



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Barbara Bullo-Piontecka, Tomasz Liberek, Bolesław Rutkowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

# Mykofenolan mofetilu w leczeniu nefropatii toczniowej

## Mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis

### ABSTRACT

Mycophenolate mofetil (MMF) is an antiproliferative agent, which has been used with positive clinical effect for therapy in nephropathy due to systemic lupus erythematosus for many years. Many randomized controlled trials have documented the value of the drug in induction and maintenance therapy for active lupus nephritis. It is currently believed that the

efficacy of MMF was at least equivalent to cyclophosphamide. That's why it is considered to provide an alternative for a standard treatment of lupus nephritis. This review presents current experience in using MMF in therapy of different types of lupus nephropathy.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 4, 351–360

**Key words:** lupus nephritis, mycophenolate mofetil, immunosuppressive therapy

### WSTĘP: OBRAZ KLINICZNY I MORFOLOGICZNY NEFROPATII TOCZNIOWEJ

W przebiegu tocznia rumieniowatego układowego często dochodzi do rozwoju nefropatii, która dotyczy około połowy pacjentów w momencie postawienia diagnozy choroby układowej. W okresie trwania choroby objawy zajęcia nerek występują u ponad 80% pacjentów, przy czym nawet u 90% obserwuje się zmiany morfologiczne w nerkach. Obraz kliniczny nefropatii toczniowej jest bardzo różnorodny (tab. 1). Może występować niewielki białkomocz z erytrocyturią, ale nierzadko obserwuje się ciężkie postaci, na przykład zespół nerczykowy, postępującą niewydolność nerek czy nawet przypadki gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (RPGN, *rapidly progressive glomerulonephritis*) [1, 2]. Morfologicznie wyróżnia się cztery typy: mezangialny (minimalny i proliferacyjny), ogniskowy proliferacyjny, rozlany proliferacyjny i błoniasty. Obraz kliniczny przekłada się na podobnie różnorodny obraz zmian morfologicznych, które opisano w klasyfikacji

nefropatii toczniowej. Obowiązującą obecnie klasyfikację, opublikowaną w 2004 roku, ustaliła grupa badaczy z *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) [3] (tab. 2). Jest ona modyfikacją klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1982 roku, ale podano w niej szerszy zakres możliwych do występowania zmian morfologicznych w nerkach.

W przebiegu *lupus nephritis* w biopsji nerki obserwuje się wiele zmian morfologicznych, o charakterze zmian aktywnych oraz przewlekłych. Typowym obrazem biopsyjnym jest występowanie: proliferacji komórek mezangialnych i zwiększenia macierzy mezangialnej oraz zmian błoniastych — obecność złogów kompleksów immunologicznych wzdłuż błony podstawnej kłębuszka (podśródbłonkowo i podnabłonkowo). Zmiany mezangialne i błoniaste mogą mieć charakter ogniskowy albo rozlany. Ponadto nierzadko w biopsji obserwuje się: półksiężycy w różnej fazie rozwoju, ogniska martwicy pętli naczyniowej, nacieki z leukocytów czy limfocytów w kłębuszku, czyli zmiany aktywne. Częstym obrazem nefropatii

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Barbara Bullo-Piontecka  
Klinika Nefrologii, Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
e-mail: bbullo@gumed.edu.pl

**Tabela 1.** Charakterystyka ogólna przebiegu klinicznego nefropatii toczniowej

Obraz kliniczny	Niewielki białkomocz z/bez erytrocyturii
	Zespół nerczycowy, erytrocyturia
	Zespół nerczycowy, bez erytrocyturii
	Niewydolność nerek
	RPGN
Typy morfologiczne	Mezangialny — 10–20%
	Ogniskowy proliferacyjny — 10–20%
	Rozlany proliferacyjny — 40–60%
	Błoniasty — 10–20%
Przebieg kliniczny	Zespół nerczycowy — 40–60%
	Nawroty — 40–50% w okresie 5 lat
	Konieczność dializoterapii — ok. 50% niereagujących na leczenie w okresie 5 lat
Wskazania do leczenia immunosupresyjnego	Klasa III
	Klasa IV
	Klasa V
Odpowiedź na leczenie immunosupresyjne	Całkowita remisja nefropatii — 70–80%
	Częściowa remisja nefropatii — 15–30%
	Niewydolność nerek — 10–15%
	Nawroty w trakcie leczenia — 10–15%
Rokowanie	Remisja nefropatii: 5-letnie — 90–95%
Przeżycie	10-letnie — 90–95%
	Bez remisji nefropatii: 5-letnie — 70%
	10-letnie — 60%

RPGN (*rapidly progressive glomerulonephritis*) — gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek

są zmiany przewlekłe w postaci pojedynczych stwardniałych kłębuszków, włóknistych półksiężyców oraz zmian w śródmiaższu, takich jak: włóknienie zrębu, ogniska nacieków komórkowych, zmiany troficzne komórek cewek [4]. W badaniu w mikroskopie immunofluorescencyjnym powszechnie obserwuje się obecność złogów immunoglobulin (A, G, M) i ich łańcuchów lekkich ( $\kappa$  i  $\lambda$ ) oraz dopełniacza ( $C_3$ ,  $C_{1q}$ ) i włóknika. Obecność tych złogów stwierdza się najczęściej na obszarze mezangium oraz wzdłuż błony podstawnej, po obu jej stronach. Złogi występują również w śródmiaższu i wokół komórek nabłonka cewek. Obraz immunofluorescencyjny nefropatii toczniowej jest dosyć charakterystyczny, ale w rzadkich przypadkach wynik badania w mikroskopie immunofluorescencyjnym może być negatywny, a obecność złogów można potwierdzić dopiero po badaniu w mikroskopie elektronowym.

