

Andrej Bren¹, Aljoša Kandus²

Mesto mikofenolata v nefrologiji

Place of Mycophenolate in Nephrology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikofenolat, nefrologija

V članku je prikazano novejšo imunosupresivno zdravilo mikofenolat, ki je razpoložljivo kot mikofenolat mofetil in natrijeva sol mikofenolne kisline. Zdravilna učinkovina obeh spojin je mikofenolna kislina. Prikazani sta farmakodinamika in farmakokinetika zdravilne učinkovine. V nefrologiji je mikofenolat najpogosteje uporabljen pri presaditvi ledvic, saj omogoča manj zavrnitev, boljše preživetje presadkov in bolnikov. Z omejenimi uspehi se uporablja tudi pri zdravljenju nekaterih oblik lupusnega nefritisa, sistemskih vaskulitisov, membranske nefropatije, fokalne segmentne glomeruloskleroze in glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami, IgA-nefropatije in akutnega intersticijskega nefritisa.

ABSTRACT

KEY WORDS: mycophenolate, nephrology

The contribution focuses on one of the more recent immunosuppressive drugs, mycophenolate, which is available as mycophenolate mofetil and sodium mycophenolate. The active substance of both compounds is mycophenolic acid. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the active substance are presented. The broadest application of mycophenolate in nephrology is in kidney transplantation, which has resulted in less rejections of kidney grafts and better survival of grafts and patients. Limited success have been obtained in the treatment of some forms of lupus nephritis, systemic vasculitis, membranous nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis and glomerulonephritis with minimal changes, IgA nephropathy and acute interstitial nephritis.

¹ Andrej Bren dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana.

² Aljoša Kandus dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana.

UVOD

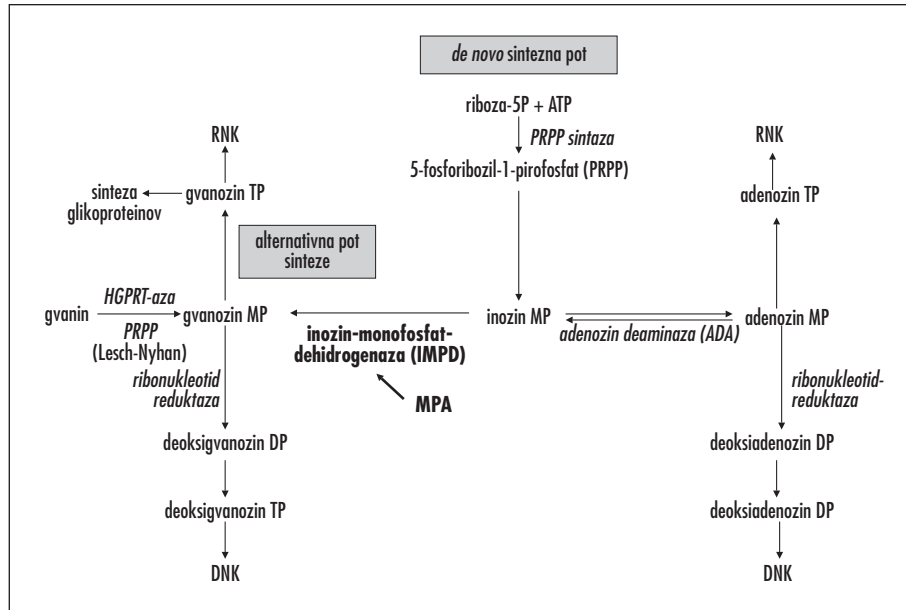
V nefrologiji se mikofenolat največ uporablja po presaditvi ledvic (1). Zdravilna učinkovina mikofenolna kislina (angl. *mycophenolic acid* – MPA) je močan imunosupresiv, ki zavira proliferacijo limfocitov T in B. Predstopnja MPA je mikofenolat mofetil (MMF) in v zadnjem času tudi natrijev mikofenolat. Večina kliničnih raziskav na področju presaditve ledvic je bila opravljena z MMF, ki je v klinični uporabi že več kot 10 let. Rezultati so pokazali, da uporaba MMF v kombinaciji z drugimi zdravili zmanjša incidenco in stopnjo akutne zavrtnite presadkov, izboljša delovanje presadkov ter preživetje presadkov in bolnikov. Kljub temu da večina bolnikov MMF dobro prenaša, neželeni učinki niso redki, predvsem s strani prebavil in zavore kostnega mozga. Z namenom, da bi zmanjšali neželene učinke s strani prebavil, so pripravili natrijev mikofenolat v obliki gastrorezistentnih tablet (angl. *enteric-coated mycophenolate sodium* – EC-MPS). Raziskave kažejo, da je tudi EC-MPS učinko-

