

Jernej Pajek<sup>1</sup>

# Mikofenolat mofetil in mikofenolna kislina

## PREDSTAVITEV

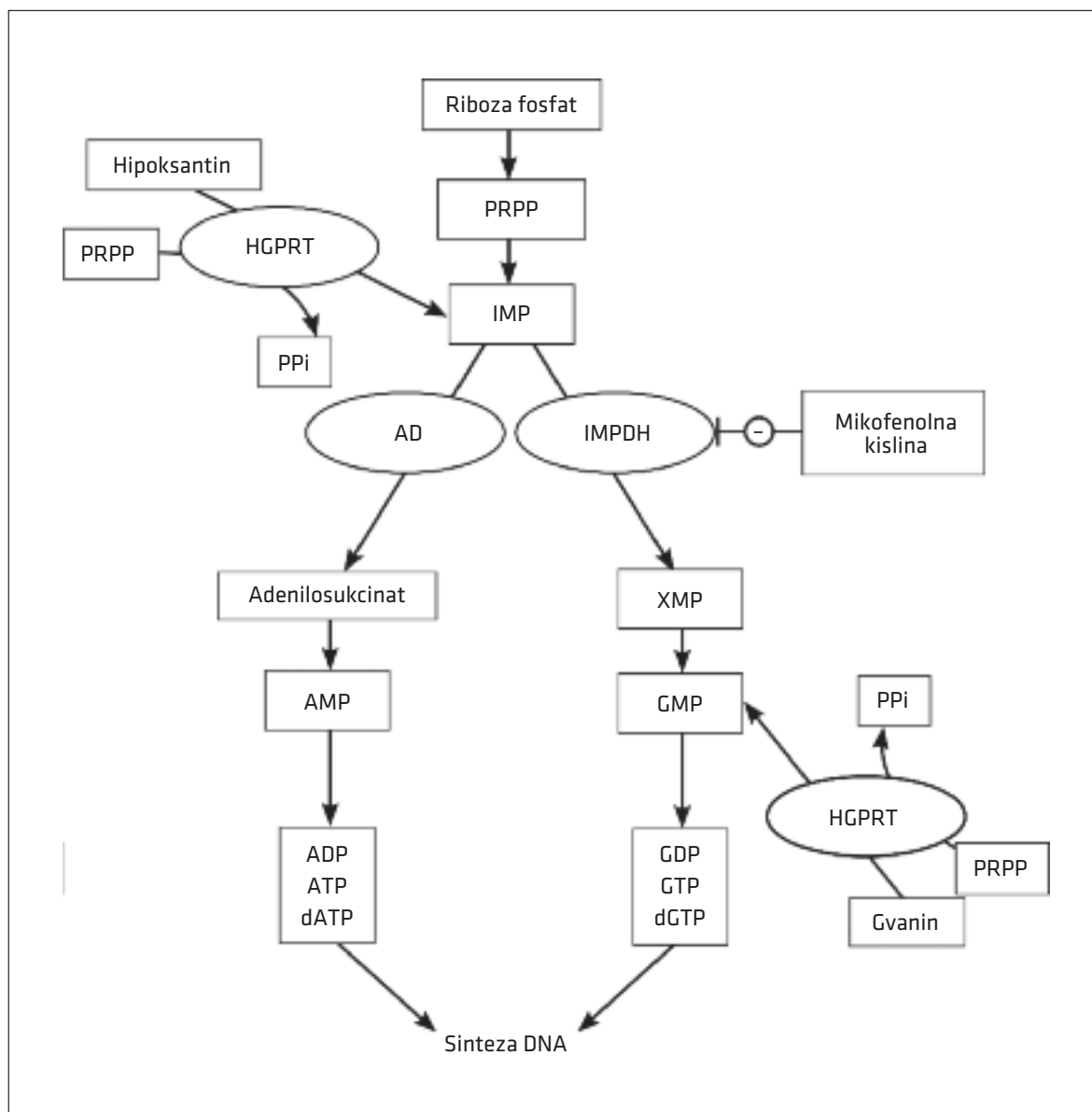
V drugi polovici 20. stoletja so odkrivali imunosupresijske lastnosti zdravil predvsem pri preizkušanju zdravil proti raku (npr. ciklofosamid, metotreksat in azatioprin) ali pri preverjanju imunosupresijskih lastnosti fermentacijskih produktov (ciklosporin, takrolimus in rapamicin) (1). Zaradi omejitev do tedaj uporabljanih zdravil, so v 80. letih prejšnjega stoletja intenzivno iskali imunosupresijsko zdravilo, ki bi imelo povratni in specifični protiproliferativni učinek le na limfocite (ne pa na druge celice, npr. hematopoetske) ter bi bilo brez hepatotoksičnih, nefrotoksičnih in mutagenih učinkov. Mikofenolna kislina je bila izolirana iz plesni *Penicillium glaucum* in prvič opisana že leta 1896 (2). Najprej so odkrili njeno antibiotično in protitumorsko delovanje, leta 1972 pa so opisali tudi njeno imunosupresijsko učinkovitost pri podaljšanju preživetja mišjih kožnih presadkov (3). Leta 1987 so uspešno preprečili zavrnitev srca s poskusno (eksperimentalno) uporabo prekursorja mikofenolne kisline – mikofenolat mofetilom (4). V prvi polovici 90. let se je, po objavi več različnih kliničnih raziskav, mikofenolat mofetil uveljavil kot pomemben imunosupresiv pri presaditvi organov. Leta 1995 ga je Ameriška agencija za zdravila in prehrano odobrila za rutinsko uporabo.

## NAČIN DELOVANJA

Ključni način imunosupresijskega delovanja mikofenolne kisline je zavora sinteze purinov in posledično motnja v podvojevanju DNA ter celic. Biokemijsko pot sinteze purinov kaže slika 4.1. Mikofenolna kislina se veže na encim inozin monofosfat dehidrogenazo (angl. *inosine monophosphate dehydrogenase*, IMPDH) in jo močno, nekompetitivno ter povratno zavira pri pretvorbi inozin monofosfata (angl. *inosine monophosphate*, IMP) v ksantin monofosfat (angl. *xanthine monophosphate*, XMP) (2). Posledično pride do znotrajceličnega pomanjkanja GTP in deoksigvanozin trifosfata (angl. *deoxyguanosine triphosphate*, dGTP). To povzroči zavoro sinteze DNA in s tem proliferacije pri imunskem odzivu. Ta je dokaj specifična za limfocite T in B, saj imajo druge celice na voljo rešilno pot sinteze purinov z encimom hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*, HGPRT), ki katalizira pretvorbo gvanina ali hipoksantina v GMP ali IMP (slika 4.1) (5). Dodatno je selektivno delovanje mikofenolne kisline na limfocite posledica močne vezave na IMPDH tipa 2, ki je prisotna v limfocitih, in šibkejše vezave na tip 1 le-te, ki je prisotna v drugih, manj proliferacijsko aktivnih tkivih (2).

