

## Mycophenolate mofetil – a new immunosuppressive agent in veterinary medicine

Guzera M., Winnicka A., Division of Animal Pathophysiology, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The purpose of this paper is to present a novel drug for treating immune-mediated diseases in dogs. Mycophenolate mofetil is one of the modern immunosuppressive drugs used in transplantology and in the treatment of immune-mediated diseases in humans. Its immunosuppressive activity depends on selective inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase and therefore inhibition of lymphocytes proliferation. The application of mycophenolate mofetil for treatment of steroid resistant canine immune-mediated diseases seems very promising. According to the literature, it is effective in treatment of myasthenia gravis, immune-mediated hemolytic anemia, aplastic anemia, immune-mediated skin diseases (i.e. pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus), inflammatory bowel disease, glomerulonephritis, immune-mediated thrombocytopenia, immune-mediated arthritis and necrotizing encephalitis. Advantages of mycophenolate mofetil include rapid onset of action and relatively low toxicity. Even significant overdosing is not a life-threatening condition. Undesirable effects are limited. However, adverse consequence of immunosuppression is the increased risk of infections. Mycophenolate mofetil is being recently introduced to veterinary medicine so clinical trials are indicated to establish the benefits and justify its usage in dogs.

**Keywords:** mycophenolate mofetil, immunosuppressive drug, immune-mediated disease, dogs.

Na polskim rynku dostępnych jest wiele leków o działaniu immunomodulującym. Niektóre z nich, m.in. glikokortykosteroidy, są w powszechnym użyciu, inne z kolei są słabo poznane, a ich stosowanie nie należy do standardowego postępowania terapeutycznego. Jednym z obiecujących nowych leków cytotoksycznych jest mykofenolan mofetylu. Podobnie jak azatiopryna, jest inhibitorem syntezy DNA. Właściwości immunosupresyjne ujawnia przede wszystkim poprzez hamowanie proliferacji limfocytów T i B. Dotychczasowe badania wykazały jego skuteczność w transplantologii oraz leczeniu wielu chorób zwierząt o podłożu immunologicznym, które są odporne na standardowe leczenie.

### Od „pierwszego antybiotyku” po nowoczesny lek immunosupresyjny

Aktywny metabolit mykofenolanu mofetylu, kwas mykofenolowy, został wyizolowany

## Mykofenolan mofetylu – nowy lek immunosupresyjny w medycynie weterynaryjnej

Maciej Guzera, Anna Winnicka

z Zakładu Patofizjologii Zwierząt Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

w Włoszech już pod koniec XIX wieku z pleśni *Penicillium brevi-compactum*. Przez niektórych uważany jest za pierwszy opisany antybiotyk (1, 2). Od dawna wiadomo, że ma właściwości antybakteryjne, antywirusowe, przeciwgrzybicze, antynowotworowe i immunosupresyjne, jednak żadna z tych cech, poza ostatnią, nie jest wykorzystywana w praktyce klinicznej (3). Uzyskanie mykofenolanu mofetylu posiadającego wyższą biodostępność niż kwas mykofenolowy umożliwiło rozpowszechnienie jego użycia w transplantologii i w leczeniu chorób tła immunologicznego u ludzi (3, 4, 5). U psów mykofenolan mofetylu jest używany stosunkowo od niedawna, mimo to jego użycie w niektórych krajach staje się obecnie dość powszechne (6).

### Właściwości fizykochemiczne, preparaty

Mykofenolan mofetylu, ester 2-morfolinotetylowy kwasu mykofenolowego (ryc. 1), jest białym, prawie nierozpuszczalnym w wodzie i słabo rozpuszczalnym w alkoholu, krystalicznym proszkiem (7). Występuje w następujących, dostępnych na polskim rynku, przeznaczonych dla ludzi preparatach: CellCept (Roche), Mycophenolate mofetil Apotex (Apotex) i Myfenax (Teva).