vito in varno zdravilo pri bolnikih z novim presadkom in tudi pri tistih, ki so dobili presadek že pred časom. Pojavnost neželenih učinkov s strani prebavil pri MMF in EC-MPS pa je bila doslej primerljiva, kar podpira domnevo, da so le-ti posledica sistemskega delovanja MPA (2).

MMF pridobiva mesto tudi pri zdravljenju lupusnega nefritisa (3). MMF je obetaven pri zdravljenju nekaterih oblik primarnega glomerulonefritisa za indukcijo remisije (4). Pri manjši skupini bolnikov s sistemskim vaskulitisom se je MMF izkazal učinkovit pri vzdrževanju remisije po indukciji s ciklofosfamidom (5).

FARMAKODINAMIKA

MPA je fermentacijski produkt *Penicillium brevicompactum* in sorodnih gliv. Odkrili so jo leta 1893 in ji dokazali blag baktericidni učinek (6). Njeno najpomembnejšo farmakodinamsko aktivnost pa so ugotovili leta 1969 (7); MPA je selektiven, reverzibilen, nekompetitiv-



Slika 1. Shema biosinteze purinskih nukleotidov (prirejeno po 12). Mikofenolna kislina (MPA) inhibira encim IMPD in na ta način izprazni zaloge nukleotidov; gvanozin trifosfat (GMP), gvanozin trifosfat (GTP) in deoksiganozin trifosfat (dGTP). Gvanozinski ribonukleotidi in dGTP v limfocitih aktivirajo dva encima, ki določata hitrost reakcij, adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP) in deoksiadenozin trifosfat (dATP) pa encima inhibirajo. ATP – adenozin trifosfat; DNK – deoksiribonukleinska kislina; MP – monofosfat; DP – difosfat; TP – trifosfat; HGPRTaza – hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza; RNK – ribonukleinska kislina.

ni inhibitor inozin 5'-monofosfat dehidrogenaze (IMPDH), encima, ki je pomemben pri *de novo* sintezi purinskih nukleotidov in tako pri sintezi DNK. V organizmu sta dve izoformi encima IMPDH. MPA 5-krat močnejše inhibira izoformo II kot izoformo I. Izoforma II je prisotna v aktiviranih limfocitih T in B, izoforma I pa v drugih celicah (8). Zavora encima IMPDH z MMF v limfocitih je visoko selektivna. Limfociti T in B so pri tvorbi gvanozinskih nukleotidov odvisni od *de novo* sinteze purinskih nukleotidov, druge celice v telesu pa lahko za biosintezo purinskih nukleotidov uporabljajo alternativno pot, t.i. angl. *salvage pathway* (9). MPA izprazni zaloge gvanozinskih in deoksigvanozinskih nukleotidov predvsem v limfocitih T in B, kar zavre proliferacijo teh celic. Posledično se zmanjšata celični imunski odziv in tvorba protiteles, ki sta pomembna dejavnika akutne in kronične zavrnitve po presaditvi alogenskih organov (10, 11). Zaradi zmanjšane tvorbe gvanozinskih nukleotidov je okrnjena tudi glikozilacija limfocitnih adhezijskih molekul in s tem je manjše zbiranje in adheriranje limfocitov na endotel alogenskega presadka ter zbiranje limfocitov in monocitov na mestu vnetja (10). MMF zmanjša tudi sposobnost dendritičnih celic za predstavitev antigenov limfocitom T (12). Dolgoročno lahko MMF zmanjšuje tveganje za aterosklerozo in ublaži žilne okvare presadka (12). Zdi se, da MPA tudi preko zavore tvorbe dušikovega oksida ugodno deluje pri preprečevanju zavrnitve alogenskega presadka in pri nekaterih nefropatijah, potekajo pa tudi raziskave o ugodnih učinkih MMF pri drugih avtoimunih boleznih kot sta miastenija gravis in pemphigus vulgaris (13–15).