Mikofenolna kislina zavira proliferacijo limfocitov T in limfocitov B pri antigenskem spodbujanju ter zavira nastajanje protiteles v celicah B. Ker deluje predvsem na poznejši del odgovora na antigensko spodbujanje, ne zavira zgodnejših limfocitnih odzivov, kot je izločanje interlevkina (IL) 1 in IL-2 ter izražanje receptorja za IL-2 (6). Delovanje z zaviralci kalcinevrina je tako aditivno. Zaradi pomanjkanja znotrajceličnega GTP je ovirana tudi glikozilacija beljakovin, ki sodelujejo pri stiku monocitov z endotelijem, kar lahko zmanjša dotok vnetic do mest, kjer poteka zavrnitev (7).

<sup>1</sup> Izr. prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.pajek@mf.uni-lj.si



**Slika 4.1.** Sintetična pot nastanka purinskih baz, ključni encimi in delovanje mikofenolne kisline. HGPRT – hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*), AD – adenozińska deaminaza, IMP – inozin monofosfat (angl. *inosine monophosphate*), IMPDH – inozin monofosfat dehidrogenaza (angl. *inosine monophosphate dehydrogenase*), ADP – adenzin-5'-difosfat (angl. *adenosine 5'-diphosphate*), dATP – deoksiadenozin trifosfat (angl. *deoxyadenosine triphosphate*), GDP – gvanozin difosfat (angl. *guanosine diphosphate*), dGTP – deoksigvanozin trifosfat (angl. *deoxyguanosine triphosphate*), PPI – pirofosfat (angl. *pyrophosphate*), PRPP – fosforibozil pirofosfat (angl. *phosphoribosyl pyrophosphate*), XMP – ksantin monofosfat (angl. *xanthine monophosphate*).

## FARMAKOKINETIKA

### Način dajanja in biološka uporabnost

Mikofenolat mofetil je na voljo v 250 mg kapsulah, 500 mg tabletah in prašku za pripravo intravenske infuzije. Na voljo je tudi natrijeva sol mikofenolne kisline (natrijev mikofenolat) v obliki gastrorezi-stentih tablet, da se učinkovina lahko sprošča v tankem črevesu. To obliko zdravila so razvili z name-nom zaščite zgornjega prebavnega trakta pred učinki mikofenolne kisline, saj se pri mikofenolat mofetilu nekaj učinkovine sprosti s hidrolizo že pred prihodom v tanko črevo. Natrijev mikofenolat je na voljo v obliki gastrorezi-stentnih tablet po 180 in 360 mg. Po površini pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (angl. *area under the curve*, AUC) in po učinku je 720 mg mikofenolne kisline primerljivi s 1.000 mg mikofenolat mofetila (8). Mikofenolat mofetila ne smemo dajati v hitri ali bolusni injekciji.

Iz 1 g zdravila je potrebno pripraviti raztopino s koncentracijo 6 mg/ml in jo dati v počasni dvourni infuziji v periferno ali centralno veno.

Mikofenolat mofetil je morfolinoetilni ester mikofenolne kisline, ki se v jetrih po absorpciji iz črevesa hidrolizira v aktivno obliko – mikofenolno kislino. Mikofenolat mofetil se dobro absorbira in ima veliko biološko uporabnost (81–94 % v primerjavi z intravenskim dajanjem) (9, 10). Zato uporabljamo pri intravenskem dajanju zdravila enake odmerke kot pri peroralnem dajanju. Zaradi hitre absorpcije in hidrolize mikofenolat mofetila v aktivno učinkovino, je čas do največje plazemske koncentracije mikofenolne kisline kratek in znaša 0,75–1 ure, enterohepatična cirkulacija pa omogoča drug koncentracijski vrh približno 8–12 ur po peroralnem odmerku (9, 11). Če dajemo mikofenolno kislino v obliki gastrorezistentnih tablet, je biološka uporabnost 72 %, čas do največje koncentracije pa je podaljšan na dve uri (10, 11). Časovno zamaknjena je tudi enterohepatična cirkulacija, posledično pa je koncentracija učinkovine 12 ur po predhodnem odmerku oz. pred naslednjim odmerkom večja in bistveno bolj spremenljiva. Le-te zato pri dajanju gastrorezistentnih tablet mikofenolne kisline ne moremo uporabljati za oceno izpostavljenosti zdravilu.

Pri povečevanju peroralnih odmerkov moramo upoštevati, da je biološka uporabnost pri večjih odmerkih manjša. V primerjavi s 1.000 mg odmerkom, so pokazali, da je relativna biološka uporabnost 500 mg odmerka 111 %, relativna biološka razpoložljivost 1.500 mg odmerka pa 94 % (12).

### Porazdelitev, presnova in izločanje

Mikofenolna kislina je v 97 % vezana na plazemski albumin. Ima dober prehod v tkiva in posledično veliko navidezno prostornino porazdelitve (237 l) (13). V jetrih in ledvičnih tubulih ga uridin difosfat glukuronil transferaze presnavljajo v glavni neaktivni presnovek glukuronid mikofenolne kisline (14). Ta se izloča z urinom in žolčem. V majhni meri nastaja tudi acil glukuronid mikofenolne kisline, ki je farmakološko aktiven. V črevesu se mikofenolna kislina, zaradi delovanja  $\beta$ -glukuronidaze, lahko zopet sprosti in absorbira (2). Enterohepatična cirkulacija je pomembna in zagotavlja drugi vrh oz. zvečanje koncentracije aktivne učinkovine šest ali osem do 12 ur po peroralnem odmerku. Razpolovni čas mikofenolne kisline je 9–17 ur (10, 15).

### Prilagajanje odmerka

Pri vplivu ledvičnega delovanja na farmakokinetiko mikofenolne kisline opazamo dva različna učinka (16). Pri bolnikih je v prvih dneh po presaditvi, ko je ledvično delovanje pogosto še zelo slabo, glomerulna filtracija zelo majhna in bolnik še dializno odvisen, izpostavljenost mikofenolni kislini zmanjšana. To je posledica povečanega očistka zaradi večje koncentracije proste mikofenolne kisline, ki jo uremični retenti in nakopičen glukuronid izpodrivajo z vezavnih mest na albuminu. S časom po presaditvi ta učinek izzveni in prihaja do t. i. učinka zorenja farmakokinetike mikofenolne kisline, pri kateri so opazili povečanje AUC v obdobju prvih šest do 12 tednov po presaditvi (16–19).

