

Mykofenolatmofetil – et nytt medikament ved kronisk autoimmun sykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Mykofenolatmofetil er et immunsupprimerende middel som de senere år har fått en dominerende plass i transplantasjonsmedisinen. Vi omtaler i denne artikkelen medikamentets plass i behandlingen av kronisk autoimmun sykdom.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på gjennomgang av relevant litteratur fra søk i PubMed. Dessuten presenteres to kasuistikker.

Resultater. Behandling med mykofenolatmofetil har best dokumentasjon ved lupusnefritt. Midlet har i noen studier vist like god effekt som cyklofosamid i induksjonsbehandling og like god effekt som azatioprin og bedre effekt enn cyklofosamid i vedlikeholdsbehandling. Det er motstridende resultater når det gjelder behandlingseffekt ved andre kroniske autoimmune sykdommer, for enkelte sykdommer har midlet bare vært utprøvd i mindre pasientserier.

Fortolkning. Mykofenolatmofetil er et aktuelt alternativ ved enkelte autoimmune sykdommer når konvensjonell behandling ikke tolereres eller ikke har effekt. Midlet kan i fremtiden bli brukt mer ved flere kroniske autoimmune sykdommer.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Erna Harboe
hare@sir.no
Seksjon for klinisk immunologi

Lasse Gøransson
Klaus Wildhagen
Roald Omdal
Medisinsk avdeling

Sentralsjukehuset i Rogaland
4068 Stavanger

Mykofenolatmofetil er et immunsuppressivt medikament som er best kjent fra transplantasjonsmedisinen, der det siden tidlig i 1990-årene er blitt brukt sammen med ciklosporin og kortikosteroider for å forhindre avstøtning av transplanterte organer. Det kan også være et alternativt medikament for immunsuppresjon ved kronisk autoimmun sykdom (ramme 1). I artikkelen presenteres to kasuistikker, relevant dokumentasjon fra søk i PubMed gjennomgås og medikamentets plass i behandlingen av kronisk autoimmun sykdom drøftes. Bruk av mykofenolatmofetil ved inflammatoriske hudsykdommer drøftes ikke.

Pasient 1. 35 år gammel kvinne, som i 1987 utviklet systemisk lupus erythematosus (SLE). Det ble raskt et alvorlig sykdomsforløp med glomerulonefritt, serositter, artritt, utslett i ansiktet og sekundært antifosfolipid syndrom. Autoantistofftest viste positiv ANA og nDNA. Nyrebiopsi viste diffus proliferativ lupusnefritt, WHO-klasse IV. Hun fikk først azatioprin og kortikosteroider, uten effekt, og begynte deretter med intravenøse infusjoner med cyklofosamid. Hun fikk i alt 30 g cyklofosamid, og utviklet etter hvert en margtoksisitet som gjorde fortsatt behandling umulig. Tilstanden gikk så i klinisk remisjon. Fra 1998 stod hun på kombinasjonsbehandling med metotreksat, hydroksyklorokin og små doser prednisolon, samt antikoagulasjonsbehandling med warfarin pga. en cerebral trombose. Under pågående behandling fikk hun i 2003 et nytt residiv, vesentlig i form av glomerulonefritt (nefritisk sediment og tiltakende proteinuri), generell sykdomsfølelse og utvikling av en bilateral caput femoris-nekrose. I april 2003 startet hun med mykofenolatmofetil 500 mg × 2 samt økte doser av prednisolon (20 mg × 1). I løpet av fire uker ble det avtakende artritt, mindre proteinuri og normalisert urinsediment. Sykdomsfølelsen forsvant. Hun bruker i dag fremdeles myko-

fenolatmofetil og små doser prednisolon (2,5–5 mg daglig).