FARMAKOKINETIKA

MMF je 2-morfolinoetilni ester MPA z visoko biološko uporabnostjo (94%). Po peroralnem dajanju se MMF hitro in praktično popolno absorbira in hidrolizira v MPA. Absorpcija poteka v zgornjem delu tankega črevesa, deesterifikacija pa predvsem v jetrih in črevesni steni. Velika večina MPA se v jetrih presnovi v stabilen, farmakološko neaktiven fenolni glukuronid mikofenolne kisline (MPAG). MPA je podvržena enterohepatičnemu obtoku.

Pomemben del MPAG se z žolčem izloči v črevo, kjer ga bakterijske glukuronidaze pretvorijo nazaj v MPA, ki se reabsorbira v portalni obtok. Prvi vrh plazemske koncentracije MPA je 1 do 2 uri po peroralnem dajanju MMF, drugi vrh, ki je nižji, je 6 do 12 ur po dajanju in je posledica enterohepatičnega obtoka. Približno 90 % danega odmerka MMF se izloči s sečem kot MPAG (16–19).

Pomembno je vedeti, da je večja klinična učinkovitost MPA, ki je izražena z manjšo verjetnostjo akutne zavrnitve alogenskega presadka, sorazmerna s površino pod koncentracijsko krivuljo (AUC – *površina pod krivuljo*) MPA (19, 20). Vendar pa so večji odmerki MMF povezani z večjim tveganjem neželenih učinkov, kar lahko narekuje zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z MMF (20). Fiksno odmerjanje MMF je dokazano učinkovito in varno. Z uvedbo TDM (angl. *therapeutic drug monitoring*) lahko do neke mere optimiziramo zdravljenje pri bolnikih, ki imajo visoko tveganje za zavrnitev presadka. Pomembno je, da terapevtsko koncentracijo MPA pri bolnikih dosežemo čim hitreje po presaditvi. Pri bolnikih na terapiji s polnimi odmerki kalcinevrinskih inhibitorjev je ciljni terapevtski interval 30–60 mg × h/L in priporočen začetni odmerek MMF 1,5 g bid.

Skupina ni našla povezave med nivojem MPA in neželenimi učinki (21).

UPORABA MIKOFENOLATA

Presaditev ledvic

Varnost in učinkovitost MMF pri preprečevanju akutne zavrnitve ledvičnega presadka je bila dokazana v treh pomembnih randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih raziskavah (faze III): ameriška, evropska in trikontinentalna (22–24). Vsi bolniki so bili na osnovnem imunosupresivnem zdravljenju s ciklosporinom in kortikosteroidi. Pri ameriški raziskavi je bil pojav prve, z biopsijo dokazane zavrnitve ali odpovedi zdravljenja (smrt bolnika, odpoved presadka ali zgodnja izključitev iz raziskave) v prvih 6 mesecih po presaditvi, pomembno redkejši pri bolnikih na MMF kot pri bolnikih v kontrolni skupini, ki so prejeli azatioprin. Pri evropski raziskavi je imela kontrolna skupina s placebom

pomembno večjo pojavnost zavrnitve in odpovedi zdravljenja kot skupina na MMF. Pri trikontinentalni raziskavi je bila odpoved zdravljenja pomembno redkejša pri bolnikih, ki so prejeli MMF kot pri bolnikih v kontrolni skupini, ki so prejeli azatioprin. V vseh treh raziskavah so bolniki na MMF redkeje potrebovali popolno zdravljenje zavrnitve in zdravljenje z antilimfocitnim globulinom kot bolniki v kontrolni skupini, ki je prejela azatioprin ali placebo. Metaanaliza enoletnih rezultatov vseh treh raziskav, ki je zajemala kar 1493 randomiziranih bolnikov je pokazala, da je MMF v odmerkih 2 ali 3 g/dan pomembno zmanjšal pojavnost z biopsijo potrjene zavrnitve presadka v primerjavi s placebom ali azatioprinom in pomembno zmanjšal izgubo presadkov zaradi akutne zavrnitve (za 50 %). Prav tako so pri skupini bolnikov na MMF pri zdravljenju zavrnitev uporabili manj kortikosteroidov ali antilimfocitnega globulina, kar nakazuje milejše zavrnitve (25). Na podlagi rezultatov teh treh kliničnih raziskav je bil MMF leta 1995 v ZDA uveden v klinično prakso.