Nefropatia toczniowa często przebiega z nawrotami, a obraz morfologiczny biopsji nerki może się prezentować inaczej podczas kolejnego nawrotu.

u 40–50% pacjentów obserwuje się nawroty nefropatii [5, 6]. Po wielu nawrotach nefropatii stwierdza się zwiększoną ilość zmian przewlekłych, ale często współistnieją zmiany aktywne o różnej morfologii. Wskazaniem do zastosowania leczenia immunosupresyjnego jest rozpoznanie aktywnej postaci nefropatii, czyli klasy III lub IV *lupus nephritis*. Klasę V *lupus nephritis* — zmiany błoniaste (nieproliferacyjne) — często cechuje obraz kliniczny zespołu nerczycowego, również wymagający leczenia immunosupresyjnego, chociaż jej przebieg jest łagodniejszy, powolny, z licznymi nawrotami, nierzadko bez wyraźnych objawów choroby układowej. Nefropatia toczniowa wymaga leczenia immunosupresyjnego. Niezależnie od zastosowania terapii immunosupresyjnej zawsze obserwuje się przypadki ciężkich postaci *lupus nephritis*, które źle reagują na leczenie i prowadzą do rozwoju niewydolności nerek. Stanowią one 10–15% aktywnie leczonych. Spośród chorych nieodpowiadających na leczenie immunosupresyjne około 50% wymaga leczenia

►► Nefropatia toczniowa często przebiega z nawrotami, a obraz morfologiczny biopsji nerki może się prezentować inaczej podczas kolejnego nawrotu ◀◀

**Tabela 2.** Klasyfikacja nefropatii toczniowej według ISN/RPS z 2004 roku (źródło [3])

<b>Klasa I</b>
Minimalne zmiany mezangialne
Prawidłowe kłębuszki w LM
Mezangialne depozyty immunoglobulin w IF
<b>Klasa II</b>
Zmiany mezangialne proliferacyjne: rozplętkowanie komórek mezangium różnego stopnia, przerost macierzy mezangium w LM, złogi immunoglobulin w mezangium, podśródbłonkowe lub podnabłonkowe depozyty obecne w IF lub EM, lecz bez w LM
<b>Klasa III</b>
Zmiany ogniskowe: aktywne lub nieaktywne ogniskowe, segmentalne lub globalne wewnątrz- lub zewnątrzłośniczkowe KZN, zajmujące < 50% kłębuszków; typowe złogi podśródbłonkowe ogniskowo, z/bez zmian w mezangium
III (A). Zmiany aktywne: ogniskowe proliferacyjne
III (A/C). Zmiany aktywne i przewlekłe: ogniskowe proliferacyjne i stwardnieniowe
<b>Klasa IV</b>
Zmiany aktywne lub nieaktywne, rozlane, segmentalne, globalne, wewnątrz- lub zewnątrzłośniczkowe KZN, zajmujące > 50% kłębuszków; rozlane podśródbłonkowe złogi immunoglobulin, z/bez zmian w mezangium, segmentalne lub globalne (IV-S lub IV-G)
IV-S (A): zmiany aktywne (rozlane segmentalne proliferacyjne LN)
IV-G (A): zmiany aktywne (rozlane globalne proliferacyjne LN)
IV-S (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (rozlane segmentalne proliferacyjne i stwardniające LN)
IV-G (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (rozlane globalne proliferacyjne i stwardniające LN)
IV-S (C): przewlekłe nieaktywne zmiany (rozlane segmentalne stwardniające LN)
IV-G (C): przewlekłe zmiany nieaktywne (rozlane globalne stwardniające LN)
<b>Klasa V</b>
Błoniaste KZN: globalne lub segmentalne podnabłonkowe złogi immunoglobulin lub o podobnej morfologii zmiany w LM, IF i EM, z/bez zmianami w mezangium
Zmiany klasy V mogą występować w kombinacjach z III i IV
Mogą występować zmiany zaawansowane, takie jak stwardnienie kłębuszków
<b>Klasa VI</b>
Zaawansowane zmiany sklerotyczne w kłębuszkach
Ponad 90% kłębuszków globalnie stwardniałych, bez cech aktywności

ISN — *International Society of Nephrology*; RPS — *Renal Pathology Society*; LM (*light microscopy*) — mikroskop świetlny; IF (*immunofluorescent microscope*) — mikroskop immunofluorescencyjny; EM (*electron microscope*) — mikroskop elektronowy; KZN — kłębuszkowe zapalenie nerek; LN (*lupus nephritis*) — nefropatia toczniowa

nerkozastępczego w okresie 5 lat [7]. Natomiast w grupie chorych reagujących na leczenie całkowitą remisją u około 95% nie rozwija się niewydolności nerek w okresie 5 lat oraz 10 lat. Do czynników, które pogarszają rokowanie odnośnie do utrzymania odległej funkcji nerek, oprócz zaawansowanych zmian przewlekłych w biopsji nerki, należą także: rasa czarna i hiszpańska, płeć męska, podwyższone stężenia kreatyniny w momencie rozpoznania nefropatii, zespół nerczycowy, nawroty nefropatii, zespół antyfosfolipidowy [5, 7, 8]. Uzyskanie wyłącznie całkowitej remisji nefropatii, czyli dobowej proteinurii poniżej 1,0 g, jest najlepszym czynnikiem prognostycznym [9, 10]. Rokowanie w grupie chorych niereagujących

na leczenie oraz z częściową remisją nefropatii różni się nieznacznie. Przez ponad 20 lat standardowym leczeniem aktywnej nefropatii toczniowej było podawanie steroidów łącznie z cyklofosfamidem (doustnie lub parenteralnie). Wraz z zastosowaniem cyklofosfamidu zdecydowanie poprawiło się rokowanie u chorych z *lupus nephritis*, w porównaniu z chorymi leczonymi tylko steroidami [11]. Cyklofosfamid wykazywał jednak wiele działań niepożądanych i powikłań, zatem poszukiwano nowych leków. Od końca lat 90. XX wieku w leczeniu nefropatii toczniowej zaczęto stosować inny lek immunosupresyjny, dobrze znany w transplantologii — mykofenolan mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*).