Pri stabilnih bolnikih, tri mesece po presaditvi in kasneje, je učinek zmanjšane glomerulne filtracije nasproten. Zaradi nakopičenja glukuronida mikofenolne kisline, povečanja učinka enterohepatične cirkulacije in morda zmanjšane presnove mikofenolne kisline je, v območju upadajoče glomerulne filtracije od 80 do 25 ml/min z vse slabšim ledvičnim delovanjem, izpostavljenost mikofenolni kislini vse večja (16). Acil glukuronid mikofenolne kisline je manjši produkt presnove, ki povzroča neželene učinke v prebavilih in ima imunosupresijsko delovanje. Pri ledvični okvari četrte in pete stopnje je njegovo izločanje zmanjšano ter izpostavljenost koncentracijam približno trikrat večja (20, 21). Pri zmanjšani glomerulni filtraciji je vezava mikofenolne kisline na serumske beljakovine manjša in izpostavljenost zdravilu v prosti obliki dvakrat večja (22, 23). Čeprav po nekaterih virih prilagajanje odmerka pri ledvičnem popuščanju ni potrebno, se zdi na osnovi zgoraj navedenih spoznanj upravičeno zmanjšati odmerke za 30–50 % pri glomerulni filtraciji  $< 40\text{--}50\text{ ml/min/1,73 m}^2$  (15). V teh primerih je najboljša rešitev izmeriti izpostavljenost zdravilu in se odločiti za prilagoditev odmerka glede na ocenjeno AUC. Zmanjšanje odmerka je potrebnejše pri hkratnem dajanju takrolimusa kot ciklosporina, saj ciklosporin zavira enterohepatično cirkulacijo, ki je eden od mehanizmov povečane izpostavljenosti mikofenolni kislini ob

zmanjšanjem ledvičnem delovanju. Pri očistku kreatinina  $< 25$  ml/min pa prihaja do nasprotnega pojava, saj zaradi nakopičenja glukuronida mikofenolne kisline le-ta izpodriva mikofenolno kislino s plazemskih beljakovin, kar poveča njen očistek in zmanjša njene terapevtske koncentracije (24).

Hemodializa nima pomembnega učinka na farmakokinetiko mikofenolne kisline, zato nadomestnih odmerkov ne dajemo.

## INTERAKCIJE

Veliki odmerki glukokortikoidov sprožijo izražanje encima uridin glukuronil transferaze in s tem povečajo glukuronidacijo mikofenolne kisline (10, 25). Podoben učinek ima rifampicin. V praksi se v teh primerih ne odločimo za povečanje odmerkov mikofenolne kisline, saj navadno velike odmerke glukokortikoidov dajemo krajši čas.

Sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke (npr. lansoprazol, pantoprazol) z mikofenolat mofetilom povzroča manjšo absorpcijo in izpostavljenost mikofenolni kislini za 25–27 % (26, 27). Pri uporabi gastrorezistentnih tablet mikofenolne kisline tega učinka ni (28, 29). Čeprav jasnih podatkov o pomenu tega medsebojnega delovanja, ki nastane zaradi počasnejše hidrolize mikofenolat mofetila pri višjem želodčnem pH, pri prejemnikih presajene ledvice še ni, se v primerih dolgotrajnejšega zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in večjega imunološkega tveganja raje odločimo za uporabo natrijevega mikofenolata (30).

Ciklosporin zavira beljakovino večkratne odpornosti na zdravila (angl. *multidrug resistance protein 2*, MRP-2), ki je prenašalec glukuronida mikofenolne kisline v žolč, in s tem enterohepatično cirkulacijo mikofenolne kisline (31). Posledično je izpostavljenost mikofenolni kislini pri souporabi ciklosporina za 30–40 % manjša kot pri souporabi takrolimusa ali sirolimusa (32). Pri ukinjanju oz. zmanjševanju odmerka ciklosporina lahko pričakujemo večjo izpostavljenost mikofenolni kislini.

Uporaba kemoterapevtikov norfloksacina in metronidazola zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini, še posebej sočasna uporaba obeh (za 41 %) (33).

## UPORABA V NOSEČNOSTI

Uporaba mikofenolne kisline v nosečnosti je prepovedana, ker povzroča malformacije ploda (34, 35). Potrebna je ukinitev najmanj tri mesece pred načrtovano zanositvijo. Možen je prehod na azatioprin. Pri testih na živalih je mikofenolna kislina prehajala v mleko, zato je dojenje ob sočasnem jemanju tega zdravila odsvetovano.

## KONTRAINDIKACIJE

Mikofenolne kisline ne uvajamo pri levko- oz. nevtropeničnih bolnikih, še posebej v primeru, ko ne gre le za blago nevtropenijo ( $< 1 \times 10^9/l$ ). Pri dednem pomanjkanju HGPRT (npr. Lesch-Nyhanov sindrom, Kelley-Seegmillerjev sindrom) uporaba mikofenolata ni priporočljiva. Mikofenolne kisline ne uporabljamo skupaj z azatioprinom in je tudi ne dajemo v obdobju zdravljenja zavrnitve, ko bolnik prejema poliklonska protilimfocitna protitelesa.

## NEŽELENI UČINKI

Po dosedanjih izkušnjah je verjetnost hematoloških neželenih učinkov in okužb večja pri večji izpostavljenosti mikofenolni kislini, vendar ta povezanost ni povsem trdno dokazana. Večje pojavljanje predvsem hematoloških neželenih učinkov pričakujemo pri  $AUC > 60$  mgh/l (36, 37). Neželeni učinki naj bi bili bolj povezani z odmerkom in največjo koncentracijo zdravila, imunosupresijsko delovanje pa s celokupno izpostavljenostjo, ki jo odraža AUC (38). Pojavnost neželenih učinkov je najboljše opredeljena pri presaditvi ledvic. V eni od retrospektivnih raziskav je bilo potrebno zmanjšati odmerke mikofenol-

ne kisline pri skoraj polovici bolnikov – zaradi hematoloških zapletov v 46,5 %, okužb v 16,1 %, neželenih učinkov v prebavilih v 12,3 % in malignomov v 2,1 % (39).