Hematološki in gastrointestinalni zapleti so najpogostejši neželeni učinki pri zdravljenju s priporočenimi odmerki MMF (2 g/dan). V navedenih treh kliničnih raziskavah se je driska pojavila pri 12,7 do 37,3 % bolnikov in levkopenija pri 10,9 do 35 % bolnikov (22–24). Zaradi razmeroma pogostih neželenih učinkov MMF s strani prebavil, je v klinični praksi večkrat (42–53 %) treba zmanjšati odmerke ali ukiniti MMF, kar poveča tveganje akutne zavrnitve presadka za 4 % vsak teden, ko je odmerek MMF manjši kot 2 g/dan (26). Značilna povezava z odpovedjo presadka ni bila dokazana.

V retrospektivni analizi 66.774 prejemnikov ledvičnega presadka, v obdobju med 1988 in 1997, so dokazali dolgotrajen vpliv MMF na preživetje presadka. Analiza je pokazala, da MMF pomembno zmanjša (za 27 %) tveganje za kronično zavrnitve presadka v primerjavi z azatioprinom in da je ta učinek neodvisen od vpliva MMF na akutno zavrnitev presadka. Štiriletno preživetje presadkov in bolnikov je bilo boljše pri skupini, ki je prejela MMF kot pri skupini, ki je prejela azatioprin (27). Prednosti MMF v primerjavi z azatioprinom so potrdile tudi druge raziskave na več deset tisoč bolnikih. Pri neprekinjenem dolgotraj-

nem dajanju MMF se je pomembno (za 65 %) zmanjšala pojavnost poznih akutnih zavrnitev presadka, prav tako pa so zabeležili tudi manjšo pojavnost poslabšanja delovanja presadka (28, 29).

Z namenom, da bi zmanjšali neželene učinke s strani prebavil, so pripravili tablete EC-MPS. Zaradi manjše molekulske mase vsebuje 720 mg EC-MPS enako količino MPA kot 1000 mg MMF, gastrozistentna prevleka pa ima za posledico tudi razlike v farmakokinetiki.

Pri *de novo* bolnikih s presajeno ledvico se je v 12-mesečnem obdobju izkazalo, da sta MMF in EC-MPS primerljiva glede varnosti in pojavnosti neželenih učinkov s strani prebavil (30). Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so že bili na vzdrževalnem zdravljenju, se je izkazalo, da sta varnost in pojavnost neželenih učinkov s strani prebavil pri skupini na EC-MPS primerljivi s skupino na MMF, število resnih okužb pa je bilo manjše v skupini na EC-MPS (31). Želeni namen ni bil dosežen, kajti z uvedbo gastrozistentne obloge se doslej ni bilo moč izogniti zapletom s strani prebavil, kar podpira domnevo, da so neželeni učinki posledica sistemskega delovanja MPA (2).

V primeru neželenih učinkov MMF s strani prebavil priporočajo odmerjanje na 6 ali 8 ur. Prav tako je primerno dajanje po zaužitem obroku, kajti hrana ima vpliv le na C_{max} ne pa tudi na vrednosti AUC. Na ta način se lahko večkrat izognemo neželenim učinkom s strani prebavil (32).