### Farmakokinetyka u psów

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu ulega wchłonięciu w przewodzie pokarmowym. U psów występują znaczne różnice osobnicze w jego biodostępności. Wzrasta ona wraz ze zwiększeniem dawki leku (8). Po wchłonięciu mykofenolan mofetylu ulega natychmiastowej hydrolizie do kwasu mykofenolowego. Proces ten zachodzi w wątrobie, nerkach i we krwi obwodowej pod wpływem esteraz (9). Ze względu na gwałtowność procesu mykofenolan mofetylu jest *de facto* niewykrywalny w surowicy. Nie istnieje liniowa zależność między dawką leku a stężeniem kwasu mykofenolowego we krwi. Występują też spore wahania w stężeniu, jakie osiąga kwas mykofenolowy w surowicy u różnych osobników (10). We krwi wiąże się on z albuminami. Dość szybko jest metabolizowany

w wątrobie do fenolowego glukuronidu. Ten nieaktywny metabolit podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu, w trakcie którego odtwarzany jest kwas mykofenolowy. Lek eliminowany jest wraz z moczem w postaci kwasu mykofenolowego (5%) i jego glukuronidu (90%; 11). Warto wspomnieć, że nie wszystkie zagadnienia dotyczące farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu u psa zostały w pełni wyjaśnione. Co więcej, niektóre dane są sprzeczne.

### Mechanizm działania

Działanie mykofenolanu mofetylu ujawnia się po jego przekształceniu w organizmie do kwasu mykofenolowego (3). Ten aktywny metabolit mykofenolanu mofetylu niekompetencyjnie i odwracalnie hamuje aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny (inosine 5-monophosphate dehydrogenase, IMPDH; ryc. 2), a szczególnie jego izoformy II, która wykazuje ekspresję w komórkach szybko dzielących się, m.in. w limfocytach, w odróżnieniu od izoformy I, której aktywność ujawnia się w komórkach, które znajdują się w spoczynku (3). Enzym ten bierze udział w syntezie nukleotydów guaninowych *de novo* i determinuje szybkość przebiegu reakcji. Powstawanie tą drogą puryn jest niezbędne w procesie proliferacji limfocytów. Pozostałe komórki, w odróżnieniu od limfocytów, do syntezy nukleotydów guaninowych mogą użyć szlaku alternatywnego, wykorzystującego drogę syntezy guanozyny z produktów degradacji puryn (tzw. szlaku z odzysku). Z tej przyczyny działanie cytotatyczne mykofenolanu mofetylu ujawnia się przede wszystkim w limfocytach, a w innych komórkach jest znikome. Mykofenolan mofetylu powoduje tym samym zahamowanie proliferacji limfocytów T i B, różnicowania limfocytów cytotoksycznych oraz produkcji przeciwciał. Badania dowiodły, że, poza działaniem antyproliferacyjnym, lek ten powoduje: pobudzenie apoptozy limfocytów, hamowanie glikozylacji oraz ekspresji cząstek adhezyjnych, antygenów powierzchniowych i cząstek kostymulujących na powierzchni leukocytów, hamowanie produkcji syntazy tlenu azotu, upośledzenie dojrzewania

komórek dendrytycznych oraz hamowanie podziałów miocytów mięśni gładkich i fibroblastów (3, 12, 13, 14, 15, 16).

