

Böbrek Nakli Hastalarında Steroid Toksisitesi ve Mikofenolat Mofetil Kullanımı

Steroid Toxicity and Mycophenolate Mofetil Therapy in Renal Transplant Patients

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Koçak¹, Yrd. Doç. Dr. Ayhan Dinçkan², Prof. Dr. Alper Demirbaş²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya

2008;17 (Ek / Supplement 1) 25-28

Böbrek nakli hastalarında; steroid, 40 yılı aşkın süredir hem indüksiyon hem de idame tedavisinde immünoşüpresyon olarak kullanılmaktadır (1). Uzun zamandan beri bilinen kortikosteroidlerin immün sistem üzerine olan etkisi, dolaşımda bulunan lenfositlerin dağılımını değiştirerek retikuloendotelial sistemde CD4⁺ hücrelerinin birikmesine yol açmasıdır (2). Yakın zamanda ortaya çıkmıştır ki, kortikosteroid, birçok lenfokin ve sitokinin ekspresyonunu engelleyerek lenfositlerin çoğalmasını ve fonksiyonunu engellemektedir. Kortikosteroidler hidrofobik özelliğinden dolayı kolayca hücreye diffüz olmakta sitoplazmada reseptörüne bağlanmaktadır. Steroid-reseptör kompleksi hücre çekirdeğine geçerek, DNA üzerinde bulunan glukokortikoid response element adı verilen bölgelere bağlanmaktadır. Bu bağlanma transkripsiyon engelleyici faktörlerin ekspresyonuna yol açmakta, bunun sonucunda da birçok sitokinin transkripsiyonu engellenmektedir (3,4). Yakın zamandaki kanıtlar kortikosteroidlerin aktive eden protein-1 ve nükleer faktör-κB (NF-κB) gibi transkripsiyon faktörlerin etkilerini engellediğini göstermektedir (5,6). Kortikosteroidlerin hücre içi etkilerinden dolayı antijen sunan hücreler olan makrofaj, monosit ve dendritik hücrelerde interlökin-1 ve 6'nın oluşumunu engellemektedir (7,8). İnterlökin-1 yardımcı T hücrelerinin uyarılmasında, interlökin-6 B hücrelerinin uyarılmasında görev almasından dolayı kortikosteroid bağışıklık sisteminin her iki kolu olan hücrel ve humoral yanıtı engellemektedir. Steroid ayrıca interferon-γ ve tümör nekrozis faktö-

rü de içeren diğer pro-inflamatuar sitokinlerin oluşumunu da engellemektedir (9,10). Sonuç olarak kortikosteroidler lenfositlerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve dağılımını etkilemektedir. Böbrek nakli hastalarında kortikosteroid kullanımı birçok yan etkiye neden olabilmektedir. Kortikosteroidlerin yan etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir (12). Steroide bağlı komplikasyonların insidansı; posttransplant hipertansiyon için %15, posttransplant diabetis mellitus için %10, periferik kemik kırığı için %2, avasküler nekroz için %8 ve katarak için %22 olarak tahmin edilmiştir. Bütün bu komplikasyonların 50 hasta için 10 yıllık maliyeti 265,900 ABD doları olarak hesaplanmıştır (13). Böbrek naklinde, mikofenolat mofetil gibi yeni immünoşüpresiflerin kullanıma girmesiyle ve steroidin özellikle yan etkileri nedeniyle steroid içermeyen immünoşüpresif protokoller gündeme gelmiştir. Hızla çoğalan hücreler DNA sentezi için gerekli olan pürin bazına ihtiyaçları vardır. Pürin sentezi de nova veya "salvage" yol ile sentezlenmektedir. Labaratuvar çalışmaları lenfositlerin pürin sentezi için tama yakın de nova pürin sentezine ihtiyacı olduğunu göstermiştir (14). Mikofenolik asit (MPA), mikofenolat mofetilin (MMF) ana maddesi olup, Penicillium brevicompactum ve benzeri funguslar fermantasyonu sonucunda elde edilmiş bir üründür ve ilk defa 1893 yılında Gosio ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup, 1969 yılında inozin monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (15,16). IMPDH enzimi pürin sentezinde görev alan bir enzim olup, bu enzimin engellenmesiyle guanozin nükleotid oluşumu azalmaktadır. Bütün bunların sonucunda da DNA sentezi ve hücre bölünmesi etkilenmektedir (17).

