

Received: 2013.10.22
Accepted: 2014.12.17
Published: 2015.02.06

Mykofenolan mofetylu - 20 lat doświadczeń w leczeniu chorób reumatycznych

Mycophenolate mofetil – 20 years of experience in treatment of rheumatic diseases

Katarzyna Walkiewicz-Pielaszek¹, Monika Swacha¹, Barbara Bułło-Piontecka²,

Bolesław Rutkowski², Marzena Olesińska¹

¹Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Mykofenolan mofetylu jest stosowany w reumatologii od ponad 20 lat. W postaci przekształconej do aktywnego metabolitu, kwasu mykofenolowego jest silnym, selektywnym, odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, która jest głównym enzymem syntezy puryn *de novo*, działającym cytostatycznie na limfocyty T i B. Indukuje ponadto apoptozę aktywowanych przez antygen klonów limfocytów T, zmniejsza wytwarzanie przeciwciał, hamując ekspresję molekuł adhezyjnych, zmniejsza napływ leukocytów i monocytów do miejsc zapalnych, a także wykazuje właściwości antyfibrotyczne. Chociaż główną dziedziną medycyny wykorzystującą MMF jest transplantologia, doświadczenie reumatologów z tym lekiem potwierdziło jego użyteczność także w leczeniu układowych chorób tkanki łącznej.

W porównaniu z dostępnymi w reumatologii preparatami immunosupresyjnymi mykofenolan mofetylu (MMF) wykazuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez chorych. Dzięki przeprowadzeniu wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych MMF ma ustaloną pozycję w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. Wnioski na temat jego skuteczności w innych wskazaniach reumatologicznych nie są jednoznaczne, gdyż wynikają z niewielu prób klinicznych, badań obserwacyjnych i opisów przypadków. Wskazują, że MMF może być zastosowany również w leczeniu objawów pozanerkowych TRU, choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu SSc i PM/DM, zmian skórnych w tych chorobach, zapaleniu mięśni oraz zapaleniu naczyń. Należy podkreślić, że MMF okazał się skuteczny w wielu skomplikowanych przypadkach opornych na wielolekowe leczenie immunosupresyjne, a także pozwolił na istotną redukcję przewlekłej dawki GKS lub ich odstawienie.

Słowa kluczowe: mykofenolan mofetylu • choroby reumatyczne • leczenie

Summary

Mycophenolate mofetil (MMF) has been used in rheumatology for over 20 years. When transformed to the active metabolite of mycophenolic acid, it is a potent, selective, reversible inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, a key enzyme of *de novo* purine synthesis, exerting a cytostatic effect on T and B cells. It also induces apoptosis of antigen-activated T cell clones, reduces the production of antibodies to inhibit the expression of adhesion molecules, reducing the influx of leukocytes and monocytes to inflammatory sites, and has anti-fibrotic properties. Although the main branch of medicine that uses MMF is transplantation, rheumatologists experienced in

application of this drug confirmed its usefulness in the treatment of connective tissue diseases. In comparison with immunosuppressives available in rheumatology, MMF has a very good safety profile and is well tolerated by patients.

Through multi-center, randomized, controlled clinical trials, MMF has become well established in the treatment of lupus nephritis. Conclusions about its effectiveness in other rheumatologic indications are not entirely clear, being derived from small clinical trials, observational studies and case reports. They suggest that MMF may also be used to treat extrarenal symptoms of SLE, interstitial lung disease in the course of SSc (systemic sclerosis), PM/DM (polymyositis/dermatomyositis), and skin lesions in these diseases, myositis and systemic vasculitis.

It should be emphasized that MMF has proved effective in many cases complicated by multidrug resistance to immunosuppressive therapy and has allowed a significant reduction of long-term corticotherapy or its withdrawal.

Key words: mycophenolate mofetil • rheumatic diseases • treatment

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1139479>

Word count: 4585

Tables: 1

Figures: –

References: 92

Adres autorki: lek. med. Katarzyna Walkiewicz-Pielaszek, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: kpielaszek@wp.pl

Wykaz skrótów: **ACR** - Amerykańskie Kolegium Reumatologii (American College of Rheumatology), **ALMS** - Aspreva Lupus Maintenance Study, **ANCA** - przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (anti-neutrophil cytoplasm antibodies), **AZA** - azatiopryna, **BSA** - powierzchnia ciała (body surface area), **BVAS** - punkcja aktywności zapalenia naczyń według Birmingham (Birmingham Vasculitis Activity Score), **CMV** - wirus cytomegalii (cytomegalovirus), **CsA** - cyklosporyna A, **CSS** - zespół Churga-Strauss (Churg-Strauss syndrome), **CTD-ILD** - układowa choroba tkanki łącznej z towarzyszącą chorobą śródmiąższową płuc (connective tissue disease-associated interstitial lung disease), **CTGF** - czynnik wzrostu tkanki łącznej (connective tissue growth factor), **CYC** - cyklofosfamid, **DLCO** - zdolność (pojemność) dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (carbon monoxide diffusing capacity), **DM** - zapalenie skórno-mięśniowe (dermatomyositis), **dSSc** - postać uogólniona twardziny układowej (diffuse systemic sclerosis), **ERA-EDTA** - Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne - Europejskie Towarzystwo Dializoterapii i Transplantologii (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association), **EULAR** - Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (European League Against Rheumatism), **FDA** - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration), **FVC** - natężona pojemność życiowa (forced vital capacity), **GFR** - współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate), **GKS** - glikokortykosteroidy, **GPA** - zapalenia naczyń z ziarniniakowatością (granulomatosis with polyangiitis), **IBM** - wtętotowe zapalenie mięśni (inclusion body myositis), **IL** - interleukina, **IMPDH** - inhibitor dehydrogenazy inozynomonofosforanu (inosine monophosphate dehydrogenase), **IVIg** - dożylnie immunoglobuliny, **LN** - nefropatia toczniowa (lupus nephritis), **ISSc** - postać ograniczona twardziny układowej (limited systemic sclerosis), **MMF** - mykofenolan mofetylu, **MMP-1** - metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 1 (matrix metalloproteinase-1), **MP** - metylprednizolon, **MPA** - kwas mykofenolowy (mycophenolic acid), **MPa** - mikroskopowe zapalenie naczyń (microscopic polyangiitis), **MPAG** - fenolowy glukuronid MPA (phenolic glucuronide of MPA), **mRSS** - zmodyfikowana skala oceny zmian skórnych wg Rodnana (modified Rodnan Skin Score), **MTX** - metotreksat, **NLPZ** - niesteroidowe leki przeciwzapalne, **PAH** - tętnicze nadciśnienie płucne (pulmonary arterial hypertension), **PDGF** - płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor), **PM** - zapalenie wielomięśniowe (polymyositis), **RPGN** - gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (rapidly progressive glomerulonephritis), **rt-PCR** - łańcuchowa reakcja polimerazy w czasie rzeczywistym (real-time polymerase chain reaction), **RZS** - reumatoidalne zapalenie stawów, **SMA** - aktywna mięśni gładkich (smooth muscle actin), **SSc** - twardzina układowa (systemic sclerosis), **TGF-beta** - transformujący czynnik wzrostu-beta (transforming growth factor β), **TRU** - toczeń rumieniowaty układowy, **VC** - pojemność życiowa (vital capacity).

WSTĘP

Mykofenolan mofetylu (MMF) jest 2-morfolinoetylowym es-trem kwasu mykofenolowego (MPA), substancji wyizolowanej z pędzłaka *Penicillium glaucum* i po raz pierwszy opisanej w 1898 r. MPA był początkowo badany pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej, podejmowano również próby jego zastosowania w chorobach nowotworowych przeprowadzając eksperymenty na zwierzętach [85]. Lata 70. XX w. były początkiem wykorzystania działania immunosupresyjnego MPA u chorych na łuszczycę [78].

W reumatologii immunosupresyjne właściwości MMF dostrzeżono 20 lat później, w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), jednak wpływ leku na aktywność choroby był niewystarczający [8,23,30,73,74,75].

Chociaż wskazaniem rejestracyjnym MMF jest profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby, z powodzeniem jest ordynowany w chorobach o podłożu autoimmunologicznym przez lekarzy specjalistów nefrologów, reumatologów, hematologów, dermatologów, gastroenterologów, neurologów czy okulistów.