MMF se v klinični praksi pri bolnikih s presajeno ledvico uporablja v imunosupresivnih protokolih tudi v kombinacijah z zdravili brez ciklosporina. Kombinacija MMF in takrolimus je bila enako učinkovita kot takrolimus in sirolimus, vendar boljša z vidika nefrotoksičnosti in srčno-žilnega tveganja (33, 34). S kombinacijo MMF in sirolimus bi se do neke mere lahko izognili uporabi kalcinevrinskih inhibitorjev, v kombinaciji s blokatorji receptorjev interleukina 2 pa bi lahko zmanjšali odmerke ali se izognili bodisi kalcinevrinskim inhibitorjem ali kortikosteroidom (34). V nekaterih primerih se MMF uporablja v kombinaciji z alemtuzumabom (35). MMF se je izkazal kot učinkovit tudi pri bolnikih z visokim tveganjem za akutno zavrnitev presadka, ki imajo poudarjeno imunsko odzivnost, kakor tudi pri bolnikih z usihajočim

delovanjem presadka (34). Ker je MMF močno in učinkovito zdravilo brez znane nefrotoksičnosti, je vključen v t. i. »protokole z malo toksičnosti – angl. *toxicity-sparing protocols*«, katerih namen je čim manjša uporaba kalcinevrinskih inhibitorjev in/ali kortikosteroidov (36, 37). Kalcinevrinski inhibitorji so lahko vzrok nefrotoksičnosti, hipertenzije, hiperlipidemije, sladkorne bolezni, hipertrihose, hipertrofije dlesni, zvišane vrednosti aminotransferaz in bilirubina, hiperurikemije, hipomagneziemije, hiperkaliemije, nevrotoksičnosti itd. Kortikosteroidi lahko povzročajo slabo celjenje ran, osteoporozo in osteonekrozo, zavoro rasti, katarakto, steroidni diabetes, hiperlipidemijo, hipertenzijo, debelost, Cushingov sindrom, peptično razjedo, vnetje trebušne slinavke, stanjšanje kože in krhkost kapilar, psihiatrične motnje.

MMF je vključen tudi v imunosupresivne protokole po presaditvi ledvic v pediatriji (38). Na Kliničnem oddelku za nefrologijo smo pričeli uvajati MMF v imunosupresijo leta 1997 (39). V letu 1999 je bil vključen v imunosupresivni protokol pri vseh prejemnikih presajene ledvice (40, 41). Od leta 2002 dajemo MMF pri odraslih prejemnikih ledvice od prvega dneva po presaditvi, v odmerkih 750 mg 3-krat dnevno (500 mg 3-krat dnevno pri bolnikih s telesno težo nižjo kot 50 kg), skupaj z baziliksimumom ali daklizumabom, ciklosporinom in metilprednizolonom (42).

Lupusni nefritis

MMF se lahko uspešno uporablja tudi pri lupusnem nefritisu v sklopu sistemskega lupus eritematozusa (43). Večina predhodnih raziskav, predvsem pri proliferacijskem lupusnem nefritisu, je poročala o ugodnem vplivu MMF na potek bolezni ob sočasnem drugem zdravljenju (44–46). Manj enotna so poročila o uspešnosti pri membranskem lupusnem nefritisu (47, 48). Večje prospektivne kontrolirane raziskave pri bolnikih s hudim lupusnim nefritsom so prav tako pokazale enakovrednost učinkovitosti in tudi prednosti MMF pri vzdrževalnem zdravljenju v primerjavi s standardnim dajanjem ciklofosfamida vsake 3 mesece, glede kronične ledvične bolezni, smrti bolnikov, obdobja preživetja brez ponovitve bolezni in zapletov zdravljenja kot so amenoreja, slabost, bruhanje, okužbe in tra-

janje bolnišničnega zdravljenja (49, 50). Pri doslej največji objavljeni prospektivni randomizirani raziskavi na 140 bolnikih z aktivnim lupusnim nefritisom z opazovalnim obdobjem 24 tednov, v katerem so primerjali učinkovitost in varnost peroralno danega MMF (naraščajoč odmerek od 1000 mg/dan do 3000 mg/dan) z 1-krat mesečnim intravenskim dajanjem ciklofosfamida (naraščajoč odmerek od 0,5 g/m² do 1,0 g/m² telesne površine), so bili rezultati z MMF boljše glede spodbuditve remisije lupusnega nefritisa in glede varnosti (3).