►► Uzyskanie wyłącznie całkowitej remisji nefropatii, czyli dobowej proteinurii poniżej 1,0 g, jest najlepszym czynnikiem prognostycznym ◀◀

## MYKOFENOLAN MOFETILU — MECHANIZM DZIAŁANIA

Mykofenolan mofetilu jest stosunkowo nowym lekiem immunosupresyjnym, stosowanym od lat 90. ubiegłego wieku w celu zapobiegania procesowi ostrego odrzucania przeszczepionej nerki. Szybko okazało się, że lek ma dodatkowe zalety, które wykorzystano w terapii chorób autoimmunologicznych. Lek bardzo dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, a następnie jest metabolizowany w wątrobie do aktywnego metabolitu — kwasu mykofenolowego (MPA, *mycophenolic acid*). Kwas ten działa immunosupresyjnie poprzez hamowanie proliferacji aktywowanych limfocytów. Lek blokuje dehydrogenazę inozynomonofosforanu (IMPDH, *inosine 5' monophosphate dehydrogenase*) — kluczowy enzym syntezy puryn *de novo*, czego efektem jest zablokowanie produkcji nukleotydów guaninowych [12, 13]. Proliferacja limfocytów zależy wyłącznie od syntezy guanozyny zależnej od IMPDH, podczas gdy w innych komórkach organizmu są wykorzystywane inne szlaki metaboliczne, dlatego MPA wywołuje tam niewielki efekt antyproliferacyjny. Kwas mykofenolowy hamuje także produkcję przeciwciał wytwarzanych przez limfocyty B. Zmniejszenie puli nukleotydów guaninowych prowadzi do ograniczenia gromadzenia leukocytów w miejscu zapalnym (hamowanie glikozylacji glikoprotein limfocytarnych wpływających na adhezję komórek) oraz redukuje uszkodzenie oksydacyjne zależne od tlenu azotu (hamuje tetrahydrobiopterinę — kofaktor indukujący syntazę tlenu azotu), co wykorzystano w terapii kłębuszkowych zapaleń nerek [14, 15].

Mykofenolan mofetilu, co potwierdzono w badaniach doświadczalnych, a następnie w badaniach klinicznych, okazał się efektywny w terapii chorób autoimmunologicznych, zwłaszcza w nefropatii w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego [16, 17]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że lek efektywnie zapobiegał progresji nefropatii toczniowej poprzez zmniejszenie odkładania się złogów immunoglobulin i frakcji C<sub>3</sub> komplementu w kłębuszku, gromadzenie się i proliferację komórek zapalnych (limfocytów i makrofagów), a także proliferację komórek mezangialnych i różnicowanie ich w kierunku miofibroblastów. Konsekwencją wymienionych działań leku była redukcja nasilenia procesu aktywnego — proliferacyjnego oraz zmniejszenie i ograniczenie rozwoju stwardnienia kłębuszka. Okazało się,

że pozytywne efekty leku dotyczyły nie tylko kłębuszka nerkowego, ale również zmian w śródmiaższu i naczyniach. Właśnie wpływ leku na komórki mięśniówki gładkiej naczyń, ich proliferację i różnicowanie w kierunku fibroblastów sugerował, że może on odgrywać znaczącą rolę w zapobieganiu procesowi włóknienia nerek. Ponadto MMF wywierał dodatkowe działanie nefroprotekcyjne, zmniejszając proliferację komórek nabłonka cewek nerkowych, co potwierdzono zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro*.

Nefropatia w przebiegu tocznia rumieniowatego należy do grupy kłębuszkowych zapaleń nerek, w których obraz zmian morfologicznych w biopsji nerki jest bardzo różnorodny, często współistnieją zmiany aktywne — proliferacyjne oraz przewlekłe o różnym stopniu nasilenia. Dlatego w przypadku tej postaci nefropatii MMF okazał się na tyle efektywny, że zarówno europejska grupa specjalistów oraz *American College of Rheumatology* (ACR) uznały, że lek ten można skutecznie podawać w standardowej terapii aktywnych postaci *lupus nephritis*.

## MYKOFENOLAN MOFETILU W BADANIACH KLINICZNYCH

Pierwsze prace, w których prezentowano skuteczność leczenia MMF w nefropatii toczniowej, opublikowano pod koniec lat 90. XX wieku [18–20]. Początkowo opisywano jedynie pojedyncze przypadki kliniczne, ale już po roku 2000 przedstawiono kilka wieloośrodkowych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Pierwsze z serii badań klinicznych przeprowadzono w populacji chińskiej, a jego wyniki opublikowano w 2000 roku [21]. W badaniu tym porównywano MMF z cyklofosfamidem (CYC, *cyclophosphamide*) w terapii indukcyjnej i podtrzymującej w grupie chorych z rozpoznaniem proliferacyjnej postaci *lupus nephritis*. Badani przez 6 miesięcy otrzymywali MMF w dawce doustnej 2 razy 1,0 g, a następnie przez 6 miesięcy w dawce 2 razy 0,5 g albo CYC doustnie 2,5 mg/kg mc. raz dziennie przez 6 miesięcy, a następnie azatioprynę (1,5 mg/kg mc./d.). Po roku terapii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w obu grupach, porównując odsetek całkowitych remisji, częściowych remisji nefropatii czy liczby pacjentów z nawrotem choroby. Odsetek działań niepożądanych, zwłaszcza infekcji, był podobny. W 2005 roku Chan i wsp. [22] opublikowali wyniki trwającej 5 lat obserwacji chorych z nefropatią toczniową leczonych