Właściwości mykofenolanu mofetylu

Lek po podaniu doustnym ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłonięciu w przewodzie pokarmowym. Następnie jest przekształcany do aktywnego metabolitu - kwasu mykofenolowego (MPA), który wiąże się w 97% z albuminami osocza. MPA podawany doustnie nasila objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, dlatego stosuje się go w postaci proleku, jako mykofenolan mofetylu lub w postaci soli sodowej w tabletkach dojelitowych [34]. Większość MPA jest metabolizowana w wątrobie do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), wydalanego z moczem w 93%. W nieznacznym stopniu MPA jest przekształcany w substancję aktywną farmakologicznie: acylo-glukuronid MPAG. Wiąże się z albuminami osocza, wypierając z tych połączeń MPA. Jest to szczególnie istotne w przypadku upośledzonego przesączania kłębuszkowego, ponieważ prowadzi do zwiększenia stężenia leku we krwi [3,34].

MPA jest silnym, selektywnym, odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu typu I i II (IMPDH). Typ I IMPDH występuje w większości komórek organizmu, podczas gdy typ II dehydrogenazy – głównie w aktywowanych limfocytach. MPA wiąże się 5-krotnie silniej z drugim typem IMPDH. IMPDH jest głównym enzymem syntezy puryn *de novo*. Jego zahamowanie wiąże się z zablokowaniem wytwarzania nukleotydów guaninowych, a więc i rozmnażania komórek. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wyraźnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. MPA wywiera zatem silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki [3].

W przypadku limfocytów MPA indukuje apoptozę aktywowanych przez antygen klonów limfocytów T (istotne w procesie odrzucania przeszczepu), zmniejsza wytwarzanie przeciwciał, hamując ekspresję molekuł adhezyjnych, zmniejsza napływ leukocytów i monocytów do miejsc zapalnych [3].

Wykazano także antyfibrotyczne właściwości; w badaniach *in vitro* wpływał cytostatycznie na komórki biorące udział w procesach włóknienia: komórki mięśni gładkich naczyń, śródbłonna, fibroblasty, mezangium i cewek nerkowych. Ross i wsp. wykazali, iż MMF w fibroblastach zmniejsza ekspresję genu kolagenu typu I, alfa - SMA (smooth muscle actin), jednocześnie zwiększając ekspresję MMP-1 (matrix metalloproteinase-1) hamuje migrację fibroblastów oraz rozplem macierzy pozakomórkowej [70]. Warto zwrócić uwagę, że MMF zmniejsza ekspresję TGF-beta (tissue growth factor) i CTGF (connective tissue growth factor). TGF-beta razem z IL-4, -10, -13 oraz PDGF (platelet-derived growth factor) należą do grupy cytokin profibrotycznych, wytwarzanych głównie przez limfocyty Th (Th2, Th3). Ich głównym zadaniem jest stymulacja syntezy białek macierzy pozakomórkowej przez fibroblasty i miofibroblasty [66].

Petrova sugeruje, że rola cytokin i drogi przekazywania sygnałów w procesie włóknienia nie są jednoznaczne i wymagają dalszych badań. Antyfibrotyczne działanie MMF zależne bądź niezależne od hamowania IMPDH jednak znalazło swoje odzwierciedlenie w praktyce klinicznej w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych, chorób związanych z procesami włóknienia, a przede wszystkim z odrzucaniem przeszczepu i przekłada się także na korzystne wyniki leczenia chorób śródmiąższowych (np. płuc) i rozplemowych (np. nerek) [66].

Zastosowanie mykofenolanu mofetylu w toczeniu rumieniowatym układowym

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą ogólnoustrojową, przebiegającą z zajęciem skóry, układu ruchu oraz narządów wewnętrznych, najczęściej nerek i układu nerwowego. Typowe jest występowanie zaburzeń w obrazie krwi oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych, których działanie patogenne zostało udowodnione. Zarówno obraz kliniczny, jak i przebieg choroby mogą się różnić u poszczególnych chorych. U części chorych dochodzi do nawrotów ciężkich, zagrażających życiu zaostreń, prowadzących w krótkim czasie do inwalidztwa, u innych choroba przebiega skąpoobjawowo, nie wpływając w istotny sposób na codzienne życie pacjenta.

MYKOFENOLAN MOFETYLU W NEFROPATII TOCZNIOWEJ

Mykofenolan mofetylu a zmiany w kłębuszku nerkowym. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach obserwowano wiele korzystnych działań leku, które później potwierdzono w badaniach klinicznych [7]. MMF wpływał na zmniejszenie procesów aktywnych w kłębuszku, takich jak: obniżenie proliferacji komórek mezangialnych czy

gromadzenia się i proliferacji komórek zapalnych (limfocytów i makrofagów). Zaobserwowano ponadto zmniejszone odkładanie się złogów immunoglobulin oraz frakcji C₃ komplementu. Zauważono również, że lek zapobiegał progresji nefropatii wpływając na ograniczenie występowania zmian przewlekłych w kłębuszku, np. zmniejszenie procesu różnicowania komórek mezangialnych w kierunku miofibroblastów - ograniczenie procesu stwardnienia kłębuszka. Hamowanie procesu włóknienia prawdopodobnie było skutkiem wpływu leku na proliferację i różnicowanie komórek mięśniówki gładkiej naczyń w kierunku fibroblastów (działanie nefroprotektoryjne). MMF podobnie korzystnie wpływał na komórki nabłonka cewek nerkowych, zmniejszając ich proliferację. Wymienione dodatkowe działania leku potwierdziły, że MMF stał się lekiem, który może skutecznie zapobiegać postępowi przewlekłej nefropatii toczniowej (LN), a zatem ograniczyć czas wystąpienia oraz rozwój przewlekłej niewydolności nerek.

MMF w badaniach klinicznych. Pierwsze prace dotyczące leczenia LN z zastosowaniem MMF pojawiły się już w latach 90 ub. wieku. Początkowo były to pojedyncze przypadki kliniczne [11,19]. Po 2000 r. przedstawiono już kilka wyników wieloośrodkowych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Jako pierwsze wśród nich opublikowano badanie Chana i wsp. przeprowadzone w populacji chińskiej [12]. W badaniu porównano leczenie w postaci MMF w dawce 2 x 1,0 g doustnie przez sześć miesięcy, a następnie 2 x 0,5 g przez kolejne sześć miesięcy vs terapia CYC. CYC podawano doustnie przez sześć miesięcy, a jako rodzaj terapii podtrzymującej zastosowano AZA. Po roku leczenia nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w obydwu grupach. W ostatecznej ocenie obu terapii wzięto pod uwagę: odsetek całkowitych bądź częściowych remisji nefropatii i liczbę badanych z nawrotem nefropatii. Nie zaobserwowano różnic, porównując działania niepożądane obu terapii, w tym występowania powikłań infekcyjnych. W badaniu Hu i wsp. porównywano MMF vs CYC w terapii indukcyjnej, trwającej sześć miesięcy [38]. W tym przypadku to MMF okazał się skuteczniejszy od CYC. W grupie badanych obserwowano mniejszą proteinurię i rzadsze występowanie aktywnego osadu moczu oraz podobnie mniejszą aktywność serologiczną choroby.

W 2004 r. opublikowano badanie amerykańskie (Contreras i wsp.), w którym oceniano efektywność CYC vs MMF w terapii podtrzymującej [16]. Po trzymiesięcznej indukcji CYC parenteralnie badanych randomizowano do trzech grup: CYC w pulsach dożylnych co trzy miesiące, MMF doustnie 0,5-3,0 g/dobę oraz AZA doustnie 1,0-3,0 mg/kg m.c./dobę. Zarówno MMF, jak i AZA okazały się skuteczniejsze w porównaniu z CYC. Odsetek chorych z niewydolnością nerek, liczba nawrotów nefropatii czy śmiertelność były wyższe w grupie leczonej CYC. Także w tej grupie badanych obserwowano więcej objawów niepożądanych, w tym występowanie powikłań infekcyjnych. W 2005 r. Chan i wsp. opublikowali wyniki pięcioletniej obserwacji chorych z aktywną LN leczonych MMF lub CYC [13]. Oceniając późne skutki obydwu terapii, w którym wzięto pod uwagę: odsetek chorych z niewydolnością nerek,

liczbę nawrotów nefropatii oraz śmiertelność, również nie zaobserwowano statystycznie znamiennej różnicy. Odmienne wyniki badania klinicznego przedstawili Ginzler i wsp. W badaniu oceniano sześciomiesięczne leczenie indukcyjne w nefropatii toczniowej, czyli: MMF vs CYC parenteralnie [27]. MMF okazał się lekiem zdecydowanie skuteczniejszym, zarówno w porównaniu z liczbą uzyskanych całkowitych remisji nefropatii, częściowych remisji, jak i incydentów rozwoju niewydolności nerek. Ponadto w grupie leczonych MMF zaobserwowano znacznie mniej objawów niepożądanych.