### Neželeni učinki v prebavilih

Enterociti so za sintezo purinov v 50 % odvisni od *de novo* sintetske poti, ki jo zavira mikofenolna kislina. Črevesna okvara je posledica zavore proliferacije enterocitov in njihovega obnavljanja, ki histološko povzroča večje črevesno izločanje tekočin, razjede, nekroze ter zavoro proliferacije bazalnih epitelnih črevesnih celic. V kliničnih raziskavah mikofenolat mofetila po presaditvi ledvice so opažali neželene učinke v prebavilih pri največ 45–52 % bolnikov, pri čemer je pomembno, da je bila tudi pogostost pri placebo precej velika (41 %). Ocenjena pojavnost klinično pomembnih neželenih učinkov v prebavilih, zaradi same mikofenolne kisline, je manjša in verjetno znaša 5–10 % (38). Najpogosteje prihaja do driske in trebušnih bolečin, redkeje pa do slabosti, bruhanja, razjed zgornjih prebavil ter krvavitev. Opisana so bila tudi predrtja širokega črevesa. Daljša driska je povezana z vilozno atrofijo v dvanajstniku in jejunumu ter povzroča malabsorpcijski sindrom ter izgubo telesne mase (38, 40, 41). Če prebavne težave vztrajajo več kot nekaj dni, je potrebno izključiti črevesno okužbo s preiskavami blata. Preiščemo tudi kri na kopije virusa citomegalije (angl. *cytomegalovirus*, CMV) in v primeru večjega suma napravimo tudi ezofagogastroduodenoskopijo s histološkim barvanjem na CMV. Včasih k razlikovanju diagnoz okužbe s CMV in z zdravili povezanega kolitisa pomaga šele kolonoskopija ter pregled histoloških vzorcev. Okužba prebavil s CMV je možna tudi pri negativni preiskavi krvi na CMV. Pri histološki najdbi atrofije resic dvanajstnika in jejunuma moramo pomisliti tudi na celiakijo.

Ko gre za blažje prebavne težave, ki so posledica mikofenolne kisline, poskusimo dajati zdravilo v treh manjših namesto dveh večjih dnevni odmerkih, poudarimo jemanje zdravila s hrano in zdravimo s simptomatskimi ukrepi oz. zdravili. V eni od raziskav so kar polovico primerov drisk odpravili z doslednim iskanjem in zdravljenjem črevesnih okužb, dietnimi ukrepi in spremembo neimunosupresivnih zdravil (42). Če težave vztrajajo in ti ukrepi ne pomagajo, zmanjšamo odmerek za 30–50 %, vendar smo pri tem pazljivi, saj zmanjšanje, prekinjanje ali ukinitve mikofenolata bistveno povečajo tveganje za zavrnitev (38, 43). Pri spremembah imunosupresijskega zdravljenja zaradi driske, smo pozorni tudi na morebitno hkratno zdravljenje s takrolimusom, saj lahko takrolimus sam povzroča drisko, hkrati pa so njegove serumske koncentracije pri driski povečane (44). Hujši zapleti, kot so krvavitev, predrtje črevesa, odporne razjede ali malabsorpcijski sindrom s hujšanjem, zahtevajo prekinitev zdravljenja z mikofenolno kislino.

Čeprav je bil pripravek mikofenolne kisline v obliki gastrorezistentnih tablet razvit z namenom zmanjšanja neposrednega neželenega učinkovanja v prebavilih, primerjalne raziskave niso pokazale pomembnih razlik, v pojavnosti neželenih učinkov v prebavilih, med obema oblikama zdravila (44). Pri prehodu iz mikofenolat mofetila na gastrorezistentne tablete mikofenolne kisline se vendarle lahko zmanjša celokupno breme prebavnih simptomov in izboljša s tem povezana kakovost življenja (45, 46).

### Hematološki neželeni učinki

Levko- in nevtropenija sta pomemben stranski učinek zdravljenja z mikofenolno kislino, še posebej ob sočasni uporabi z valganciklovirjem, ki ga uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje okužb s CMV (47). Tudi anemija lahko nastane ali se poslabša zaradi mikofenolne kisline. V eni od prvih pomembnejših, s placebo kontroliranih, raziskav sta bili v prvem letu po presaditvi levkopenija in anemija približno trikrat pogostejši kot pri placebo (levkopenija približno 18–22 % proti 7 % in anemija približno 7–11 % proti 3 %) (48). Pri trombocitopeniji ni bilo pomembnih razlik s placebo.

Podobno kot pri neželenih učinkih v prebavilih velja, da poskušamo po presaditvi ledvice prebraditi obdobja levkopenije, ko je potrebno kombinirati valganciklovir in mikofenolno kislino, s spodbujanjem kostnega mozga z granulocitnimi rastnimi dejavniki, anemijo pa z epoetini. Odmerek zmanjšamo le, če ne najdemo odpravljlivega ali prehodnega vzroka hematoloških motenj, v poštev pa prihaja tudi prehod na azatioprin. Pri takem prehodu moramo paziti, da prekinemo morebitno zdravljenje z alopurinolom.

## Okužbe

Zdravljenje z mikofenolno kislino je dejavnik tveganja za oportunistične okužbe, kot sta pnevmocistična pljučnica in okužba s CMV (49, 50). Tudi za okužbe je tveganje večje pri izpostavljenosti mikofenolni kislini > 60 mg/l, saj so imeli v eni od raziskav bolniki z okužbami značilno večjo izpostavljenost mikofenolni kislini (65 mg/l) od bolnikov brez okužb v zgodnjem poteku po presaditvi ledvice (37 mg/l) (51). Zdravljenje zavrnitve in CMV viremija sta po nekaterih podatkih dejavnik tveganja za pnevmocistično pljučnico, zato je smiselno pri teh bolnikih ponovno uvesti profilaktično zdravljenje, v kolikor je bilo prej opuščeno (52). Pri zdravljenju življenje ogrožajočih ali trdovratnih CMV in pnevmocističnih okužb mednarodna priporočila za vodenje bolnikov s presajeno ledvico KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) predlagajo zmanjšano imunosupresijo. V teh primerih se pogosto najprej odločimo za zmanjšanje mikofenolne kisline, vendar je potrebno skrbno slediti ledvičnemu delovanju (53).

Zmanjšanje imunosupresijskega zdravljenja je temelj zdravljenja polioma BK virusne nefropatije in viremije, ki narašča ali je vztrajno nad 10.000 kopij/ml (53). Zmanjšanje za 50 % ali prekinitev mikofenolne kisline z zmanjšanjem odmerka zaviralca kalcinevrina sta prva in najboljše preverjena ukrepa (54, 55). Pri preprečevanju napredovanja viremije lahko uporabimo protokol, ki v prvem koraku zmanjša odmerke mikofenolne kisline za 50 %, če ni izboljšanja, sledi zmanjšanje zaviralca kalcinevrina za 50 %, in če to ne pomaga, v tretjem koraku ukinemo mikofenolno kislino (56).