►► Mykofenolan mofetilu, co potwierdzono w badaniach doświadczalnych, a następnie w badaniach klinicznych, okazał się efektywny w terapii chorób autoimmunologicznych, zwłaszcza w nefropatii w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego ◀◀

MMF w porównaniu z leczonymi CYC [22]. W badanych grupach zaobserwowano podobną efektywność leków w aspekcie ich późniejszego efektu klinicznego — podobne były odsetki chorych z niewydolnością nerek, liczba nawrotów czy śmiertelność. W innym badaniu Hu i wsp. [23] oceniano MMF w porównaniu z CYC w terapii indukcyjnej trwającej 6 miesięcy. W tym przypadku MMF okazał się efektywniejszy od CYC. W grupie leczonych MMF stwierdzono mniejszą wielkość proteinurii i aktywnego osadu moczu oraz ogólnie mniejszą aktywność serologiczną choroby. W 2004 roku Contreras i wsp. [24] przedstawili wyniki badania efektywności wymienionych leków w terapii podtrzymującej. Po indukcji CYC pacjentów randomizowano do trzech grup otrzymujących: CYC parenteralnie co 3 miesiące, MMF (0,5–3,0 g/d.) albo azatioprynę (1,0–3,0 mg/kg mc./d.). Leczenie MMF i azatiopryną okazało się efektywniejsze — mniejsze były odsetki chorych z niewydolnością nerek i śmiertelność oraz rzadsze były nawroty nefropatii. Ponadto w grupie leczonej CYC obserwowano więcej objawów niepożądanych, w tym infekcji. Nieco odmienne wyniki badania zaprezentowali Ginzler i wsp. [25], którzy porównywali trwającą 6 miesięcy terapię indukcyjną MMF z CYC podawanym parenteralnie. Mykofenolan mofetilu okazał się zdecydowanie skuteczniejszy zarówno wtedy, gdy oceniano liczbę całkowitych remisji, częściowych remisji nefropatii, jak i incydentów niewydolności nerek. Ponadto u leczonych MMF obserwowano znacznie mniej objawów niepożądanych.

W badaniu *Aspreva Lupus Maintenance Study* (ALMS) oceniano grupę 370 chorych na czterech kontynentach (Azja, obie Ameryki i Europa), pochodzących z 88 ośrodków klinicznych [26, 27]. Przez 6 miesięcy podawano MMF (doustnie w dawce  $\leq 3,0$  g/d.) albo dożylnie CYC jako rodzaj terapii indukcyjnej. Uzyskano podobne wyniki w obu leczonych grupach, porównując zarówno incydenty niewydolności nerek, jak i remisję nefropatii. Pod koniec badania parametry nerkowe, takie jak: proteinuria, stężenie kreatyniny w surowicy, erytrocyturia, czy pozanerkowe, tj.: spadek miana przeciwciał anty-dsDNA, wzrost stężenia składowych dopełniacza, normalizacja stężenia albuminy w surowicy, były podobne w obu badanych grupach. Mykofenolan mofetilu wykazywał pewne różnice w efektywności zależnie od grupy etnicznej czy geograficznej. Indukcja terapii w postaci dożylnych pulsów CYC powodowała nieco lepszy wynik

w odniesieniu do późniejszego przebiegu nefropatii u chorych w Azji, a nieznacznie gorszy u chorych z Europy i Ameryki Północnej. Obserwowano podobne występowanie objawów niepożądanych w grupie leczonej MMF i CYC. Pacjenci leczeni MMF najczęściej uskarżali się na biegunkę, natomiast chorzy leczeni CYC na nudności, wymioty i łysienie. W obu grupach zaobserwowano również podobną śmiertelność: 4,9% wśród leczonych MMF i 2,8% wśród otrzymujących CYC.

Opisane wyżej wyniki badań klinicznych, a szczególnie badania ALMS, które obejmowało najliczniejszą grupę pacjentów, potwierdziły efektywność MMF w terapii *lupus nephritis* i obecnie MMF stanowi alternatywę dla leczenia nefropatii toczniowej za pomocą CYC.

## MYKOFENOLAN MOFETILU A CYKLOFOSFAMID

W opisanych wyżej wieloośrodkowych badaniach oceniano leczenie MMF i CYC jako porównywalne, ale jednoznacznie nie można powiedzieć, że MMF w terapii nefropatii toczniowej jest efektywniejszy. Oba leki cechowała również podobna liczba objawów niepożądanych i powikłań. Jednak, co warto podkreślić, MMF nie wykazuje działania cytostatycznego i ogólnie jest lekiem mniej toksycznym. Nie istnieje ryzyko kumulacji dawki, zatem lek można podawać latami — w przeciwieństwie do CYC, w przypadku którego po przekroczeniu dawki kumulacyjnej terapii tym lekiem nie powinno się prowadzić. Leczenie CYC może być przyczyną niepłodności u kobiet, które z tego powodu nie zawsze wyrażały zgodę na nie. Stosując leczenie MMF, należy się liczyć ze zwiększoną liczbą występowania infekcji, zwłaszcza wirusowych. W przypadku prowadzenia wieloletniej terapii należy chorego obserwować i szybko rozpoznawać zaburzenia odporności.

