

FARMAKOKINETIKA MYKOFENOLÁT MOFETILU U AUTOIMUNITNÍCH CHOROB V DĚTSKÉM VĚKU

Zdeněk Doležel, Jiří Štarha, Dana Dostálková

II. dětská klinika LF MU a FN Brno

Klinická studie hodnotila farmakokinetické údaje mykofenolát mofetilu u dětí s autoimunitními chorobami. Obdobná data hodnotící toto poměrně nové imunosupresivum prozatím v pediatrické literatuře chybí. Na základě získaných farmakokinetických údajů je uvedeno dávkování mykofenolát mofetilu, které lze využít v léčbě autoimunitních chorob.

Klíčová slova: autoimunitní choroby, mykofenolát mofetil, dávkování, dětský věk.

PHARMACOKINETICS OF MYCOPHENOLATE MOFETIL FOR AUTOIMMUNE DISEASE IN CHILDREN

Our clinical trial evaluated the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with autoimmune diseases. Base on the pharmacokinetics data obtained paediatric dose recommendations for patient with vasculitis/connective tissue disease were derived.

Key words: autoimmune diseases, mycophenolate mofetil, dosage, childhood.

Autoimunitní choroby (ACH) jsou důsledkem složitých patologických pochodů, charakterizovaných abnormální reakcí na vnitřní antigeny (autoantigeny) v kombinaci s působením řady jiných zevních činitelů. Podle rozsahu jsou obvykle ACH rozdělovány na lokalizované (orgánově specifické) a systémové (orgánově nespecifické). I přes celou řadu recentních patofyziologických poznatků vztahujících se k procesu autoimunity, zůstává doposud neobjasněna etiologie ACH. Všeobecně je akceptován názor, že pro vznik ACH je nezbytná přítomnost dvou faktorů: genetická predispozice a zevní spouštěcí faktor(y). Fenoménem „mozaiky“, tj. kombinací faktorů vnitřních a zevních, pak může docházet k projevům ACH. Klinická manifestace ACH je značně variabilní a zejména u dětí výrazně souvisí s jejich věkem. V pediatrii přitom nejsou nijak výjimečné případy, kdy stanovení přesvědčivé konečné diagnózy příslušné ACH je delodobé a vyžadující nejen opakovanou pečlivá klinická vyšetření a laboratorní analýzy, ale také intenzivní vzájemnou spolupráci mezi dětským lékařem, příslušným pacientem a jeho rodinou.

Základ léčebného ovlivnění většiny ACH představuje imunosupresivní léčba, která musí být včasná, dostatečně agresivní, současně však i šetrná tak, aby byl minimalizován její nežádoucí účinek na vyvíjející se dětský organizmus. Zahájení a počáteční sledování léčby ACH patří vždy na specializované pediatrické pracoviště. U některých novějších imunosupresiv, vč. mykofenolát mofetilu (MMF) prozatím chybí přesnější údaje vztahující se k jejich použití v dětském věku (3, 5), a proto závěry realizovaných studií jsou velmi cenné.

Plán a cíle studie

Vzhledem k chybějícím údajům týkajících se farmakokinetiky MMF, vč. toho, že jeho dáv-

kování bývá uváděno buď jako mg/kg tělesné hmotnosti nebo mg/m² tělesného povrchu, bylo na kanadském pracovišti hodnoceno 15 dětí s různými ACH, u nichž bylo současně vyjádřeno poškození ledvin (4).

Charakteristika hodnoceného souboru

Je uvedena v tabulce 1. U všech pacientů byla po stanovení diagnózy příslušné ACH zahájena klasická imunosupresivní léčba, která korespondovala se standardizovanými postupy, současně byla u všech provedena biopsie ledvin. Vzhledem k tomu, že účinek iniciální imunosuprese nebyl ve všech případech dostatečný a zejména se nepodařilo dosáhnout podstatné úpravy renálních funkcí, byl do terapie později zařazen MMF (prep. Cellcept),

a to v tabletové formě (tablety á 250 nebo 500 mg). Vedle MMF dostávali všichni pacienti ještě kortikoidy, u dvou dětí byl navíc současně aplikován cyklosporin A. Průměrný věk pacientů při zahájení léčby MMF byl 14,9 ± 2,2 roky. Průměrná počáteční dávka MMF byla 974 ± 282 mg/m²/24 hod., rozdělena do dvou dávek. V průběhu léčby MMF byla funkce ledvin u dětí hodnocena s použitím izotopových metod (51Cr-EDTA nebo ^{99m}Tc-DTPA) a současně byla monitorována proteinurie/24hod. Koncentrace MMF v séru byla stanovena pomocí komerčně dostupné imunotechniky (EMIT assay). Při této analýze jsou stanovovány koncentrace mykofenolové kyseliny (MFA), resp. profil jejich koncentrací po dosažení stabilní koncentrace v rozmezí 1–5 mg/l. Následně se pak v příslušných časových okamžicích po po-