Sistemiški vaskulitis

Manjše nekontrolirane raziskave poročajo o ugodnem odzivu na zdravljenje z MMF pri bolnikih z ANCA-bolezni (angl. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*, citoplazemska protitelesa proti nevtrofilcem) bolezni kot sta Wegenerjeva granulomatoza in mikroskopski poliangiitis. MMF je bil učinkovit za vzdrževalno zdravljenje, preprečitev ponovitve, zmanjšanje proteinurije, visokih odmerkov kortikosteroidov in aktivnosti vaskulitisa (5, 51).

Membranska nefropatija

Na razpolago ni poročil večjih randomiziranih raziskav o vplivu MMF na potek membranske nefropatije. Manjše nerandomizirane raziskave s krajšimi obdobji opazovanja nakazujejo vsaj delno ugoden vpliv MMF na proteinurijo, remisijo nefrotskega sindroma in ohranitev ledvičnega delovanja pri bolnikih neodzivnih na druga zdravila (4, 52, 53).

Fokalna segmentna glomeruloskleroza in glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami

Tudi pri tej bolezni so bile raziskave zdravljenja z MMF opravljene na majhnem številu bolnikov ter nerandomizirane in nekontrolirane. MMF je bil učinkovit pri nekaterih bolnikih, ki so bili odporni na druga zdravila (54). Prav tako poročajo o učinkovitosti MMF pri bolnikih z glomerulonefritisom odvisnim od kortikosteroidov ali na kortikosteroide odpornim glomerulonefritisom z minimalnimi glomerulnimi spremembami (55, 56).

IgA-nefropatija

MMF doslej ni izpolnil pričakovanj pri zdravljenju IgA-nefropatije (57). V manjših prospektivnih kontrolnih študijah pri bolnikih s kazalci slabe napovedi MMF ni vplival na slabšanje ledvičnega delovanja in stopnjo proteinurije (58, 59). V manjši prospektivni kontrolirani študiji pri bolnikih z IgA-nefropatijo na Kitajskem je MMF pomembno zmanjšal stopnjo proteinurije (60, 61). Možno je, da so različni rezultati vsaj delno lahko posledica različnih odmerkov zdravila, spola in rase bolnikov (62). Zdi se, da je pri bolnikih s počasi potekajočo IgA-nefropatijo le majhna verjetnost pomembnega izboljšanja ledvičnega delovanja, če je serumski kreatinin že med 177–222 $\mu\text{mol/L}$ (2 do 2,5 mg/dL) (63).

Akutni intersticijski nefritis

Pri skupini devetih bolnikov z akutnim intersticijskim nefritisom, med katerimi jih je bilo osem odpornih na zdravljenje s kortikosteroidi in so imeli oslABLJENO delovanje ledvic, so ocenili zdravljenje z MMF kot uspešno (64).

Ponovitev glomerulne bolezni na presajeni ledvici

Ni še jasno, ali MMF vpliva na pojav ponovitve glomerulne bolezni na ledvičnem presadku. Nekateri poročajo, da visoki ali standardni odmerki MMF zmanjšajo ponovitev različnih glomerulnih bolezni na presadku v pri-

merjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili (65, 66).

V retrospektivni analizi je bila ponovitev IgA-nefropatije na presajeni ledvici skoraj enaka pri bolnikih na MMF (8,1 %) in bolnikih na azatioprinu (10,0 %) (67).

ZAKLJUČEK

V zadnjem desetletju smo bili priča vse večji uporabi MMF pri presaditvi ledvic. Lahko se uporablja v kombinaciji z ostalimi imunosupresivi za vzdrževalno in/ali kot indukcijsko zdravljenje. MMF je sedaj temeljni kamen imunosupresije pri presaditvi ledvic in je prispeval k manjši pojavnosti zavrnitve presadkov ter boljšemu preživetju presadkov in prejemnikov ledvice. Izkazal se je tudi pri bolnikih z visokim tveganjem in pri tistih z usihajočim presadkom. MMF je vključen tudi v protokole z malo toksičnosti, v katerih se čim bolj zmanjša odmerke kalcinevrinskih inhibitorjev ali kortikosteroidov. Vse več je tudi podatkov o prednostih MMF pri zdravljenju lupusnega nefritisa v primerjavi s ciklofosamidom, ko je že dosežen nadzor bolezni. Pri nekaterih drugih boleznih, kot so vaskulitisi, membranska nefropatija, IgA-nefropatija, fokalna glomeruloskleroza, se je zdravljenje z MMF v določenih primerih izkazalo kot učinkovito, vendar bo končno mnenje o njegovi vrednosti na voljo, ko bomo dobili rezultate dovolj velikega števila ustrezno zastavljenih prospektivnih kontroliranih raziskav. Nekatere od njih že potekajo.