Szczególną rolę w ocenie dwóch rodzajów terapii w LN przypisuje się badaniu ALMS (Aspreva Lupus Maintenance Study), które objęło grupę 370 badanych z 88 ośrodków klinicznych na czterech kontynentach: Azja, Ameryka Północna i Południowa, Europa [4]. W czasie sześciu miesięcy leczenia indukcyjnego podawano CYC parenteralnie albo MMF doustnie w dawce do 3,0 g/dobę. W obu grupach, porównując częstość remisji nefropatii i rozwoju niewydolności nerek, uzyskano podobne wyniki kliniczne. Oceniając badania laboratoryjne, takie jak: wielkość proteinurii, stężenie kreatyniny w surowicy, wielkość erytrocyturii uzyskano podobne wyniki w obydwu grupach. Podobnie inne wskaźniki: wzrost stężenia składników dopełniacza, normalizacja stężenia albuminy w surowicy, stężenie przeciwciał anti-dsDNA nie różniły się znacząco w badanych grupach. Zaobserwowano jedynie pewne różnice w efektywności terapii w zależności od grupy etnicznej czy geograficznej. CYC w postaci pulsów dożylnych dawał nieco lepszy wynik u chorych w Azji, a nieznacznie gorszy w Europie i Ameryce Północnej. Podobnie obserwowano występowanie objawów niepożądanych konkretnej terapii: CYC czy MMF. W obu grupach obserwowano podobną śmiertelność: 4,9% u leczonych MMF, a 2,8% otrzymujących CYC.

Henderson i wsp. opublikowali metaanalizę znaczącej liczby badań klinicznych, która oceniała leczenie indukcyjne i podtrzymujące w LN [33]. Poddano ocenie statystycznej 45 badań klinicznych (2 559 chorych), które oceniały leczenie indukcyjne oraz 6 (514 chorych), dotyczących leczenia podtrzymującego. MMF w porównaniu z leczeniem pulsami dożylnymi CYC okazał się podobnie skuteczny. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy porównując: śmiertelność (RR-1,02; 95% CI 0,52-1,98), ryzyko rozwoju przewlekłej niewydolności nerek (RR-0,71; 95% CI 0,27-1,84), wystąpienie całkowitej remisji nefropatii (RR - 1,39; 95% CI 0,99-1,95) czy incydenty nawrotów nefropatii (RR - 0,97; 95% CI 0,39-2,44). Różnice dotyczyły występowania objawów niepożądanych. W grupie leczonych MMF stwierdzono znacząco statystycznie (RR-0,15; 95% CI 0,03-0,80) mniejsze ryzyko wystąpienia niewydolności jajników oraz łysienia (RR-0,22; 95% CI 0,06-0,86).

MMF a cyklofosfamid. Od połowy lat 80 ub. wieku CYC był właściwie jedynym sposobem leczenia aktywnych postaci LN, aż do pojawienia się MMF [41]. Chociaż obydwa leki okazały się podobnie skuteczne, co przedstawi-

no wyżej, jednocześnie podkreśla się występowanie wielu niekorzystnych działań CYC, związanych m.in. z jego działaniem cytostatycznym [4,12,27]. CYC jest chemioterapeutykami z grupy związków alkilujących. Jego immunosupresyjne działanie wykorzystuje się w leczeniu chorób autoimmunologicznych, ale lek też niekorzystnie wpływa na inne funkcje organizmu: ryzyko rozwoju nowotworów, niepłodność, włóknienie płuc [84]. Określono także pewną dawkę kumulacyjną, która nie powinna być przekraczana, w przypadku podawania dożylnego wynosi 300 mg/kg m.c. Ryzyko kumulacji dawki nie występuje podczas leczenia MMF, lek można podawać przez wiele lat. CYC zgodnie z wymienionymi zaleceniami jest zarezerwowany w leczeniu ciężkich postaci LN, co nie zawsze jest jednoznacznie definiowane w poszczególnych ośrodkach klinicznych. W zaleceniach EULAR (European League Against Rheumatism) czy ACR (American College of Rheumatology) zasugerowano, że należy uwzględniać morfologię zmian w biopsji nerki, zwłaszcza obecność półksiężyców lub ognisk martwicy włóknikowatej. Chorzy, u których obserwowano znacznie przekroczone wskaźniki wydolności nerek, nie uczestniczyli w badaniach klinicznych. Należy sądzić, że w przypadku klinicznego rozpoznania gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) leczeniem z wyboru są nadal pulsusy CYC. W doświadczeniach ośrodków klinicznych podkreśla się, że u chorych z ciężkim zespołem nerczycowym i towarzyszącą hipoproteinemią, istnieje duże ryzyko kumulacji MMF, badane przez obecność znacząco podwyższonych stężeń MPA w surowicy, co prowadzi do występowania powikłań: m.in. biegunki, infekcji wirusowej (CMV) czy progresji niewydolności nerek [81,84]. W takich przypadkach jest zalecana krótkotrwała indukcja pulsami CYC, z następczą konwersją do MMF. Stosowanie CYC w LN jest zarezerwowane tylko dla terapii indukcyjnej.

MMF a AZA - imidazolowy analog puryn, jest „starym” lekiem immunosupresyjnym, nadal powszechnie stosowanym w LN, ale wyłącznie w leczeniu podtrzymującym. W badaniach klinicznych porównywano skuteczność AZA w stosunku do leczenia MMF. Grupy badane nie były tak liczne jak w przypadku, kiedy oceniano leczenie indukcyjne aktywnego LN. Badanie ALMS, jedno z największych badań klinicznych w nefropatii toczniowej, składało się z dwóch części. W pierwszej oceniano leczenie pulsami CYC vs MMF - dwa rodzaje terapii indukcyjnej, a jego wyniki przedstawiono wyżej. Natomiast druga część badania, opublikowana stosunkowo niedawno, oceniała leczenie podtrzymujące [20]. Pacjentów, którzy dobrze zareagowali na leczenie indukcyjne, konwertowano do MMF w dawce 2 x 1,0 g/dobę (116 chorych) albo AZA 2 mg/kg/dobę (111 chorych). W obu badanych grupach przed konwersją stężenie kreatyniny w surowicy było prawidłowe 0,8-0,9 mg/dl oraz dobowe wydalanie białka z moczem wynosiło poniżej 1,0 g. MMF okazał się lekiem zdecydowanie skuteczniejszym niż AZA. Nawroty nefropatii występowały rzadziej w grupie leczonych MMF (12,9 vs 23,4%). Konieczność zastosowania terapii ratunkowej rzadziej obserwowano u chorych MMF: 7,8 vs 17,1%. In-

cydenty objawów niepożądanych występowały podobnie w obydwu grupach, jednak konieczność zaprzestania terapii występowała częściej w grupie leczonych AZA (39,6% w porównaniu z 25,2% leczonych MMF).