Grupa badaczy pod przewodnictwem prof. Hughes [28] podała zalecenia europejskie, opublikowane w czasopiśmie „Lupus” w 2009 roku (tab. 3). Potwierdzono w nich, że MMF i CYC stanowią dwa rodzaje terapii aktywnej postaci nefropatii toczniowej. Podkreśla się, że leczenie CYC w postaci pulsów parenteralnych jest rodzajem terapii indukcyjnej i nie zaleca się go w terapii podtrzymującej. Leczenie powinno trwać do 3 miesięcy, a w pewnych przypadkach można je wydłużyć do 6 miesięcy. Mykofenolan mofetilu można stosować w terapii indukcyjnej w odpowiednio większych dawkach, nawet do 3,0 g na dobę,

**Tabela 3.** Zalecenia europejskiej grupy badaczy (*The Lupus Nephritis Terminology Advisory Group*) dotyczące leczenia nefropatii toczniowej (źródło [28])

W przypadku rozpoznania klas III i IV ISN/RPS <i>lupus nephritis</i> w terapii indukcyjnej zaleca się leczenie steroidami oraz lekami immunosupresyjnymi, takimi jak CYC dożylnie albo MMF
Czas trwania terapii indukcyjnej zależy od ciężkości przebiegu choroby. Indukcja leczenia powinna być kontynuowana przez co najmniej 3 miesiące i można ją przedłużyć do 6 miesięcy, jeżeli u pacjenta nadal występują objawy aktywnej choroby układowej
Po okresie leczenia indukcyjnego prowadzi się mniej intensywne leczenie podtrzymujące, które zależy od odpowiedzi na leczenie — uzyskania całkowitej lub częściowej remisji nefropatii, przy braku objawów aktywnej choroby. W terapii podtrzymującej podaje się leki doustne — steroidy, MMF albo azatioprynę w najmniejszych dawkach umożliwiających utrzymanie właściwej odpowiedzi na leczenie

ISN — *International Society of Nephrology*; RPS — *Renal Pathology Society*; CYC (*cyclophosphamide*) — cyklofosfamid; MMF (*mycophenolate mofetil*) — mykofenolan mofetilu

a ponadto jest skutecznym lekiem w terapii podtrzymującej w odpowiednio mniejszych dawkach (0,5–2,0 g/d.).

Podobne zalecenia, dotyczące leczenia nefropatii toczniowej, rekomenduje ACR; opublikowano je w bieżącym roku w *Arthritis Care & Research* [29] (tab. 4).

## MYKOFENOLAN MOFETILU A AZATIOPRYNA

Azatiopryna w nefropatii toczniowej jest stosowana wyłącznie w leczeniu podtrzymującym, po indukcji CYC lub MMF [24, 30, 31]. Wyniki pojedynczych badań nie wskazywały wyraźnie, że MMF jest efektywniejszy. *American College of Rheumatology* podaje oba rodzaje terapii jako równorzędne. Należy pamiętać, że azatiopryna jest lekiem o dużej toksyczności. W trakcie leczenia nierzadko obserwuje się objawy uszkodzenia szpiku (leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia), wątroby; opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki, kończące się zgonem. U pacjentów

**Tabela 4.** Wybrane zalecenia *American College of Rheumatology* dotyczące terapii *lupus nephritis* z zastosowaniem MMF (źródło [29])

<b>IV. Zalecenie</b>
W terapii indukcyjnej <i>lupus nephritis</i> III/IV klasy rekomenduje się podawanie MMF (2,0–3,0 g całkowitej dawki dobowej) albo dożylnie CYC łącznie z glikokortykoidami <i>Efektywność i porównywalność obu terapii, MMF v. CYC, potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, metaanalizach i opiniach ekspertów</i>
<b>V. Zalecenie</b>
U pacjentów z rozpoznaniem klasy IV lub IV/V ISN/RPS, z obecnością półksiężyców komórkowych w biopsji nerki, rekomenduje się podawanie dożylnych pulsów CYC albo MMF doustnie, łącznie z dożylnymi pulsami steroidów, które kontynuuje się w postaci prednizonu doustnie w dawce 1 mg/kg mc./d. <i>Ekspersi częściej zalecają podawanie CYC dożylnie w leczeniu tej postaci lupus nephritis. Obecność półksiężyców znacznie pogarsza rokowanie w tej grupie chorych, niezależnie od zastosowania odpowiedniej terapii</i>
<b>VI. Zalecenie</b>
U pacjentów z rozpoznaniem „czystej” klasy V <i>lupus nephritis</i> , ze współistniejącym zespołem nerczycowym, leczenie należy rozpocząć od prednizonu (0,5 mg/kg mc./d.) z MMF (2,0–3,0 g/d.)
<b>VII. Zalecenie</b>
Azatioprynę albo MMF można stosować w terapii podtrzymującej
<b>VIII. Zalecenie</b>
W przypadku, gdy w okresie 6 miesięcy nie uzyskano odpowiedzi na zastosowane leczenie steroidami z MMF albo steroidami z CYC, należy zastosować leczenie CYC, jeżeli chory otrzymywał MMF, a terapię MMF, jeśli chory otrzymywał CYC. Przed zmianą terapii powinno się dożylnie podać pulsy steroidowe
W pewnych przypadkach można zastosować rytuksymab, jeżeli nie obserwowano pozytywnej reakcji na rekomendowane leczenie, czyli CYC albo MMF w okresie 6 miesięcy terapii
<b>X. Zalecenie</b>
Kobiety w ciąży z rozpoznaniem nefropatii toczniowej wymagają odpowiedniej terapii
U pacjentek w ciąży nie powinno się stosować MMF, CYC ani metotreksatu z powodu teratogenicznego wpływu tych leków na płód

MMF (*mycophenolate mofetil*) — mykofenolan mofetilu; CYC (*cyclophosphamide*) — cyklofosfamid

z obniżoną filtracją kłębuszkową dawki leku powinny być dostosowane do stopnia niewydolności nerek, tyle że tak małe dawki mogą nie wywierać odpowiedniego efektu immunosupresyjnego. Azatiopryna jest przeciwwskazana u chorych z uszkodzeniem wątroby, na przykład w przebiegu zapalenia wątroby typu B, C czy z cechami stłuszczenia wątroby (otyłość). W Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego azatioprynę podaje się wybranej grupie chorych bez wymienionych obciążeń jedynie w przypadkach, gdy uzyskano całkowitą remisję nefropatii po leczeniu CYC lub MMF.