Pasient 2. 37 år gammel kvinne, som i 1995 utviklet autoimmun hepatitt med icterus, synovitter og generell sykdomsfølelse. Leverbiopsi viste forandringer som er typiske ved kronisk aktiv hepatitt. Immunologiske prøver viste antistoffer mot nDNA, mens prøve på antistoffer mot glatt muskulatur, mitokondrier og M2 var negative. Hun fikk først kombinasjonsbehandling med prednisolon og azatioprin, men det sistnevnte måtte seponeres etter noen uker pga. kvalme, stigende leverprøveverdier og økende synovitter. Intravenøse infusjoner med metylprednisolon og senere behandling med ciklosporin hadde liten eller ingen effekt. Fra februar 2001 fikk hun mykofenolatmofetil 250 mg × 2, senere økt til 500 mg × 2. Behandlingen ble tolerert uten subjektive eller objektive bivirkninger. Siden oppstart av behandlingen har pasient ikke lenger synovitter. Fra februar 2001 og frem til juni 2004 har blodprøvene normalisert seg: ALAT falt fra 416 U/l til 16 U/l (normalområde 10–45 U/l), ASAT fra 363 U/l til 20 U/l (15–45 U/l), ALP fra 1 334 U/l til 62 U/l (35–105 U/l), γGT fra 443 U/l til 27 U/l (10–45 U/l), IgG fra 30,6 g/l til 13,9 g/l (6,9–15,7 g/l).

Farmakologi

Mykofenolatmofetil administreres peroralt som kapsler eller tableter, absorberes raskt fra tarmen og har en biotilgjengelighet beregnet til 94%. Midlet metaboliseres i leveren til den aktive metabolitten mykofenolsyre. Mykofenolatmofetil kan ikke påvises i plasma, det kan derimot mykofenolsyre. Maksimum plasmakonsentrasjon av mykofenolsyre inntreffer om lag 45 minutter etter inntak av medikamentet. Mykofenolsyre hemmer enzymet inosinmonofosfatdehyd-

! Hovedbudskap

- Mykofenolatmofetil i behandlingen av kronisk autoimmun sykdom er best dokumentert ved lupusnefritt
- Mykofenolatmofetil er et alternativt medikament ved enkelte kroniske autoimmune sykdommer
- Mykofenolatmofetil bør utprøves mot etablert behandling ved flere kroniske autoimmune sykdommer

rogenase, som er nødvendig for de novo-syntese av guanosinnukleotid i aktiverte lymfocytter. Medikamentet utøver en sterkere antiproliferativ effekt på T- og B-lymfocytter enn på andre celler i kroppen fordi de øvrige cellene kan benytte alternative veier til å danne guanosinnukleotid. Mykofenolsyre bremser også antistoffproduksjonen i B-lymfocytene og har en hemmende effekt på intercellulære adhesjonsmolekyler mellom endotelceller og leukocytter. Syren metaboliseres i leveren til den inaktive metabolitten fenolglukuronid. Fenolglukuronid utskilles i gallen, og glukuronidase fra bakterier i tykktarmen omdanner fenolglukuronid tilbake til mykofenolsyre, slik at det kan reabsorberes og resirkuleres. Medikamentet gjennomgår på denne måten en enterohepatisk sirkulasjon som gir en sekundær økning i plasmakonsentrasjonen etter 6–12 timer. Halveringstiden til mykofenolsyre etter én dose er ca. 18 timer. Fenolglukuronid utskilles i nyrene (1, 2).

Bivirkninger og dosering

De viktigste negative effekter knyttet til mykofenolatmofetil er gastrointestinale bivirkninger, hematologisk toksisitet og økt forekomst av infeksjoner. Gastrointestinale bivirkninger er ofte doserelatert (1). I felleskatalogteksten er det anbefalt kontroll av hematologiske verdier en gang i uken den første måneden etter oppstart av behandling, to ganger per måned de neste tre, deretter en gang per måned første behandlingsår. Det foreligger imidlertid ingen internasjonal konsensus om dette. Terapeutisk område for serumkonsentrasjonen av mykofenolsyre er heller ikke fastlagt, men måling kan være nyttig ved bivirkninger eller manglende effekt av behandling, da det er stor variasjon i serumkonsentrasjonen hos forskjellige pasienter ved samme dosering (3, 4). I de ulike studier har doseringen variert, fra 500 mg daglig til 1 g \times 3, avhengig av indikasjonstilling. Det er gjennomført en mindre farmakokinetisk studie av mykofenolsyre – en gruppe organtransplanterte ble sammenliknet med pasienter med autoimmun sykdom. Ved autoimmun sykdom reflekterer 12-timersverdien av mykofenolsyre arealet under kurven bedre enn hos organtransplanterte (4). Det er vel kjent at ciklosporin gir redusert konsentrasjon av mykofenolsyre, noe som er av klinisk betydning ved kombinasjonsbehandling (3).