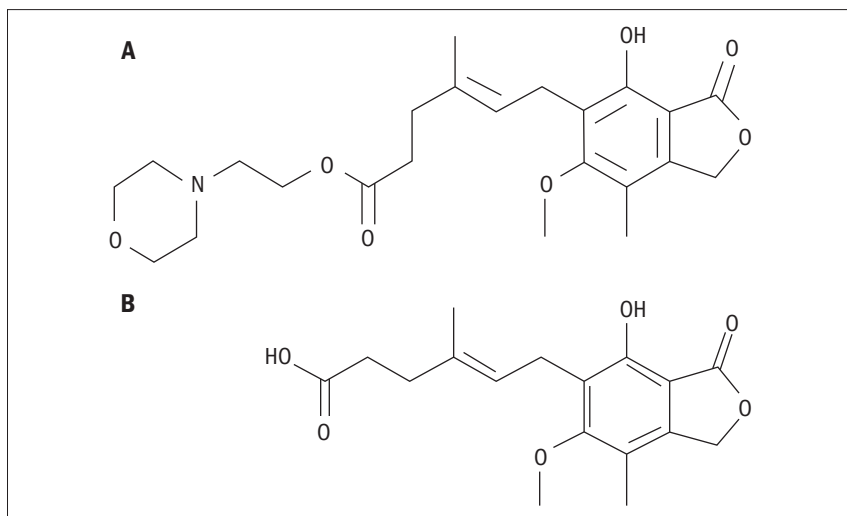
### Działania niepożądane i toksyczność

Działania niepożądane stosowania mykofenolanu mofetylu ograniczone są właściwie do zaburzeń żołądkowo-jelitowych (oporna na leczenie biegunka, krew w kale, wymioty, brak apetytu) i limfopenii (7, 17). U psów stosunkowo często rozwijają się zaburzenia związane z przewodem pokarmowym (17). Ustępują one zwykle po obniżeniu dawki leku lub odstawieniu od terapii. Czasami pojawia się też apatia. Jak każdy lek immunosupresyjny, zwiększa podatność na zakażenia. Istnieją również przypuszczenia, że przyjmowanie mykofenolanu mofetylu może sprzyjać rozwojowi nowotworów, m.in. chłoniaka (7). Lek nie ma szczególnie negatywnego wpływu na funkcjonowanie nerek, wątroby i szpiku kostnego, co ma ogromne znaczenie w trakcie terapii immunosupresyjnej, mającej zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Jedno z badań, które zostało przeprowadzone u psów, wykazało, że działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym są bardziej nasilone, a wchłanianie leku jest wolniejsze i mniej przewidywalne po zastosowaniu powlekanych tabletek dojelitowych zawierających kwas mykofenolowy, niż w przypadku zwykłych tabletek z mykofenolanem mofetylu (17). Po podaniu parenteralnym odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej (18).

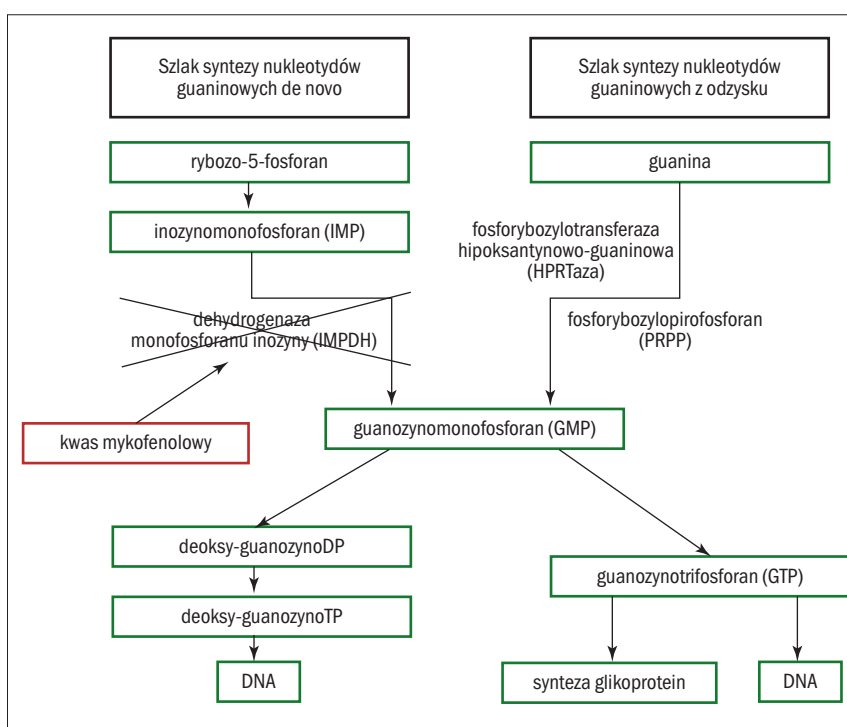
Badania dowiodły, że nawet znaczne przedawkowanie leku nie prowadzi do zaburzeń zagrażających życiu pacjenta. W medycynie opisano przypadek dziesięciokrotnego przedawkowania mykofenolanu mofetylu (19). Jedynymi zaburzeniami, które odnotowano wówczas u tej pacjentki, była apatia, brak apetytu, ból głowy i leukopenia. Zaskakujący jest fakt, że nie pojawiły się żadne objawy ze strony przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu standardowego leczenia, zalecanego w przypadku zatrucia i podaniu cholestyraminy w celu przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego, stan pacjentki ustabilizował się, a po 3 tygodniach parametry morfologiczne krwi powróciły do wcześniejszych wartości. W warunkach laboratoryjnych stwierdzono, że nawet 200-krotne przedawkowanie leku u myszy czy 100-krotne u małpy nie doprowadza do śmierci zwierząt (7). Wszystko to potwierdza, że mykofenolan jest lekiem bezpiecznym.