### **TERAPIA SKOJARZONA W NEFROPATII TOCZNIOWEJ**

Doniesienia naukowe na temat terapii skojarzonej dwoma lekami immunosupresyjnymi w *lupus nephritis* są pojedyncze i ogólnie takie leczenie nie jest zalecane. Mykofenolan mofetilu podawano łącznie z cyklosporyną albo takrolimusem u chorych z aktywną postacią nefropatii toczniowej jako alternatywę dla leczenia pulsami CYC [32, 33]. Mimo zachęcających wyników badań większość badaczy podchodzi do takiej terapii sceptycznie. Inhibitory kalcyneuryny cechuje wiele niekorzystnych działań niepożądanych, które ograniczają ich podawanie w nefropatii toczniowej, takich jak nefrotoksyczność — nasilona w grupie chorych z obecnością przewlekłych zmian w biopsji nerki czy progresja nadciśnienia tętniczego. W pojedynczych przypadkach klinicznych takie leczenie może się okazać skuteczne, ale dotyczy to jedynie chorych z ciężkim zespołem nerczycowym i prawidłową funkcją nerek, zwykle po indukcji CYC. Ryzyko powikłań takiej terapii jest podwyższone, w tym progresji niewydolności nerek, zatem chorzy powinni być monitorowani w specjalistycznym ośrodku klinicznym.

### **DOŚWIADCZENIA WŁASNE Z ZASTOSOWANIEM MMF W NEFROPATII TOCZNIOWEJ**

W Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego MMF po raz pierwszy zastosowano w 1999 w grupie 5 pacjentów z aktywną postacią nefropatii toczniowej [34]. Lek podawano przez rok w zalecanej dawce, czyli 2 razy 1,0 g na dobę. Po odstawieniu leku w okresie 2–3 lat w większości przypadków obserwowano nawroty nefropatii. W zwią-

ku z tym zmodyfikowano schemat leczenia, wydłużając podawanie leku do przynajmniej 2 lat, ale w przypadku nawrotów po odstawieniu leku leczenie podtrzymujące wydłużono do kilku lat. Dawkowanie MMF zależało od kilku parametrów: masy ciała, wielkości filtracji kłębuszkowej mierzonej jako klirens kreatyniny endogennej, stężenia białek w surowicy, wielkości limfocytozy krwi obwodowej. Biorąc pod uwagę wymienione parametry, rzadko istniały wskazania do zastosowania dużych dawek MMF, a nawet w terapii indukcyjnej podawano dawki MMF wynoszące 2 razy 0,5 g, pod kontrolą stężenia leku w surowicy. Powikłania terapii, w postaci biegunki lub nawracających infekcji, obserwowano głównie u pacjentów z zespołem nerczycowym. W tym przypadku leczenie rozpoczynano od mniejszych dawek, które zwiększano w zależności od tolerancji leku przez chorego. U pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym i nierzadko z obniżonym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), zwłaszcza z obecnością aktywnych zmian w biopsji nerki (np. licznych półksiężyców), wprowadzono indukcję w postaci pulsów CYC, a w terapii podtrzymującej MMF; u takich chorych nie wykonywano konwersji do leczenia azatiopryną. Ogólnie MMF był dobrze tolerowany przez pacjentów leczonych w klinice autorów, jednak dawki leku przyjmowane przez chorych były mniejsze niż zalecane, natomiast leczenie było długotrwałe, wieloletnie. Pacjentów aktywnie leczonych immunosupresyjnie kontrolowano w klinice raz w miesiącu, modyfikując dawki MMF zależnie od aktywności nefropatii (proteinuria, erytrocyturia, stężenie kreatyniny i GFR), tolerancji leku przez chorego oraz kontrolując stężenia leku w surowicy.

### **OGÓLNE ZASADY LECZENIA NEFROPATII TOCZNIOWEJ MMF**

#### **WSKAZANIA**

Mykofenolan mofetilu zaleca się w leczeniu postaci proliferacyjnych nefropatii toczniowej, czyli klas III i IV ISN/RPS. Może być podawany w terapii indukcyjnej oraz podtrzymującej po leczeniu pulsami CYC. Terapia indukcyjna za pomocą MMF jest zarezerwowana raczej dla łagodniejszych postaci nefropatii, z prawidłową funkcją nerek. W ciężkich przypadkach klinicznych, takich jak: ciężki zespół nerczycowy, obniżenie GFR, nasilone zmiany morfologiczne w biopsji nerki z obecnością licznych półksiężyców, MMF powinno się podawać po indukcji CYC. Ponadto

MMF stosuje się z dobrym efektem terapeutycznym w klasie V *lupus nephritis* (zmiany błoniaste). W tym przypadku wyjątkowo stosuje się indukację z CYC, gdyż ten typ nefropatii ogólnie słabo reaguje na leczenie CYC (zmiany nieproliferacyjne) [28, 29, 35].

### DAWKOWANIE

Mykofenolan mofetilu podaje się w dwóch dawkach podzielonych. W indukacji terapii przez okres około 6 miesięcy lek podaje się w dawkach 2,0–3,0 g na dobę.