W badaniu MAINTAIN, opublikowanym w 2010 r., również oceniano leczenie podtrzymujące w aktywnej nefropatii toczniowej [36]. Po okresie leczenia indukcyjnego 105 badanych zostało poddanych konwersji do leczenia MMF (2,0 g/dobę) lub AZA (docelowa dawka 2 mg/kg m.c./dobę). Po około dwuletnim leczeniu nie zaobserwowano znaczących różnic obu terapii. Występowanie nawrotów nefropatii było podobne: 19% leczonych MMF i 25% leczonych AZA (HR - 0,75; 95% CI 0,33-1,71; P=0,49). Liczba badanych, u których osiągnięto remisję nefropatii była podobna. Tylko u jednego pacjenta z każdej z grup rozwinęła się niewydolność nerek. Nie zaobserwowano różnic w występowaniu objawów niepożądanych i powikłań, chociaż powikłania hematologiczne (cytopenie) częściej obserwowano w grupie AZA. Na uzyskanie odmiennych wyników badań prawdopodobnie miało wpływ kilka czynników: liczba badanych, odmienna demografia grup badanych, wielkość proteinurii w chwili rozpoczęcia badania lub odmienny rodzaj terapii indukcyjnej. W większości opublikowanych wyników badań klinicznych, które oceniały leczenie z AZA podkreślano występowanie wielu działań toksycznych leku: hepatotoksyczne, mielotoksyczne, objawy ze strony przewodu pokarmowego, infekcje dróg moczowych. Zdecydowanie częściej takie objawy występowały w populacji młodych pacjentów (<18 roku życia) [17,84]. U pacjentów z obniżonym GFR lub z zaawansowaną niewydolnością nerek AZA powinna być stosowana bardzo ostrożnie, a na pewno nie w dawkach uznanych za terapeutyczne. Także przy hiperurykemii, leczonej allopurinolem należy obniżyć dawkę leku do 1/3. Zatem u pacjentów obciążonych, tzn. z przewlekłą chorobą nerek, cechami uszkodzenia wątroby czy z powikłaniami hematologicznymi TRU zdecydowanie bezpieczniejsze jest podawanie małych dawek MMF. Nie zaleca się natomiast stosowania MMF u kobiet w ciąży, a pacjentkom, które planują ciążę bądź są ciężarne to leczenie AZA jest rekomendowane przez EULAR i ACR.

MMF a CsA. CsA w leczeniu nefropatii toczniowej była podawana w ograniczonych sytuacjach klinicznych i od chwili pojawienia się MMF jest stosowana stosunkowo rzadko w aktywnych jej postaciach. Podczas przewlekłego podawania CsA dochodzi do rozwoju bądź nasilenia jej działania nefrotoksycznego, którego następstwem jest włóknienie śródmiąższu, rozwój zmian w małych naczyniach nerkowych, a w konsekwencji powolna utrata funkcji nerek. CsA jest podawana na ogół grupie pacjentów z prawidłową funkcją nerek, nieobciążonych nadciśnieniem tętniczym i nie powinna być stosowana latami. Natomiast leczenie skojarzone: MMF z CsA albo z takrolimusem było stosowane w wybranych sytuacjach klinicznych. Pojedyncze doniesienia naukowe na ten temat są zachęcające [9,47]. Mimo to większość badaczy uważa, że tego rodzaju terapia naraża badanych na występowanie poważnych powikłań, głównie infekcyjnych. Innym waż-

Tabela 1. Wybrane zalecenia EULAR/ERA-EDTA, dotyczące terapii *lupus nephrits* z zastosowaniem MMF

Wskazania	Klasa IIIA lub III A/C (±V) ISN/RPS Klasa IV A lub IV A/C (±V) ISN/RPS „Czysta” Klasa V ISN/RPS z białkomoczem nerczycowym
Leczenie indukcyjne	Dawkowanie: od 2,0 g/dobę do dawki docelowej 3,0 g/dobę Czas trwania leczenia: do 6 miesięcy
Leczenie podtrzymujące	Dawkowanie: od 1,0 g/dobę do 2,0 g/dobę Czas trwania leczenia: około 3 lat Po efektywnej indukcji MMF, należy kontynuować leczenie z MMF
Brak efektu leczenia MMF	Zmiana leczenia na CYC Dołączenie rituksymabu do terapii albo zmiana leczenia na rituksymab
Ciąża	Nie powinno się stosować MMF, zalecane leczenie AZA

nym ograniczeniem takiej terapii jest nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny, a w związku z tym możliwość podawania tych leków u chorych z obniżonym GFR. Skojarzona terapia może się okazać skuteczna w leczeniu nefropatii toczniowej, ujawniającej się ciężkim i opornym na leczenie zespołem nerczycowym, zwłaszcza gdy nie obserwuje się reakcji na zalecaną terapię w postaci MMF lub CYC.

Zalecenia EULAR/ERA-EDTA dotyczące leczenia nefropatii toczniowej z zastosowaniem MMF. W 2012 r. ACR przedstawiło obowiązujące aktualnie zalecenia, dotyczące leczenia nefropatii toczniowej [31]. Większość z tych zaleceń, zwłaszcza dotyczące leczenia MMF są zgodne z zaleceniami europejskiej grupy badaczy: Joint European League Against Rheumatism - European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA), opublikowanymi również w tym samym roku, przedstawiono je w tabeli 1 [10].

MYKOFENOLAN MOFETYLU W LECZENIU POZANERKOWYCH OBJAWÓW TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

Mykofenolan mofetylu jest coraz częściej wykorzystywany w leczeniu pozanerkowych postaci TRU, przebiegających z zajęciem skóry, zapaleniem stawów, objawami hematologicznymi czy neuropsychiatrycznymi.

W przeglądzie literatury dokonany przez Moka zebrano 16 chorych leczonych MMF z powodu objawów skórnych tocznia: postaci krążkowej (discoid lupus erythematosus, DLE), podostrej (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE), pokrzywki naczyńniowej, lupus profundus, lupus tumidus, lupus pernio lub chilblain lupus. Chorzy ci byli w przeszłości leczeni nieskutecznie glikokortykosteroidami (GKS) podawanymi miejscowo i ogólnoustrojowo, chlorochiną, azatiopryną (AZA), metotreksatem (MTX) i dapsone. MMF stosowano w dawce 2,0 g/d, a u 6 chorych - 3,0 g/d. U 11 chorych (69%) uzyskano dobrą odpo-

wiedź, u 3 - wystąpił nawrót lub nasilenie zmian skórnych, gdy dawkę MMF zmniejszano. Lek był na ogół dobrze tolerowany, u 3 pacjentów stwierdzono łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a u jednego - niewielki wzrost transaminaz [55]. W innej pracy opisano istotną poprawę zmian skórnych i stanu ogólnego 24 chorych na TRU po dołączeniu MMF do uprzednio stosowanych leków antymalarycznych [24]. MMF wykazuje także skuteczność w postaci pęcherzowej TRU - szczególnie trudnej do leczenia, obciążonej ryzykiem poważnych powikłań [65].

Użyteczność MMF w objawach stawowych TRU jest niedostatecznie udowodniona: brak jest badań randomizowanych, kontrolowanych placebo. Dostępne dane są uzyskiwane pośrednio, podczas analizy wyników badań klinicznych w innych wskazaniach (najczęściej toczniowego zapalenia nerek), z zawsze obecnym leczeniem towarzyszącym GKS [28,54,69]. Na podstawie przeglądu literatury i obowiązujących zaleceń autorzy francuscy proponują zastosowanie MMF w dawce 2,0 g/d u chorych z artropatią toczniową w razie niepowodzenia wcześniejszych terapii (kolejno: NLPZ, małych dawek GKS, tj. ≤10 mg prednizonu/dobę i leków antymalarycznych, MTX w monoterapii lub z lekami antymalarycznymi) [6].

Głównymi wskazaniami do zastosowania MMF w postaciach hematologicznych tocznia, takich jak: ciężka i/lub nawracająca małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna była oporność na dotychczasowe leczenie, m.in. prednizonem, dożylnymi immunoglobulinami (IVIg), cyklofosfamidem, erytropoetyną, rytuksymabem [5,55].