LITERATURA

1. Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 485–92.
2. Pescovitz MD, Conti D, Dunn J, et al. Intravenous mycophenolate mofetil: safety, tolerability and pharmacokinetics. *Clin Transplant* 2000; 14: 179–88.
3. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353 (21): 2219–28.
4. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LE, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular disease. *Kidney Int* 2002; 61: 1098–114.
5. Nowack R, Göbel U, Klooker P, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study on 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1965–71.
6. Gosio B. Sperimentate su culture pure di bacilli del carbonchio demonstrarano notevole potere antisettica. *C R Acad Med Torino* 1893; 61: 484.
7. Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J* 1969; 113: 515–24.
8. Carr SF, Papp E, Wu JC, et al. Characterisation of human type I and type II IMP dehydrogenases. *J Biol Chem* 1993; 268 (36): 27286–90.
9. Behrend M. Mycophenolate Mofetil: Suggested Guidelines for Use in Kidney Transplantation. *BioDrugs* 2001; 15 (1): 37–53.

10. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996; 10 (1): 77-84.
11. Allison AC, Almqvist SJ, Muller CD, et al. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and ester pro-drug, RS-61443. *Transplant Proc* 1991; 23 (2 Suppl 2): 10-4.
12. Allison AC, Eugui EM. Mechanism of Action of Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute and Chronic Allograft Rejection. *Transplantation* 2005; 80 (2 Suppl): S181-90.
13. Winlaw DS, Schyvens CG, Smythe GA, et al. Urinary nitrate excretion is a noninvasive indicator of acute cardiac allograft rejection and nitric oxide production in the rat. *Transplantation* 1994; 58: 1031-6.
14. Gilkenson G, Cannon C, Oates J, et al. Correlation of serum measures of nitric oxide production with lupus disease activity. *J Rheumatol* 1999; 26: 318-24.
15. Cahoon Jr WD, Kockler DR. Mycophenolate Mefetil Treatment of Myasthenia Gravis. *Ann Pharmacother* 2006; 295-8.
16. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 315-24.
17. Allison AC, Eugi EM. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85-118.
18. Bullingham RES, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (RS61443): a short review. *Transplant Proc* 1996; 28: 925-9.
19. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 429-55.
20. Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolate acid: report of roundtable discussion. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 305-15.
21. Van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 145-154.
22. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60 (3): 225-32.
23. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-5.
24. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1029-37.
25. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation* 1997; 63: 39-47.
26. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, et al. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2381-6.
27. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hansom JA, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2405-9.
28. Meier-Kriesche HU, Stefen BJ, Hochberg AM, et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 68-73.
29. Meier-Kriesche HU, Stefen BJ, Hochberg AM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation* 2003; 75: 1341-6.
30. Salvadori M, Holzer H, De Mattos A, et al. For the ERLB 301 Study group. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 231-6.
31. Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: result of a 1-year study. *Am J Transplant* 2004; 4: 237-43.
32. Behrend M. Mycophenolate mofetil: Suggested Guidelines for Use in Kidney Transplantation. *BioDrugs* 2001; 15 (1): 37-53.
33. Mendez R, Gonwa T, Yang HC, et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation* 2005; 80: 303-9.
34. Ciancio G, Miller J, Gonwa TA. Review of Major Clinical Trials with Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (2 Suppl): 191-200.
35. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. Randomized trial of three different induction regimens to prevent acute renal allograft rejection: early results /Abstract/. *Am J Transplant* 2004; 4: 266.
36. Land W, Vincenti F. Toxicity-Sparing Protocols Using Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (2 Suppl): 221-34.
37. Borrows R, Chan K, Loucaidou M, et al. Five Years of Steroid Sparing in the Renal Transplantation with Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil. *Transplantation* 2006; 15: 81 (1): 125-28.
38. Ettenger R, Sarwal MM. Mycophenolate Mofetil in Pediatric Renal Transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (2 Suppl): 201-10.