W terapii podtrzymującej zaleca się mniejsze dawki MMF — 0,5–2,0 g na dobę. Dawka leku powinna być dostosowana do masy ciała i wielkości filtracji kłębuszkowej, a ponadto należy zwrócić szczególną uwagę, że w przypadku niskich stężeń białek w surowicy dochodzi do kumulacji leku i występowania wysokich stężeń aktywnego metabolitu — MPA. Istnieje wówczas wysokie ryzyko działań niepożądanych i powikłań. U pacjentów z zespołem nerczycowym i obniżoną filtracją kłębuszkową wskazane jest monitorowanie stężenia leku w surowicy. Najczęściej stosowaną dawką MMF jest 1,0 g 2 razy na dobę, ale dawki leku 2 razy 0,5 g, zwłaszcza w grupie chorych z obniżonym GFR, mogą być wystarczające immunosupresyjnie w aktywnej postaci nefropatii toczniowej. Zwykle u chorych ze znaczną niedokrwistością, leukopenią, limfopenią leczenie rozpoczyna się od małych dawek, które należy powoli zwiększać do dawki leku dobrze tolerowanej przez chorego [34].

W leczeniu podtrzymującym stosuje się odpowiednio mniejsze dawki leku, na przykład 2 razy 0,5 g, a nawet 2 razy 0,25 g. U pacjentów dializowanych, wymagających immunosupresji, mogą być to nawet dawki 1 raz 0,25 g.

### CZAS TRWANIA TERAPII MMF

Obecnie nie podaje się jednoznacznych zaleceń odnośnie do czasu trwania terapii z zastosowaniem MMF [29]. Na podstawie doświadczenia z badań klinicznych, w których obserwowano stosunkowo dużą liczbę nawrotów nefropatii, wydaje się, że leczenie powinno być długie — kilkuletnie, trwające co najmniej 2 lata. W pewnych sytuacjach klinicznych leczenie w dawkach podtrzymujących prowadzi się przez wiele lat. Częste nawroty nefropatii, utrzymujący się podwyższony białkomocz (> 1,0 g/d.), obniżony GFR oraz obraz morfologiczny biopsji nerki z znaczną ilością zmian przewlekłych, współistniejących z aktywnymi, wskazuje na konieczność długotrwałej terapii.

### MONITOROWANIE LECZENIA MMF

W okresie terapii aktywnej postaci nefropatii toczniowej pacjent powinien być monitorowany przynajmniej raz w miesiącu (tab. 5) poprzez wykonanie następujących badań laboratoryjnych: dobowego wydalania białka z moczem, osadu moczu, parametrów niewydolności nerek, stężeń białek surowicy i albumin. Z kolei badania immunologiczne, takie jak pomiar stężeń składowych dopełniacza, immu-

**Tabela 5.** Monitorowanie leczenia nefropatii toczniowej zgodnie z zaleceniami *American College of Rheumatology* (źródło [29])

	Ciśnienie tętnicze	Osad moczu	Wskaźnik białko/kreatynina	Kreatynina w surowicy	Stężenia C <sub>3</sub> i C <sub>4</sub>	Anty-DNA
Aktywna nefropatia od początku leczenia	1	1	1	1	2	3
Wcześniej aktywna nefropatia, obecnie nie	3	3	3	3	3	6
Ciąża i aktywna nefropatia od początku leczenia	1	1	1	1	1	1
Ciąża, obecnie nieaktywna nefropatia, wcześniej aktywna	1	1	3	3	3	3
Nieaktywna nefropatia	3	6	6	6	6	6



noglobulin, przeciwciał przeciwjądrowych i anty-DNA, powinny być wykonywane co 3 miesiące (oznaczenia C<sub>3</sub> i C<sub>4</sub>, nawet co 2 miesiące) [29]. Przed rozpoczęciem terapii powinno się również przeprowadzić badania przeciwciał antykardiolipinowych i na obecność krążącego antykoagulantu, natomiast chorzy z objawami zespołu antyfosfolipidowego wymagają leczenia przeciwkrzepliwego.

Podane liczby oznaczają odstępy między wykonywaniem poszczególnych badań laboratoryjnych w miesiącach

### NIEPOŻĄDANE DZIAŁANIA TERAPII MMF

Lek ogólnie jest dobrze tolerowany przez chorych z nefropatią toczniową. Większość jego działań niepożądanych wynika z podwyższonego stężenia MPA w surowicy i ulega regresji po zmniejszeniu dawki leku. Najczęściej chorzy skarżą się na biegunkę, zaburzenia żołądkowo-jelitowe czy zwiększoną podatność na infekcje wirusowe (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*). U pojedynczych pacjentów można obserwować podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Część infekcji współistnieje z leukopenią czy limfopenią, ale leukopenia może także występować bez objawów jakichkolwiek infekcji.

### POWIKŁANIA LECZENIA MMF

Poważne powikłania leczenia MMF zwykle występują po wielomiesięcznej terapii. Najczęściej obserwuje się nawracające infekcje wirusowe, w tym wirusem cytomegalii, wymagające odstawienia MMF. W przypadku ciężkich powikłań infekcyjnych, niezależnie od odstawienia MMF i antybiotykoterapii, chorzy mogą dodatkowo wymagać leczenia immunoglobulinami podawanymi parenteralnie. Ten problem zwykle dotyczy chorych na wieloletniej immunosupresji, zaś na powikłania szczególnie narażeni są chorzy

z niewydolnością nerek i ciężkim zespołem nerczycowym (hipoproteinemia, hipogamaglobulinemia) [34].