MMF podawano w dawce 2,0 g/d łącznie z pulsami metylprednizolonu (MP) lub w dawce 1,5 g/d z cyklosporyną A (CsA) 5 mg/kg m.c., uzyskując stabilizację wskaźników hematologicznych w ciągu 3 miesięcy [2,5,88]. Dostępne są doświadczenia z leczenia MMF łącznie 7 chorych z neuropsychiatrycznymi objawami TRU: mielopatii (u 4 pacjentów) i majaczenia/ostrego stanu splątania (u 3 pa-

cjentów) [42,50,53]. Wskazuje się, że MMF może być opcją terapeutyczną w przypadku oporności/nietolerancji lub braku zgody pacjenta na leczenie CYC [53]. U 4 chorych jednocześnie z MMF podawano wysokie dawki GKS i IVIg. Jedynie u jednego chorego uzyskano remisję i u jednego chorego z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego - niewielką poprawę [53]. U 3 innych pacjentów z mielopatią po początkowej poprawie nastąpił nawrót choroby przed upływem 8 miesięcy. Zwraca się uwagę na ryzyko powikłań infekcyjnych: bakteryjnych (posocznica *Pseudomonas* sp., zakażenia dróg moczowych) i wirusowych (opryszczka, półpasiec - *Herpes simplex/H. zoster*) u chorych leczonych MMF łącznie z innym lekiem immunosupresyjnym, w przeciwieństwie do stosowania MMF w monoterapii [42,50,53,68]. Ze względu na ograniczony jeszcze zakres przeprowadzonych badań skuteczność MMF w objawach neuropsychiatrycznych TRU jest trudna do oceny, także ze względu na jednoczesne stosowanie innych metod terapeutycznych.

W niedawno opublikowanym przeglądzie porównano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych na TRU leczonych AZA, CYC, MMF, MTX lub CsA. W przebiegu leczenia MMF rzadziej niż u chorych leczonych AZA występowały objawy cytopenii krwi obwodowej (2 w 14 epizodów); rzadziej w stosunku do leczenia CYC występowały zakażenia (12,5-32% vs 40-77%), a częstość hospitalizacji z powodu zakażeń była porównywalna, większa w przypadku CYC. Ogólna liczba dni hospitalizacji/pacjenta/rok w przypadku leczenia MMF wynosiła 1, zaś CYC - 10. Również toksyczność MMF w stosunku do gonad jest istotnie mniejsza niż AZA (8-18% vs 32-71%) i CYC (3,6-6% vs 32-36%) [61].

Zastosowanie MMF w twardzinie układowej

Twardzina układowa (SSc) występuje w dwóch postaciach klinicznych: ograniczonej (zajęcie skóry dystalnych części kończyn, lSSc) i uogólnionej (zmiany skórne na tułowie i proksymalnych częściach kończyn, dSSc). Poza nasilonym włóknieniem skóry, owrzodzeniami opuszek palców, przykurczami w stawach, objawem Raynauda mogą się rozwinąć także: choroba śródmiąższowa płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (PAH), włóknienie ścian przewodu pokarmowego oraz niewydolność nerek.

Badania ostatnich lat wskazują, że MMF wpływa korzystnie także i w tej chorobie. W prospektywnym obserwacyjnym badaniu Mendozy 25 chorych we wczesnej fazie dSSc (z czasem trwania do 24 miesięcy, indeksem zajęcia skóry: mRSS >12), nieleczonych dotychczas immunosupresyjnie, otrzymywało MMF w dawce 2,0 g/d [52]. Po średnio 18 miesiącach leczenia stwierdzono istotną redukcję mRSS (24,56±8,62 vs 14,52±10,9, $p = 0,0004$) i powierzchni zajętej skóry (BSA: 36±16% vs 14±13,3%, $p = 0,00001$). Wykazano także stabilizację funkcji płuc. W kontrolnym badaniu histopatologicznym skóry stwierdzono istotne zmniejszenie nagromadzenia tkanki włóknistej, zaś w badaniu rt-PCR biopsji skóry - znaczącą redukcję ekspresji genów związanych z włóknieniem.

Antyfibrotyczną rolę MMF potwierdzają także inne badania eksperymentalne [67,70]. Łączna analiza porównawcza wyników przeprowadzonych w przeszłości 3 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność D-penicylaminy, rekombinowanej ludzkiej relaksyny i doustnego bydłęcego kolagenu typu I wykazała przewagę MMF jako leku pierwszego rzutu w leczeniu zmian skórnych u chorych na dSSc [49].

Najczęstszym objawem narządowym twardziny układowej stwierdzaną u 80% chorych jest choroba śródmiąższowa płuc. W badaniu kohortowym Fischer wśród 125 chorych na układową chorobę tkanki łącznej z towarzyszącą chorobą śródmiąższową płuc (CTD-ILD) u 44 osób występowała twardzina układowa. U 65% chorych zastosowano MMF 3,0 g/d. U wszystkich chorych po dodaniu do leczenia MMF średnia dobowo dawka prednizonu uległa istotnemu zmniejszeniu. U 29% chorych MMF zastąpił CYC z powodu jego toksyczności, a w 12% - AZA z powodu progresji CTD-ILD. W badanej grupie oraz w podgrupie twardziny wykazano poprawę wskaźników czynnościowych płuc natężonej pojemności życiowej (FVC) i pojemności dyfuzyjnej dla CO (DLCO) [22]. Podobne wyniki uzyskano także w innych badaniach [80,92].

W retrospektywnym badaniu Koutroumpas oceniono wpływ 12-miesięcznego leczenia dawką 2,0 g/d MMF chorych na SSc z chorobą śródmiąższową płuc. Stwierdzono znaczny wzrost FVC i nieistotny wzrost DLCO. Nie obserwowano natomiast wpływu MMF na mRSS [46]. Również w badaniu Gerbino wykazano, iż przyjmowanie MMF wiązało się ze znaczną poprawą pojemności życiowej (VC) po 12 miesiącach terapii, ale DLCO nie uległo istotnej zmianie [26].

Interesujące są wyniki porównania w retrospektywnej analizie przebiegu klinicznego dSSc u 109 chorych leczonych MMF i innymi lekami, takimi jak: CYC, AZA, globulina antytymocytarna. Pacjenci leczeni MMF mieli rzadziej klinicznie wyrażoną chorobę śródmiąższową płuc i wyższy odsetek 5-letniego przeżycia [59].

Konsensus dotyczący leczenia powikłań SSc ustalony przez 117 ekspertów Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC) i Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) uwzględnia MMF w terapii twardziny. Do leczenia indukcyjnego śródmiąższowej choroby płuc/włóknienia płuc najczęściej proponowano CYC w postaci doustnej, sporadycznie doustnie lub MMF albo AZA. W podtrzymaniu remisji zazwyczaj wybierano MMF. W zajęciu skóry ocenianym skalą mRSS w większości przypadków wybieraną terapią pierwszego rzutu był MTX, a drugiego - MMF [89].

Skuteczność MMF w leczeniu miopatii zapalnych

Miopatie zapalne są heterogenną grupą chorób, charakteryzującą się zapaleniem mięśni poprzecznie prążkowanych, prowadzącym do osłabienia ich siły i wytrzymałości. Są zróżnicowane pod względem przebiegu i obrazu

klinicznego, zmian histopatologicznych oraz patogenezы. Spośród miopatii zapalnych u dorosłych najczęściej występują: zapalenie wielomięśniowe (PM) i zapalenie skórno-mięśniowe (DM), natomiast wtęrotowe zapalenie mięśni (IBM) jest stwierdzane znacznie rzadziej.

Pierwsze doniesienia na temat zastosowania MMF w miopatiach zapalnych ukazały się w 2001 r. [15,25]. Publikowane w następnych latach prace miały charakter badań retrospektywnych lub otwartych prób klinicznych, a uwzględniając to, że miopatie zapalne to rzadkie układowe choroby tkanki łącznej, badane grupy nie są liczne: średnio 8,8 chorych [8,15,25,67]. Wskazaniami do zastosowania MMF były: ciężki przebieg choroby, oporność oraz działania niepożądane dotychczas stosowanego leczenia immunosupresyjnego [51,91]. Poza zapaleniem mięśni celem leczenia były także zmiany skórne odporne na leczenie w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego, zajęcie nerek oraz śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu miopatii zapalnych [21,25,56,64,72,86,87]. Zazwyczaj stosowaną docelową dawką MMF było 30 mg/kg m.c./d w dwóch dawkach podzielonych, zaczynając od dawki 500 mg/d, zwiększaną stopniowo do 2 x 1,0 g.