39. Kandus A. Presajanje ledvic v Sloveniji. *Med Razgl* 2004; 34 Suppl 1: S37–41.
40. Kandus A. Preventing acute rejection with basiliximab and triple immunosuppression after renal transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 2907–9.
41. Kovac D, Kotnik V, Kandus A. Basiliximab and Mycophenolate Mofetil in Combination with Low-Dose Cyclosporine and Methylprednisolone Effectively Prevents Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 4230–34.
42. Kandus A. Presaditev ledvic. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. 3rd ed. Ljubljana: Littera Picta d. o. o.; 2005. p. 1084–95.
43. Appel GB, Radhakrishnan J, Ginzler E. Use of Mycophenolate Mofetil in Autoimmune and Renal Disease. *Transplantation* 2005; 80 (2 Suppl): S265–71.
44. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833–9.
45. Riskalla MM, Somers EC, Fatica RA, et al. Tolerability of mycophenolate mofetil patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1508–12.
46. Flores-Suarez LF. Remission of severe relapsing or persistent lupus nephritis using mycophenolate mofetil. *Arch Med Res* 2006; 37 (1): 68–73.
47. Kingdom EJ, McLean AG, Psimenou E, et al. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus* 2001; 10: 606–11.
48. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 377–80.
49. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential Therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971–80.
50. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156–62.
51. Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate Mofetil in Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibodies-Associated Systemic Vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102 (3–4): 100–7.
52. Miller G, Zimmerman R, Radhakrishnan J, et al. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 250–6.
53. du Buf-Vereijken P, Wetzels J. Mycophenolate mofetil (MMF) versus cyclophosphamide (CP) in patients with idiopathic membranous nephropathy (iMN) and renal insufficiency (Abstract SA-PO190). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 341A.
54. Cattran DC, Wang MM, Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 405–11.
55. Briggs WA, Choi MJ, Scheel Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213–7.
56. Kiberd B, MacDonald A. Mycophenolate and glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 364–5.
57. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzi C. IgA glomerulonephritis: beyond angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2: 24–31.
58. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004; 65: 1842–9.
59. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139–45.
60. Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 802–12.
61. Tang S, Leung JCK, Tang AWC, et al. A Prospective, Randomized Case-Controlled Study on the Efficacy of Mycophenolate Mofetil (MMF) for IgA Nephropathy (IgAN) Patients with Persistent Proteinuria Despite Angiotensin Blockade Hong Kong Immunoglobulin A Nephropathy Study Group (Abstract SU-PO986). *J Am Soc Nephrol*; 14: 752A.
62. Floege J. Is mycophenolate mofetil an effective treatment for persistent proteinuria in patients with IgA nephropathy? *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2: 16–7.
63. Komatsu H, Fujimoto S, Sato Y, et al. Point of no return (PNR) in progressive IgA nephropathy: significance of blood pressure and proteinuria management up to PNR. *J Nephrol*. 2005 Nov–Dec; 18 (6): 690–5.
64. Preddie D, Nickolas T, Schwimmer J, et al. Use of mycophenolate mofetil in steroid intolerant or refractory acute interstitial nephritis. (Abstract F-PO250). *JASN* 2004; 15: 120A.
65. Harzallah K, Badid C, Fouque D, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil on recurrent glomerulonephritis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 2003; 59: 212–6.
66. Denton MD, Galvanek EG, Singh A, et al. Membranous lupus nephritis in a renal allograft: response to mycophenolate mofetil therapy. *Am J Transplant* 2001; 1: 288–92.
67. Chandrakantan A, Ratanapanichkitch P, Said M, et al. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation despite immunosuppressive regimens with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1214–21.