### Interakcje

Dane uzyskane na podstawie badań przeprowadzonych na ludziach sugerują, że acyklowir, kwas acetylosalicylowy



Ryc. 1. Wzory strukturalne mykofenolanu mofetylu (A) i kwasu mykofenolowego (B)



Ryc. 2. Dwie drogi syntezy nukleotydów guaninowych i mechanizm działania kwasu mykofenolowego (3)

i probenecid zwiększają stężenie wolnego kwasu mykofenolowego lub jego glukuronidowych metabolitów w osoczu. Z kolei jednoczesne stosowanie z azatiopryną zwiększa ryzyko supresji szpiku kostnego. Ponieważ żelazo i leki zobojętniające kwas żołądkowy, zawierające glin i magnez, doprowadzają do zmniejszenia wchłaniania mykofenolanu mofetylu, należy pamiętać o zachowaniu dwugodzinnego odstępu między ordynacją tych leków. W trakcie terapii immunosupresyjnej nie należy też wykonywać szczepień profilaktycznych (7).

### Zastosowanie i dawkowanie

Mykofenolan mofetylu stosuje się u ludzi jako element terapii immunosupresyjnej po przeszczepach narządów. Lek

ten zarejestrowany jest wyłącznie dla tego wskazania medycznego. Używa się go również do leczenia chorób tła immunologicznego, takich jak: łuszczyca, pęcherzyca zwykła, pęcherzyca liściasta, atopowe zapalenie skóry, tocznia rumieniowata, twardzina, zapalenie naczyń krwionośnych, choroba Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejące zapalenie okrężnicy (5).

### Stosowanie w leczeniu psów

Znaczna część wiedzy na temat wpływu mykofenolanu mofetylu na organizm psa pochodzi z czasów, gdy gatunek ten był traktowany jako model przeszczepu szpiku kostnego, nerek, czy skóry. Mykofenolan mofetylu stosowano najczęściej z cyklosporyną jako element terapii

łączonej, mającej zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Terapia ta została zastosowana m.in. u psów po mieloablacyjnym i niemieloablacyjnym przeszczepie szpiku kostnego (20, 21, 22). Obecnie rośnie jego zastosowanie w leczeniu steroido-opornych chorób o podłożu immunologicznym. Według danych z piśmiennictwa lek ten jest skuteczny u psów w następujących przypadkach:

- Badania nad zastosowaniem mykofenolanu mofetylu w leczeniu miastenu u psów prowadzone są od ponad 10 lat. Uzyskane dane nie potwierdziły sensu rutynowego używania leku w leczeniu tej choroby, ale warto rozważyć wprowadzenie mykofenolanu mofetylu u zwierząt, które nie reagują na standardowe leczenie – zarówno u psów, u których wcześniejsze długotrwałe leczenie nie przyniosło wystarczającej poprawy, jak i u psów z ostrą postacią miastenu. Zalety terapii mykofenolanem mofetylu to: brak efektu ubocznego w postaci słabości mięśni (charakterystycznego dla stosowania glikokortykosteroidów) oraz niewielki wpływ na nieswoistą odpowiedź immunologiczną, co jest szczególnie ważne, gdy pacjent cierpi jednocześnie na wtórne zachyłstowe zapalenie płuc. Zalecana dawka to 5–20 mg/kg m.c., 2 × dziennie, podawana doustnie lub dożylnie (23, 24, 25).
- Mykofenolan mofetylu może być też skuteczny w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym. U ludzi jego skuteczność została potwierdzona badaniem klinicznym (26). Nielsen i wsp. (17) sugerują możliwość podawania mykofenolanu mofetylu u psów z niedokrwistością hemolityczną tła immunologicznego w dawce dobowej 12–17 mg/kg m.c., *p.o.* wraz z prednizolonem w dawce 2 mg/kg m.c., 1–2 × dziennie. W weterynarii opisano też przypadek zastosowania mykofenolanu mofetylu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej. Lek był podawany doustnie w dawce 10 mg/kg m.c., co 12h (27, 28).
- Opisujący lek immunosupresyjny znalazł też zastosowanie w dermatologii w leczeniu takich chorób tła immunologicznego, jak pęcherzyca zwykła i pęcherzyca liściasta (dawka dobowo 22–39 mg/kg m.c., w trzech podaniach). W jednym z badań objawy kliniczne choroby ustąpiły u około 50% zwierząt, ale większość z nich wymagała jednoczesnej terapii glikokortykosteroidami (29).
- U ludzi mykofenolan mofetylu jest bardzo ważnym elementem terapii nieswoistego zapalenia jelit. Odnotowano też przypadki jego stosowania u psów (9). Jeśli chodzi o zasadność wykorzystania

mykofenolanu mofetylu w leczeniu tej jednostki chorobowej, pojawiają się pewne wątpliwości. Głównym objawem niepożądanym jego stosowania u psów są bowiem zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