Większość autorów podkreśla znaczenie MMF jako leku umożliwiającego istotną redukcję dawki GKS bez zaostrzenia objawów choroby podstawowej [1,21,51]. W pojedynczych przypadkach całkowicie odstawiono GKS, w pozostałych redukcja dawki była istotna: ze średnio 1-0,5 mg/kg m.c./d prednizonu do 5 mg/d [1,51].

Analiza retrospektywna Morganrotha 4 przypadków zapalenia skórno-mięśniowego z chorobą śródmiąższową płuc leczonych prednizonem 60 mg/d i MMF 3,0 g/d wykazała u wszystkich chorych poprawę wyników badań czynnościowych płuc i wzrost DLCO oraz redukcję dawki GKS bez zaostrzenia zmian skórnych i mięśniowych [56].

Opisano także pojedyncze przypadki zastosowania MMF u chorych z wtęrotowym zapaleniem mięśni, chorobą słabo reagującą na leczenie immunosupresyjne [15,57].

Dwa retrospektywne badania analizują zastosowanie MMF w postaci dziecięcej zapalenia skórno-mięśniowego [18,71]. Wyjątkowo dużą grupę 50 pacjentów opisał Rouster-Stevens [71]. W ocenie badaczy MMF jest wartościową opcją terapeutyczną, skuteczną zarówno w aktywnej chorobie skóry, jak i mięśni, a w postaciach steroidozależnych pozwala na redukcję dawki GKS. Lek był dobrze tolerowany, chociaż autorzy wskazują na zwiększone ryzyko zakażeń. Zastosowano go w przypadkach nieodpowiadających na standardowe leczenie skojarzone GKS i MTX lub AZA.

Doświadczenia z MMF w zapaleniach naczyń

Zapalenia naczyń są niejednorodną grupą chorób, których wspólną cechą jest proces zapalny ściany naczyń, prowadzący do upośledzenia przepływu krwi i objawów niedokrwienia układów i narządów bądź wystąpienia

w ich obrębie powikłań krwotocznych. Choroby te ze względu na umiejscowienie procesu zapalnego w naczyniach o różnej średnicy mają zróżnicowany przebieg, obraz kliniczny oraz charakter zmian histopatologicznych.

Publikacje na temat przydatności MMF w leczeniu zapalenia naczyń obejmują zarówno indukację, jak i leczenie podtrzymujące remisję, a dotyczą głównie przypadków przebiegających z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA): zapalenia naczyń z ziarniniakowatością (GPA), mikroskopowego zapalenia naczyń (MPa) i zespołu Churga-Strauss (CSS). MMF znalazł zastosowanie w indukacji remisji po kolejnym zaostrzeniu u chorych, u których stwierdzono nieskuteczność CYC lub jego złą tolerancję, wystąpienie poważnych działań niepożądanych lub osiągnięcie zbyt wysokiej jego dawki skumulowanej [32,37,45,63,82,83]. Podobne wskazania do zastosowania MMF u chorych na zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA rekomenduje EULAR, w pozostałych typach zapaleń naczyń wskazuje na odniesienie się do opinii ekspertów [58].

Hu i Han uzyskali zadowalające rezultaty, stosując leczenie skojarzone dożylnymi pulsami MP i MMF w porównaniu z podawanym dożylnie CYC w indukacji remisji zapaleń naczyń związanych z ANCA (GPA i MPa) [32,37]. Odsetek remisji według oceny klinicznej i skali BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) w obu grupach po 6-miesięcznej terapii był wyższy w grupie z MMF (odpowiednio: 77,8 vs 47,1% i 78,9 vs 63,6%). Liczba działań niepożądanych w obu grupach była porównywalna, jednak badania nie uwzględniały odległych działań niepożądanych leczenia cytostatycznego [32,37].

Leczenie MMF podtrzymujące remisję było opisywane w przypadkach GPA, MPa [34,35,39,40,48,79], CSS oraz w zapaleniu naczyń ograniczonym do nerek [34,35,39,40,48,60,79,90]. Najczęściej było kontynuacją standardowej indukacji CYC *i.v.* (3-6 miesięcy) w skojarzeniu z GKS.

Silva przedstawił grupę 17 chorych z MPa i umiarkowanym zajęciem nerek, u których po indukacji remisji GKS i MMF (2 x 1,0 g/d, przy braku poprawy 2 x 1,5 g/d), kontynuowano leczenie MMF, jako lekiem podtrzymującym remisję przez okres 18-miesięcznej obserwacji. Po 6 miesiącach leczenia indukcyjnego remisję osiągnęło 76% chorych, a na koniec badania 70% chorych nadal pozostawało w remisji [79].

Dane dotyczące skuteczności stosowania MMF w terapii podtrzymującej nie są jednoznaczne [39,48,60]. Iatrou i Nowack wskazują na mykofenolan jako lek skuteczny z mniejszą liczbą działań niepożądanych, podczas gdy randomizowane badanie IMPROVE nie przyniosło tak przekonujących rezultatów [39,60]. Stosując MMF 2,0 g/d w leczeniu podtrzymującym, obserwowano w porównaniu do AZA 2 mg/kg m.c./d częstsze zaostrzenia (55,2 vs 37,5%) [35].

Warto wspomnieć o skuteczności MMF w powikłaniach ocznych zapaleń naczyń związanych z ANCA, we wtórnych do choroby układowej zapaleniach naczyń, a także w zapaleniu dużych naczyń, takich jak choroba Takayasu i choroba Behçeta przebiegająca z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego lub nasilonymi zmianami skórno-słuzówkowymi [44,62,76,77]. Niedawne badania dokumentujące zastosowanie MMF w aktywnej fazie choroby Takayasu łącznie u 31 chorych przyniosły zadowalające wyniki [29,76]. Poza zmniejszeniem laboratoryjnych wskaźników aktywności zapalnej uzyskano istotną redukcję dawki stosowanych GKS.

PODSUMOWANIE

Chociaż główną dziedziną medycyny wykorzystującą MMF jest transplantologia, to 20-letnie doświadczenie reumatologów potwierdziło jego użyteczność także w leczeniu układowych chorób tkanki łącznej.

W porównaniu z dostępnymi w reumatologii preparatami immunosupresyjnymi MMF wykazuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka) i zaburzenia hematologiczne (cytopenie), ale rzadko wymagają odstawienia leku, często wystarcza zmniejszenie dawki dobowej. Wiąże się to także z pozytywnym postrzeganiem terapii MMF przez chorych, którzy wskazują na poprawę jakości życia.

Terapia MMF w okresie prekoncepcji nie wpływa niekorzystnie na płodność, jednak jest przeciwwskazana w okresie ciąży (kategoria FDA: D) i zaleca się stosowanie antykoncepcji w czasie terapii oraz przez ≥ 6 tygodni od ostatniej dawki [14].

Dzięki przeprowadzeniu wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych MMF ma ustaloną pozycję w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. Wnioski o jego skuteczności w innych wskazaniach reumatologicznych nie są jednoznaczne, gdyż wynikają z małych prób klinicznych, badań obserwacyjnych i opisów przypadków. Sugerują, że MMF może być stosowany również w leczeniu objawów pozanerkowych TRU, choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu SSC i PM/DM, zmian skórnych w tych chorobach, zapaleniu mięśni oraz zapaleniu naczyń.

Należy podkreślić, że MMF okazał się skuteczny w wielu skomplikowanych przypadkach opornych na wielolekowe leczenie immunosupresyjne, a także pozwolił na istotną redukcję przewlekłej dawki GKS lub ich odstawienie.