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

MPA, B ve T hücrelerinin çoğalmasını engellemektedir. MPA, IMPDH enziminin iki izoformu olup, IMPDH II izoenzimini IMPDH I'ye göre beş kat daha etkili engellemektedir. IMPDH II izoenzimi aktif olmuş B ve T hücrelerinde bulunduğundan, MPA daha güçlü şekilde bu hücreleri etkilemektedir (18). MPA kalsinörin inhibitörlerinden farklı olarak interlökin-2'nin sentezini ve eksprese edilmesini engellememektedir (19). MPA B hücrelerinin çoğalmasının engellenmesinin yanında, immünooglobülin oluşumunu da engellemektedir. T ve B hücrelerine olan etkilerinin yanında; MPA guanozin eksikliğine yol açtığı için bu durum, lökosit adhezyon moleküllerinin glikozilasyonunu da etkilemektedir. Sonuç olarak; MPA lökositlerin endotele yapışmasını da etkilemektedir (17,20). MMF; MPA'dan kimyasal sentez sonucunda oluşturulmuştur. MMF oral yolla alındıktan sonra, tamamına yakını gastrointestinal sistem tarafından emilmektedir. MMF sistemik de-esterifikasyondan sonra MPA'ya dönüşmektedir. MMF'nin %90'ı, MPA'nın inaktif metaboliti olan mikofenolik asit glukuronide metabolize olmaktadır, oluşan bu son ürün ise idrarda atılmaktadır (21). MMF'nin böbrek nakli alıcılarında akut rejeksiyonu engellediği Amerika ve Avrupa'daki faz III, çift kör, randomize çalışmalarda ve trikontinental çalışmalarda gösterilmiştir (22-24). Avrupa çalışmasında MMF plasebo ile, Amerika'daki çalışmada ve trikontinental çalışmada ise MMF azatiopürin ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda primer etkinlik sonlanım noktası ilk 6 ay içinde biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon oranı ve tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiştir. Tedavi başarısızlığı, hasta kaybı, greft kaybı ve akut rejeksiyon olmadan çalışmadan çıkarılması olarak ta-

nımlanmıştır. Bu üç çalışmanın bir yıllık sonucu ile yapılan bir metaanaliz, MMF 2 veya 3 gram/gün'lük kullanımının plasebo veya azatiopürine göre önemli derecede biyopsi kanıtlı akut rejeksiyonu azalttığını, bununla birlikte MMF grubunda daha az antitimosit globülin ve tam doz steroid kullanımına ihtiyaç olduğunu göstermiştir (25). MMF steroid tedavisinin kesildiği veya tamamen steroidsiz rejimlerde de immünosüpresif ilaç olarak kullanılmıştır. Steroid tedavisinin kesildiği ilk büyük çalışma 1999'da, siklosporin, MMF ve steroid tedavisi alan böbrek nakli hastalarında yapılmıştır (26). Bu çalışmada steroid kesilen kolda akut rejeksiyon oranının steroid kesilmeyen kolda görülen akut rejeksiyon oranından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı bulgular, Kassiske ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı, 1461 hastayı içeren dokuz çalışmanın metaanalizinde de bulunmuştur (27). 2004 yılında yapılan bir başka metaanalizde benzer şekilde steroid kesilen kolda akut rejeksiyon oranlarının yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen, steroid kesilen ve kesilmeyen grupların greft yaşam süresinin benzer olduğu bulunmuştur (28). Zamanla ilk 6 ay içerisinde steroidin azaltılarak kesildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar arasında yer alan iki büyük çalışmada, böbrek nakli alıcıları MMF, siklosporin veya takrolimus ve steroid immünosüpresif rejimdeyken, üçüncü ayda steroid kesilmiş, akut rejeksiyon ve greft yaşam süresi karşılaştırılmıştır. Bu iki çalışmanın sonunda akut rejeksiyon oranları ve greft yaşam süresi bakımından iki kol arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (29,30). Aynı sonuçlar, az sayıda hasta içeren karşılaştırmalı üç çalışmada da benzer bulunmuştur (31,33). 1999 yılındaki çalışmadan farklı so-