Utgifter til mykofenolatmofetil refunderes etter blåreseptordningen bare i forbindelse med organtransplantasjon (§ 9.39). Dermed midlet skal brukes i behandling av kronisk autoimmun sykdom, må det søkes om stønad for den enkelte pasient.

Systemisk lupus erythematosus

Lupusnefritt er en alvorlig manifestasjon av systemisk lupus erythematosus (SLE). Proliferative former av lupusnefritt fører ubehandlet til død eller nyresvikt. Standardpro-

sedyre for behandling har i mange år vært en kombinasjon av daglig høydose perorale kortikosteroider sammen med enten daglig peroral cyklofosfamid eller intravenøse cyklofosfamidinfusjoner med 2–4-ukersintervaller. I en metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier blir det konkludert at i denne sammenheng er cyklofosfamid kombinert med kortikosteroider den mest effektive terapien for å bevare nyrefunksjonen (5). Behandlingen kan imidlertid ha alvorlige bivirkninger. Disse synes å være doseavhengige og inkluderer blant annet amenoré, infertilitet, alopesi, alvorlige infeksjoner, leukopeni, hemoragisk cystitt og sekundær malignitet (5–11). For å minimalisere bivirkningene har man utviklet strategier bestående av en kortvarig induksjonsbehandling med cyklofosfamid etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med mindre toksiske medikamenter, som f.eks. azatioprin (9).

Behandling med mykofenolatmofetil ved kronisk autoimmun sykdom er best dokumentert for lupusnefritt (8, 9, 11, 12). Både induksjonsbehandling med mykofenolatmofetil som eneste immunsuppressive medikament og vedlikeholdsbehandling med midlet etter induksjonsbehandling med cyklofosfamid er blitt studert.

Induksjonsbehandling

I en randomisert kontrollert studie av diffus proliferativ lupusnefritt fikk 42 pasienter induksjonsbehandling med enten mykofenolatmofetil eller peroralt cyklofosfamid i kombinasjon med kortikosteroider. Effekten var lik i begge grupper, med komplett remisjon hos 81 % av dem som fikk mykofenolatmofetil og hos 74 % av dem som fikk cyklofosfamid. I begge gruppene oppnådde 14 % partiell remisjon (11). I en åpen prospektiv studie med 46 pasienter med diffus proliferativ lupusnefritt ble intravenøs pulsbehandling med cyklofosfamid sammenliknet med mykofenolatmofetil, også her i kombinasjon med kortikosteroider. Behandlingseffekten i gruppen som fikk mykofenolatmofetil var bedre enn effekten i gruppen som fikk cyklofosfamid (8). Observasjonstiden i de to studiene var kort (henholdsvis 12 og seks måneder), og resultatene må derfor bekreftes i randomiserte studier med lengre observasjonstid.

Vedlikeholdsbehandling

I Miami, USA, ble mykofenolatmofetil gitt til 59 pasienter i en studie der deltakerne fikk induksjonsbehandling i form av månedlig intravenøs pulsbehandling med cyklofosfamid og senere ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med mykofenolatmofetil, azatioprin eller pulsbehandling med cyklofosfamid intravenøst hver tredje måned (9). Alle de tre pasientgruppene med lupusnefritt fikk tillegg av kortikosteroider. Vedlikeholdsbehandling med mykofenolatmofetil og azatioprin var mer effektivt og tryggere enn fortsatt behandling med cyklofosfamid (9).

Ramme 1

Behandling med mykofenolatmofetil har vært forsøkt ved blant annet disse kroniske autoimmune sykdommene

- Systemisk lupus erythematosus
- ANCA-assosierte vaskulitter
- Takayasu arteritt
- Hypokomplementvaskulitt
- Behçets sykdom
- Crohns sykdom
- Inflammatoriske muskelsykdommer
- Revmatoid artritt
- Autoimmun hepatitt

Mykofenolatmofetil er også blitt brukt ved generalisert lupussykdom. I en studie med pasienter som var refraktære for konvensjonell immunsuppresjon med metotrexat, azatioprin og cyklofosfamid, ble mykofenolatmofetil gitt til 21 personer (13). Den generelle sykdomsaktiviteten ble her betydelig redusert.