Tabulka 1. Charakteristika hodnoceného souboru

pohlaví	věk při stanovení diagnózy (roky)	diagnóza	věk při zahájení léčby MMF (roky)	délka sledování (dny)
M	7,1	SLE	16,7	480
Ž	6,8	SLE	9,6	496
Ž	14,2	SLE	15,4	60
M	7,8	SLE	16,8	1072
M	11,7	SLE	16,7	401
M	10,4	SLE	17	27
Ž	10,1	SLE	12,6	762
Ž	15,3	SLE	15,4	561
Ž	13	SLE	13,7	275
Ž	15,6	SLE + A	16,5	663
Ž	11,9	WG	12,2	405
Ž	13,7	WG	16,7	575
M	15,9	GP	16,4	132
Ž	12,2	HSNs	12,7	138
M	13,7	TINU	14,5	516

M – muž, Ž – žena, SLE – systémový lupus erytematosus, A – antifosfolipidový syndrom, WG – Wegenerova granulomatóza, GP – Goodpastureův syndrom, HSNs – těžká forma Henoch-Schönleinovy nefritidy, TINU – tubulointersticiální nefritida s uveitidou

dání MMF (odběry v čase 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 hod) stanovili koncentrace MFA a z těchto údajů byly kalkulovány farmakokinetické údaje, vč. tzv. plochy pod křivkou (area under curve; AUC). U 8 dětí hodnoceného souboru byly navíc stanoveny (pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie) sérové koncentrace hlavního metabolitu MMF, kterým je glukuronidovaná forma (MFA-G). Po zahájení léčby MMF byly děti déleodobě sledovány (průměr 491 dnů). Získaná data byla statisticky zpracována s použitím Studentova t-testu, Mann-Whitneyova testu, párového t-testu a Wilcoxonova testu.

Výsledky

Průměrná hodnota MFA AUC byla v hodnoceném souboru $61,8 \pm 31 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, průměrný čas k dosažení maximální koncentrace MFA v séru byl 60 minut a průměrná hodnota maximální koncentrace byla $18,5 \pm 8,4 \mu\text{g/ml}$. V průběhu různě dlouhého sledování pacientů po zahájení léčby MMF byla jeho průměrná dávka $900 \pm 341 \text{ mg/m}^2/24 \text{ hod}$. a průměrná koncentrace MFA $3,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$. Průměrná hodnota MFA-G AUC byla $680,7 \pm 597 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (autoři studie uvádějí, že prozatím neví, zda je významné tento parametr hodnotit či nikoliv).

Léčba MMF vedla k navození remise u 4 dětí, u nichž před podáváním MMF měla choroba vyjádřeny všechny známky aktivity. U těchto

pacientů i u zbývajících 10 dětí se podařilo při podávání MMF udržet remisi základního onemocnění a zejména bylo možno výrazně snížit dávky kortikoidů. Před zahájením terapie MMF byla průměrná dávka kortikoidů $14,2 \pm 15,6 \text{ mg/m}^2$, snížená dávka měla průměrnou hodnotu $7,6 \pm 7,1 \text{ mg/m}^2$. U všech dětí došlo při léčbě MMF k signifikantnímu poklesu proteinurie/24 hod. – její průměrná hodnota před terapií MMF byla $16,6 \pm 17,8 \text{ g/24 hod.}$, po léčbě MMF pak $0,7 \pm 0,9 \text{ g/24 hod.}$. Během podávání MMF došlo také k úpravě funkce ledvin, kdy před aplikací MMF byla velikost glomerulární filtrace $79,2 \pm 41,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, po terapii MMF pak $99,4 \pm 46,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pouze u jednoho dítěte (pac. 7 z uvedené tabulky) hodnoceného souboru došlo k relapsu základního onemocnění a to pravděpodobně na podkladě non-compliance.

V průběhu podávání MMF byly u dětí zaznamenány jen nevýznamné vedlejší účinky

této léčby – u jednoho pacienta se objevily průjmivité stolice, u dalšího se rozvinula leukopenie a ve dvou případech se manifestovala těžší virová infekce. Klinický průběh však byl ve všech případech nekomplikovaný a došlo k plné úpravě.

Závěr

Autoři studie hodnotí MMF jako velmi účinné imunosupresivum, které je možno využívat v léčbě některých ACH v dětském věku. Nežádoucí účinky podávání MMF hodnotí jako lehké a odeznívající při symptomatické léčbě. Ve srovnání s ojedinělými literárními sděleními, která mají převážně charakter jednotlivých kazuistik a popisují zkušenosti s podáváním MMF u dětí (1, 2), autoři z Kanady doporučují jako bezpečnou a účinnou pediatrickou dávku MMF v množství $900 \text{ mg/m}^2/24 \text{ hod}$, rozdělenou do dvou dávek.

Literatura

1. Burratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mocyphenolate mofetil treatment of severe renal diseases in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 2103–2108.
2. Filler G, Ehrlich JHH. Mycophenolic mofetil for rescue therapy in acute renal transplant rejection in children should always be monitored by measurement of trough concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 374–375.
3. Filler G, Zimmering M, Mai I. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 100–104.
4. Filler G, Hansen M, LeBlanc C, Lepage N, Franke D et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 445–449.
5. Kingdon EJ, McLean AG, Psimenou E, Davenport A, Powis SH et al. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus* 2001; 10: 606–611.