Tablo I. Steroidin yan etkileri

Kardiyovasküler yan etkileri	Yara iyileşmesinde gecikme
Diabetes mellitus	İnfeksiyona yatkınlık
Hipertansiyon	Katarakt
Dislipidemi	Glokom
Kas-iskelet sistemi yan etkileri	Obezite
Osteopeni	Ciltte incelme
Osteoporoz	Psikoz
Patolojik kırıklar	Depresyon
Avasküler nekroz	Cushingoid görünüm
Miyopati	Peptik ülser

nuç bulunmasının açık bir nedeni olmamasına rağmen, muhtemelen 1999 yılındaki çalışmada daha fazla oranda Afrika kökenli hasta bulunması, kısmi olarak bu farkı açıklayabilmektedir (26). Steroid tedavisinin kesildiği rejimlerde antilenfosit tedavisinin rolü tam olarak tariflenememiştir. Vanrenterghem ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada steroid kesilen kolda %25, kesilmeyen kolda %15 akut rejeksiyon oranı tespit edilmiştir (30). Bu çalışmada indüksiyon tedavisi alan hastalarda akut rejeksiyon oranı %17, almayan hastalarda ise %29 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre steroid kesilmesiyle doğacak olan artmış akut rejeksiyon riski indüksiyon tedavisiyle aşılmış gibi görünmektedir. Çok erken veya hızlı şekilde steroidin kesildiği MMF içeren protokollerin kullanıldığı yedi büyük çalışma bulunmaktadır. Nakilden sonraki kritik olan ilk birkaç günde steroidin kullanılmamasının steroide bağımlılığı ortadan kaldırmaya yaradığı görüşü hakim olmuştur. İlk defa Matas ve arkadaşları bu rejimi kullanmışlardır (34). Bu çalışmada; canlıdan böbrek nakli gerçekleştirilmiş, indüksiyon tedavisi almış 51 hastada, MMF ve CSA içeren idame tedavisi almakta iken postoperatif beşinci günde steroidler kesilmiştir. Bu grup daha önceki CSA, MMF ve steroid alan hastalar ile karşılaştırıldığı zaman, hasta, greft yaşam süresi, rejeksiyondan bağımsız greft yaşam süresi benzer bulunmuştur. Yakın zamanda yapılmış 349 hastayı içeren bir takip çalışmasında, ki bu çalışmada da aynı protokol uygulanmış, akut rejeksiyondan bağımsız greft yaşam süresi steroid kesilen grupta daha yüksek bulunmuştur (35). Bu çalışmayı Vincenti ve arkadaşlarının yaptıkları kontrol çalışması izlemiştir (36). Bu çalışmada, basiliksimab indüksiyon tedavisi almış, idame tedavisi olarak CSA ve MMF tedavisi almakta olan hastalar randomize edilerek erken dönemde steroid kesilmiş veya devam edilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında, akut rejeksiyon oranları, greft ve hasta yaşam süresi benzer bulunmuştur. Bir başka randomize kontrollü çalışmada; erken dönemde steroid kesilen grupla zaman içerisinde steroid kesilen grup karşılaştırılmıştır (37). Bu çalışmada, daklizumab indüksiyon tedavisi alan CSA ve MMF idame tedavisi alan 186 hastada steroid üçüncü gün kesilmiştir. Diğer kolda ise indüksiyon tedavisi verilmeden MMF ve CSA idame tedavisi almakta olan 178 hastanın steroid tedavisi 4. ayda kesilerek diğer grupla karşılaştırılmıştır. Her iki kolda akut rejeksiyon oranları (erken dönem steroid kesilen grup: %15, 4. ayda steroid kesilen grup: %14), birinci yılda fonksiyo-

ne greft oranları (%60'a karşı %66, sırasıyla) benzer bulunmuştur. Literatürde steroidin immünoşüpresif rejimde kullanılmadığı dört çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların üçü, randomize olmayan kontrolsüz çalışmalardır. Rostaing ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada steroidin kullanılmadığı grupta daklizumab indüksiyon tedavisi ve takrolimus ve MMF idame tedavisi olarak kullanılmıştır (38). Diğer grupta ise; indüksiyon tedavisi almadan hastalar idame tedavisi olarak takrolimus, MMF ve steroid tedavisi almışlardır. Her iki grup karşılaştırıldığında, 6. ayda greft kaybı oranları ve akut rejeksiyon oranları benzer bulunmakla birlikte, steroid içermeyen idame tedavisi alan grupta hastaların %89'u steroidsiz devam edebilmiştir. Steroid almayan grupta posttransplant diyabet oranı daha düşük bulunmuştur (%5.4'e karşı %0.4, $p=0.003$). Steroid tedavisinin kesildiği veya kullanılmadığı çalışmalarda steroidsiz rejimin faydalarına bakıldığı zaman, birkaç çalışmada kan basıncını, kolesterol ve trigliserid seviyesini, posttransplant diyabet insidansını önemli derecede düşürdüğü gözlemlenmiştir. Özet olarak, steroid tedavisinin kesildiği çalışmalarda birçok hastada bu yöntem başarılı bulunmasına rağmen, steroid tedavisine tekrar başlanma oranı %58 ile %93 arasında değişmektedir. Bunun yanında steroid kesilmesinin önemli derecede metabolik faydaları sadece birkaç çalışmada bulunabilmiştir (39).