Vaskulittsykdommer

Mykofenolatmofetil som vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling med cyklofosfamid er blitt undersøkt i to studier med henholdsvis 14 og 11 pasienter med Wegeners granulomatose eller mikroskopisk polyangiitt, begge ANCA-assosierte vaskulittsykdommer. Midlet var i denne sammenheng effektivt og lite toksisk (14, 15). Siden studiene var små, ikke-kontrollerte og hadde kort oppfølgingstid, må resultatene tolkes med varsomhet.

Tre pasienter med Takayasu arteritt ble behandlet med mykofenolatmofetil (16). To hadde tidligere fått behandling med cyklofosfamid, uten vedvarende effekt. Mykofenolatmofetilbehandlingen var effektiv og ble godt tolerert. Det foreligger imidlertid ingen kontrollerte studier for denne sykdomsgruppen. Vedlikeholdsbehandling med mykofenolatmofetil etter induksjonsbehandling med cyklofosfamid er beskrevet hos to pasienter med hypokomplementvaskulitt (urtikariell) (17). Begge forble i remisjon i observasjonstiden på 15 måneder (17). En studie av behandling med mykofenolatmofetil i kombinasjon med kortikosteroider hos 30 pasienter med Behçets sykdom måtte avbrytes fordi den ikke var effektiv (18).

Crohns sykdom

I en studie fra Tyskland ble 70 pasienter med Crohns sykdom randomisert til behandling med kortikosteroider i avtrappende dose kombinert med enten mykofenolatmofetil eller azatioprin (19). Etter seks måneder var andelen pasienter i remisjon lik i de to grup-

pene. Hos dem med høy sykdomsaktivitet var effekten av mykofenolatmofetil den første måneden større enn effekten av azatioprin, senere var andelen pasienter i klinisk remisjon lik i de to gruppene, henholdsvis 80 % og 70 %. Mykofenolatmofetil ble godt tolerert, og det var ingen økt diaréendens hos dem som fikk medikamentet. I en annen åpen og ukontrollert studie, derimot, kunne man med mykofenolatmofetil verken inducere og/eller vedlikeholde remisjon hos 23 av 24 pasienter (20). I en retrospektiv studie med 24 pasienter som enten var intolerante overfor azatioprin eller refraktære for konvensjonell terapi, inntrådte remisjon hos 40 %, og det ble mulig å seponere kortikosteroidbehandling (21).

Andre kroniske autoimmune sykdommer

Det finnes kun kasuistiske meddelelser om effekten av mykofenolatmofetil ved inflammatoriske muskelsykdommer som polymyositt og inklusjonslegemesyositt (22, 23). To pasientserier, hver på fire personer, viste effekt av mykofenolatmofetil hos dem med dermatomyositt der annen behandling ikke kunne tolereres eller ikke hadde effekt (24, 25).

Ved revmatoid artritt er mykofenolatmofetil blitt brukt i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende medikamenter, men så vidt vi kjenner til, foreligger det ikke publiserte studier omkring mykofenolatmofetil som monoterapi ved revmatoid artritt (26, 27). Behandlingen har vært godt tolerert og gitt bedring, men dette er ikke blitt undersøkt i randomiserte kontrollerte studier.

I en studie med sju pasienter med autoimmune hepatitt som ble behandlet med mykofenolatmofetil, var det effekt hos fem. Etter tre måneder var det normalisering av levertransaminaseverdier, og behovet for kortikosteroider var betydelig redusert. Alle sju hadde tidligere brukt azatioprin, men enten ikke hatt respons eller hadde vist seg å være intolerante ovenfor medikamentet (28). I en annen serie på seks pasienter fra Canada var det tilsvarende resultater (29).

Diskusjon

Ved autoimmune sykdommer er det et stort behov for alternative medikamenter til eksisterende behandlingsstrategier med cytotoksiske midler med uønskede langtidsbivirkninger. Mykofenolatmofetil er et nytt medikament som er i ferd med å finne sin plass i behandlingen av slike sykdommer.