Ważnym zagadnieniem, wymagającym dalszych badań jest ustalenie czasu trwania terapii oraz skutecznej i bezpiecznej dawki MMF w chorobach reumatycznych, gdyż stosowane obecnie 2,0-3,0 g/d wynikają z doświadczeń w transplantologii. W kontrolowaniu wyniku terapeutycznego MMF może się okazać użyteczne monitorowanie stężenia leku, które nie jest stosowane powszechnie u chorych reumatologicznych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aggarwal R., Oddis C.V.: Therapeutic advances in myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2012; 24: 635-641
- [2] Alba P., Karim M.Y., Hunt B.J.: Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2003; 12: 633-635
- [3] Allison A.C., Eugui E.M.: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 2000; 47: 85-118
- [4] Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A., Ginzler E.M., Isenberg D., Jayne D., Li L.S., Mysler E., Sánchez-Guerrero J., Solomons N., Wofsy D., Aspreva Lupus Management Study Group: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009; 20: 1103-1112
- [5] Arcasoy M.O., Chao N.J.: T-cell-mediated pure red-cell aplasia in systemic lupus erythematosus: response to cyclosporin A and mycophenolate mofetil. *Am. J. Hematol.*, 2005; 78: 161-163
- [6] Artifoni M., Puéchal X.: How to treat refractory arthritis in lupus? *Joint Bone Spine*, 2012; 79: 347-350
- [7] Badid C., Desmouliere A., Laville M.: Mycophenolate mofetil: implications for the treatment of glomerular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001; 16: 1752-1756
- [8] Bandelier C., Guerne P.A., Genevay S., Finckh A., Gabay C.: Clinical experience with mycophenolate mofetil in systemic autoimmune conditions refractory to common immunosuppressive therapies. *Swiss Med. Wkly.*, 2009; 139: 41-46
- [9] Bao H., Liu Z.H., Xie H.L., Hu W.X., Zhang H.T., Li L.S.: Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 2001-2010
- [10] Bertias G.K., Tektonidou M., Amoura Z., Aringer M., Bajema I., Berden J.H., Boletis J., Cervera R., Dörner T., Doria A., Ferrario F., Floege J., Houssiau F.A., Ioannidis J.P., Isenberg D.A. i wsp.: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012; 71: 1771-1782
- [11] Briggs W.A., Choi M.J., Scheel P.J.Jr.: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *J. Am. Kidney Dis.*, 1998; 31: 213-217
- [12] Chan T.M., Li F.K., Tang C.S., Wong R.W., Fang G.X., Ji Y.L., Lau C.S., Wong A.K., Tong M.K., Chan K.W., Lai K.N.: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1156-1162
- [13] Chan T.M., Tse K.C., Tang C.S., Mok M.Y., Li F.K., Hong Kong Nephrology Study Group: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 1076-1084
- [14] Charakterystyka produktu leczniczego. CellCept
- [15] Chaudhry V., Cornblath D.R., Griffin J.W., O'Brien R., Drachman D.B.: Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*, 2001; 56: 94-96

- [16] Contreras G., Pardo V., Leclercq B., Lenz O., Tozman E., O'Nan P., Roth D.: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 971-980
- [17] Contreras G., Tozman E., Nahar N., Metz D.: Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*, 2005; 14 (Suppl. 1): S33-S38
- [18] Dagher R., Desjonquères M., Duquesne A., Quartier P., Bader-Meunier B., Fischbach M., Guiguonis V., Picherot G., Cimaz R.: Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: a case series. *Rheumatol. Int.*, 2012; 32: 711-716
- [19] Dooley M.A., Cosio F.G., Nachman P.H., Falkenhain M.E., Hogan S.L., Falk R.J., Hebert L.A.: Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 833-839
- [20] Dooley M.A., Jayne D., Ginzler E.M., Isenberg D., Olsen N.J., Wofsy D., Eitner F., Appel G.B., Contreras G., Lisk L., Solomons N., ALMS Group: Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 1886-1895
- [21] Edge J.C., Outland J.D., Dempsey J.R., Callen J.P.: Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch. Dermatol.*, 2006; 142: 65-69
- [22] Fischer A., Brown K.K., Du Bois R.M., Frankel S.K., Cosgrove G.P., Fernandez-Perez E.R., Huie T.J., Krishnamoorthy M., Meehan R.T., Olson A.L., Solomon J.J., Swigris J.J.: Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J. Rheumatol.*, 2013; 40: 640-646
- [23] Franklin C.M., Goldblum R., Robinson C., Chiang Y.K., Corporate author Syntex: Dose-ranging, placebo-controlled trial of mycophenolate mofetil (MYC) in refractory rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.*, 1993; 36 (Suppl. 9): S57
- [24] Gammon B., Hansen C., Costner M.I.: Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 65: 717-721
- [25] Gelber A.C., Nousari H.C., Wigley F.M.: Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J. Rheumatol.*, 2000; 27: 1542-1545
- [26] Gerbino A.J., Goss C.H., Molitor J.A.: Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*, 2008; 133: 455-460
- [27] Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C., Kim M.Y., Buyon J., Merrill J.T., Petri M., Gilkeson G.S., Wallace D.J., Weisman M.H., Appel G.B.: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 2219-2228
- [28] Ginzler E.M., Wofsy D., Isenberg D., Gordon C., Lisk L., Dooley M.A., ALMS Group: Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 211-221
- [29] Goel R., Danda D., Mathew J., Edwin N.: Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin. Rheumatol.*, 2010; 29: 329-332
- [30] Goldblum R.: Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1993; 11 (Suppl. 8): S117-S119
- [31] Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A., Wallace W.D., Daikh D.L., Fitzgerald J.D., Karpouzas G.A., Merrill J.T., Wallace D.J., Yazdany J., Ramsey-Goldman R., Singh K., Khalighi M., Choi S.I., Gogia M. i wsp.: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.*, 2012; 64: 797-808
- [32] Han F., Liu G., Zhang X., Li X., He Q., He X., Li Q., Wang S., Wang H., Chen J.: Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am. J. Nephrol.*, 2011; 33: 185-192
- [33] Henderson L.K., Masson P., Craig J.C., Roberts M.A., Flanc R.S., Strippoli G.F., Webster A.C.: Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.*, 2013; 61: 74-87
- [34] Hiemstra T.F., Jones R.B., Jayne D.R.: Treatment of primary systemic vasculitis with the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolic acid. *Nephron Clin. Pract.*, 2010; 116: c1-c10
- [35] Hiemstra T.F., Walsh M., Mahr A., Savage C.O., de Groot K., Harper L., Hauser T., Neumann I., Tesar V., Wissing K.M., Pagnoux C., Schmitt W., Jayne D.R., European Vasculitis Study Group (EUVAS): Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 304: 2381-2388
- [36] Houssiau F.A., D'Cruz D., Sangle S., Remy P., Vasconcelos C., Petrovic R., Fiehn C., de Ramon Garrido E., Gilboe I.M., Tektonidou M., Blockmans D., Ravelingien I., le Guern V., Depresseux G., Guillevin L. i wsp.: Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 2083-2089
- [37] Hu W., Liu C., Xie H., Chen H., Liu Z., Li L.: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 1307-1312
- [38] Hu W., Liu Z., Chen H., Tang Z., Wang Q., Shen K., Li L.: Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin. Med. J.*, 2002; 115: 705-709
- [39] Iatrou C., Zerbala S., Revela I., Spanou E., Marinaki S., Nakopoulou L., Boletis J.: Mycophenolate mofetil as maintenance therapy in patients with vasculitis and renal involvement. *Clin. Nephrol.*, 2009; 72: 31-37
- [40] Ibernón M., Poveda R., Vidaller A., Bestard O., Grinyó J.M.: Mycophenolate mofetil in anti-MPO renal vasculitis: an alternative therapy in case of cyclophosphamide or azathioprine toxicity. *Clin. Nephrol.*, 2008; 69: 395-401
- [41] Illei G.G., Austin H.A., Crane M., Collins L., Gourley M.F., Yarboro C.H., Vaughan E.M., Kuroiwa T., Danning C.L., Steinberg A.D., Klippel J.H., Balow J.E., Boumpas D.T.: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.*, 2001; 135: 248-257
- [42] Jose J., Paulose B.K., Vasuki Z., Danda D.: Mycophenolate mofetil in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Indian J. Med. Sci.*, 2005; 59: 353-356
- [43] Joy M.S., Hogan S.L., Jennette J.C., Falk R.J., Nachman P.H.: A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 2725-2732
- [44] Köse O., Simsek I., Pay S.: Mycophenolate sodium in the treatment of mucocutaneous Behçet's diseases. *Int. J. Dermatol.*, 2011; 50: 895-896
- [45] Koukoulaki M., Jayne D.R.: Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin. Pract.*, 2006; 102: c100-c107
- [46] Koutroumpas A., Ziogas A., Alexiou I., Sakkas L.I.: Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.*, 2010; 29: 1167-1168
- [47] Lanata C.M., Mahmood T., Fine D.M., Petri M.: Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. *Lupus*, 2010; 19: 935-940
- [48] Langford C.A., Talar-Williams C., Sneller M.C.: Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.*, 2004; 51: 278-283
- [49] Le E.N., Wigley F.M., Shah A.A., Boin F., Hummers L.K.: Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 1104-1107