Kaynaklar

1. Schulak JA. Steroid immunosuppression in kidney transplantation: a passing era. *J Surg Res* 2004;117(1):154-62.
2. Fauci AS. The effect of hydrocortisone on the kinetics of normal human lymphocytes. *Blood* 1975;46:235-243.
3. Almawi WY, Hadro ET, Strom TB. Evidence that glucocorticoid-mediated immunosuppressive effects do not involve altering second messenger function. *Transplantation* 1991;52:133-140.
4. Vacca A, Felli MP, Farina AR et al. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin-2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med* 1992;175:637-646.
5. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:436-441.
6. Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, et al. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF- κ B by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol* 1995;15:943-953.
7. Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin-1 in U937 cells. *J Immunol* 1987;39:4129-4134.
8. Zanker B, Walz G, Wieder KJ, et al. Evidence that glucocorticoids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation* 1990;183-188.
9. Waaga A, O. Bakke O. Glucocorticoids suppress the produc-

- tion of tumor necrosis factor by lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *Immunology* 1998;68:299-302.
10. Vacca A, Martinotti S, Screpanti I et al. Transcriptional regulation of the interleukin-2 gene by glucocorticoid hormones. *J Biol Chem* 1990;265:8075-8080.
 11. Arya SK, Wong-Staal, Gallo RC. Dexamethasone-mediated inhibition of human T cell growth factor and Λ -interferon messenger RNA. *J Immunol* 1984;133:273-276.
 12. Lerut JP. Avoiding steroids in solid organ transplantation. *Transpl Int* 2003;16(4):213-224.
 13. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, et al. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:829-839.
 14. Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 2005;80(2 Suppl):221-34.
 15. Gosio B. Sperimentate su culture pure di bacilli del carbonchio dimostrano notevole potere antisettica. *C R Acad Med Torino* 1893;61:484-489.
 16. Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J* 1969;113:515-524.
 17. Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. *Clin Transplant* 2004;18(5):485-92.
 18. Carr SF, Papp E, Wu JC, et al. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. *J Biol Chem* 1993;268:272-286.
 19. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991;33:161-173.
 20. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005;80(2 Suppl):181-90.
 21. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:429-455.
 22. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:225-232.
 23. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345:1321-1326.
 24. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029-1037.
 25. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hoofman L, Barker C for the International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997;63:39-47.
 26. Ahsan N, Hricik D, Matas A, et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil—a prospective randomized study. *Steroid Withdrawal Study Group. Transplantation* 1999;68:1865-1874.
 27. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, et al. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1910-1917.
 28. Pascual J, Quereda C, Zamora J, et al. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004;78:1548-1556.
 29. Squifflet J-P, Vanrenterghem Y, van Hooff JP et al. and the European Tacrolimus/MMF Transplantation Study Group. Safe withdrawal of corticosteroids or mycophenolate mofetil: results of a large, prospective, multicenter, randomized study. *Transplant Proc* 2002;34:1584-1586.
 30. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hené R, et al. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2000;70(9):1352-1359.
 31. Puig I, Mari JM on behalf of the Spanish Group of the Cell-Cept Study. Induction treatment with mycophenolate mofetil, cyclosporine, and low-dose steroids with subsequent early withdrawal in renal transplant patients: results of the Spanish Group. *Transplant Proc* 1999;31:2256-2258.
 32. Smak Gregoor PJ, de Sévaux RGL, Ligtienberg G et al. Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1365-1373.
 33. Sola E, Alférez MJ, Cabello M et al. Low-dose and rapid steroid withdrawal in renal transplant patients treated with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2002;34:1689-1690.
 34. Matas AJ, Ramcharan T, Paraskevas S, et al. Rapid discontinuation of steroids in living donor kidney transplantation: a pilot study. *Am J Transplant* 2001;1:278-283.
 35. Khwaja K, Asolati M, Harmon J, et al. Outcome at 3 years with a prednisone-free maintenance regimen: a single-center experience with 349 kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:980-987.
 36. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, et al. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003;3:306-311.
 37. Ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hené RJ, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor α therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2004;4:803-810.
 38. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, et al. Corticosteroid-Free Immunosuppression with Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Daclizumab Induction in Renal Transplantation. *Transplantation* 2005;79:807-814.
 39. Land W, Vincenti F. Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 2005;80(2 Suppl):S221-34.