I SLE-studien der én gruppe fikk induksjonsbehandling med mykofenolatmofetil og en annen konvensjonell induksjonsbehandling med peroral cyklofosfamid etterfulgt av azatioprin, var effekten like god (11). Dette er den første randomiserte kontrollerte studien der man har sammenliknet disse medikamentene direkte, og resultatene trenger bekreftelse i flere undersøkelser. Også ved vedlikeholdsbehandling av lupusnefritt synes mykofenolatmofetil å være et godt al-

ternativ til azatioprin. Den største studien der dette er dokumentert, er amerikansk, men bare tre av de 59 pasientene var kaukasiere (9). Resultatene er derfor ikke umiddelbart overførbare til norske forhold. En europeisk studie med formål å sammenlikne mykofenolatmofetil og azatioprin som vedlikeholdsbehandling er i gang. Dokumentasjonen for mykofenolatmofetil som vedlikeholdsbehandling ved cANCA-positive vaskulitter er sparsom. The European Vasculitis Study Group har startet en multisenterstudie for å evaluere effekten av mykofenolatmofetil som vedlikeholdsterapi.

Det er en utfordring å få til større randomiserte, kliniske studier av medikamenter for små sykdomsgrupper. Dette forutsetter multisenterstudier, med den ressursbruk og de kostnader som er knyttet til dette. Autoimmunitet er en kronisk tilstand som vil kunne kreve langtidsoppfølging for å kunne dokumentere effekt etter den første induksjonsbehandlingen.

Det er publisert flere pasientkasuistikker og mindre pasientserier vedrørende bruk av mykofenolatmofetil ved andre kroniske autoimmune sykdommer enn de som er omtalt her. Et vesentlig problem med denne typen dokumentasjon er at erfaringer fra pasienter som ikke responderer på mykofenolatmofetilbehandling, ikke blir rapportert. Det mangler randomiserte, kontrollerte studier som kan dokumentere effekt.

Konklusjon

Mykofenolatmofetil har foreløpig ingen etablert plass i behandlingen av de omtalte kroniske autoimmune sykdommene, men kan være et alternativt medikament når konvensjonell immunsuppresjon ikke tolereres eller ikke har den ønskede effekt. Forutsatt at fremtidige kontrollerte studier viser positive resultater, kan medikamentet få en mer fremtredende plass.

Litteratur

- Bardsley-Elliot A, Noble S, Foster RH. Mycophenolate mofetil. *BioDrugs* 1999; 12: 363–410.
- Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 429–55.
- Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant* 2003; 3: 534–42.
- Neumann I, Haidinger M, Jager H et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune diseases compared to renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 721–7.
- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 197–208.
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614–9.
- Donadio JV jr., Holley KE, Ferguson RH et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978; 299: 1151–5.
- Hu W, Liu Z, Chen H et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 705–9.

- Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971–80.
- Mok CC HC, Chan KW, Lau CS et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azatioprine. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1003–13.
- Chan TM, Li FK, Tang CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156–62.
- Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004; 43: 377–80.
- Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 2002; 41: 876–82.
- Nowack R, Gobel U, Klooker P et al. 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: 1965–71.
- Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 278–83.
- Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 422–6.
- Worm M, Sterry W, Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1324.
- Adler YD, Mansmann U, Zouboulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behcet's disease. *Dermatology* 2001; 203: 322–4.
- Neurath MF, Wanitschke R, Peters M et al. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azatioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999; 44: 625–8.
- Fellermann K, Steffen M, Stein J et al. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 171–6.
- Ford AC, Towler RJ, Moayyedi P et al. Mycophenolate mofetil in refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1365–9.
- Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2001; 185: 119–22.
- Schneider C, Gold R, Schafers M et al. Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve* 2002; 25: 286–8.
- Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000; 27: 1542–5.
- Tausche AK, Meurer M. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatology* 2001; 202: 341–3.
- Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11 (suppl 8): 117–9.
- Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H. Reduced burden of disease and improved outcome of patients with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis compared with dropouts. A 10 year observational study. *J Rheumatol* 2003; 30 (suppl 67): 50–3.
- Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azatioprine. *J Hepatol* 2000; 33: 371–5.
- Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 321–6.