### PODSUMOWANIE

1. Mykofenolan mofetilu jest z powodzeniem podawany w leczeniu nefropatii toczniowej już od około 15 lat. W wielu badaniach klinicznych potwierdzono jego wysoką skuteczność. W związku z powyższym MMF jest rekomendowany przez *European League Against Rheumatism* (EULAR) i ACR jako rodzaj terapii alternatywnej dla leczenia za pomocą CYC.
2. Mykofenolan mofetilu w połączeniu ze steroidami zaleca się w leczeniu aktywnych postaci *lupus nephritis* (klasy III i IV ISN/RPS). Ponadto MMF można skutecznie stosować w grupie chorych z rozpoznaniem klasy V ISN/RPS.
3. Leczenie podtrzymujące nefropatii toczniowej z zastosowaniem MMF jest efektywne i rekomendowane przez ACR, natomiast nie zaleca się podawania pulsów CYC jako rodzaju terapii podtrzymującej.
4. W grupie pacjentów z objawami ciężkiego zespołu nerczycowego, znacznie obniżoną filtracją kłębuszkową, obecnością licznych półksiężyców w biopsji nerki wskazane jest zastosowanie leczenia indukcyjnego w postaci pulsów CYC, a MMF — w terapii podtrzymującej.
5. Obecnie nie ma dokładnych zaleceń dotyczących długości okresu leczenia MMF aktywnych postaci *lupus nephritis*. Leczenie powinno trwać co najmniej 2 lata. W przypadku wieloletniej terapii MMF należy się liczyć ze zwiększoną liczbą powikłań infekcyjnych.

### STRESZCZENIE

Mykofenolan mofetilu (MMF), lek antyproliferacyjny, od wielu lat jest stosowany z pozytywnym efektem klinicznym w terapii nefropatii w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego. W wielu randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność leku, zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej jej aktywnych postaci. Obecnie uważa się, że efektywność MMF

jest przynajmniej podobna do efektywności cyklofosfamid, zatem stanowi on alternatywę dla standardowej terapii nefropatii toczniowej. W artykule przedstawiono aktualne doświadczenie dotyczące zastosowania MMF w terapii różnych postaci nefropatii toczniowej.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 4, 351–360

**Słowa kluczowe:** nefropatia toczniowa, mykofenolan mofetilu, leczenie immunosupresyjne

- Appel G.B., Radhakrishnan J., D'Agati V. Systemic lupus erythematosus. W: Brenner B.M. (red.). *The Kidney*. W.B. Saunders, Philadelphia 2000; 1350–1373.
- Cameron J.S. Lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 413–424.
- Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M. i wsp. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. *Kidney Int.* 2004; 65: 521–530.
- Najafi C.C., Korbet S.M., Lewis E.J. i wsp. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001; 59: 2156–2163.
- Korbet S.M., Lewis E.J., Schwartz M.M. i wsp. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 904–914.
- Illei G.G., Takada K., Parkin D. i wsp. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 995–1002.
- Mosca M., Bencivelli W., Neri R. i wsp. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2002; 61: 1502–1509.
- Lim C.S., Chin H.J., Jung Y.C. i wsp. Prognostic factors of diffuse proliferative lupus nephritis. *Clin. Nephrol.* 1999; 52: 139–147.
- Bułto B., Rutkowski B., Zdrojewski Z. i wsp. Wieloletnia obserwacja kliniczna chorych z aktywną nefropatią toczniową i zespołem nerczycowym leczonych dożylnymi pulsami cyklofosfamidu. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 43–50.
- Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D. i wsp. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3934–3940.
- Illei G.G., Austin H.A., Crane M. i wsp. . i wsp. 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.
- Behrend M. Mycophenolate mofetil (Cellcept). *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1998; 7: 1509–1519.
- Fulton B., Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996; 51: 278–298.
- Allison A.C., Eugui E.M. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil. *Clin. Transplant.* 1996; 10: 77–84.
- Stassen P.M., Kallenberg C.G., Stegeman C.A. Use of mycophenolic acid in non-transplant renal diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1013–1019.
- Badid C., Desmouliere A., Laville M. Mycophenolate mofetil: implications for the treatment of glomerular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1752–1756.
- Cross J., Jayne D. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2000; 9: 647–650.
- Briggs W.A., Choi M.J., Scheel P.J. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *J. Am. Kidney Dis.* 1998; 31: 213–217.
- Choi M.J., Eustace J.A., Gimenez L.F. i wsp. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int.* 2002; 61: 1098–1114.
- Dooley M.A., Cosio F.G., Nachman P.H. i wsp. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 833–839.
- Chan T.M., Li F.K., Tang C.S. i wsp. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1156–1162.
- Chan T.M., Tse K.C., Tang C.S. i wsp. 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.
- Hu W., Liu Z.H., Chen H. i wsp. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2002; 115: 705–709.
- Contreras G., Pardo V., Leclercq B. i wsp. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 971–980.
- Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C. i wsp. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2219–2228.
- Sinclair A., Appel G., Dooley M.A. i wsp. 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.
- Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A. i wsp. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 1103–1112.
- Gordon C., Jayne D., Pusey C. i wsp. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18: 257–263.
- Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. i wsp. American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 797–808.
- Contreras G., Tozman E., Nahar N., Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2005; 14 (supl.): 33–38.
- Sahin G.M., Sahin S., Kiziltas S. i wsp. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis. *Renal Fail.* 2008; 30: 865–869.
- Bao H., Liu Z.H., Xie H.L. i wsp. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 2001–2010.
- 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.
- Bułto B., Rutkowski B. Mykofenolan mofetylu w leczeniu nefropatii toczniowej — doświadczenia jednego ośrodka. *Nefrol. Nadciś. Tęł.* 2007; 6: 15–22.
- Jones R.B., Walsh M., Smith K.G.C. What is the value of mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy in lupus nephritis? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009; 21: 256–261.