- Opisano też przypadki zastosowania mykofenolanu w leczeniu kłębuszkowego zapalenia nerek (10–20 mg/kg m.c., co 12h, *p.o.*; 30), trombocytopeni tła immunologicznego (31), zapalenia stawów tła immunologicznego (32) czy martwiczego zapalenia opon i kory mózgu (10–20 mg/kg m.c., co 12–24 h, *p.o.* lub *i.v.*; 33).

Wciąż jednak brakuje w pełni wiarygodnych badań przeprowadzonych na dużej grupie zwierząt, które potwierdziłyby efektywność jego stosowania we wszystkich wymienionych chorobach. Mimo to mykofenolan mofetylu może się okazać niezwykle pomocny, gdy zwierzę nie reaguje na standardowe leczenie immunosupresyjne (6) lub gdy podawane leki (np. cyklosporyna, azatiopryna czy cyklofosfamid) wywołują bardzo silne działania niepożądane, które w konsekwencji zmuszają do przerwania dotychczasowej terapii. Niektórzy klinicyści uważają, że mykofenolan mofetylu dobrze się sprawdza w długotrwałej terapii podtrzymującej, ale nie ma wystarczająco silnego działania immunosupresyjnego, aby wywołać remisję choroby. Zagadnienie to wymaga jednak dalszej analizy, ponieważ dotychczasowe wyniki badań są sprzeczne.

Choć mykofenolan mofetylu może być stosowany pojedynczo, najczęściej używany jest jako element terapii łączonej, co umożliwia obniżenie dawki innych podawanych leków immunosupresyjnych, najczęściej glikokortykosteroidów. W literaturze pojawia się następująca propozycja jego dawkowania w terapii łączonej: mykofenolan mofetylu w dawce dobowej 12–17 mg/kg m.c. *p.o.*, podawany w 1–2 × dziennie i prednizolon w dawce 2,2 mg/kg m.c., podawany co 12–24 h (28, 34).

Badania sugerują, iż skuteczna dawka mykofenolanu mofetylu może być u niektórych psów niższa. Z tego względu, w przypadku pojawienia się niepokojących objawów żołądkowo-jelitowych, warto podjąć próbę obniżenia dawki leku zanim zostanie podjęta decyzja o całkowitej zmianie schematu leczenia (9, 23).

### Stosowanie w leczeniu kotów

Wiedza na temat stosowania mykofenolanu mofetylu u kotów jest znikoma. Właściwie brak jakichkolwiek danych na temat bezpieczeństwa i efektywności jego używania w tym wypadku. Odnotowano jednak udane przypadki wyleczenia

dwóch kotów z pierwotnej niedokrwistości hemolitycznej tła immunologicznego, odpornej na leczenie glikokortykosteroidami. Autor stosował lek jako element terapii łączonej przez 2 miesiące w dawce 10 mg/kg m.c., podawanej 2 × dziennie. Oba koty otrzymywały jednocześnie prednizolon (35).

### Zasady stosowania

Mykofenolan może być podawany w postaci doustnych tabletek lub iniekcji dożylnych, co daje możliwość wykorzystania go zarówno u pacjentów w stanie ciężkim, jak poddanych długotrwałemu leczeniu (7). Niestety, w Polsce żaden z preparatów mykofenolanu mofetylu nie jest dostępny w postaci iniekcyjnej. Tabletki powinno podawać się na czczo, jednak gdy są one źle tolerowane (pojawiają się zaburzenia żołądkowo-jelitowe) lek można też ordynować wraz z posiłkami. Dożylnie mykofenolan mofetylu podaje się w powolnym wlewie, trwającym około dwóch godzin, po uprzednim rozpuszczeniu w 5% roztworze dekstrozy. Leczenie wymaga okresowego monitorowania – dane z wywiadu i badania klinicznego umożliwiają ocenę skuteczności terapii i wczesną reakcję w przypadku pojawienia się niepożądanych objawów. Wskazane jest też wykonanie badania morfologicznego i biochemicznego krwi, przy zwróceniu szczególnej uwagi na parametry białokrwinkowe, wątrobowe, nerkowe i stężenie elektrolitów. U pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nerek wymagane jest obniżenie dawki leku (7).

