*	P eđeri*
	Albumin	Kolesterol	proteinüri
Bazal-1.ay	0,000	0,013	0,000
Bazal-3.ay	,003	,000	,001
Bazal-6.ay	,003	,020	,002
Bazal-9.ay	,000	,009	,007
1.ay-3.ay	,206	,217	,321
1.ay-6.ay	,253	,096	,283
1.ay-9.ay	,008	,020	,364
3.ay-6.ay	,090	,865	,617
3.ay-9.ay	,015	,273	,443
6.ay-9.ay	,099	,006	,281
Bazal-12 ay	-	-	,020
1. ay-12.ay	-	-	,140
3. ay-12.ay	-	-	,160
6. ay-12.ay	-	-	,542
9. ay-12.ay	-	-	,423

**Tablo VI:** Tedavinin başlangıcı ve bitişi ortalama kreatinin eğerleri

	Mean(mg/dl)	Median(mg/dl)	P eđeri
Başlangıç	1.16 + 0,48	1,1(0,6-2,8)	0,7433
Bitiş	1.23 + 0.732	1,0(0,7-4,1)	



Şekil I: Serum albumin düzeyi ortalamalarının seyri



Şekil II: Serum kolesterol düzeyi ortalamalarının seyri

### TARTIŞMA

Primer glomerülopatilerin tedavisinde klasik olarak, ödem, hipoproteinemi ve hiperkoagulabilitenin tedavisinin yanında temel olarak glomeruler hasarı engellemeye yönelik immunsupresif tedaviler uygulanır. Klasik immunsupresif tedavide henüz yaygın kabul gören bir protokol yerleşmiş olmamakla birlikte, varolan tedavi protokollerinde de başarı oranı (%15-80) tatmin edici düzeyde değildir<sup>6</sup>. Birçok hastada tedaviye rağmen hastalığın seyri devam etmekte, bazı klinisyenler tedavi protokollerinin başarı oranının düşüklüğü yanında kullanılan ilaçların potansiyel yan etkilerini de gözönüne alarak steroid ve/veya immunsupresif tedavi vermeden hastaları semptomatik tedavi ile takip etmektedirler.

Son 5 yıl içerisinde, daha önceleri çeşitli romatolojik, dermatolojik ve nörolojik hastalıklarda alternatif tedavi olarak başarılı sonuçları bildirilen ve transplantasyon hastalarında rejeksiyonu engellemede oldukça yaygın olarak kullanıma girmiş olan inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin reversibl ve spesifik inhibitörü; mikofenolik asitin önölacı; mikofenolat mofetil (MMF)'in, glomeruler hastalıkların tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Önce hayvan deneylerinde, lupus nefriti modellerinde MMF'nin en az CsA kadar etkili olduğu saptanmış<sup>7,8,9</sup>, ardından da az sayıda, refrakter diffüz lupus nefritli hastalarda MMF'nin etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir<sup>10</sup>.

Yine deneysel modellerde mikofenolik asitin mezangiyal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği 1998 yılında gösterildi<sup>11</sup>, aynı yıl MMF'nin, dirençli veya

tekrarlayan nefrotik sendromu olan glomerülofritli hastalarda proteinüriyi azalttığına dair kısıtlı ve az sayıda hasta içeren yazı yayımlandı<sup>2,3,7,4</sup>.

Mikofenolik asidin genel özelliklerine bakıldığında, gerek B, gerekse T lenfositlerine karşı olan etkileri, gerekse hayvan deneylerinde ortaya konan mezangiyal hücre proliferasyonlarını önleyici etkileri bu ilacın immun sistem aktivasyonu ile gerçekleşen primer glomeruler hastalıklar için kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Aynı etki mekanizmasına sahip olan ve yine bir İMDH enzim inhibitörü olan azathiopurin de uzun süreler başarı ile glomerulonefritlerin tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Günümüze değin çok ciddi yan etkiler olmaksızın transplantasyon olgularında başarı ile kullanılan MMF tedavisinin primer glomerulopatilerdeki değeri konusunda henüz yeterince deneyim oluşmamıştır.

Bu nedenle özellikle renal transplantasyon sonrasında 5 yılı aşkın süredir kullanılan ve artık iyi tanıdığını söyleyebileceğimiz MMF tedavisinin yalnızca dirençli olgularda kullanımına ilişkin deneyimleri bu çalışma ile retrospektif olarak irdeledik.

Henüz yeterli sayı ve uzun süre takipli kontrollü çalışmaların olmaması ilk tedavi olarak MMF kullanımını haklı göstermemektedir. Bu nedenle bu güne değin geçerliliği kabul edilmiş olan standart tedavi yaklaşımlarına karşı direnç gösteren ya da özellikle hastaların bu standart tedavilere izin vermediği olgularda ilk tedavi olarak başlanılan olgular çalışmaya kapsamına alındı.

## KAYNAKLAR

1. Johnson JR., Feehally J., *Textbook of Comprehensive Clinical Nephrology*, Harcourt Publishers Limited, Barcelona, 2000,20.1-8.
2. Briggs WA., Choi MJ., et al. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, Feb;31(2):213-7.
3. Jayne D, Non-transplant uses of Mycophenolate Mofetil. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1999,8:563-567.
4. Briggs WA., Choi MJ., et al. Follow-up on mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, Feb;31(2):898-899
5. Miller G.; Zimmerman R.;et al. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, Aug;36(2):250-6.
6. Brenner's and Rector's *The Kidney*, Sixth Edition, , 2000 1272-1303.
7. Van Bruggen MC, Walgreen B., Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9(8):1407-15.
8. Jonsson CA., Svensson L., Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone MRLlpr/lpr mice. *Clin. Exp. Immunol.* 1999, 116(3):534-41.
9. Coma D., Morigi M., Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney int.*, 1997,51(5): 1583-9.
10. Dooley MA., Cosio FG.,et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10(4):833-9.
11. Ziswiler R., Steinmann-Niggli K., Mycophenolic acid: a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9(11 ):2055-66.
12. Gregory CR., Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*, 1995, 15; 59(5): 655-61.
13. Badid C, Vincent M., et al. Mycophenolate mofetil reduces interstitial myofibroblast infiltration and collagen III deposit. *Kidney Int.*, 2000, 58:51-61.
14. Chan TM., Li F., et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N. Engl. J. Med.*, 2000, 19;343( 16): 1156-62.
15. Radhakrishnan J., Wang MM., al. Mycophenolate mofetil treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 114A (abstract A584).
16. Al-Lehbi AM., Al-Mutairi MA., et al. Mycophenolate mofetil in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 94A (abstract A483).