## Malignomi

Pri zdravljenju z mikofenolno kislino je, tako kot pri večini drugih imunosupresijskih zdravil, zvečana incidenca malignomov. Specifično za mikofenolno kislino naj bi prihajalo do večje pojavnosti kožnih rakov in limfomov. Pri kožnih rakih je, v primerjavi z azatioprinom, incidenca ploščatoceličnih karcinomov manjša (57). Pri mikofenolni kislini naj bi bilo večje tveganje predvsem za bazalocelične karcinome (58).

## INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

### Primarne glomerulne bolezni z nefrotskim sindromom

Pri glomerulonefritisu z minimalnimi spremembami je zdravljenje z mikofenolno kislino možno takrat, ko je bolnik odvisen od glukokortikoidnega zdravljenja oz. ima ob glukokortikoidnem zdravljenju pogoste relapse. Smernice priporočajo odmerek 500–1.000 mg dvakrat dnevno, vendar le, če poleg glukokortikoidov bolnik ne prenaša zdravljenja s ciklofosfamidom in zaviralci kalcinevrina, saj so dokazi za učinkovitost mikofenolne kisline skromni (59–61).

Učinek mikofenolata pri primarni obliki fokalne segmentne glomeruloskleroze ni velik oz. boljši od drugih imunosupresivov, zato trenutno ni primeren za rutinsko uporabo pri tej bolezni (62).

Raziskave na majhnem številu bolnikov z membranskim glomerulonefritisom so pokazale, da je sočasna uporaba mikofenolat mofetila in glukokortikoidov lahko podobno učinkovita kot Ponticelljeva shema s klorambucilom ali ciklofosfamidom, vendar je verjetnost relapsa pri uporabi mikofenolat mofetila večja (63, 64). Mikofenolat mofetil v monoterapiji ni imel večjega učinka od konzervativnega neimunopresijskega zdravljenja, zato se uporaba mikofenolata pri membranskem glomerulonefritisu ni uveljavila (65).

### IgA nefropatija

Nedavno objavljen sistematični pregled randomiziranih raziskav z mikofenolat mofetilom je razkril, da je na voljo le osem randomiziranih raziskav z vsega 190 bolniki, zdravljenimi z mikofenolat mofetilom (66). V primerjavi s placebom niso našli statistično značilnih razlik v glavnih izidih zdravljenja. Zdi se, da je mikofenolat mofetil lahko uspešen le pri azijski rasi oz. Kitajcih, pri katerih so ugotovili, da ima to zdravilo, v primerjavi z belci in temnopoltimi, pri enakih odmerkih večjo biološko uporabnost (24, 67).

## Lupusni glomerulonefritis

Od objave izsledkov raziskave ALMS (Aspreva Lupus Management Study) se je mikofenolat mofetil (ali mikofenolna kislina v obliki gastrorezistentnih tablet) uveljavil kot možno zdravilo prvega izbora za indukcijsko zdravljenje aktivnega proliferativnega lupusnega glomerulonefritisa razreda III in IV po razvrstitvi Mednarodne nefrološke zveze ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) (68). Ciljni indukcijski odmerek mikofenolat mofetila je bil v raziskavi ALMS 3 g dnevno (dvakrat po 1,5 g) za šest mesecev, kar so dosegli s postopnim večanjem v začetnih treh tednih. Zaradi potreb po zmanjšanju odmerka, pri bolnikih z neželenimi učinki, so dosegli povprečni odmerek mikofenolat mofetila 2,5 g dnevno (v tej raziskavi je bilo dovoljeno zmanjšanje do 2 g dnevno). Učinkovitost mikofenolat mofetila je bila enaka kot učinkovitost šestih intravenskih pulznih odmerkov ciklofosfamida (mediani pulzni odmerek 0,75 g/m<sup>2</sup>), tj. 56,2 % odziv na zdravljenje z zmanjšanjem proteinurije in vsaj stabilizacijo ali izboljšanjem ledvičnega delovanja (69). Pri bolnikih afriškega in latinskoameriškega izvora je bila učinkovitost mikofenolat mofetila celo boljša od učinkovitosti ciklofosfamida. Smernice priporočajo uporabo mikofenolat mofetila tudi pri histološkem tipu V (membranske lezije) z nefrotsko proteinurijo (68). V vseh teh primerih kombiniramo uporabo mikofenolata z glukokortikoidi. V primeru odpornega proliferativnega glomerulonefritisa svetujejo prehod na ciklofosfamid ali uporabo rituksimaba.

Mikofenolat je zdravilo izbora tudi za vzdrževalno fazo imunosupresijskega zdravljenja, še posebej ob učinkovitosti v indukcijski fazi (68). Ob sočasni uporabi z glukokortikoidi se uporablja v manjšem odmerku 2 g dnevno za tri leta in je v podaljšku raziskave ALMS pokazal nekoliko boljšo učinkovitost od azatioprina v odmerku 2 mg/kg telesne teže (70). V eni od raziskav je bila učinkovitost azatioprina kar dobro primerljiva z mikofenolatom, zato azatioprin šteje za koristno alternativo v primeru nevdržnih neželenih učinkov ali nosečnosti (71). Sicer velja, da ob pojavu neželenih učinkov poskusimo zmanjšati odmerek mikofenolata v območje odmerkov 1–2 g dnevno, saj je verjetnost pojava neželenih učinkov pri azatioprinu nekoliko večja. Za primerjavo mikofenolata in azatioprina pri lupusnem glomerulonefritisu glej poglavje o azatioprinu.

## Vaskulitis malih žil, povezan s protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev

Pri vaskulitisih, povezanih s protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), je ustaljeno indukcijsko zdravljenje s ciklofosfamidom in glukokortikoidi. Mikofenolat mofetil so uporabljali pri izbranih bolnikih z manj ogrožujočo boleznijo ali pri neodzivnosti na ciklofosfamid (72, 73). Ena zadnjih objavljenih serij bolnikov, kjer so uporabljali mikofenolat za indukcijsko imunosupresijsko zdravljenje pri manj hudi ledvični prizadetosti (serumski kreatinin < 500 µmol/l) in zgolj pri protitelesih proti mieloperoksidazi, je pokazala podobno učinkovitost s ciklofosfamidom v izboljšanju ledvičnega delovanja in nadzoru bolezni (74).