### Podsumowanie

W medycynie wciąż prowadzone są badania nad nowymi lekami immunosupresyjnymi. Każde odkrycie budzi nadzieje, że kolejny lek będzie skuteczniejszy, bezpieczniejszy bądź pozbawiony poważniejszych efektów ubocznych. Według Whitley'a i Day'a (6) wykorzystanie mykofenolanu mofetylu stale rośnie. Niepoddawalnymi zaletami tego leku jest szybki początek działania i niska toksyczność. Poważną wadą mykofenolanu mofetylu jest jego cena – koszt miesięcznej terapii średniej wielkości psa wyniósłby około 400 zł. Na podstawie wyników badań można stwierdzić, że jest też skuteczny w terapii wielu chorób tła immunologicznego u psa, ale zanim trafi do powszechnego użycia, powinny zostać przeprowadzone dalsze badania zarówno przedkliniczne, które umożliwią poznanie jego dokładnej farmakodynamiki i farmakokinetyki u tego gatunku, jak i kliniczne, które obiektywnie ocenią jego skuteczność w perspektywnym badaniu.

## Piśmiennictwo

- Bentley R.: Mycophenolic acid: a one hundred year odyssey from antibiotic to immunosuppressant. *Chem. Rev.* 2000, **100**, 3801-3825.
- Clutterbuck, P.W., Oxford A.E., Raistrick H., Smith G.: CLXXI. Studies in the biochemistry of micro-organisms; XXIV. The Metabolic products of the Penicillium brevicompactum Series. *Biochem. J.* 1932, **26**, 1441-1458.
- Allison A.C., Eugui E.M.: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000, **47**, 85-118.
- Lipsky J.J.: Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996, **348**, 1357-1359.
- Smak Gregoor P.J.H., van Gelder T., Weimar W.: Mycophenolate mofetil, Cellcept, a new immunosuppressive drug with great potential in internal medicine. *Neth. J. Med.* 2000, **57**, 233-246.
- Whitley N.T., Day M.J.: Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J. Small Anim. Pract.* 2011, **52**, 70-85.
- Plumb D.C.: Mycophenolate mofetil. W: Plumb D.C.: *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 6<sup>th</sup> ed., Blackwell Publishing, Ames 2008.
- Lupu M., McCune J.S., Kuhr C.S., Gooley T., Storb R.: Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in dog: Bioavailability studies and the impact of antibiotic therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006, **12**, 1352-1354.
- Garden O.A.: Immune-mediated diseases and therapies. W: Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Elsevier Ltd., Oxford 2010.
- Lange S., Mueller S.C., Altmann S., Dahlhaus M., Drexelwiel B., Freund M., Junghans C.: Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in combination with CsA in dogs after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008, **41**, 667-674.
- Langman L.J., Shapiro A.M.J., Lakey J.R.T., Legatt D.F., Kneteman N.M., Yatscoff R.W.: Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression by measurement of inosine monophosphate dehydrogenase activity in a canine model. *Transplantation* 1996, **61**, 87-92.
- Heinschink A., Raab M., Daxecker H., Griesmacher A., Müller M.M.: In vitro effects of mycophenolic acid on cell cycle and activation of human lymphocytes. *Clin. Chim. Acta* 2000, **300**, 23-28.
- Allison A.C.: Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005, **14** (Suppl. 1), S2-S8.
- Allison A.C., Eugui E.M.: Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005; **80** (Suppl. 2), S181-S190.
- Mehling A., Grabbe S., Voskort M., Schwarz T., Luger T.A., Beissert S.: Mycophenolate mofetil impairs the maturation and function of murine dendritic cells. *J. Immunol.* 2000, **165**, 2374-2381.
- Wadia P.P., Herrera N.D., Abecassis M.M., Tambur A.R.: Mycophenolic acid inhibits maturation and function of human dendritic cells and B cells. *Hum. Immunol.* 2009, **70**, 692-700.
- Chanda S.M., Sellin J.H., Torres C.M., Yee J.P.: Comparative gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil capsules and enteric-coated tablets of sodium mycophenolic acid in beagle dogs. *Transplant. Proc.* 2002, **34**, 3387-3392.