- [50] Lhotta K., Würzner R., Rosenkranz A.R., Beer R., Rudisch A., Neumair F., Mayer G.: Cerebral vasculitis in a patient with hereditary complete C4 deficiency and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004; 13: 139-141
- [51] Majithia V., Haris dangkul V.: Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology*, 2005; 44: 386-389
- [52] Mendoza F.A., Nagle S.J., Lee J.B., Jimenez S.A.: A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J. Rheumatol.*, 2012; 39: 1241-1247
- [53] Merrill J.T., Mhatre M., Carthen F.: Mycophenolate mofetil is effective for systemic lupus arthritis, final results of an organ-specific, double-blind, placebo-controlled trial. American College of Rheumatology 2009 Annual Scientific Meeting; Philadelphia, PA, USA; 17-21 October 2009
- [54] Mok C.C.: Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand. J. Rheumatol.*, 2007; 36: 329-337
- [55] Mok C.C., Mak A., To C.H.: Mycophenolate mofetil for lupus related myelopathy. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65: 971-973
- [56] Morganroth P.A., Kreider M.E., Werth V.P.: Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res.*, 2010; 62: 1496-1501
- [57] Mowzoon N., Sussman A., Bradley W.G.: Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J. Neurol. Sci.*, 2001; 185: 119-122
- [58] Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., Dasgupta B., de Groot K., Gross W., Hauser T., Hellmich B., Jayne D., Kallenberg C.G., Merkel P.A., Raspe H., Salvarani C., Scott D.G., Stegeman C. i wsp.: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 310-317
- [59] Nihtyanova S.I., Brough G.M., Black C.M., Denton C.P.: Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheumatology*, 2007; 46: 442-445
- [60] Nowack R., Göbel U., Klooker P., Hergesell O., Andrassy K., van der Woude F.J.: 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: 1965-1971
- [61] Oglesby A., Shaul A.J., Pokora T., Paramore C., Cragin L., Dennis G., Narayanan S., Weinstein A.: Adverse event burden, resource use, and costs associated with immunosuppressant medications for the treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Int. J. Rheumatol.*, 2013; 2013: 347520
- [62] Ostojic P.: Cryoglobulinemic vasculitis in systemic sclerosis successfully treated with mycophenolate mofetil. *Rheumatol. Int.*, 2012; 34: 145-147
- [63] Osuna A., Garrido J.: Cyclophosphamide-intolerant Wegener's granulomatosis successfully treated with mycophenolate mofetil. *Acta Reumatol. Port.*, 2008; 33: 224-228
- [64] Owlia M.B., Hemayati R., Zahir S.T., Nodeh M.M.: Dermatomyositis sine myositis with membranoproliferative glomerulonephritis. *Case Rep. Rheumatol.*, 2012; 2012: 751683
- [65] Pehr K.: Mycophenolate mofetil and erythromycin for bullous lupus erythematosus of childhood. *J. Cutan. Med. Surg.*, 2012; 16: 50-53
- [66] Petrova D.T., Brandhorst G., Brehmer F., Gross O., Oellerich M., Armstrong V.W.: Mycophenolic acid displays IMPDH-dependent and IMPDH-independent effects on renal fibroblast proliferation and function. *Ther. Drug Monit.*, 2010; 32: 405-412
- [67] Pisoni C.N., Cuadrado M.J., Khamashta M.A., Hughes G.R., D'Cruz D.P.: Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology*, 2007; 46: 516-518
- [68] Pisoni C.N., Sanchez F.J., Karim Y., Cuadrado M.J., D'Cruz D.P., Abbs I.C., Khamashta M.A., Hughes G.R.: Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 1047-1052
- [69] Posalski J.D., Ishimori M.I., Wallace D.J., Weisman M.H.: Does mycophenolate mofetil prevent extra-renal flares in systemic lupus erythematosus? Results from an observational study of patients in a single practice treated for up to 5 years. *Lupus*, 2009; 18: 516-521
- [70] Roos N., Poulalhon N., Farge D., Madelaine I., Mauviel A., Verrecchia F.: In vitro evidence for a direct antifibrotic role of the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 321: 583-589
- [71] Rouster-Stevens K.A., Morgan G.A., Wang D., Pachman L.M.: Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.*, 2010; 62: 1446-1451
- [72] Saketkoo L.A., Espinoza L.R.: Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am. J. Med. Sci.*, 2009; 337: 329-335
- [73] Schiff M., Stein G., Leishman B., Corporate author Roche: CellCept (mycophenolate mofetil - MMF), a new treatment for RA: a 9-month, randomized, double-blind trial comparing 1 g bid and 2 g bid. *Arthritis. Rheum.*, 1997; 40 (Suppl. 9): S194
- [74] Schiff M.H., Leishman B., Corporate author Hoffman-LaRoche: CellCept (mycophenolate mofetil – MMF), a new treatment for RA: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled withdrawal trial. *Arthritis. Rheum.*, 1998; 41 (Suppl. 9): S364
- [75] Schiff M.H., Leishman B., Corporate author Hoffman-LaRoche: Long-term safety of CellCept (mycophenolate mofetil) a new therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1998; 41 (Suppl. 9): S155
- [76] Shinjo S.K., Pereira R.M., Tizziani V.A., Radu A.S., Levy-Neto M.: Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin. Rheumatol.*, 2007; 26: 1871-1875
- [77] Shugaiv E., Tüzün E., Mutlu M., Kiyat-Atamer A., Kurtuncu M., Akman-Demir G.: Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behçet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2011; 29 (Suppl. 67): S64-S67
- [78] Sievers T.M., Rossi S.J., Ghobrial R.M., Arriola E., Nishimura P., Kawano M., Holt C.D.: Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy*, 1997; 17: 1178-1197
- [79] Silva F., Specks U., Kalra S., Hogan M.C., Leung N., Sethi S., Ferrvzena F.C.: Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement - a prospective, open-label pilot trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010; 5: 445-453
- [80] Simeón-Aznar C.P., Fonollosa-Plá V., Tolosa-Vilella C., Selva-O'Callaghan A., Solans-Laqué R., Vilardell-Tarrés M.: Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.*, 2011; 30: 1393-1398
- [81] Sinclair A., Appel G., Dooley M.A., Ginzler E., Isenberg D., Jayne D., Wofsy D., Solomons N.: Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*, 2007; 16: 972-980
- [82] Stassen P.M., Tervaert J.W., Stegeman C.A.: Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66: 798-802
- [83] Stegeman C.A., Cohen-Tervaert J.W.: Mycophenolate mofetil for remission induction in patients with active Wegener's granu-

lomatosis (WG) intolerant to cyclophosphamide. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 98A

[84] Sundel R., Solomons N., Lisk L., Aspreva Lupus Management Study (ALMS) Group: Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus*, 2012; 21: 1433-1443

[85] Suzuki S., Kimura T., Ando K., Sawada T., Tamura G.: Antitumor activity of mycophenolic acid. *J. Antibiot.*, 1969; 22: 297-302

[86] Swigris J.J., Olson A.L., Fischer A., Lynch D.A., Cosgrove G.P., Frankel S.K., Meehan R.T., Brown K.K.: Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest*, 2006; 130: 30-36

[87] Tausche A.K., Meurer M.: Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatology*, 2001; 202: 341-343

[88] Vasoo S., Thumboo J., Fong K.Y.: Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus*, 2003; 12: 630-632

[89] Walker K.M., Pope J., participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC), Canadian Scleroderma Research Group (CSRG): Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails - a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2012; 42: 42-55

[90] Yalçındağ F.N., Amer R., Forrester J.V.: Mycophenolate mofetil in the treatment of ocular inflammation in ANCA-associated vasculitis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2008; 24: 249-254

[91] Ytterberg S.R.: Treatment of refractory polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2006; 8: 167-173

[92] Zamora A.C., Wolters P.J., Collard H.R., Connolly M.K., Elicker B.M., Webb W.R., King T.E.Jr., Golden J.A.: Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir. Med.*, 2008; 102: 150-155

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.