Raziskava MYCYC (Clinical Trial of Mycophenolate Versus Cyclophosphamide in ANCA Vasculitis) Evropske skupine za raziskavo vaskulitsov EUVAS (European Vasculitis Study Group) je bila randomizirana raziskava, v kateri so primerjali mikofenolat mofetil v odmerku 2–3 g dnevno in pulze ciklofosfamida v odmerkih 15 mg/kg telesne teže. Remisijo ob hkratnem glukokortikoidnem zdravljenju je doseglo 66 % bolnikov z mikofenolatom in 69 % bolnikov s ciklofosfamidom (vendar niso dosegli predhodno določenega statističnega praga za večvrednost mikofenolata). Če so analizirali pojav remisije, ne glede na hkratno jemanje glukokortikoidov, je bila ta dosežena v 87 % pri mikofenolatu in 77 % pri ciklofosfamidu, pojav resnih neželenih učinkov pa je bil podoben (75). Trenutna priporočila kot alternativo ciklofosfamidom in glukokortikoidom navajajo rituksimab, mikofenolat pa zaenkrat nima pomembnejše vloge pri indukcijskem zdravljenju (76).

V primerjavi z azatioprinom je mikofenolat mofetil pri vzdrževalnem zdravljenju pokazal slabšo učinkovitost od azatioprina, ki tako ostaja prva izbira za vzdrževalno fazo zdravljenja (77). Če bolnik ne prenaša azatioprina, je mikofenolat mofetil dobra alternativa, uporabljamo odmerek dvakrat 1 g dnevno (78).

## Presaditev ledvice

Uporaba mikofenolat mofetila za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice se je uveljavila v 90. letih prejšnjega stoletja. Takrat je primerjava učinkovitosti ter varnosti mikofenolata in azatioprina pokazala boljšo učinkovitost mikofenolata za preprečevanje zavrnitve ter boljše delovanje presadka po 12 mesecih (79). Trenutno je mikofenolat temeljni sestavni del kombiniranega trojnega imunosupresijskega zdravljenja po presaditvi ledvic v Sloveniji.

Priporočen odmerek mikofenolat mofetila v sklopu trojne imunosupresije po presaditvi ledvice je 2 g/dan. Čeprav je zadostno učinkovanje mikofenolne kisline za preprečevanje zavrnitve izjemno pomembno, predvsem v zgodnjem obdobju po presaditvi, ima v tem obdobju, pri fiksnem odmerjanju mikofenolat mofetila dvakrat po 1 g dnevno, kar do 73 % bolnikov s ciklosporinom in 25 % bolnikov s takrolimusom neoptimalno AUC (< 30 mgh/l). Zato so preverjali koristnost in prenašanje večjega odmerjanja mikofenolat mofetila 3.000 mg dnevno ali gastrorezistentnih tablet natrijevega mikofenolata 2.160–2.880 mg dnevno v prvih 7–42 dneh po presaditvi (80–82). Dokazali so enako dobro prenašanje tega večjega, vendar časovno omejenega, odmerjanja in značilno večji delež bolnikov s koncentracijami mikofenolne kisline v optimalnem terapevtskem območju. V pogostosti zavrnitev ni bilo značilnih razlik. Zdravljenje mikofenolata lahko optimiziramo z nadzorom izpostavljenosti zdravilu in upoštevanjem razlik v farmakokinetiki pri uporabi različnih zaviralcev kalcinevrina, o čemer govorimo v nadaljevanju.

## POSEBNOSTI

### Različno odmerjanje mikofenolne kisline ob sočasni uporabi s ciklosporinom in takrolimusom

Ciklosporin zavira izločanje glukuronida mikofenolne kisline v žolč in s tem enterohepatično cirkulacijo. Ocenili so, da enterohepatična cirkulacija mikofenolne kisline prispeva 30–40 % koncentracijske izpostavljenosti zdravilu, in tako bi bila pri enakih odmerkih izpostavljenost koncentracijam mikofenolne kisline lahko za 30–40 % manjša, če zdravilo uporabljamo skupaj s ciklosporinom, kot pri uporabi s takrolimusom ali v monoterapiji (15, 20, 31). Vendar so pri večji raziskavi našli večji očistek pri hkratnem zdravljenju s ciklosporinom, v primerjavi s takrolimusom, le za približno 15 % (19,2 proti 17 l/h) (12). Tako pri prehodu iz ciklosporina na takrolimus razmislimo o zmanjšanju odmerka mikofenolne kisline za približno 20–30 %, razen če želimo ojačati imunosupresijsko zdravljenje (npr. pri zdravljenju zavrnitve). V teh primerih lahko precej pomaga merjenje izpostavljenosti zdravilu.

### Merjenje terapevtske učinkovitosti

Vloga merjenja izpostavljenosti mikofenolni kislini je nekoliko kontroverzna (36). Zagovorniki merjenja poudarjajo veliko raznolikost farmakokinetike med posamezniki (tudi do desetkratne razlike v izpostavljenosti različnih posameznikov pri enakih odmerkih), dokazano povezanost izpostavljenosti zdravilu in zavrnitvami presajene ledvice ter poročila o povezavah med izpostavljenostjo zdravilu in neželenimi učinki (51, 83). Nasprotniki poudarjajo trenutno zelo dobro preživetje presajenih ledvic brez merjenja koncentracij oz. AUC, njegovo zahtevnost in nasprotujoče si izsledke raziskav, kjer so primerjali odmerjanje glede na merjenje terapevtske učinkovitosti in standardno fiksno odmerjanje po presaditvi ledvic. V štirih raziskavah, kjer so primerjali oba načina odmerjanja (APOMYGRE, FDCC, OPTICEPT, OPERA), so le pri prvi in deloma pri tretji raziskavi potrdili korist terapevtskega merjenja koncentracije ter prilagajanja odmerkov mikofenolne kisline. Pri drugih dveh raziskavah pa niso uspeli ustrezno prilagajati odmerkov zdravila ali pa je bila pogostost zavrnitev nasploh zelo majhna (80, 84–86). Že relativno zgodaj so ugotovili, da naj bi bilo po presaditvi ledvice ciljno območje AUC mikofenolne kisline 30–60 mgh/l (87). Najmanjša koncentracija pred ponovnim odmerkom mikofenolne kisline (12 ur) naj bi bila 1,3 mg/l s ciklosporinom in 1,9 mg/l s takrolimusom, če želimo zagotoviti, da ima vsaj 80 % prejemnikov presajene ledvice AUC mikofenolne kisline > 30 mgh/l, medtem ko se koncentracijam > 3 mg/l izogibamo (88). Kot opisujemo v nadaljevanju, za oceno terapevtske učinkovitosti, najmanjša koncentracija pred naslednjim odmerkom ni tako zanesljiva kot AUC.



Pregled raziskav vsekakor pokaže, da je tveganje za zavrnitve povezano z zgodnjo izpostavljenostjo mikofenolni kislini (predvsem v prvem mesecu po presaditvi), še posebej pri prejemnikih ledvice z večjim tveganjem (bolniki z zapoznelim delovanjem presadka, druga ali tretja presaditev, delež protiteles z odzivom na populacijski panel človeških levkocitnih antigenov (angl. *panel reactive antibodies*, PRA) > 15 %, večje število neujemanj v lokusih človeških levkocitnih antigenov (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) in temnopolta rasa) (30, 36, 89). Povezava med večjo izpostavljenostjo mikofenolni kislini in pojavom neželenih učinkov ni tako trdno dokazana, vendar vseeno prevladuje mnenje, da je potrebno pri pojavu neželenih učinkov izpostavljenost zdravilu zmanjšati < 60 mg/l (30). Tako je merjenje koncentracij mikofenolne kisline indicirano pri bolnikih, ki so utrpeli zavrnitev, pomemben neželen učinek ali prihaja do suma pomembne interakcije med zdravili. Merjenje je koristno izvajati pri bolnikih z velikim tveganjem za zavrnitev, pri ukinjanju glukokortikoidov ali zmanjševanju zaviralcev kalcinevrina in pri daljšem zapoznelem delovanju presadka. Izgleda, da je prilagojeno odmerjanje mikofenolata, glede na izmerjene koncentracije, stroškovno učinkovito (90).

Če želimo oceniti 12-urno AUC mikofenolne kisline, lahko uporabljamo skrajšane protokole meritve. Enkratno določene koncentracije mikofenolne kisline (npr. štiri, šest ali 12 ur po odmerku) so pre slabo povezane s celokupno AUC, zato priporočajo določanje AUC (18, 30). Še posebej za gastrorezistentne tablete natrijevega mikofenolata velja, da koncentracije po 12 urah ne smemo uporabljati za oceno terapevtske učinkovitosti (91). Skrajšano dvourno določanje AUC, z meritvijo koncentracije ob začetku, po 40 min in po dveh urah, naj bi predstavljalo še zadovoljiv dogovor med natančnostjo napovedi in klinično izvedljivostjo (18). Sicer se je za meritve izpostavljenosti zdravilu uveljavila omejena strategija jemanja vzorcev v prvih štirih urah po odmerku, ki lahko poda zadovoljivo oceno AUC tudi za gastrorezistentne tablete natrijevega mikofenolata (51).

**LITERATURA**

1. Allison AC, Eugui EM. The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil. *Springer Semin Immunopathol.* 1993; 14 (4): 353–80.
2. Sievers TM, Rossi SJ, Ghobrial RM, et al. Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy.* 1997; 17 (6): 1178–97.
3. Ohsugi Y, Hirose S, Fuji G. Immunosuppressive effect of mycophenolic acid. Prolongation of survival time of skin allografts. *Transpl J.* 1972; 7: 257–9.
4. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP, et al. Mycophenolic acid morpholinoethylester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc.* 1990; 22 (4): 1659–62.
5. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CD, et al. Mechanisms of action of mycophenolic acid. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 696: 63–87.
6. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol.* 1991; 33 (2): 161–73.
7. Laurent AF, Dumont S, Poindron P, et al. Mycophenolic acid suppresses protein N-linked glycosylation in human monocytes and their adhesion to endothelial cells and to some substrates. *Exp Hematol.* 1996; 24 (1): 59–67.
8. Budde K, Glander P, Diekmann F, et al. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5 (6): 1333–45.
9. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36 (4): 315–24.
10. Staats CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46 (1): 13–58.
11. Arns W, Breuer S, Choudhury S, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transpl.* 2005; 19 (2): 199–206.
12. de Winter BC, Mathot RA, Sombogaard F, et al. Nonlinear relationship between mycophenolate mofetil dose and mycophenolic acid exposure: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (3): 656–63.
13. van Hest RM, van Gelder T, Vulto AG, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (10): 1083–96.
14. Sweeney MJ, Hoffman DH, Esterman MA. Metabolism and biochemistry of mycophenolic acid. *Cancer Res.* 1972; 32 (9): 1803–9.
15. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 1998; 34 (6): 429–55.
16. Naesens M, de Loo H, Vanrenterghem Y, et al. The impact of renal allograft function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation.* 2007; 84 (3): 362–73.
17. Borrows R, Chusney G, James A, et al. Determinants of mycophenolic acid levels after renal transplantation. *Ther Drug Monit.* 2005; 27 (4): 442–50.
18. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. Long-term changes in mycophenolic acid exposure in combination with tacrolimus and corticosteroids are dose dependent and not reflected by trough plasma concentration: a prospective study in 100 de novo renal allograft recipients. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43 (8): 866–80.
19. van Hest RM, van Gelder T, Bouw R, et al. Time-dependent clearance of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (6): 741–52.
20. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Am J Transpl.* 2005; 5 (2): 207–17.
21. González-Roncero FM, Govantes MA, Chaves VC, et al. Influence of renal insufficiency on pharmacokinetics of ACYL-glucuronide metabolite of mycophenolic acid in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2007; 39 (7): 2176–8.
22. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. The effect of renal insufficiency on mycophenolic acid protein binding. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39 (7): 715–20.
23. González-Roncero FM, Gentil MA, Brunet M, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in kidney transplant patients with renal insufficiency. *Transplant Proc.* 2005; 37 (9): 3749–51.
24. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (2): 341–58.
25. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, et al. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2002; 62 (3): 1060–7.
26. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit.* 2008; 30 (1): 46–51.

27. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, et al. Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients—a prospective case-controlled study. *Am J Transplant*. 2009; 9 (7): 1650–6.
28. Rupperecht K, Schmidt C, Raspé A, et al. Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49 (10): 1196–201.
29. Kofler S, Wolf C, Shvets N, et al. The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (5): 565–71.
30. Le Meur Y, Borrows R, Pescovitz MD, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011; 25 (2): 58–64.
31. Kobayashi M, Saitoh H, Kobayashi M, et al. Cyclosporin A, but not tacrolimus, inhibits the biliary excretion of mycophenolic acid glucuronide possibly mediated by multidrug resistance-associated protein 2 in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 309: 1029–35.
32. Grinyó JM, Ekberg H, Mamelok RD, et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: The Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (7): 2269–76.
33. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, et al. The influence of norfloxacin and metronidazole on the disposition of mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45 (2): 219–26.
34. Andrade Vila JH, da Silva JP, Guilhen CJ, et al. Even low dose of mycophenolate mofetil in a mother recipient of heart transplant can seriously damage the fetus. *Transplantation*. 2008; 86 (2): 369–70.
35. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, et al. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol*. 2004; 103 (5): 1091–4.
36. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol*. 2014; 88 (7): 1351–89.
37. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther*. 2008; 30 (4): 673–83.
38. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf*. 2001; 24 (9): 645–63.
39. Vanhove T, Kuypers D, Claes KJ, et al. Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transpl Int*. 2013; 26 (8): 813–21.
40. Ducloux D, Ottignon Y, Semhoun-Ducloux S, et al. Mycophenolate mofetil-induced villous atrophy. *Transplantation*. 1998; 66 (8): 1115–6.
41. Kamar N, Faure P, Dupuis E, et al. Villous atrophy induced by mycophenolate mofetil in renal-transplant patients. *Transpl Int*. 2004; 17 (8): 463–7.
42. Maes B, Hadaya K, de Moor B, et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant*. 2006; 6 (6): 1466–72.
43. Langone A, Doria C, Greenstein S, et al. Does reduction in mycophenolic acid dose compromise efficacy regardless of tacrolimus exposure level? An analysis of prospective data from the Mycophenolic Renal Transplant (MORE) Registry. *Clin Transplant*. 2013; 27 (1): 15–24.
44. Bunnapradist S, Ambühl PM. Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant*. 2008; 22 (6): 815–21.
45. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, et al. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation*. 2006; 81 (9): 1290–7.
46. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, et al. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation*. 2007; 84 (11): 1443–51.
47. Brum S, Nolasco F, Sousa J, et al. Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. 2008; 40 (3): 752–4.
48. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*. 1995; 345 (8961): 1321–5.
49. Arichi N, Kishikawa H, Mitsui Y, et al. Cluster outbreak of *Pneumocystis pneumonia* among kidney transplant patients within a single center. *Transplant Proc*. 2009; 41 (1): 170–2.
50. Song ATW, Abdala E, Bonazzi PR, et al. Does mycophenolate mofetil increase the risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients? A mini-review. *Braz J Infect Dis*. 2006; 10 (2): 132–8.
51. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaefer M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: Limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69 (4): 346–57.

52. Wang EH, Partovi N, Levy RD, et al. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: not yet an infection of the past. *Transpl Infect Dis*. 2012; 14 (5): 519–25.
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transpl*. 2009; 9 Suppl 3: 1–155.
54. Pham PT, Schaeferman J, Pham PC. BK virus infection following kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014; 19 (4): 401–12.
55. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 30 (2): 209–17.
56. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, et al. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation*. 2009; 87 (5): 621–30.
57. Molina BD, Leiro MG, Pulpón LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42 (8): 3001–5.
58. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol*. 2009; 145 (12): 1391–6.
59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2: 139–274.
60. Gargah TT, Lakhous MR. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Nephrol*. 2011; 24 (2): 203–7.
61. Keskar V, Jamale TE, Kulkarni MJ, et al. Minimal-change disease in adolescents and adults: epidemiology and therapeutic response. *Clin Kidney J*. 2013; 6 (5): 469–72.
62. Ponticelli C, Graziani G. Current and emerging treatments for idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis in adults. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9 (3): 251–61.
63. Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12 (6): 576–81.
64. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50 (2): 248–56.
65. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52 (4): 699–705.
66. Chen Y, Li Y, Yang S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 193.
67. Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2010; 77 (6): 543–9.
68. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. 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 (11): 1771–82.
69. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (5): 1103–12.
70. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011; 365 (20): 1886–95.
71. Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (12): 2083–9.
72. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, et al. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (12): 2725–32.
73. Silva F, Specks U, Kalra S, et al. 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 (3): 445–53.
74. Draibe J, Poveda R, Fulladosa X, et al. Use of mycophenolate in ANCA-associated renal vasculitis: 13 years of experience at a university hospital. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 Suppl 1: 132–7.
75. Jones R, Harper L, Ballarin J, et al. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: MYCYC. On behalf of the European vasculitis study group. *Presse Med*. 2013; 42 (4P2): 678–9.
76. Pendergraft WF 3rd, Falk RJ. Understanding the role of rituximab in ANCA GN: regressing toward the mean. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (4): 771–4.
77. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304 (21): 2381–8.
78. de Joode AA, Sanders JS, Rutgers A, et al. Maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: who needs what and for how long? *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 Suppl 1: 150–8.

79. 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. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation*. 1997; 63 (1): 39–47.
80. Le Meur Y, Thierry A, Glowacki F, et al. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2011; 92 (11): 1244–51.
81. Glander P, Sommerer C, Arns W, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intensified versus standard dosing of mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (3): 503–11.
82. Gourishankar S, Houde I, Keown PA, et al. The CLEAR study: a 5-day, 3-g loading dose of mycophenolate mofetil versus standard 2-g dosing in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (7): 1282–9.
83. Daher Abdi Z, Essig M, Rizopoulos D, et al. Impact of longitudinal exposure to mycophenolic acid on acute rejection in renal-transplant recipients using a joint modeling approach. *Pharmacol Res*. 2013; 72: 52–60.
84. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7 (11): 2496–503.
85. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*. 2008; 86 (8): 1043–51.
86. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, et al. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Optcept trial. *Am J Transplant*. 2009; 9 (7): 1607–19.
87. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999; 68 (2): 261–6.
88. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit*. 2006; 28 (2): 145–54.
89. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, et al. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation*. 2010; 89 (5): 595–9.
90. Rousseau A, Laroche ML, Venisse N, et al. Cost-effectiveness analysis of individualized mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients in the APOMYGRE trial. *Transplantation*. 2010; 89 (10): 1255–62.
91. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011; 25 (2): 47–57.

## SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

AD – adenzinska deaminaza

ADP – adenzin-5'-difosfat (angl. *adenosine 5'-diphosphate*)

ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)

AUC – površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (angl. *area under the curve*)

CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*)

dATP – deoksiadenozin trifosfat (angl. *deoxyadenosine triphosphate*)

dGTP – deoksigvanozin trifosfat (angl. *deoxyguanosine triphosphate*)

GDP – gvanozin difosfat (angl. *guanosine diphosphate*)

HGPRT – hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*)

HLA – človeški levkocitni antigeni (angl. *human leukocyte antigens*)

IL – interlevkin

IMP – inozin monofosfat (angl. *inosine monophosphate*)

IMPDH – inozin monofosfatna dehidrogenaza (angl. *inosine monophosphate dehydrogenase*)

MRP-2 – beljakovina večkratne odpornosti na zdravila 2 (angl. *multidrug resistance protein 2*)

PPi – pirofosfat (angl. *pyrophosphate*)

PRA – delež protiteles z odzivom na populacijski panel antigenov (angl. *panel reactive antibodies*)

PRPP – fosforibozil pirofosfat (angl. *phosphoribosyl pyrophosphate*)

XMP – ksantnin monofosfat (angl. *xanthine monophosphate*)