- Dewey C.W., Boothe D.M., Wilkie, W.S.: Pharmacokinetics of single-dose oral and intravenous mycophenolate mofetil administration in normal dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, **15**, 304.
- Wu S.W., Chang H.R., Lai Y.R., Lian J.D.: Non-life-threatening leukopenia in a renal transplant recipient with acute overdose of mycophenolate mofetil. *Transplant. Proc.* 2008, **40**, 3770-3771.
- Yu C., Seidel K., Nash R.A., Deeg H.J., Sandmaier B.M., Barsouk A., Santos E., Storb R.: Synergism between mycophenolate mofetil and cyclosporine in preventing graft-versus host disease among lethally irradiated dogs given DLA-nonidentical unrelated marrow grafts. *Blood* 1998, **91**, 2581-2587.
- Niemeyer G.P., Welch J.A., Tillson M., Brawner W., Rynders P., Goodman S., Dufresne M., Dennis J., Lothrop C.D. Jr.: Renal allograft tolerance in DLA-identical and haploidentical dogs after nonmyeloablative conditioning and transient immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil. *Transplant. Proc.* 2005, **37**, 4579-4586.
- Tillson M., Niemeyer G.P., Welch J.A., Brawner W., Swaim S.F., Rynders P., Lenz S.D., Dean B., Lothrop C.D. Jr.: Hematopoietic chimerism induces renal and skin allograft tolerance in DLA-identical dogs. *Exp. Hematol.* 2006, **34**, 1759-1770.
- Dewey D.W., Booth D.M., Rinn K.L., Coates J.R., Burkholder W.J.: Treatment of a myasthenic dog with mycophenolate mofetil. 2000, **10**, 177-187.
- Dewey C.W., Cerda-Gonzalez S., Fletcher D.J., Harb-Hauser M.F., Levine J.M., Badgley B.L., Olby N.J., Shelton G.D.: Mycophenolate mofetil treatment in dogs with serologically diagnosed acquired myasthenia gravis: 27 cases (1999-2008). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2010, **236**, 664-668.
- Abelson A.L., Shelton G.D., Whelan M.F., Cornejo L., Shaw S., O'Toole T.E.: Use of mycophenolate mofetil as a rescue agent in the treatment of severe generalized myasthenia gravis in three dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2009, **19**, 369-374.
- Howard J., Hoffbrand A.V., Prentice H.G., Mehta A.: Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune hemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br. J. Haematol.* 2002; **117**, 712-715.
- Nielsen L., Niessen S.J.M., Ramsay L.K.: W: *15th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine*, Glasgow 2005.
- Macintire D.: New therapies for immune-mediated hemolytic anemia. *Proceedings: American College of Veterinary Internal Medicine* 2006.
- Rosenkrantz W.S.: Pemphigus: current therapy. *Vet. Dermatol.* 2004, **15**, 90-98.
- Banyard M.R.C., Hassett R.S.: The use of mycophenolate mofetil in the treatment of a case of immune-mediated glomerulonephritis in a dog. *Aust. Vet. Pract.* 2001, **31**, 103-106.
- Neel J.A., Birkenheuer A.J., Grindem C.B.: Thrombocytopenia. W: Bonagura J.D., Twedt D.C.: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders, St. Louis 2009.
- Gregory C.R.: Immunosuppressive agents: cyclosporine. W: Bonagura J.D., Twedt D.C.: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders, St. Louis 2009.
- Dewey C.W.: Inflammatory, infectious, and other multifocal brain diseases. W: Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Elsevier Ltd., Oxford 2010.
- Ginel P.J., Blanco B., Lucena R., Jiménez C.R., Peinado-Guitart C., Mozos E.J.S.: Steroid-sparing effect of mycophenolate mofetil in the treatment of a subepidermal blistering autoimmune disease in a dog. *Afr. Vet. Assoc.* 2010, **81**, 253-257.
- Bacek L.M., Macintire D.K.: Treatment of primary immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in two cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2011, **21**, 45-49.

Lekarz wet. Maciej Guzera, Zakład Patofizjologii Zwierząt, Katedra Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa