



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mycophenolas mofetil

we wskazaniach:

steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna;

steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA;

choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych;**

miastenia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OTAD.415.4.2026

Data ukończenia: 10 września 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ABEMA	Abemacyklib
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BIA	Analiza wpływu na budżet
CDK4	kinaza zależna od cyklin 4 (ang. cyclin-dependent kinase 4)
CDK6	kinaza zależna od cyklin 6 (ang. cyclin-dependent kinase 6)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
DRFS	przeżycie wolne od nawrotu odległego (ang. distant recurrence free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków; European Medicines Agency
ESCAT	ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GTIN	Global Trade Item Number
HER2-	niewykazujący ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2 negative)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR+	wykazujący ekspresję receptora hormonalnego (ang. Hormone Receptor positive)
HTH	hormonoterapia
IA	inhibitor aromatazy
IDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. Invasive Disease Free Survival)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to treat population)
Ki-67	marker komórkowej proliferacji
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r., poz. 750)
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFS	supresja czynności jajników
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PLN	Polski złoty
RCT	Randomizowane badanie kontrolowane (ang. Randomized Controlled Trial)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMX	tamoksyfen

**Ustawa o
refundacji**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)

**Ustawa o
świadczeniach**

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)

VTE

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.1.1. Choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych	8
3.1.2. Miastenia.....	13
3.1.3. Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy;	16
3.1.4. Steroidooporny zespół nerczycowy	17
3.1.5. Nefropatia toczniowa	18
3.1.6. Toczeń rumieniowaty układowy;	19
3.1.7. Twardzina układowa	20
3.1.8. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;	22
3.1.9. Neuropatia zapalna.....	25
3.1.10. Miopatia zapalna.....	26
3.1.11. Zapalenie naczyń.....	28
3.1.12. Nefropatia IgA.....	30
4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne	32
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	32
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	32
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii.....	34
6. Wskazanie dowodów naukowych	57
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	57
6.2. Opis badań włączonych do analizy	57
6.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	58
6.3.1. Wyniki analizy skuteczności	58
7. Kluczowe informacje i wnioski	61
8. Źródła	65
9. Załączniki	66
9.1. Refundowane produkty mycophenolas mofetil	66

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2026-05-06
PLR2.4504.63.2026.ZL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

☐ mycophenolas mofetil;

we wskazaniach:

- ☐ steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna;
- ☐ steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA;
- ☐ choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych**;
- ☐ miastenia

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

☐ mycophenolas mofetil;

Do finansowania we wskazaniach (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- ☐ steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna;
- ☐ steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA;
- ☐ choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych**;
- ☐ miastenia

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 06.05.2026 r. znak PLR2.4504.63.2026.ZL (data wpływu do AOTMiT: 06.05.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

☐ mycophenolas mofetil;

dostępnych w kategorii aptecznej, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- ☐ steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna;
- ☐ steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA;
- ☐ choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych**;
- ☐ miastenia.

Należy zwrócić uwagę, iż większość z ocenianych wskazań była wcześniej przedmiotem oceny Agencji i aktualnie wciąż obowiązują pozytywne decyzje o ich finansowaniu off label:

- ☐ steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna – Opinia RP nr 165/2024 z dnia 14.10.2024, data obowiązywania decyzji: 14.10.2027;
- ☐ steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA - Opinia RP nr 165/2024 z dnia 14.10.2024, data obowiązywania decyzji: 14.10.2027;
- ☐ miastenia - Opinia RP nr 27/2024 z dnia 26.02.2024, data obowiązywania decyzji: 26.02.2027;
- ☐ choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - Opinia RP nr 135/2025 z dnia 4.08.2025, data obowiązywania decyzji: 04.08.2027.

W ramach przedmiotowego zlecenia nastąpiło rozszerzenie jednego z wyżej wymienionych wskazań:

- ☐ cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych**;

W związku z powyższym, w ramach niniejszego raportu dla wcześniej ocenianych wskazań zostaną przeprowadzone aktualizacje:

- ☐ opisów wytycznych klinicznych;

Dla nowego wskazania zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny i opis wytycznych bez ograniczenia czasu publikacji analizowanych dokumentów.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. **Choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych**

[Na podstawie raportu BOR.434.25.2016]

Niedobory odporności

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na: pierwotne (wrodzone) oraz wtórne, nabyte spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą. Zmniejszona odporność objawia się klinicznie pod postacią częstych, przewlekłych i nawracających zakażeń lub rzadziej autoimmunizacji.

Pierwotne niedobory odporności

Opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych i będących przyczyną określonych jednostek chorobowych; przyczyny niektórych nie są jeszcze poznane.

Tabela 1. Podział pierwotnych niedoborów odporności

Podział pierwotnych niedoborów odporności
Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniem syntezy przeciwciał)
znany defekt genetyczny
wrodzona agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (agammaglobulinemia Brutona, XLA)
agammaglobulinemia autosomalna recesywna
zespół hiper-IgM autosomalny recesywny (niesprzężony z chromosomem X)
późno ujawniająca się hipogammaglobulinemia
zespół upośledzonej odporności, zaburzeń rozwoju twarzoczaszki i niestabilności centromerów (zespół ICF, ang. immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies)
nieznany defekt genetyczny
pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency - CVID)
niedobór IgA (ang. selective IgA deficiency - SIGAD) - defekt różnicowania - limfocytów B w komórki IgA+
niedobór podklas IgG (ang. IgG subclass deficiency - IGSD)
niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (ang. specific antibody deficiency - SAD)
przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (ang. transient hypogammaglobulinemia of infancy - THI)
hipogammaglobulinemia
Niedobory odporności komórkowej
znany defekt genetyczny
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma (np. defekt receptora alfa lub beta IFN-gamma, defekt receptora beta1 IL-12)
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ang. chronic mucocutaneous candidiasis - CMCC)
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych NK(CD16)
nieznany defekt genetyczny
samoistny niedobór limfocytów CD4 (ang. idiopathic CD4 lymphocytopenia - ICD4L)
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa o nieznanym przyczynie
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) o nieznanym przyczynie
niespecyficzny niedobór odporności komórkowej
Złożone niedobory odporności

znany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (ang. severe combined immunodeficiency - SCID)
zespół Wiskotta i Aldricha
zespół ataksja-teleangiektazja
zespół DiGeorg'a (hipoplazja grasicy)
zespół hiper-IgM
zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (ang. X-linked lymphoproliferative disease - XLP)
zespół WHIM (a)
zespół leniwych leukocytów
zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego kB (NFkB)
niedobór kaspazy 8
nieznany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności o nieznanym przyczynie
Defekty komórek fagocytyzujących
znany defekt genetyczny
przewlekła choroba ziarniniakowa (ang. chronic granulomatous disease - CGD; upośledzenie zdolności do wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów)
zespół Chediaka i Higashiego (zaburzenia formowania lizosomów)
zespół Griscellego
niedobór cząsteczek adhezyjnych (ang. leukocyte adhesion deficiency - LAD)
niedobór specyficznych ziarnistości neutrofilów (niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych)
zespół Kostmanna (wrodzona cykliczna lub przewlekła neutropenia - zahamowanie dojrzewania granulocytów na poziomie promielocyta)
neutropenia sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją genu WASP (ang. Wiskott-Aldrich syndrome protein)
nieznany defekt genetyczny
zespół hiper-IgE (ang. hiper-IgE syndrome - HIES)
niedobory składowych dopełniacza
zespół sHwachmana
zespół Bartha

Wtórne niedobory odporności

Niedobór ma najczęściej charakter mieszany – dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej), jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza). W chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego objawy niedoborów immunologicznych narastają na skutek:

- ❑ wypierania prawidłowych komórek układu odpornościowego przez komórki nowotworowe;
- ❑ wydzielania czynników immunosupresyjnych przez komórki nowotworowe;
- ❑ stosowania leczenia immunosupresyjnego (chemioterapii i radioterapii).

Tabela 2. Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności

Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności	
Leczenie immunosupresyjne	leczenie cytostatyczne nowotworów (w tym chemioterapia mieloablacyjna przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych)
	radioterapia nowotworów
	leczenie chorób z autoimmunizacji
	profilaktyka lub leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepie komórek krwiotwórczych
	leczenie odrzucenia przeszczepu narządu łitego
Zakażenia	HIV
	odra
	wirusem opryszczki (HSV)

	bakteryjne (w tym prątkami) i pasożytnicze (zimnica)
Nowotwory	przewlekła białaczka limfocytowa
	chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
	gammapatie monoklonalne
	nowotwory narządów litych
Zaburzenia metaboliczne w przebiegu	cukrzycy
	niewydolności nerek
	niewydolności wątroby
	niedożywienia
Choroby z autoimmunizacji	toczeń rumieniowaty układowy
	reumatoidalne zapalenie stawów
	zespół Felty'ego
Oparzenia	oparzenia
Czynniki środowiskowe	promieniowanie jonizujące
	związki chemiczne
Inne	cięża
	stres
	brak śledziony lub upośledzenie jej funkcji
	marskość wątroby
	starzenie się

Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Niedobór odporności ma najczęściej charakter mieszany dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej) jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza).

Wtórne niedobory odporności w chorobach autoimmunologicznych

Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności w chorobach autoimmunologicznych: toczeń rumieniowaty układowy, zespół Felty'ego w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Zespół Felty'ego (ZF) należy do rzadkich (mniej niż 1% chorych) pozastawowych przejawów reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Na obraz zespołu składa się współistnienie RZS, neutropenii i (obligatoryjnie) splenomegalii. Klinicznie ZF charakteryzuje się obecnością znacznych zmian destrukcyjnych w stawach, przy umiarkowanych lub nieobecnych cechach ich zapalenia (takich jak obrzęki i bolesność) oraz częstym występowaniem zmian pozastawowych (guzki reumatoidalne, nadmierna pigmentacja skóry, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie i/lub cechy uszkodzenia wątroby, zapalenie naczyń, owrzodzenia kończyn dolnych, neuropatia, zapalenie opłucnej, włóknienie płuc, zespół suchości). Głównym zagrożeniem dla chorych są nawracające infekcje bakteryjne spowodowane neutropenią, dotyczące najczęściej układu oddechowego i skóry.

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym może rozwijać się niedobór odporności w związku z samą chorobą jak i przyjmowanym leczeniem immunosupresyjnym. Niedobór IgA (najczęściej występujący niedobór pierwotny odporności) obserwowano w badaniach u około 5% pacjentów z SLE.

Choroby autoimmunizacyjne u pacjentów w pierwotnym niedoborem odporności

U pacjentów, u których stwierdza się niedobory odporności obserwuje się nie tylko zwiększoną częstość zakażeń, chorób nowotworowych, ale również chorób autoimmunizacyjnych takich jak: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunologiczna, zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty układowy.

Schorzenia autoimmunizacyjne mogą być jednym z objawów lub nawet pierwszą manifestacją kliniczną pierwotnych niedoborów odporności (PID).

Autoimmunizacja w PID najczęściej jest związana z częściowymi defektami limfocytów T z/lub bez towarzyszących zaburzeń limfocytów B. Produkcja autoprzeciwciał może występować również u osób z defektem odporności humoralnej.

Mechanizm leżący u podłoża większej zapadalności na choroby autoimmunizacyjne w PID pozostaje nadal nie w pełni wyjaśniony. Uważa się, iż za to zjawisko odpowiada przede wszystkim brak zdolności układu immunologicznego do całkowitej eliminacji bakterii, wirusów oraz ich antygenów, co w efekcie prowadzi do nadmiernego, często przewlekłego procesu zapalnego, niszczącego tkanki. W niektórych niedoborach odporności, przyczyną autoimmunizacji jest pierwotna dysfunkcja limfocytów T lub brak rozpoznawania i eliminacji autoreaktywnych limfocytów T w grasicy. Odkryto gen mogący odpowiadać za współwystępowanie niedoboru odporności i autoimmunizacji. Koduje on molekułę Foxp3, która jest czynnikiem inicjującym przekształcanie limfocytów T w komórki regulatorowe (T CD4+CD25+) o dużej aktywności supresorowej.

Najczęstszym objawem autoimmunizacji w pierwotnych niedoborach odporności są cytopenie, występujące głównie w grupie niedoborów z przewagą zaburzeń odporności humoralnej.

Poniżej zestawiono poszczególne pierwotne niedobory odporności, w których występują schorzenia autoimmunizacyjne:

- ☐ Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (choroba Brutona);
- ☐ Izolowany niedobór IgA (slgAD);
- ☐ Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID);
- ☐ Niedobory składowych dopełniacza;
- ☐ Zespół hiper-IgM (HIGM);
- ☐ Zespół DiGeorge;
- ☐ Zespół Wiskott-Aldrich;
- ☐ Idiopatyczny niedobór limfocytów CD4 (ICL);
- ☐ Ciężki skojarzony niedobór odporności (SCID);
- ☐ Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD);
- ☐ Niedobór molekuł adhezyjnych (LAD);
- ☐ IPEX (sprzężony z chromosomem X zespół dysregulacji immunologicznej, poliendokrynopatii i enteropatii);
- ☐ ALPS (autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny).

Ocenia się, że częstość występowania pierwotnych niedoborów odporności wynosi 1/40 000. W ocenie tej nie uwzględniono izolowanego niedoboru IgA, występującego z częstością 1/500, co sprawia, że jest to najczęstszy pierwotny niedobór odporności. Choroby autoimmunizacyjne są rozpoznawane z różną częstością u osób z niedoborem IgA. Amman i Hong stwierdzili je aż u 37% chorych z defektem syntezy IgA.

Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

ALPS, czyli autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny występuje niezwykle rzadko, w literaturze opisano 400 przypadków na całym świecie. Pierwsze objawy pojawiają się średnio około 24 mies. życia. Cechami klinicznymi tego zespołu są limfadenopatia, splenomegalia, niekiedy hepatomegalia, cytopenie autoimmunizacyjne oraz ryzyko wystąpienia chłoniaków.

W większości przypadków choroba ujawnia się w okresie wczesnego dzieciństwa, zazwyczaj do 5 roku życia. Na obraz schorzenia składają się objawy proliferacji tkanki limfatycznej (poliadenopatia, hepatomegalia, splenomegalia), objawy autoimmunizacji (niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość, neutropenia, inne) oraz zaburzenia ze strony układu odporności (wysoka liczba limfocytów CD3, kumulacja limfocytów alfa/beta TCR+, hipergammaglobulinemia IgG, często hipergammaglobulinemia IgA, obecność autoprzeciwciał). U większości chorych obserwuje się objawy autoimmunizacji, u niektórych dochodzi do rozwoju chłoniaka. Rozróżnia się postać ciężką choroby, ujawniającą się w okresie prenatalnym lub noworodkowym oraz

postać umiarkowaną z późniejszym początkiem objawów. ALPS dotyczy obu płci i wielu ras, nie określono dotychczas częstości jego występowania (Pac 2003).

Molekularne podstawy autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego zostały zidentyfikowane w roku 1995 jako mutacja genu kodującego Fas. Fas jest powierzchniowym receptorem białkowym, należącym do rodziny receptorów TNF (ang. tumor necrosis factor), biorącym udział m.in. w programowej śmierci komórki, czyli apoptozie. W procesie apoptozy współdziała z ligandem Fas-FasL. Drugie spotkanie aktywnych i proliferujących limfocytów z antygenem powoduje ekspresję receptora CD 95 i jego ligandu CD95L, a to z kolei uruchamia wewnątrzkomórkowe molekularne mechanizmy prowadząc do zmian w błonie komórkowej, fragmentacji DNA i śmierci.

W zależności od rodzaju mutacji dla poszczególnych genów lub jej braku, wyróżnia się kilka typów ALPS. Choroba może dziedziczyć się w sposób autosomalny dominujący lub recesywny, u części chorych opisywane są mutacje de novo. Poniżej przedstawiono kryteria diagnostyczne i klasyfikację ALPS:

Bezwzględne:

1. Przewlekła niezłośliwa limfoproliferacja;
2. Defekt apoptozy in vitro;
3. Nieprawidłowy odsetek komórek TCR alfa/beta+ CD4-CD8- (DNT) we krwi obwodowej i/lub obecność komórek DNT w tkankach limfatycznych.

Względne:

4. Autoprzeciwciała;
5. Mutacja genu TNFRSF6, FasL lub kaspazy 10:
 - ALPS Ia – mutacja genu TNFRSF6;
 - ALPS Ib – mutacja genu ligandu Fas (FasL);
 - ALPS II – mutacja genu dla kaspazy 6;
 - ALPS III – ALPS bez zdefiniowanej przyczyny genetycznej.

Manifestacja kliniczna może dotyczyć wielu układów i narządów. Nie stwierdzono dotychczas korelacji genotyp-fenotyp u chorych z ALPS.

Manifestacja kliniczna ALPS:

Limfoproliferacja:

- limfadenopatia;
- splenomegalia;
- hepatomegalia;
- hipersplenizm.

Autoimmunizacja:

- autoimmunizacyjna niedokrwistość hemolityczna;
- autoimmunizacyjna małopłytkowość;
- kłębuszkowe zapalenie nerek;
- zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki i ciała rzęskowego;
- zespół Guillain-Barre;
- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby.

Nowotwory:

- ziarnica złośliwa;
- chłoniaki nieziarnicze;
- rak tarczycy, piersi, skóry, języka, wątroby;
- inne.

Inne:

- pokrzywka i inne zmiany skórne;
- zapalenie naczyń;
- zapalenie tkanki podskórnej;
- zapalenie stawów, bóle stawów;
- nawracające owrzodzenia jamy ustnej;
- niedokrwistość aplastyczna;
- nacieki w płucach;
- niewydolność jajników;
- objawy ze strony OUN (zaburzenia rozwoju umysłowego, drgawki, bóle głowy)

3.1.2. Miastenia

[Na podstawie raportu OT.422.1.5.2024]

Definicja problemu zdrowotnego

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalityca*, MG), ICD-10: G70.0, jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase – MuSK).

Etiologia i patogeneza

W miastonii dochodzi do degradacji AChR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ~75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę (wyzwała produkcję przeciwciał w postaci przeciwciał anty-AChR) lub jej przerost, u ~10% – grasiczaka (nowotwór grasicy). Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe. MG może być również indukowana lekami (D-penicylamina, interferon alfa).

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. MG dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet, występują 2 szczyty zachorowań: do 40. r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60. r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastonii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

U niektórych noworodków matek z MG występuje przemijająca postać noworodkowa powodująca hipotonię i trudności w karmieniu. Występują również wrodzone formy genetyczne MG o odmiennej patogenezie (wrodzony zespół miasteniczny).

Objawy kliniczne i przebieg naturalny

Pierwsze objawy najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy i zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) oraz stresu i nasilanie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

Choroba może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami; może wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów rozróżnia się 4 stadia choroby:

- ❑ I – miastenia oczna;
- ❑ IIA – łagodna postać uogólniona cechująca się niezadowalającą odpowiedzią na leki;
- ❑ IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowalającą odpowiedzią na leki;
- ❑ III – ostro przebiegająca postać miastении z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki;
- ❑ IV – późna, ciężka postać miastении – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata.

Diagnostyka

Badania pomocnicze:

- ❑ Badania elektrofizjologiczne:
 - elektrostymulacyjna próba nużliwości – coraz mniejsza odpowiedź ruchowa mięśnia w czasie stymulacji nerwu (tzw. Dekrement miasteniczny – w prawidłowym mięśniu spadek nie przekracza 8-10 %);
 - Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego – upośledzenie przewodzenia nerwowo-mięśniowego.
- ❑ Badania laboratoryjne:
 - przeciwciała anty-AChR w surowicy – wykrywa się je u ~75% chorych, znacznie częściej w przypadku uogólnionych objawów (80-100%) niż ograniczonych tylko do mięśni gałkoruchowych (50%) lub w okresie remisji (25%); w niektórych stanach (grasiczak bez miastении, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, rak drobnokomórkowy płuca, stosowanie penicylaminy, 1-3% osób po 70 r.ż.) wynik może być fałszywie dodatni;
 - przeciwciała anty-MusK w surowicy – wykrywa się je u ~50% chorych, u których nie stwierdzono przeciwciał anty-AchR; rzadko w postaci ocznej.
- ❑ Badania obrazowe:
 - TK klatki piersiowej może ujawnić guz śródpiersia przedniego (najczęściej grasiczak) lub przetrwałą grasicę. W wątpliwych przypadkach należy wykonać badanie MR.

Kryteria rozpoznania:

- ❑ wywiad;
- ❑ stwierdzenie apokamnozy;
- ❑ dodatni wynik próby farmakologicznej z inhibitorem ChE – po wstrzyknięciu i.v. 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwałe zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastении;
- ❑ wynik badań elektrofizjologicznych;
- ❑ wykrycie autoprzeciwciał.

Ocena stanu klinicznego:

Ze względu na fluktuacyjny charakter choroby do oceny stanu klinicznego stosuje się 10-punktową skalę MGC (Miastenia Gravis Composite), która przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skala Miastenia Gravis Composite (MGC)

Czynność	Punktacja			
opadanie powiek przy patrzeniu w górę*	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 2	natychmiast = 3
podwójnie widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo)*	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 3	natychmiast = 4
zamykanie oczu*	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) = 0	umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami) = 1	ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać zamkniętych oczu) = 2
mowa^	prawidłowe = 0	okresowo mowa niewyraźna lub nosowa = 2	mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała = 4	mowa trudna do zrozumienia = 6
żucie^	prawidłowe = 0	zmęczenie przy twardych pokarmach	zmęczenie przy miękkich pokarmach = 4	zgłębnik żołądkowy = 6

połykanie[^]	prawidłowe = 0	rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z połykaniem = 2	częste trudności z połykaniem wymagające, np. zmiany diety = 5	zglębnik żołądkowy = 6
oddychanie (zaburzenia związane z miastenią)	prawidłowe = 0	duszność wysiłkowa = 2	duszność spoczynkowa = 4	zależność od respiratora = 9
zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa*[#]	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 1	umiarkowane osłabienie (osłabienie o $\sim 50 \pm 15\%$) = 3**	ciężkie osłabienie = 4
odwodzenie w stawie barkowym*	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o $\sim 50 \pm 15\%$) = 4**	ciężkie osłabienie = 5
zginanie w stawie biodrowym*	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o $\sim 50 \pm 15\%$) = 4**	ciężkie osłabienie = 5

*ocena na podstawie badania przedmiotowego

[^]ocena na podstawie wywiadu

[#]ocena ruchu wykazującego większe osłabienie

**za umiarkowane osłabienie w badaniu szyi lub kończyn należy uważać takie, które odpowiada $\sim 50\% \pm 15\%$ spodziewanej prawidłowej siły. Mniejsze osłabienie należy klasyfikować jako niewielkie, a większe jako ciężkie.

Leczenie

Zalecenia ogólne:

- ❑ leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń (mogą przyspieszyć rozwój objawów miastonii);
- ❑ unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego, częsty odpoczynek;
- ❑ przeciwwskazane jest przyjmowanie leków:
 - o blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium;
 - o antybiotyków – aminoglikozydów (zwł. gentamycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, chlorochiny i innych;
 - o stabilizujących błonę komórkową – prokainamid, lidokainy, beta-blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego;
 - o magnezu i.v.;
 - o penicylaminy;
 - o leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chloropromazyny, fenytoiny, litu;
 - o radiologicznych środków kontrastowych zawierających jod;
 - o leków znieczulenia ogólnego – sukcyntylocholiny;
 - o cisplatyny;
- ❑ ostrożność w zalecaniu szczepień.

Leczenie swoiste:

- ❑ Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholiny, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60 mg podawanej 3-4x dziennie, maksymalna dawka dobową 360 mg. Ze względu na zmienne nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje.
- ❑ Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się prednizon i azatioprynę, a w razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu.
- ❑ W przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać tymektomię. Przeważa pogląd, że leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku uogólnionej miastonii, zwłaszcza u młodych kobiet (20-40 lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u 45-80% operowanych, a trwała remisja u 20-30%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi $< 2\%$, a powikłania pooperacyjne występują u $\sim 15\%$.

Rokowanie

U $\sim 15\%$ chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastonii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.

Przełom cholinergiczny występuje u chorych z nasilonymi objawami miastonii którzy zwiększają dawkę inhibitora ChE. Objawia się zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką, charakterystyczne jest zwolnienie czynności serca i bardzo wąskie źrenice.

Leczenie przełomu miastenicznego i cholinergicznego polega na ustaleniu i eliminacji czynników wywołujących przełom – u ½ chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane leczenie GKS, ciąża, zaburzenia elektrolitowe; leczenie miastonii – wymiana osocza (3-6 zabiegów wykonywanych co drugi dzień) lub IVIG 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni), metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1 mg/kg, odstawia się inhibitory ChE; objawowe leczenie niewydolności oddechowej – w razie konieczności.

Źródło: Orphanet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=589&lng=PL [dostęp: 31.01.2024 r.]; Szczeklik 2021

3.1.3. Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy;

[Na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013]

Zespół nerczycowy to grupa objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, będących powikłaniem chorób nerek, w których dochodzi do dużej utraty białka z moczem (białkomocz).

Przyczyną zespołu nerczycowego są choroby nerek, z uszkodzeniami struktur kłębuszków nerkowych. U dzieci zdecydowanie najczęstszą przyczyną jest submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U dorosłych przyczyny są bardziej zróżnicowane. W ok. 2/3 przypadków jest to pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek, a w 1/3 inna choroba, której powikłaniem jest uszkodzenie nerek (cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy, skrobiawica).

Nawroty, które pojawiają się podczas zmniejszania dawki prednizonu lub wkrótce po zakończeniu kortykoterapii, są dowodem steroidozależności. Steroidozależny zespół nerczycowy występuje u około 24% pacjentów pediatrycznych z zespołem nerczycowym.

Epidemiologia

Tabela 4 Epidemiologia –Zespół nerczycowy

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
Zespół nerczycowy (<i>nephrotic syndrome</i>) dorośli i dzieci	1/100 000 [Error! Reference source not found.]	-
Danych epidemiologicznych dla pacjentów dorosłych z sterydoopornością i z cyklosporynoopornością nie zidentyfikowano		
Zespół nerczycowy (<i>nephrotic syndrome</i>) dzieci	Zapadalność 2-7/100 000 [Error! Reference source not found.]	Częstość występowania 15,7-16/100 000 [Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.]
Steroidozależny zespół nerczycowy występuje u około 24% pacjentów pediatrycznych z zespołem nerczycowym [Error! Reference source not found.]. W polskim badaniu retrospektywnym steroidozależny zespół nerczycowy rozpoznano u 40,65% dzieci [Error! Reference source not found.]. Danych epidemiologicznych dla pacjentów z cyklosporynoopornością nie zidentyfikowano		

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Leczenie w przypadku steroidozależności pacjentów pediatrycznych obejmuje: GKS w sytuacji braku toksyczności (leczenie preferowane), cyklosporynę A (3-5 mg/kg/dzień), takrolimus (0,05-0,1 mg/kg/dzień), mykofenolan mofetylu (24-36 mg/kg/dzień lub 1200 mg/m²/dzień).

Rokowanie

Do powikłań zespołu nerczycowego należy zaliczyć następujące schorzenia: zakażenia oraz zakrzepica żylna lub tętnicza, (10-40% pacjentów) hiperlipidemia, gromadzenia się płynu w jamie brzusznej (wodobrzusze) i jamach opłucnej, nadciśnienie tętnicze oraz objawy niewydolności nerek – ostrej lub przewlekłej. Mimo na ogół dobrego rokowania tylko u 35% dzieci choroba przebiega bez nawrotów, u 15% nawroty są rzadkie, a u 40% – częste (tzn. występują, co najmniej 2 razy w ciągu 6 miesięcy lub 3 razy w ciągu roku).

3.1.4. Steroidooporny zespół nerczycowy

[Źródła: KDIGO 2025, Trautmann 2020, Medycyna Praktyczna, Bałasz-Chmielewska 2014, GeneReviews – przygotowane z pomocą AI]

Definicja

Steroidooporny zespół nerczycowy, SRNS (ang. steroid-resistant nephrotic syndrome), jest heterogenną grupą chorób kłębuszków nerkowych, w których objawy zespołu nerczycowego nie ustępują pomimo zastosowania standardowego leczenia glikokortykosteroidami. Zespół nerczycowy charakteryzuje się przede wszystkim znacznym białkomoczem, hipoalbuminemią i obrzękami, którym często towarzyszą hiperlipidemia oraz lipiduria. U dzieci białkomocz nerczycowy definiuje się zazwyczaj jako wskaźnik białko/kreatynina w moczu wynoszący co najmniej 200 mg/mmol, czyli 2 mg/mg, lub białkomocz oceniony na 3+ albo 4+ w teście paskowym.

Zgodnie z zaleceniami IPNA SRNS rozpoznaje się, gdy nie uzyskano całkowitej remisji białkomoczu po 4 tygodniach standardowej steroidoterapii oraz po dodatkowym, dwutygodniowym okresie potwierdzającym, a więc łącznie w ciągu 6 tygodni leczenia. Aktualne wytyczne KDIGO 2025 ujednolicają definicje kliniczne z podejściem IPNA i podkreślają znaczenie potwierdzenia utrzymującego się białkomoczu, oceny odpowiedzi na leczenie oraz wczesnego wykonania badań genetycznych i biopsji nerki w odpowiednio dobranych przypadkach.

Epidemiologia

Idiopatyczny zespół nerczycowy występuje u dzieci z częstością około 1–3 nowych przypadków na 100 000 dzieci rocznie, przy czym w części opracowań dla całego zespołu nerczycowego podawany jest zakres 2–7 przypadków na 100 000 dzieci poniżej 15. roku życia. Około 80–85% dzieci uzyskuje całkowitą remisję białkomoczu po leczeniu glikokortykosteroidami, natomiast steroidooporność dotyczy około 10–20% pacjentów pediatrycznych z idiopatycznym zespołem nerczycowym.

SRNS może ujawnić się w każdym wieku, jednak postaci monogenowe występują szczególnie często u dzieci z początkiem choroby w okresie wrodzonym, niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Warianty patogenne odpowiedzialne za chorobę identyfikuje się u co najmniej 66% pacjentów z początkiem wrodzonym lub niemowlęcym, u około 30% dzieci oraz u około 10–15% młodych dorosłych z SRNS. Dokładna częstość występowania poszczególnych postaci zależy od badanej populacji, wieku zachorowania, obecności przypadków rodzinnych i stosowanych metod diagnostyki genetycznej.

Etiologia i patogeneza

SRNS nie jest pojedynczą jednostką chorobową, lecz zespołem o zróżnicowanej etiologii. Obejmuje postaci genetyczne, prawdopodobnie immunologiczne oraz wtórne do innych chorób lub czynników uszkodzających nerki. Wspólnym elementem patogenezy jest uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego, szczególnie podocytów i przepony szczelinowej, prowadzące do zwiększonej przepuszczalności dla białek osocza. Następstwem utraty albumin z moczem są hipoalbuminemia, zmniejszenie ciśnienia onkotycznego osocza, zatrzymywanie sodu i wody oraz powstawanie obrzęków.

Postacie monogenowe są spowodowane wariantami patogennymi w genach kodujących białka podocytów, błony podstawnej lub innych elementów bariery filtracyjnej. Do najczęściej wymienianych należą między innymi NPHS1, NPHS2, WT1, INF2 i COQ8B/ADCK4. Dotychczas opisano ponad 60 genów związanych z SRNS, przy czym prawdopodobieństwo wykrycia przyczyny genetycznej jest największe u pacjentów z bardzo wczesnym początkiem choroby, dodatnim wywiadem rodzinnym, pokrewieństwem rodziców albo objawami pozanerkowymi.

W postaciach niegenetycznych zakłada się udział zaburzeń immunologicznych i krążących czynników zwiększających przepuszczalność kłębuszków nerkowych. Koncepcję tę wspiera możliwość uzyskania remisji pod wpływem leczenia inhibitorami kalcyneuryny oraz występowanie nawrotów choroby po przeszczepieniu nerki u części pacjentów z niegenetycznym SRNS. SRNS może również występować wtórnie, między innymi w przebiegu zakażeń, tocznia rumieniowatego układowego, nefropatii IgA, glomerulopatii C3, amyloidozy, mikroangiopatii zakrzepowej, chorób nowotworowych lub po ekspozycji na niektóre leki i substancje toksyczne.

Najczęściej obserwowanymi wzorcami histopatologicznymi są ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS), choroba zmian minimalnych (MCD) oraz rozlane stwardnienie mezangium (DMS). Obraz histopatologiczny nie jest jednak jednoznaczny z etiologią, ponieważ podobne zmiany mogą występować zarówno w postaciach genetycznych, jak i immunologicznych lub wtórnych.

Rokowanie

Rokowanie w SRNS jest istotnie gorsze niż w steroidowrażliwym zespole nerczycowym i zależy przede wszystkim od etiologii choroby, wieku jej wystąpienia, odpowiedzi na leczenie alternatywne, utrzymywania się białkomoczu oraz stopnia uszkodzenia czynności nerek. Uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji białkomoczu wiąże się z korzystniejszym rokowaniem nerkowym, natomiast trwałe białkomocz i brak odpowiedzi na kolejne linie leczenia zwiększają ryzyko postępu przewlekłej choroby nerek.

W starszych badaniach obserwacyjnych ryzyko utraty funkcji nerek w ciągu 10 lat oceniano na około 40–50%. Szczególnie niekorzystne rokowanie dotyczy pacjentów z wielolekoopornym przebiegiem choroby, określonym podłożem monogenowym, obniżoną filtracją kłębuszkową, zaawansowanym włóknieniem śródmiąższowym albo rozległym stwardnieniem kłębuszków. U części chorych dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii lub przeszczepienia nerki.

Ryzyko nawrotu choroby po transplantacji zależy od jej etiologii. W monogenowych postaciach SRNS jest ono na ogół bardzo małe, ponieważ pierwotna nieprawidłowość dotyczy własnych podocytów pacjenta. Ryzyko nawrotu jest natomiast wyższe w niegenetycznych postaciach SRNS, zwłaszcza związanych z FSGS i przypuszczalną obecnością krążącego czynnika zwiększającego przepuszczalność kłębuszków. Przy zapewnieniu dostępu do dializoterapii i transplantacji oczekiwana długość życia pacjentów z genetycznie uwarunkowanym SRNS może nie różnić się istotnie od populacyjnej, jednak choroba wiąże się ze znacznym obciążeniem terapeutycznym i pogorszeniem jakości życia.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny SRNS odpowiada przede wszystkim zespołowi nerczycowemu. Dominującym objawem są obrzęki, początkowo najczęściej zlokalizowane wokół oczu i na twarzy, a następnie obejmujące kończyny dolne oraz inne części ciała. W ciężkich przypadkach może rozwinąć się uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, wodobrzusze lub płyn w jamach opłucnowych. Pacjenci mogą zgłaszać pieczenie się moczu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, osłabienie, zmęczenie, brak apetytu, nudności oraz bóle brzucha.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się znaczny białkomocz, hipalbuminemię, hipoproteinemię i zaburzenia lipidowe, zwłaszcza hipercholesterolemię. Mogą występować nadciśnienie tętnicze, krwinkomocz i stopniowe zmniejszenie oszacowanej filtracji kłębuszkowej. U części pacjentów początek choroby jest skryty, a pierwszą nieprawidłowością pozostaje izolowany białkomocz wykryty w badaniu moczu.

Do istotnych powikłań należą zakażenia, żylna lub tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia wodno-elektrolitowe, niedożywienie, zahamowanie wzrastania oraz działania niepożądane przewlekłej immunosupresji. W postaciach genetycznych mogą współistnieć objawy pozanerkowe, obejmujące między innymi zaburzenia układu moczowo-płciowego, neurologicznego, kostnego, okulistycznego lub słuchowego. Charakter objawów dodatkowych zależy od konkretnego defektu genetycznego.

3.1.5. Nefropatia toczniowa

[Na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013]

Nefropatia toczniowa (*lupus nephritis*, *lupus nephropathy* – LN; toczniowe zapalenie nerek – TZN) należy do częstych powikłań tocznia rumieniowatego układowego. Nefropatia toczniowa (NT) jest jedną z najcięższych manifestacji klinicznych tocznia rumieniowatego układowego.

Częstość występowania objawów klinicznych u chorych jest następująca:

- ☐ białkomocz jest objawem dominującym (95–100%),
- ☐ zespół nerczycowy (45–60%),
- ☐ krwinkomocz (80%),
- ☐ wałeczki szkliste (30%),
- ☐ wałeczki erytrocytarne (10–15%),
- ☐ nadciśnienie tętnicze (20–50%),
- ☐ upośledzenie filtracji kłębuszkowej (40–80%),
- ☐ schyłkowa niewydolność nerek (10–25%).

Epidemiologia

Tabela 5 Epidemiologia – nefropatia toczniowa

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
Toczeń układowy rumieniowaty (systemic lupus erythematosus)	Zapadalność w krajach europejskich kształtuje się natomiast na poziomie 2,2–5 przypadków na 100 tys. Dorosłych osób rocznie.	28-91/100000
Nefropatia toczniowa (Lupus nephritis)	ok. 50–80% chorych z toczniem układowym, przy czym we wczesnym okresie objawy kliniczne choroby nerek występują tylko u 25–40% chorych. U dzieci stwierdza się u 20–80 % chorych na SLE, a 10–50% z nich rozwija schyłkową niewydolność nerek.	

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Nefropatia toczniowa należy do umiarkowanych lub ciężkich postaci SLE. Dlatego też oprócz niespecyficznego postępowania terapeutycznego wymaga najczęściej agresywnego leczenia indukcyjnego złożonego z glikokortykosteroidów (GKS) i leków immunosupresyjnych cyklofosamid – CYC, mykofenolanu mofetylu – MMF, inhibitorów kalcyneuryny, azatiopryny). Czasami stosowane jest również leczenie wspomagające: dożylna immunoglobuliny (0,4 g/kg/24 godz. przez kolejne 5 dni), immunoadsorpcja lub zabiegi plazmaferezy (np. w zespole płucno-nerkowym, katastroficznym zespole antyfosfolipidowym). W leczeniu podtrzymującym stosuje się AZA oraz MMF.

Rokowanie

Dzięki wczesnemu rozpoznaniu i wdrożeniu odpowiedniego leczenia 5 letnie przeżycie od chwili rozpoznania nefropatii toczniowej klasy IV jest wysokie i wynosi 85%. Nadal jednak u około 20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. W populacji pediatrycznej najczęściej przebiega z dużą aktywnością choroby. U dzieci w większym odsetku niż w populacji dorosłych obserwuje się występowanie białkomoczu o charakterze nercycowym, co wymaga bardziej agresywnego

3.1.6. Toczeń rumieniowaty układowy;

[Źródła: Medycyna Praktyczna, Stajszczyk 2023 , Siegel 2024, Fanouriakis 2024, Rzecznik Praw Pacjenta 2023, Patel 2026, Moe 2021 - przygotowane z pomocą AI]

Definicja

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU; ang. systemic lupus erythematosus, SLE) jest przewlekłą, układową chorobą autoimmunologiczną należącą do układowych chorób tkanki łącznej. W jej przebiegu dochodzi do utraty tolerancji immunologicznej wobec własnych antygenów, wytwarzania autoprzeciwciał i powstawania stanu zapalnego, który może prowadzić do uszkodzenia licznych tkanek i narządów. Najczęściej zajęte są skóra, stawy, nerki i układ krwiotwórczy, ale choroba może dotyczyć praktycznie każdego narządu.

TRU cechuje się dużą różnorodnością obrazu klinicznego i przebiegu. U części chorych dominują łagodne objawy skórno-stawowe, natomiast u innych rozwijają się manifestacje narządowe, takie jak toczniowe zapalenie nerek, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, płuc lub serca. Przebieg ma zwykle charakter nawrotowo-remisyjny, z okresami zaostrzeń i remisji, choć możliwa jest również przewlekłe utrzymująca się aktywność choroby.

Epidemiologia

Częstość występowania TRU jest zróżnicowana geograficznie i etnicznie. W populacji europejskiej szacuje się ją najczęściej na kilkadziesiąt przypadków na 100 000 osób; polskie opracowania wskazują, że w Polsce żyje około 18,5 tys. chorych. Różnice w oszacowaniach zależą od metody identyfikacji przypadków, kryteriów rozpoznania, struktury demograficznej oraz pochodzenia etnicznego badanej populacji.

Kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni, zwłaszcza w wieku rozrodczym; relacja kobiet do mężczyzn wynosi około 9–10:1. Choroba może rozpocząć się w każdym wieku, jednak większość zachorowań przypada na okres od późnego dojrzewania do około 55. roku życia. TRU może mieć cięższy przebieg i częściej obejmować nerki u osób o określonym pochodzeniu etnicznym oraz u pacjentów z początkiem choroby w dzieciństwie lub młodym wieku.

Etiologia i patogenezę

Etiologia TRU jest wieloczynnikowa i nie została w pełni wyjaśniona. Choroba rozwija się w wyniku współdziałania predyspozycji genetycznej, zaburzeń regulacji układu odpornościowego, czynników hormonalnych i ekspozycji środowiskowych. Ryzyko zachorowania jest większe u krewnych osób z TRU, jednak w większości przypadków

nie odpowiada za nie pojedynczy wariant genetyczny, lecz współdziałanie wielu wariantów wpływających na odpowiedź immunologiczną.

W patogenezie istotną rolę odgrywają nieprawidłowe usuwanie komórek apoptotycznych i materiału jądrowego, aktywacja odporności wrodzonej, w tym szlaków interferonu typu I, oraz nadmierna aktywacja limfocytów B i T. Prowadzi to do wytwarzania autoprzeciwciał, między innymi przeciwciał przeciwjądrowych, anty-dsDNA i anty-Sm, a następnie do powstawania kompleksów immunologicznych. Ich odkładanie w tkankach, aktywacja dopełniacza i miejscowa odpowiedź zapalna powodują uszkodzenie narządów.

Do czynników mogących inicjować chorobę lub wywoływać jej zaostrzenia należą promieniowanie ultrafioletowe, zakażenia, palenie tytoniu, stres fizjologiczny oraz niektóre leki. Wyrażna przewaga zachorowań wśród kobiet wskazuje na znaczenie hormonów płciowych i mechanizmów związanych z chromosomem X. U części pacjentów leki, w tym hydralazyna, prokainamid lub izoniazyd, mogą wywołać zespół toczniopodobny, który zwykle różni się od idiopatycznego TRU profilem narządowym i serologicznym.

Rokowanie

Rokowanie w TRU uległo znaczącej poprawie dzięki: wczesnemu rozpoznawaniu, skuteczniejszej immunosupresji, profilaktyce zakażeń i lepszemu leczeniu powikłań narządowych. Nadal jednak śmiertelność pacjentów z TRU jest większa niż w populacji ogólnej. Współczesne dane populacyjne wskazują na około dwukrotnie większe ryzyko zgonu niż u osób bez TRU, a w przeglądach badań populacyjnych standaryzowany współczynnik umieralności mieścił się w zakresie 1,9–4,6.

Rokowanie zależy od aktywności choroby, nieodwracalnego uszkodzenia narządowego, zajęcia nerek, ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego i płuc, a także od zakażeń i działań niepożądanych leczenia. Do czynników niekorzystnych należą między innymi wczesny początek choroby, utrzymująca się wysoka aktywność, częste zaostrzenia, opóźnione rozpoznanie nefropatii toczniowej, przewlekła choroba nerek oraz współistnienie zespołu antyfosfolipidowego.

We wczesnym okresie choroby istotnymi przyczynami zgonów są aktywny TRU i ciężkie zakażenia, natomiast w późniejszym przebiegu rośnie znaczenie przedwczesnej miażdżycy, chorób sercowo-naczyniowych i trwałego uszkodzenia narządów. U około 5–11% wszystkich chorych w populacyjnych badaniach długoterminowych rozwijała się schyłkowa niewydolność nerek. Osiąganie remisji lub niskiej aktywności choroby oraz ograniczanie skumulowanej ekspozycji na glikokortykosteroidy zmniejsza ryzyko trwałego uszkodzenia narządowego.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny TRU jest bardzo zróżnicowany. Objawy ogólne obejmują przewlekłe zmęczenie, osłabienie, stany podgorączkowe lub gorączkę, zmniejszenie apetytu i utratę masy ciała. Częste są bóle i zapalenie stawów, zwykle dotyczące drobnych stawów rąk, nadgarstków, stóp lub kolan. Zapalenie stawów ma przeważnie charakter symetryczny i nienadżerkowy, choć może prowadzić do deformacji.

Do typowych manifestacji skórno-słuzówkowych należą nadwrażliwość na światło, rumień na twarzy w kształcie motyla, podostry skórny toczень rumieniowaty, zmiany krążkowe, łysienie niebliznowaciejące oraz zwykle niebolesne owrzodzenia jamy ustnej lub nosa. Może występować objaw Raynauda. Zmiany skórne i objawy ogólne często nasilają się po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe.

Zajęcie nerek może objawiać się białkomoczem, krwinkomoczem, wałeczkami w osadzie moczu, nadciśnieniem tętniczym, zespołem nerczycowym lub pogorszeniem filtracji kłębuszkowej. Manifestacje hematologiczne obejmują leukopenię, limfopenię, małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczną. Zajęcie błon surowiczych może prowadzić do zapalenia opłucnej lub osierdzia, a zajęcie układu nerwowego między innymi do napadów drgawkowych, zaburzeń poznawczych, psychozy, neuropatii albo incydentów naczyniowo-mózgowych.

U części chorych obecne są przeciwciała antyfosfolipidowe i rozwija się zespół antyfosfolipidowy, zwiększający ryzyko zakrzepicy tętniczej lub żyłnej oraz powikłań położniczych. TRU wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, osteoporozy, chorób sercowo-naczyniowych i powikłań ciąży. Zakres manifestacji może się zmieniać w czasie, dlatego konieczne jest systematyczne monitorowanie aktywności choroby, funkcji narządów i nieodwracalnego uszkodzenia.

3.1.7. Twardzina układowa

[Źródło: raport OT.422.29.2019, Reumatologia kliniczna]

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: M34 – twardzina układowa (łac. sclerosis systemica, ang. scleroderma)

Twardzina układowa (SSc) jest rzadką chorobą układową tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich niewydolności, zaburzeń morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowości układu immunologicznego. Twardzina układowa jest chorobą przewlekłą, postępującą, prowadzącą do kalectwa. Do najczęściej zajętych tkanek i narządów należą: skóra, układ kostno-stawowy, przewód pokarmowy, układ sercowo-naczyniowy, płuca, nerki i układ nerwowy. Do najbardziej charakterystycznych objawów zalicza się twardą skórę oraz bardzo często występujący objaw Raynauda.

Epidemiologia

Zapadalność na SSc wynosi 4–12/młn/rok. Szacuje się, że w Polsce choruje około 10 000 osób. Szczyt zachorowań przypada między 30. a 50. r.ż. Kobiety chorują 3–4 razy częściej niż mężczyźni. (...)

Etiologia i patogeneza

Etiologia nie jest znana. Zwraca się uwagę na rolę czynników genetycznych, hormonalnych, środowiskowych (ekspozycja na chemikalia, np. krzemionkę, rozpuszczalniki chloropochodne, węglowodory aromatyczne).

Część doniesień wskazuje na zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego, tj. zaburzenia w funkcji limfocytów B i T oraz cytokin Th1 i Th2. U pacjentów występuje predyspozycja genetyczna do występowania przeciwciał przeciwjądrowych (ang. anti-nuclear antibodies, ANA), które wskazują na poszczególne podtypy choroby i służą jako wskaźnik rokowniczy, pozwalający na identyfikację chorych z ryzykiem rozwoju zmian i powikłań narządowych.

W patogenezie odgrywają rolę włóknienie skóry i narządów wewnętrznych (w wyniku nadmiernej syntezy kolagenu i innych białek macierzy przez fibroblasty), zajęcie naczyń krwionośnych (objaw Raynauda, teleangiektazje, zgrubienie ścian naczyń z zaburzeniem reaktywności), zaburzenia immunologiczne (w tym nacieki).

Rokowanie

Rokowanie zależy od obecności i rozległości zmian w narządach wewnętrznych i podtypu klinicznego. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Do czynników złego rokowania należą: białkomocz, cechy restrykcji w badaniach czynnościowych płuc (FVC < 80%), zmniejszenie DLCO, nadciśnienie płucne, duszność wysiłkowa (NYHA > II), wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem), rozległość zajęcia skóry (mRSS > 10), wysoki stopień niepełnosprawności (HAQ-DI > 1,0).

Ponad połowa zgonów związana jest z włóknieniem płuc, tętniczym nadciśnieniem płucnym i zajęciem serca. Do pozostałych przyczyn zgonu należą zakażenia, nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe niezwiązane bezpośrednio z SSc. Stosunkowo dobra prognoza jest w przypadku SSc ograniczonej do skóry (10-letnie przeżycie u około 80–90%). Chorzy z zajęciem serca przeżywają średnio 9 lat od rozpoznania. Z zajęciem samych płuc 10 lat przeżywa 60% chorych. Odsetek 3-letnich przeżyć z odpowiednio leczonym nadciśnieniem płucnym szacuje się na około 65%.

Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii prof. dr hab. Marka Brzosko, „10 lat przeżywa około 80%, chorzy z nadciśnieniem płucnym – 5 lat (...).”

Profesor Witold Tłustochowicz uważa również, że „rokowanie jest złe, w chwili obecnej brak jest metody uważanej za prowadzącą do remisji narządowej. Ryzyko śmierci jest zwiększone ponad 3 razy w stosunku do populacji ogólnej (SMR = 3,5). 3-letnie przeżycie wynosi 53% w górnym kwartyle, 98% w pierwszym. Najczęstszymi przyczynami śmierci są: choroby układu krążenia – 31% (OR 1,36), choroby układu oddechowego – 18% (OR 2,50), infekcje – 9% (OR 5,61).”

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny choroby w znacznej mierze zależy od jej podtypu. Wczesne objawy są niespecyficzne i obejmują: zmęczenie, bóle głowy, depresję, nieznacznie podwyższoną temperaturę, zaburzenia naczynioruchowe w obrębie kończyn (sinica, marmurkowatość skóry, nadwrażliwość na zimno), świąd skóry. Początkowo mogą również występować parestezje. U pacjentów z ograniczonymi stwardnieniami skóry występuje objaw Raynauda (skurcz naczyń w obrębie dłoni, obejmujący 3 fazy: bolesne niedokrwienie, miejscową sinicę, przekrwienie).

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne choroby:

- ❑ postać ograniczoną charakteryzującą się takimi objawami jak: zwapnienia w tkankach miękkich, objaw Raynauda, zaburzenia czynności przelyku, stwardnienie skóry palców rąk, teleangiektazje skórne, przy czym zmiany obejmują twarz i dalsze części kończyn górnych i dolnych;
- ❑ postać uogólnioną, w której zmiany są symetryczne, rozlane i szybko postępujące, obejmujące twarz, bliższe części kończyn i tułów; dynamika zajęcia skóry i narządów wewnętrznych jest większa, a przebieg gwałtowny szczególnie w okresie początkowym. Częściej i szybciej dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych, zwłaszcza płuc i serca. Ta postać twardziny układowej ma przebieg bardziej gwałtowny, zwłaszcza w okresie początkowym. Szybkie tempo postępu zmian skórnych oraz zajęcie narządów wewnętrznych we wczesnym okresie choroby, zwłaszcza w okresie pierwszych 3 lat, mają poważne znaczenie prognostyczne. Im późniejsze jest pojawienie się objawów Raynauda w stosunku do początku zmian skórnych, tym cięższy przebieg choroby. U 30% chorych równolegle ze zmianami skórnymi, a niekiedy nawet wcześniej, pojawiają się w surowicy krwi przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (Sci-70). Niemal jednocześnie ze stwardnieniem skóry pojawiają się zmiany narządowe. Najczęściej dochodzi do zajęcia płuc (śródmiażdżowa choroba płuc), a w następnej kolejności przewodu pokarmowego, serca i nerek. Najpoważniejszym powikłaniem wczesnego okresu jest występowanie powikłania ze strony nerek, określanego jako twardzinowy przełom nerkowy.

Po upływie 3–6 lat trwania choroby intensywność i rozległość stwardnienia skóry osiąga apogeum. Od tego momentu nie tylko nie obserwuje się zajmowania nowych obszarów skóry, ale już powstałe zmiany skórne zaczynają wykazywać tendencję do ustępowania. W efekcie zmieniona skóra robi się bardziej miękka. Dynamika regresji jest różna i najbardziej widoczna począwszy od 6. roku choroby, czyli od początku fazy późnej. Ustępowanie stwardnienia zaczyna się od miejsc, w których zmiany skórne pojawiły się najpóźniej.
- ❑ twardzina układowa bez zmian skórnych (objawy ze strony układów i narządów wewnętrznych z charakterystycznymi zmianami narządowymi i/lub serologicznymi);
- ❑ zespół nakładania cech klinicznych twardziny układowej z objawami innej układowej choroby tkanki łącznej (RZS, zapalenia skórno-mięśniowego, tocznia rumieniowatego układowego, mieszanej choroby tkanki łącznej);
- ❑ zespół dużego ryzyka rozwoju twardziny układowej (twardzina wczesna) bez cech stwardnienia skóry, ale z występowaniem niektórych objawów (zmiany serologiczne, objaw Raynauda); postać ta najczęściej rozwija się w ciągu 5 lat do twardziny układowej (u 65–80% pacjentów).

Zgodnie z opinią ekspertki prof. dr hab. Joanny Narbutt do najbardziej dotkliwych objawów dla osoby chorującej na twardzinę układową uogólnioną należą:

- ❑ stwardnienie skóry uniemożliwiające chodzenie;
- ❑ włóknienie płuc;
- ❑ włóknienie tętnic nerkowych → niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze;
- ❑ zaburzenia rytmu serca;
- ❑ obrzęki, obrzęki rąk, owrzodzenia policzków.

W opinii prof. dr hab. Marka Brzosko „choroba jest przewlekła, postępująca. Prowadzi do niewydolności krążenia i niewydolności oddechowej, a także do niepełnosprawności ruchowej. W przypadku zmian śródmiażdżowych lub nadciśnienia płucnego czas przeżywania jest wyraźnie krótszy”.

Według prof. W. Tłustochowicz objawami i konsekwencjami choroby, które są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na twardzinę układową uogólnioną, są „niewydolność oddechowa w wyniku włóknienia płuc i związane z nim nadciśnienie płucne”.

3.1.8. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;

[Na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013]

Transplantacja – przeszczepianie narządów lub komórek, tkanek. Przeszczep – tkanka (skóra, rogówka, kości) lub narząd (p. serce, nerka) pobrane od dawcy, podlegające chirurgicznemu przeszczepieniu do organizmu biorcy. Głównym problemem przy przeszczepach alogenicznych (wewnątrz tego samego gatunku) jest reakcja

odrzućcia przeszczepu, ze względu na reakcję immunologiczną. Wymaga to stosowania leczenia immunosupresyjnego.

Typy przeszczepów:

- ☐ alogeniczne – polegają na przeniesieniu tkanki lub narządu między osobnikami różniącymi się genetycznie, ale w obrębie tego samego gatunku (np. człowiek ☐ człowiek);
- ☐ ksenogeniczne – przeszczepy międzygatunkowe (np. świnia ☐ człowiek);
- ☐ autogeniczne – polegają na przeniesieniu własnej tkanki lub narządu biorcy z jednego miejsca na drugie np. przeszczep skóry;
- ☐ izogeniczne – polegają na przeniesieniu tkanki między osobnikami identycznymi genetycznie np. pomiędzy bliźniętami jednojajowymi.

Rodzaje przeszczepów:

- ☐ Przeszczep narządów unaczynionych: wątroba, nerka, trzustka, serce, płuca, jelito.
- ☐ Przeszczep tkanek obejmuje: rogówka, skóra, kości.
- ☐ Przeszczep komórek: obecnie jako źródło komórek hemopoetycznych wykorzystuje się krew obwodową (*Peripheral Blood Stem Cells*), szpik (*Bone Marrow*) lub, najrzadziej, krew pępowinową (*Cord Blood Units*).

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Przeszczep narządów unaczynionych

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu polega na równoczesnym stosowaniu kilku leków w określonych schematach, w zależności od przeszczepianego narządu, stopnia ryzyka immunologicznego, nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności przeszczepu. Istnieją 3 podstawowe preparaty farmakologiczne o działaniu immunosupresyjnym – inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego, cyklofosfamid) oraz inhibitory mTOR (sirolimus, ewerolimus). Dodatkowo stosuje się GKS.

Tabela 6 Zalecane schematy terapeutyczne u pacjentów po przeszczepie narządu unaczynionego

Rodzaj przeszczepu	Zalecany schemat
Jednoczasowy przeszczep nerki i trzustki	U większości chorych podstawowe leczenie immunosupresyjne polega na stosowaniu jednego z inhibitorów kalcyneuryny (w 80% przypadków takrolimusu) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (w USA 70–80%) oraz steroidami. Istnieje tendencja do ograniczania steroidów. U większości chorych stosuje się dodatkowo leczenie indukcyjne z użyciem przeciwciał.
Serce	Dwa najczęściej stosowane obecnie schematy immunosupresji po transplantacji serca – cyklosporyny-A z mykofenolanem mofetylu i takrolimus z mykofenolanem mofetylu. Zalecane dawkowanie mykofenolanu mofetylu u pacjentów po transplantacji serca to 2,0–3,0 gramów na dobę. Inhibitory sygnału proliferacji (nazywane również inhibitorami białkami TOR) – ewerolimus i sirolimus – stanowią alternatywę w stosunku do leku hamującego proliferację limfocytów. Zamiennie do mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucania komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu.
Wątroba	Podstawą immunosupresji po transplantacji wątroby u dzieci są inhibitory kalcyneuryny: takrolimus lub cyklosporyna. Wraz z takrolimusem stosuje się kortykosteroidy, jakkolwiek coraz więcej ośrodków zaleca obecnie ich bardzo wczesną redukcję i przejście na dawkowanie, co drugi dzień, odstawienie po okresie 3–6 miesięcy od transplantacji, albo wręcz rezygnację z podawania kortykosteroidów w ogóle, przy czym w tych sytuacjach zwykle zaleca się indukację immunosupresji przeciwciałami anti-IL2 lub podawanie takrolimusu w zestawieniu z mykofenolanem mofetylu przez okres kilku miesięcy. Obecnie praktycznie nie ma wskazań do stosowania azatiopryny u dzieci.
Płuco	Leczenie indukcyjne: basiliximab, podawany w pierwszej oraz czwartej dobie po zabiegu przeszczepienia po 1 amp. a 40mg. lub alemtuzumab, podawany w pierwszej dobie po przeszczepie – 1 amp. a 30mg/ml tymoglobulina, podawana przez pierwsze 10–21 dni po przeszczepieniu. Leczenie podtrzymujące immunosupresyjne pacjentów po transplantacji płuc jest terapią składającą się z trzech składników. Najczęściej stosowaną i zalecaną jest kombinacja: inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W doniesieniach ostatnich lat daje się zauważyć tendencję do zastępowania leków anty-proliferacyjnych lekiem z grupy inhibitorów m-TOR (sirolimus, ewerolimus).
Jednoczasowy przeszczep jelita i wątroby	W przypadku przeszczepów wątroby i jelita zalecane jest połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu lub sirolimusem i prednizonem w pierwszym okresie po transplantacji, a zamiast przeciwciał anti-IL2 stosuje się coraz częściej alemtuzumab długotrwale blokujący reakcję odrzucania.

Rodzaj przeszczepu	Zalecany schemat
	W leczeniu ostrego odrzucania, opornego na sterydy, podwyższenie dawki takrolimusu i włączenie mykofenolanu mofetylu. W leczeniu przewlekłego odrzucania pierwszą reakcją powinno być podwyższenie dawek takrolimusu do uzyskania jego stężenia we krwi na czczo ok. 12–15 ng/ml. W doświadczeniu autora skuteczność mykofenolanu mofetylu w tych przypadkach jest niewielka.
Nerka	Zalecane schematy u dzieci: Niskie ryzyko powikłań immunologicznych: CsA+AZA+Pred; TAC+AZA+Pred Podwyższone ryzyko: CsA+MMF+Pred; TAC+MMF+Pred Znacznie podwyższone ryzyko: Anty-IL2R+ TAC+MMF+Pred

Ostry epizod choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD, *acute graft versus host disease*) u chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych.

Częstość występowania aGVHD szacuje się na 10-80% w zależności od czynników ryzyka. Odpowiedź na leczenie dzięki kortykosteroidom uzyskuje się u około 50% pacjentów.

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD, *chronic graft versus host disease*) u chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych.

Podstawowym lekiem w leczeniu systemowym jest prednizon. Standardowo lek stosuje się doustnie w dawce 1 mg/kg na dobę, do czasu obiektywnie potwierdzonego ustępowania zmian typowych dla choroby. Oporność na prednizon definiuje się, jako brak poprawy po 3 miesiącach leczenia lub wcześniej, w przypadku nasilenia objawów. U chorych z postacią umiarkowaną GVHD zaleca się prednizon w monoterapii. Leczenie skojarzone z cyklosporyną zaleca się natomiast u chorych z przewlekłą GVHD. Pacjenci z postacią ciężką przewlekłego GVHD oraz chorzy z grupy złego rokowania wymagają systemowej terapii immunosupresyjnej. Standardem postępowania jest skojarzone leczenie cyklosporyną i prednizonem w dawce 1 mg/kg/dobę.

Około 40% chorych z cGVHD nie odpowiada na leczenie pierwszej linii. Do leczenia wykorzystuje się: wysokie dawki metyloprednizolonu, mykofenolan mofetylu zwykle kojarzony ze sterydami i inhibitorami kalcyneuryny najczęściej stosowanymi w dawce 2 g/dobę doustnie). Pozostałe: takrolimus w skojarzeniu z MMF lub w skojarzeniu z rapamycyną i sterydami, PUVA (psolaren plus ultraviolet A irradiation), pozaustrojowa fotochemioterapia (ECP – extracorporeal photopheresis), TLI (*total lymphoid irradiation*) naświetlanie węzłów chłonnych dawką, rytuksymab.

Rokowanie

Wyniki długoterminowe przeżycia po przeszczepie płuc są znacząco gorsze niż po przeszczepach innych narządów. Według danych ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) 10 lat przeżywa tylko 30 do 40% chorych.

5 lat po przeszczepie serca przeżywa około 70% pacjentów. W 1 roku po przeszczepie hospitalizuje się około 40% pacjentów głównie z powodu zakażenia lub reakcji odrzucenia przeszczepu.

Roczna przeżywalność po przeszczepie wątroby wynosi około 90%, 5 letnia 75%. Ostre odrzucenie narządu występuje u 40-50% chorych, natomiast najgroźniejsze jest przewlekłe odrzucenie występujące u około 4% pacjentów.

Roczna przeżywalność chorych po przeszczepie nerki wynosi 95%, a odsetek utrzymania przeszczepu 90%. Główne przyczyny zgonów po przeszczepie nerki to: choroby układu sercowo-naczyniowego (40%), zakażenia (17%) i nowotwory (12%). Przyczyny odrzucania przeszczepu: przewlekłe odrzucenie, nawrót choroby podstawowej, glomerulopatie.

Ostra aGVHD (aGVHD, *acute graft versus host disease*) rozwija się u 30-50% biorców.

Przewlekła choroba przeszczepu przeciwko gospodarzowi (cGVHD, *chronic graft versus host disease*) stanowi jedno z najpoważniejszych późnych powikłań u chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych. Choroba dotyczy ponad 50% pacjentów po transplantacji allogenicznej. Przeżycie 10-letnie osiąga 80% chorych z postacią łagodną, ale tylko 5% z postacią ciężką cGVHD.

W przypadku przeszczepu rogówki 5 letnie przeżycie bez odrzucenia przeszczepu wynosi 90%. Odrzuceniu przeszczepu podlega od 5-18%.

3.1.9. Neuropatia zapalna

[Na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013]

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP) jest procesem autoimmunologicznym o charakterze przewlekłym lub nawrotowym, który powoduje demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. Zazwyczaj występuje w 4 dekadzie życia. Często bywa pierwszym objawem zakażenia HIV. U około 10% chorych występują choroby układowe, głównie nowotwory złośliwe, choroby tkanki łącznej, zapalenie wątroby, nadczynność tarczycy oraz cukrzyca.

Objawy rozwijają się w dłuższym okresie – od kilku (>8 tyg.) do nawet wielu miesięcy i obejmują niedowłady kończyn, parestezję, zniesienie odruchów głębokich. Na podstawie EMG można stwierdzić zwolnienie szybkości przewodzenia, blok przewodzenia, wydłużenie latencji, brak fali F. badanie płynu mózgowo – rdzeniowego u 95% chorych wskazuje na zwiększenie stężenia białka.

CIDP może mieć przebieg postępujący, zwalniający z zaostrzeniami lub nawrotowy.

Ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna – Zespół Guilliana i Barrego (GBS) jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieznanym jednoznacznie etiologii, powstającą z udziałem mechanizmów immunologicznych.

U większości chorych, u których wystąpił GBS, odnotowano wcześniejsze przebycie choroby zakaźnej (układu oddechowego lub układu trawienno). Pierwotne objawy obejmują parestezję stóp, bóle korzeniowe, niedowłady wiotkie o charakterze wstępującym. Od początku choroby odruchy głębokie są osłabione lub zniesione. Często występują silne bóle korzeniowe w kończynach dolnych i parestezje oraz czuciowe objawy ubytkowe, zaburzenia czucia głębokiego i wibracji. Obustronny, obwodowy niedowład mięśni twarzy występuje u około 50% chorych. W ciężkim przebiegu choroby występują zaburzenia gryzienia, połykania oraz mowy, a nawet zaburzenia oddechowe w ciężkich przypadkach. Często pojawiają się zaburzenia układu krążenia.

Objawy choroby narastają szybko, a następnie utrzymują się na stałym poziomie do okresu zdrowienia trwającego nawet kilka miesięcy. Nawrót choroby występuje u około 2%.

Wyodrębniono następujące warianty choroby:

- 1) Zespół *Millera Fischera* – oftalmoplegia, ataksja kończyn i chodu, brak odruchów ścięgniętych.
- 2) Postać czysto ruchowa.
- 3) Postać gardłowo-ramieniowa – przeważają objawy w obrębie kończyn dolnych.
- 4) Postać pierwotnie aksonalna.

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa objawia się przewlekłym postępującym niedowładem i zanikiem mięśni, zwłaszcza odsiebnych a przede wszystkim kończyn górnych oraz przetrwałym, częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia we włóknach ruchowych. Początek objawów występuje najczęściej między 20 a 50 r.ż., mężczyźni chorują częściej niż kobiety.

Choroba postępuje powoli, przebiega praktycznie bez samoistnych remisji. Niedowład oraz zanik mięśni jest asymetryczny, na początku choroby dotyczy głównie kończyn górnych. Najczęściej występuje w zakresie unerwienia nerwu pośrodkowego i łokciowego. Asymetria objawów może utrzymywać się przez lata. Oprócz zaniku mięśni występują również fascykulacje. Występują kurcze mięśni, a odruchy ścięgnięte w zajętych mięśniach są osłabione. Charakterystyczny dla MMN jest brak zaniku mięśni w początkowej fazie choroby. W wyniku kumulowania się postępującego neurogennego uszkodzenia mięśni, po kilku latach choroby zanika często asymetria objawów.

Choroba ma przebieg postępujący przez wiele lat, jednak bardzo rzadko prowadzi do zgonu.

Epidemiologia

Tabela 7 Epidemiologia - Neuropatie zapalne

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Zapadalność 0,15/100 000	Częstość występowania 1-2/100 000
Ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna - Zespół Guillaina-Barrégo (GBS)	Zapadalność 1,1-1,8/100 000	-
Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	-	0,6-2/100 000

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna

Leczenie ma na celu zmniejszenie objawów neurologicznych, a co za tym idzie — poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotowi choroby. Terapia rozpoczyna się od podania GKS (prednizon 1-1,5 mg/kg). W przypadku zaostrzenia choroby wykonywana jest wymiana osocza lub podawane są IVIG. W przypadku braku reakcji na leczenie stosowane są azatiopryna lub cyklofosfamid.

Ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna

Leczenie GBS obejmuje wymianę osocza (plazmaferezę) lub podanie IVIG. Plazmafereza jest wskazana u osób, które nie są w stanie chodzić samodzielnie, a objawy wystąpiły po raz pierwszy <4 tyg. wcześniej lub chodzą samodzielnie jednak od pierwszych objawów upłynęło <2 tyg. Zazwyczaj wykonywana jest 5-krotna wymiana jednej objętości osocza (50 ml/kg m.c.) w ciągu 1-2 tyg.

Dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIG; 0,4 g/kg/d przez 5 kolejnych dni) są wskazane u chorych, którzy nie poruszają się samodzielnie i zgłaszają się w ciągu 2 (maksymalnie 4 tyg.) od momentu zachorowania.

Skuteczność IVIG i plazmaferezy jest uznawana za zbliżoną. Nie jest zalecane leczenie skojarzone IVIG i plazmaferezą, ani stosowanie GKS.

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa

Leczenie z wyboru w MMN stanowią IVIG. Leczenie IVIG łagodzi objawy i spowalnia postęp choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia MMN. Podawanie IVIG zaleca się u wszystkich chorych z MMN z istotną niepełnosprawnością. Dawka początkowa wynosi 2g/kg/cykl w ciągu 2-5 dni. Gdy pojawi się odpowiedź na leczenie w postaci wyraźnego zmniejszenia niedowładu, zaleca się terapię podtrzymującą. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1g/kg mc co 2-4 tyg. lub 2 g/kg mc co 1-2 mies.. W praktyce klinicznej dawki te dobierane są indywidualnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo leczenie pozostaje bezpieczne i skuteczne. Nie jest zalecana terapia kortykosteroidami oraz plazmafereza, gdyż mogą nawet zaostrzyć objawy choroby.

Rokowanie

W przypadku CIDP jest określone, jako dobre, objawy całkowicie ustępują u 40% chorych, natomiast nieznaczne ubytki pozostają u 40%.

GBS niekiedy przekształca się w postać przewlekłą. Ubytki neurologiczne pozostają u 20% chorych, natomiast na skutek zachyłstowego zapalenia płuc, zatorowości płucnej, lub zaburzeń wegetatywnych układu krążenia umiera 5-15%.

Nieleczona postać MMN prowadzi do średniego lub znacznego stopnia niesprawności u około 80% chorych.

3.1.10. Miopatia zapalna

[Na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013]

Dermatomyositis, zapalenie wielomięśniowe (*polymyositis*) i zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi („*inclusion-body myositis*”).

Zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi jest grupą chorób, występujących sporadycznie (choroba nabyta) i rodzinie (postać dziedziczna). Mechanizm i przyczyny choroby nie są obecnie znane.

Zapalenie wielomięśniowe (PM) jest nabytym idiopatycznym przewlekłym zapaleniem mięśni. Zapalenie skórno-mięśniowe (DM) stanowi postać zapalenia mięśni z dodatkowym zapaleniem skóry.

W obydwu chorobach obraz kliniczny obejmuje objawy:

- ☐ Ogólne: osłabienie, wzrost temperatury ciała oraz zmniejszenie masy ciała.
- ☐ Zajęcia mięśni: zmiany dotyczą głównie mięśni obręczy barkowej, obręczy biodrowej oraz karku i grzbietu; osłabieniu mięśni często towarzyszy tkliwość i ból mięśni (u 20-50%), osłabienie mięśni oddechowych – powoduje niewydolność oddechową (u 4-7% chorych), osłabienie mięśni gardła, przełyku i krtani – powoduje dystonię i dysfagię (u 30%), oczopląs, niewyraźne widzenie spowodowane zajęciem mięśni okoruchowych (występuje rzadko).
- ☐ Zmiany skórne (występują w DM), są powiązane z zajęciem mięśni, mogą występować przed zapaleniem mięśni jak również samodzielnie. Zmiany przyjmują postać: rumienia w kształcie okularów wokół oczu, rumienia dekoltu w kształcie litery V, rumienia karku i barków, rumienia bocznej powierzchni ud i bioder, grudki Gottrona (rumieniowe lub sinawe plamy występujące po wyprostowanej stronie stawów), rumień z obrzękiem, wybroczyny oraz teleangiektazję w wałach paznokciowych, pogrubienie, łuszczenie i pękanie skóry na dłoniach, owrzodzenia troficzne. Do rzadszych objawów skórnych należą: uogólniona erytrodermia, zapalenie tkanki podskórnej, siność siatkowata.
- ☐ Zmiany w sercu (u 70%) obejmują tachykardię i bradykardię, rzadko występują objawy niewydolności serca.
- ☐ Zmiany w płucach dotyczą objawów śródmiąższowej choroby płuc (u 30-40%) oraz zachyłstowego zapalenia płuc u chorych z dysfagią.
- ☐ Zmiany w przewodzie pokarmowym obejmują zaburzenia motoryki przełyku, żołądka i jelit a także refluks żołądkowo-przełykowy.
- ☐ Zmiany stawowe – objawy stanu zapalnego stawów bez nadżerek lub ból stawów, najczęściej stawów rąk (u 20-50%).
- ☐ Zwapnienia – obejmują tkanki podskórne, mięśnie szkieletowe, powięzia i ścięgna (u >10%).
- ☐ Objawy Raynauda (u 10-15%).

Początkowo PM/DM może mieć przebieg ostry (kilka dni), podostry (parę tygodni) lub przewlekły (miesiące, lata). W przypadku nieleczenia choroby dochodzi do powolnego zaniku mięśni a następnie do ich przykurczu. 5-letnia śmiertelność wynosi 50%.

DM zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu złośliwego 5-krotnie, natomiast PM 2-krotnie. Najczęściej występuje rak jajnika, piersi, płuc, żołądka, jelit jamy nosowej i gardła, trzustki, pęcherza moczowego oraz chłoniaki nieziarnicze.

Epidemiologia

Tabela 8 Epidemiologia - Miopatie zapalne

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
Zapalenie skórno-mięśniowe; Zapalenie wielomięśniowe; Zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi	Zapadalność na idiopatyczne zapalne choroby mięśni szacuje się na <1-8/mln/rok. Na DM/PM dwa razy częściej chorują kobiety. Najwięcej zachorowań przypada na wiek 10-15 lat (postać dziecięca) i 35-65 lat. Średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania DM/PM wynosi ~40 lat..	2,18 - 7,7 /mln

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Leczenie ma charakter wyłącznie objawowy. Leczenie farmakologiczne obejmuje:

Glikokortykosteroidy - stanowią leczenie z wyboru, u chorych w początkowym stadium podawany jest prednizon 1 mg/kg/d; u pacjentów z ostrym początkiem lub cięższym przebiegiem choroby można zastosować jako leczenie początkowe metyloprednizolon 0,5-1,0g *i.v.* przez 3 dni; po uzyskaniu poprawy leczenia, nie wcześniej niż po 4- 8 tyg., dawkę można zmniejszać stopniowo np. o ~10 mg/mies. do dawki podtrzymującej 5-10 mg/d p.o.; leczenie jest kontynuowane przez kilka lat, lub niekiedy do końca życia

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 6 tyg. terapii lub gdy przebieg choroby jest gwałtowny, należy rozpocząć leczenie skojarzone.

GKS są stosowane w skojarzeniu z:

- ❑ **metotreksatem** 10-25 mg p.o. lub pozajelitowo (i.m. lub s.c.), 1x/tydz. z kwasem foliowym; początkowa dawka tyg. 10-15 mg, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie stopniowe zwiększanie dawki o 5 mg co 2-3 mies.,
- ❑ **azatiopryną** 1,5-2 mg/kg/d, dawkę zmniejsza się co miesiąc o 25 mg, dawka podtrzymująca 50 mg/d.,
- ❑ **cyklosporyną A** 2,5-5 mg/kg/d,
- ❑ **cyklofosfamidem** 1,0 g i.v. 1x w mies., lub 1-3 mg/kg 1xdz. p.o. - zwykle stosuje się w PM/DM z chorobą śródmiąższową płuc lub nasilonymi objawami zapalenia naczyń,
- ❑ **mykofenolanem-mofetylu** 2-3 g/d - w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji metotreksatu i cyklosporyny,
- ❑ **hydroksychlorochiną** 200 mg 2xdz. lub chlorochiną 250 mg 2xdz.- w przypadku opornych na leczenie zmian skórnych w DM/PM,
- ❑ **immunoglobuliną ludzką** - u pacjentów z ciężką postacią PM/DM, u których leczenie immunosupresyjne nie przyniosło efektu, zalecana dawka to 0,4 g/kg/d przez 5 kolejnych dni 1x w miesiącu, przez 3-7 kolejnych mies.
- ❑ **inne leki** (rytuksymab, takrolimus, leki anty-TNF) [Error! Reference source not found.].

Zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi jest oporne na stosowanie GKS. Skuteczność innych terapii immunosupresyjnych nie została udowodniona. W praktyce zaleca się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego zbliżonego do terapii chorych na inne omówione postacię miopatii przez 6 miesięcy.

Rokowanie

W przypadku prawidłowego leczenia, odsetek przeżyć 1-rocznych jest równy 95-97%, 5-letnich 88-93%, 10-letnich 83-88%. Negatywny wpływ na rokowania mają: starszy wiek, współwystępowanie nowotworu złośliwego, zajęcie narządów wewnętrznych, obecność przeciwciał anty-SRP.

3.1.11. Zapalenie naczyń

[Na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013]

Heterogenna grupa chorób, których wspólną cechą jest występowanie nacieków zapalnych i martwicy ściany naczyń, z różnym nasileniem w poszczególnych narządach, co warunkuje obraz kliniczny i przebieg choroby.

Tabela 9 Nazewnictwo zapaleń naczyń według International Chapel Hill Consensus Conference 2012

zapalenie dużych naczyń	zapalenie średnich naczyń	zapalenie małych naczyń (small vessel vasculitis – SVV)	
		zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów	zapalenie małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi
zapalenie tętnic Takayasu (TAK)	guzkowe zapalenie tętnic (PAN)	mikroskopowe zapalenie naczyń (<i>microscopic polyangiitis</i> – MPA)	choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej (<i>anti-glomerular basement [anti-GBM] disease</i>)
olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA)	choroba Kawasaki (KD)	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (<i>Wegenera</i>) (<i>granulomatosis with polyangiitis</i> – GPA) eozynofilowa	zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią (CV)
-	-	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss) (EGPA)	zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA (Henocha i Schönleina) (IgA vasculitis – IgAV)
-	-	-	pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (HUV) (zapalenie naczyń związane z anty-C1q)

Inne rodzaje klasyfikacji zapalenia naczyń:

1. zapalenie różnych naczyń (variable vessel vasculitis – VVV), zapalenie naczyń w chorobie Behçeta (Behçet's disease – BD), zapalenie naczyń w zespole Cogana (Cogan's syndrome – CS),

2. zapalenie naczyń jednego narządu (*single-organ vasculitis* – SOV); leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń skóry (*cutaneous leukocytoclastic angiitis*), zapalenie tętnic skóry (*cutaneous arteritis*), pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego (*primary central nervous system vasculitis*). Izolowane zapalenie aorty (*isolated aortitis*),
3. zapalenie naczyń w chorobie układowej (*vasculitis associated with systemic disease*): toczniowe zapalenie naczyń (*lupus vasculitis*), reumatoidalne zapalenie naczyń (*rheumatoid vasculitis*), sarkoidalne zapalenie naczyń (*sarcoid vasculitis*).

Epidemiologia

Tabela 10 Epidemiologia – zapalenie naczyń

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
zapalenie dużych naczyń		
zapalenie tętnic Takayasu	Chorują głównie kobiety powyżej 40 roku życia 1-3/milion	
olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic	Występuje głównie u osób powyżej 50 roku życia	12/100 000
zapalenie średnich naczyń		
guzkowe zapalenie tętnic	5-9/milion	2-30/milion
choroba Kawasaki	9/100 000 Chorują głównie dzieci do 5 roku życia	
zapalenie małych naczyń		
zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA-associated vasculitis – AAV)	mikroskopowe zapalenie naczyń: 3-11/milion ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera): 5-10/milion (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss): 0,5-4/milion	mikroskopowe zapalenie naczyń: 65/milion ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera): 25-150/milion (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss): 2-38/milion
zapalenie małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi (<i>immune complex small vessel vasculitis</i>)	zapalenie naczyń związane z krieglobulinemią (cryoglobulinemic vasculitis – CV): bd.; zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA (Henocha i Schönleina) Dzieci: 140/milion; Dorośli: 13/milion pokrzywkowe zapalenie naczyń: bd	Henoch–Schönlein purpura 10:100 000 dzieci

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Zapalenie dużych naczyń

U pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic leczeniem z wyboru jest kortykoterapia. U chorych z nawracającą postacią zaleca się dodanie do terapii metotreksatu, inhibitorów TNF alfa.

U pacjentów z zapaleniem tętnic Takayasu terapią z wyboru jest kortykoterapia. W przypadkach opornych stosuje się metotreksat, MMF lub leflunomid. W kolejnych rzutach stosuje się cyklofosfamid, cyklosporyny, inhibitory TNF alfa.

Zapalenie średnich naczyń

W chorobie Kawasaki stosuje się kwas acetylosalicylowy, IVIG, metyloprednizon.

W guzkowym zapaleniu tętnic stosuje się w fazie indukcyjnej cyklofosfamid, GKS, plazmaferezę, metotreksat. W postaci opornej na leczenie pacjentom podaje się immunoglobuliny, rytuksymab, infliksimab, MMF w dawce 2 g/dzień, globulinę antymocytową. W fazie podtrzymującej (powyżej 24 mies.) natomiast stosuje się: AZA, metotreksat, leflunomid, MMF.

Zapalenie małych naczyń

Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA-associated vasculitis – AAV).

U pacjentów w fazie indukcyjnej stosuje się cyklofosfamid, GKS, plazmaferezę, metotreksat. W postaci opornej na leczenie pacjentom podaje się immunoglobuliny, rytuksymab, infliksimab, MMF w dawce 2 g/dzień, globulinę antymocytową. W fazie podtrzymującej (powyżej 24 mies.) natomiast stosuje się: AZA, metotreksat, leflunomid, MMF.

Zapalenie małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi (*immune complex small vessel vasculitis*).

U pacjentów z Henocha i Schönleina w leczeniu objawowym stosuje się GKS, natomiast w cięższych przypadkach GKS oraz leki immunosupresyjne: AZA, CPA, MMF, lub plazmaferezę, IVIG. U pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z samoistną krieglobulinemią leczenie wygląda analogicznie. U pacjentów z pokrzywkowym zapaleniem naczyń stosuje się: GKS, a w celu zmniejszenia ich dawki metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid.

Rokowanie

Zapalenie dużych naczyń

U pacjentów olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic rokowanie jest dobre. Przypadki śmiertelne należą do rzadkości.

U pacjentów z zapaleniem tętnic Takayasu wśród chorych nieleczonych 85% przeżywa 5 lat. Rokowanie jest dobre u pacjentów bez nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca.

Zapalenie średnich naczyń

W chorobie Kawasaki do poszerzenia i powstania tętniaków tętnic wieńcowych dochodzi u 15-25% chorych nieleczonych. Następstwem w wieku dorosłym może być choroba niedokrwienna serca.

W guzkowym zapaleniu tętnic bez leczenia choroba szybko prowadzi do zgonu. 5 lat przeżywa 13% chorych.

Zapalenie małych naczyń

U pacjentów z mikroskopowym zapaleniem naczyń ryzyko zgonu jest największe przy współistnieniu zmian nerkowych (80-90%) i płucnych (25-50%). Przewlekłej dializoterapii wymaga 25-40% chorych.

U pacjentów z chorobą Wegenera obserwuje się następujące powikłania: w górnych drogach oddechowych (około 70%), zmiany w nerkach (70%), zmiany oczne (30-50%), zmiany skórne (40-60%), w układzie ruchu (około 50%), w układzie nerwowym (20%), zmiany w sercu (10%). Przebieg choroby bywa różny od powolnego do łagodnego aż po szybką progresję z zagrażającymi życiu zmianami w wielu narządach.

U pacjentów z eozynofilową ziarniakowością z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss) 5 lat przeżywa około 80% chorych. Przyczyną zgonu są najczęściej: powikłania sercowe, rzadziej krwotok, niewydolność nerek, niewydolność oddechowa.

U pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami IgA (*Henocha i Schönleina*) choroba ma ostry początek. U dzieci przebiega łagodnie, u młodzieży i dorosłych ma poważniejszy przebieg, w związku z występowaniem zmian w nerkach (45-85%). Niewydolność nerek pojawia się u 5-15% dzieci i około 30% dorosłych pacjentów.

U pacjentów z zapaleniem naczyń związane z krieglobulinemią choroba prowadzi do pogłębiającej się niewydolności nerek.

3.1.12. Nefropatia IgA

[Na podstawie raportu AOTM-RK-434-3/2013]

Nefropatia IgA (*IgA nephropathy*, *IgAN*) uważana jest za najczęściej występujący na świecie typ kłębuszkowych zapaleń nerek.

Przebiega pod postacią przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek, z charakterystyczną obecnością depozytów IgA w mezangium (w przewodzie nad innymi złoгами) w badaniu biopsyjnym nerki w mikroskopie immunofluorescencyjnym.

Epidemiologia

Tabela 11 Epidemiologia – nefropatia IgA

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
Nefropatia IGA (<i>IGA nephritis</i>)	25/1 000 000	-
Nefropatia IGA (<i>IGA nephritis</i>)	W Europie nefropatia IgA stanowi 10-30% glomerulopatii.	

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Postępowanie zależy od nasilenia białkomoczu oraz wartości GFR. U pacjentów z białkomoczem 1-3 g/dzień oraz GFR >60 ml/min ACEI oraz ARB w skojarzeniu z metyloprednizonem. U wybranych chorych, u których nie uzyskano zmniejszenia białkomoczu pomimo zastosowania ACEI można podjąć leczenie z użyciem MMF < 60 kg w dawce 1,5 g/dobę. U pacjentów z zespołem nerczycowym z postępującym GFR pomimo stosowania ACEI oraz ARB stosuje się metyloprednizon (potem prednizon) w skojarzeniu z cytostatykiem np. cyklofosfamid przez 2 miesiące a potem azatiopryna przez 6 mies.

Rokowanie

Progresja nefropatii zaczyna się już w dzieciństwie, a przewlekła niewydolność nerek występuje po 10 latach trwania choroby w 5-30% przypadków, po 20 latach odsetek ten wzrasta do 25-50%. Według raportu ERA-EDTA 67% pacjentów z IgAN rozpoczyna przewlekły program dializ jako młodzi dorośli (22% poniżej 30. Roku życia). W przypadku utrzymywania się nerczycowego białkomoczu schyłkowa niewydolność nerek może się rozwinąć już po upływie 5-10 lat. Nadciśnienie tętnicze rozwija się u 20-40% chorych.

4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Wniosek dotyczy produktów zawierających substancje czynną:

- ☐ mycophenolas mofetil,

we wskazaniach:

- ☐ steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna;
- ☐ steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA;
- ☐ choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych;
- ☐ miastenia.

Mycophenolas mofetil jest lekiem immunosupresyjnym.

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę de novo nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn de novo, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki. [ChPL CellCept]

Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deplecją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen. [ChPL CellCept]

Aktualnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipiec 2026 r. w Polsce finansowanych jest 8 produktów leczniczych zawierający Mycophenolas mofetil (3 preparaty CellCept, 2 preparaty Mycofit, 2 preparaty Myfenax, po 1 preparacie: Mycofit, Mycophenolate mofetil Sandoz) we wskazaniu zarejestrowanym „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku” oraz następujących wskazaniach poza rejestracyjnych:

- ☐ steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna;
- ☐ steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA;
- ☐ choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego;
- ☐ miastenia.

4.2. Alternatywne technologie medyczne

[Na podstawie raportów: AOTM-RK-434-3/2013, OT.422.1.5.2024]

W przedmiotowych wskazaniach stosowane mogą być następujące technologie alternatywne:

- ☐ Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności: metyloprednizonol;
- ☐ Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS): metyloprednizonol
- ☐ Miastenia - prednizon, bromek pirydostygminy, takrolimus, immunoglobulina ludzka;

- ? Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - cyklosporyna, prednizon;
- ? Nefropatia toczniowa – metyloprednizolon;
- ? Toczeni rumieniowaty układów: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon; azatiopryna;
- ? Twardzina układowa - prednizon, prednizolon, metyloprednizolon; azatiopryna;
- ? Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – cyklosporyna, takrolimus, azatiopryna, metyloprednizolon;
- ? Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek: cyklosporyna; metyloprednizolon;
- ? Neuropatie zapalne: metyloprednizolon;
- ? Miopatie zapalne: prednizon, metyloprednizolon, azatiopryna;
- ? Zapalenie naczyń - metyloprednizolon, azatiopryna
- ? Nefropatia IgA - brak

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 27.08.2026 r. przeszukano źródła informacji medycznej obejmujące m.in:

- ❑ Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- ❑ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- ❑ Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>);
- ❑ European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- ❑ National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au>),
- ❑ The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>),
- ❑ American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>),
- ❑ American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>),
- ❑ Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>)
- ❑ Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- ❑ National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- ❑ Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- ❑ Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- ❑ Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- ❑ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- ❑ Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.
- ❑ National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych przy zastosowaniu słów kluczowych odnoszących się do poszczególnych wskazań.

Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania mycophenolas mofetil z dokumentów opublikowanych po dacie wydania ostatniej opinii rady dla wskazań wcześniej ocenianych w Agencji. Dla nowego wskazania nie uwzględniono ograniczenia czasowego.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych dla następujących wskazań:

- ❑ Neuropatia zapalna (brak dokumentów opublikowanych od 2024 r);
- ❑ Miopatia zapalna (brak dokumentów opublikowanych od 2024 r);
- ❑ Choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności (brak dokumentów opublikowanych od 2025 r).

Cytopenie w przebiegu innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych

MMF jest jednym z najlepiej udokumentowanych leków oszczędzających glikokortykosteroidy stosowanych w autoimmunologicznych cytopeniach związanych z pierwotnymi niedoborami odporności. Wytyczne i przeglądy eksperckie rekomendują MMF jako leczenie drugiej linii w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, zespole Evansa oraz immunologicznej małopłytkowości, szczególnie u pacjentów opornych na leczenie pierwszego rzutu. W badaniach obserwacyjnych odnotowano wysokie odsetki odpowiedzi klinicznej, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami regulacji immunologicznej.

Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

MMF jest rekomendowany jako długoterminowe leczenie oszczędzające steroidy u pacjentów z ALPS. Aktualne rekomendacje podkreślają znaczenie unikania splenektomii poprzez stosowanie przewlekłej immunosupresji, w której MMF wraz z sirolimusem stanowi jedną z preferowanych opcji terapeutycznych. MMF szczególnie rekomendowany jest u chorych z nawrotowymi lub ciężkimi cytopeniami autoimmunologicznymi.

Miastenia

W najnowszych wytycznych MMF jest wymieniany jako lek immunosupresyjny drugiej linii stosowany u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitory acetylocholinesterazy, glikokortykosteroidy lub azatioprynę. MMF może być szczególnie przydatny jako terapia steroidoszczędzająca oraz u chorych nietolerujących azatiopryny. Wytyczne podkreślają jednak ograniczoną jakość dowodów z badań randomizowanych i wskazują, że korzyści kliniczne pojawiają się zwykle po kilku miesiącach leczenia.

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy

Wytyczne KDIGO 2025 rekomendują MMF jako jedną z preferowanych terapii oszczędzających glikokortykosteroidy u dzieci ze steroidozależnym zespołem nerczycowym. MMF może być stosowany zarówno w celu zapobiegania nawrotom choroby, jak i utrzymania remisji po leczeniu inhibitorami kalcyneuryny, ograniczając ryzyko ich nefrotoksyczności. Leczenie powinno być prowadzone przez co najmniej 12 miesięcy.

Steroidooporny zespół nerczycowy

W steroidoopornym zespole nerczycowym MMF nie jest rekomendowany jako preferowane leczenie indukujące remisję. Wytyczne KDIGO wskazują, że większą skuteczność wykazują inhibitory kalcyneuryny. MMF może być jednak rozważany jako leczenie podtrzymujące po uzyskaniu remisji lub jako alternatywa u pacjentów, u których dalsze stosowanie inhibitorów kalcyneuryny jest niewskazane.

Nefropatia toczniowa

MMF stanowi obecnie jeden z podstawowych leków stosowanych zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym nefropatii toczniowej. Wytyczne ACR, EULAR i KDIGO rekomendują MMF jako preferowaną alternatywę dla cyklofosfamidu ze względu na porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Leczenie oparte na MMF jest szczególnie zalecane w klasach III, IV i V nefropatii toczniowej, często w ramach terapii skojarzonej.

Toczeń rumieniowaty układowy

MMF jest szeroko rekomendowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich pozanerkowych manifestacji TRU. Wytyczne ACR i BSR wskazują MMF jako jeden z podstawowych konwencjonalnych leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu zmian skórnych, hematologicznych, serologicznych, neuropsychiatrycznych oraz zapalenia naczyń i błon surowiczych. Szczególnie ceniona jest jego rola jako terapii umożliwiającej ograniczenie przewlekłej ekspozycji na glikokortykosteroidy.

Twardzina układowa

Wytyczne EULAR rekomendują MMF jako jedną z terapii pierwszego wyboru w leczeniu włóknienia skóry oraz śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową. Dowody kliniczne wskazują na skuteczność MMF porównywalną do cyklofosfamidu przy lepszej tolerancji i mniejszym ryzyku działań niepożądanych hematologicznych. MMF jest obecnie uznawany za standard leczenia immunosupresyjnego w tych manifestacjach choroby.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Dostępne aktualne wytyczne nie zawierają szczegółowych rekomendacji dotyczących stosowania MMF w omawianym wskazaniu. Dokumenty transplantacyjne odnoszą się głównie do ogólnych zasad immunosupresji oraz monitorowania pacjentów po transplantacjach. Stosowanie MMF pozostaje elementem schematów immunosupresyjnych stosowanych w praktyce klinicznej, jednak brak nowych, specyficznych zaleceń dotyczących jego wykorzystania w analizowanym zakresie.

Zapalenie naczyń

W aktualnych wytycznych MMF jest uznawany za alternatywną opcję terapeutyczną u wybranych pacjentów z zapaleniami naczyń związanymi z ANCA, szczególnie w przypadkach niezagrożających życiu lub narządom. Większość towarzystw naukowych preferuje jednak rytuksymab lub cyklofosfamid w indukcji remisji. MMF może być stosowany w leczeniu podtrzymującym wyłącznie wtedy, gdy azatiopryna, metotreksat lub rytuksymab są przeciwwskazane lub nietolerowane.

Nefropatia IgA

Wytyczne KDIGO 2025 wskazują, że skuteczność MMF w nefropatii IgA zależy od populacji pacjentów. Korzyści kliniczne wykazano głównie u pacjentów pochodzenia chińskiego, u których MMF może stanowić alternatywę ograniczającą konieczność stosowania glikokortykosteroidów. U pacjentów niechińskich aktualnie brak jest wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie MMF, dlatego nie jest on rekomendowany jako standard leczenia.

Szczegółowy opis przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 12. Opis rekomendacji klinicznych dla poszczególnych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Cytopenie w przebiegu innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych	
Pacillo 2022	Praca przeglądowa dotycząca terapii celowanych stosowanych w autoimmunologicznych cytopeniach występujących u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności <i>Opis mechanizmu działania i miejsca MMF w terapii</i> „Najlepiej przebadanym lekiem oszczędzającym sterydy, stosowanym u dzieci z autoimmunologicznymi cytopeniami (AIC), poza wskazaniami rejestracyjnymi zarówno pod względem wskazania, jak i wieku, jest mykofenolan mofetylu (MMF). Jest on prolekiem kwasu mykofenolowego (MPA), inhibitora dehydrogenazy inozyno-5'-monofosforanowej (IMPDH). MPA prowadzi do zmniejszenia puli nukleotydów guanozynowych, głównie w limfocytach T i B, hamując ich proliferację, a tym samym odpowiedź immunologiczną zależną od komórek oraz produkcję przeciwciał. Ponadto MPA może indukować apoptozę aktywowanych limfocytów T, eliminując klony komórek reagujących na stymulację antygenową” <i>Skuteczność u pacjentów z autoimmunologicznymi cytopeniami i pierwotnymi niedoborami odporności</i> „W doświadczeniu jednego ośrodka (...) wykazali, że 65% (22/34) dzieci z autoimmunologicznymi cytopeniami opornymi na leczenie pierwszej linii uzyskało dobrą odpowiedź na MMF, szczególnie pacjenci z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym (ALPS), u których odpowiedź osiągnięto u wszystkich chorych (11/11; 100%). Wyniki te potwierdzono w innym badaniu jednego ośrodka w USA, gdzie u pacjentów z ALPS i opornymi autoimmunologicznymi cytopeniami uzyskano bardzo dobrą odpowiedź na MMF u 12 z 13 leczonych osób.” <i>Dawkowanie</i> „Chociaż dawka MMF stosowana u biorców przeszczepu nerki wynosi 1200 mg/m²/dobę w dwóch dawkach podzielonych, w praktyce klinicznej dąży się do stosowania najmniejszej skutecznej dawki zapewniającej prawidłowe parametry morfologii krwi oraz ograniczającej działania niepożądane przewlekłej immunosupresji u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności.” <i>Przedstawione w dokumencie zalecenia terapeutyczne</i> ❑ W autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej i zespole Evansa jako leczenie drugiej linii zaleca się prednizolon w połączeniu z MMF w dawce 1200 mg/m²/dobę ❑ W immunologicznej małopłytkowości (ITP) MMF w dawce do 1200 mg/m²/dobę stanowi opcję leczenia drugiej linii.
Seidel 2020	Praca przeglądowa dotycząca leczenia cytopenii o podłożu immunologicznym u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności i zaburzeniami regulacji immunologicznej (PIRD) MMF jako leczenie drugiej linii w ciężkich cytopeniach immunologicznych związanych z IEI ❑ W autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA) oraz zespole Evansa jako leczenie drugiej linii zaleca się prednizolon w połączeniu z MMF w dawce 1200 mg/m²/dobę; ❑ W immunologicznej małopłytkowości MMF w dawce 1200 mg/m²/dobę, z prednizolonem lub bez niego, stanowi leczenie drugiej linii; ❑ Po uzyskaniu skuteczności leczenia zaleca się stopniowe odstawianie MMF po 6–12 miesiącach terapii, a następnie w ciągu kolejnych 3–6 miesięcy;
Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	
Rao 2024	Praca poglądowa dotycząca postępu w diagnostyce i leczeniu zespołu autoimmunologicznego limfoproliferacyjnego oraz zespołu aktywowanej kinazy PI3δ „Przez ostatnie 20 lat zarówno rapamycyna (sirolimus), jak i mykofenolan mofetylu były z powodzeniem stosowane jako długoterminowe leczenie oszczędzające sterydy u pacjentów z ALPS.” „Obecne zalecenia terapeutyczne dla ALPS podkreślają znaczenie unikania splenektomii za wszelką cenę, przede wszystkim poprzez długotrwałe stosowanie leków immunosupresyjnych oszczędzających sterydy, takich jak mykofenolan mofetylu i sirolimus.” „Zarówno rapamycyna, jak i mykofenolan mofetylu były z powodzeniem stosowane przez wielu klinicystów jako długotrwałe leczenie oszczędzające sterydy. Rapamycyna wydaje się wykazywać lepszą skuteczność niż mykofenolan mofetylu pod względem zmniejszania limfoproliferacji, co przejawia się redukcją wielkości węzłów chłonnych i śledziony oraz normalizacją markerów biologicznych, takich jak komórki DNT i stężenie witaminy B12 w surowicy, o ile pacjent dobrze toleruje leczenie.”

Seidel 2020	Praca przeglądowa dotycząca leczenia cytopenii o podłożu immunologicznym u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności i zaburzeniami regulacji immunologicznej (PIRD) <i>Zalecenia terapeutyczne dotyczące ALPS</i> U pacjentów z ALPS lub innymi stanami przebiegającymi ze zwiększoną liczbą podwójnie ujemnych limfocytów T (DNT), zalecanymi opcjami leczenia są sirolimus lub mykofenolan mofetylu (MMF) <i>Leczenie drugiej linii</i> W ciężkich cytopeniach immunologicznych leczenie drugiej linii obejmuje: - prednizolon + MMF w dawce 1200 mg/m²/dobę; - MMF 1200 mg/m²/dobę z prednizolonem lub bez niego; - u pacjentów ze zwiększoną liczbą DNT można rozważyć sirolimus zamiast MMF. Zalecane jest stopniowe odstawianie MMF po 6-12 miesiącach utrzymującej się odpowiedzi klinicznej. <i>Preferowane leczenie przy zwiększonej liczbie komórek DNT</i> Jeżeli stwierdza się zwiększony odsetek komórek DNT, sirolimus i MMF mogą być traktowane jako preferowane opcje terapeutyczne. <i>Rola MMF jako leczenia oszczędzającego steroidy</i> MMF lub sirolimus mogą być stosowane jako leki pozwalające ograniczyć ekspozycję na glikokortykosteroidy, jednak dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego wymagają czasu potrzebnego do uzyskania skutecznych stężeń leku.
Miastenia	
Fionda 2026 (Włochy)	Włoskie wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia miastonii W dokumencie nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla MMF, jest on uwzględniony jako jedna z opcji leczenia steroido-oszczędzającego. Wczesne włączenie leków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna lub mykofenolan, może pomóc w zmniejszeniu ryzyka cukrzycy indukowanej leczeniem steroidami.
Milanov 2025 (Bułgaria)	Krajowy konsensus w sprawie diagnostyki i leczenia miastonii Leczenie immunosupresyjne stosuje się u wszystkich pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającego efektu leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy. Lekami pierwszego wyboru w immunosupresji chorych na miastenię są kortykosteroidy i azatiopryna. Do innych leków immunosupresyjnych, uznawanych za leczenie drugiej linii, należą: cyklosporyna A, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus, rytuksymab oraz cyklofosfamid. Mykofenolan mofetylu jest lekiem immunosupresyjnym, który hamuje syntezę nukleotydów purynowych i selektywnie zaburza proliferację limfocytów. Dwa badania randomizowane nie wykazały dodatkowej korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetylu ani jako monoterapii w porównaniu z prednizolonem, ani jako leku oszczędzającego stosowanie steroidów. - Lek może być stosowany u pacjentów z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie azatiopryną. - Leczenie rozpoczyna się od dawki 500 mg/dobę, zwiększanej następnie do 1,5 g/dobę. - Efekt terapeutyczny pojawia się po około 2–3 miesiącach, natomiast maksymalne korzyści obserwuje się po 6–18 miesiącach terapii. - W jednym z badań wykazano również, że mykofenolan mofetylu był skutecznym lekiem oszczędzającym stosowanie steroidów w długoterminowym leczeniu ocznej postaci miastonii. - Dawka podtrzymująca wynosiła 1 g/dobę. - Działania niepożądane są zwykle łagodne, jednak rzadko mogą wystąpić mielosupresja oraz hepatotoksyczność. - Zaleca się kontrolę morfologii krwi na początku leczenia, następnie co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, później dwa razy w miesiącu przez kolejne 2 miesiące, następnie raz w miesiącu przez pierwszy rok leczenia, a dalej co 6 miesięcy. <i>Mykofenolan mofetylu w trakcie przełomu miastenicznego</i> - U chorych z niedoborem TPMT (metylotransferazy tiopurynowej), którzy nie mogą otrzymywać azatiopryny, alternatywnie można zastosować mykofenolan mofetylu; <i>Mykofenolan mofetylu w trakcie ciąży</i> - Podczas planowania ciąży należy unikać leków o znanym działaniu teratogennym, takich jak metotreksat i mykofenolan mofetylu.

	❓ Jeśli ich odstawienie nie jest możliwe, pacjentka powinna zostać poinformowana o ryzyku dla płodu oraz konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji
Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy	
KDIGO 2025 (Międzynarodowe)	Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie postępowania w przypadku zespołu nerkotycznego u dzieci <i>MMF jako lek oszczędzający glikokortykosteroidy w SDNS</i> ❓ U wszystkich dzieci ze steroidozależnym zespołem nerczycowym (SDNS) oraz u dzieci z często nawrotowym zespołem nerczycowym, u których występują istotne działania niepożądane glikokortykosteroidów, zaleca się stosowanie leków oszczędzających glikokortykosteroidy w celu zapobiegania nawrotom, zamiast kontynuowania wyłącznie leczenia steroidami. Do dostępnych opcji należą doustne inhibitory kalcyneuryny, cyklofosfamid, lewamizol, mykofenolan mofetylu (MMF) oraz rytuksymab. <i>Miejsce MMF w leczeniu SDNS</i> ❓ Wybór najbardziej odpowiedniego leku oszczędzającego glikokortykosteroidy spośród inhibitorów kalcyneuryny, cyklofosfamid, lewamizolu, MMF i rytuksymabu wymaga uwzględnienia indywidualnych cech pacjenta, takich jak dostępność leczenia, przestrzeganie zaleceń, działania niepożądane oraz preferencje chorego i jego rodziny. ❓ MMF, rytuksymab oraz inhibitory kalcyneuryny mogą być preferowanymi terapiami oszczędzającymi steroidy u dzieci ze steroidozależnym zespołem nerczycowym. <i>Dawkowanie MMF</i> ❓ Zalecana dawka początkowa mykofenolanu mofetylu wynosi 1200 mg/m² powierzchni ciała na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych. <i>Czas leczenia MMF</i> ❓ Leczenie mykofenolanem mofetylu powinno być kontynuowane przez co najmniej 12 miesięcy, ponieważ u większości dzieci dochodzi do nawrotu choroby po jego odstawieniu. <i>Monitorowanie stężenia leku</i> ❓ Zaleca się utrzymywanie pola pod krzywą stężenie-czas (AUC) dla kwasu mykofenolowego na poziomie >50 µg·h/ml. U pacjentów, którzy źle tolerują MMF, możliwe jest stosowanie równoważnych dawek innych preparatów kwasu mykofenolowego, takich jak mykofenolan sodu. Dawka 360 mg mykofenolanu sodu odpowiada 500 mg mykofenolanu mofetylu. <i>Cyklosporynozależny zespół nerczycowy</i> ❓ U pacjentów, którzy uzyskali stabilną remisję podczas leczenia inhibitorem kalcyneuryny (np. cyklosporyną), MMF może zostać zastosowany w celu utrzymania remisji bez dalszego narażenia na nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny. ❓ U dzieci ze steroidozależnym zespołem nerczycowym MMF jest jedną z preferowanych opcji umożliwiających ograniczenie lub odstawienie inhibitorów kalcyneuryny.
Steroidooporny zespół nerczycowy	
KDIGO 2025 (Międzynarodowe)	Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie postępowania w przypadku zespołu nerkotycznego u dzieci <i>Miejsce MMF w leczeniu SRNS</i> ❓ U dziecka, które nie uzyskało całkowitej odpowiedzi na glikokortykosteroidy po 4 tygodniach, rozpoznaje się steroidooporny zespół nerczycowy. Należy rozpocząć leczenie inhibitorem układu renina–angiotensyna oraz, jeśli jest to możliwe, wykonać badania genetyczne w kierunku znanych mutacji dotyczących podocytów i/lub biopsję nerki. ❓ Wśród dzieci bez genetycznej przyczyny SRNS znaczna część odpowiada na leczenie inhibitorem kalcyneuryny, przy czym odpowiedź może wystąpić po różnym czasie, od kilku tygodni do kilku miesięcy. Dzieci z pierwotnym SRNS, które następnie odpowiadają na inhibitor kalcyneuryny, mogą pozostawać w stabilnej remisji bez nawrotów lub z rzadkimi nawrotami albo rozwinąć steroidozależną postać zespołu nerczycowego. W tej ostatniej grupie należy prowadzić leczenie jak w steroidozależnym zespole nerczycowym oraz rozważyć zmianę leczenia na mykofenolan mofetylu w celu utrzymania remisji bez stosowania glikokortykosteroidów. ❓ Mykofenolan mofetylu można również rozważyć u pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² albo zastosować jako alternatywę dla inhibitora kalcyneuryny po utrzymaniu remisji przez ponad rok. <i>MMF nie jest preferowanym leczeniem indukującym remisję</i> ❓ Wytyczne zalecają stosowanie cyklosporyny lub takrolimusu jako początkowego leczenia drugiego rzutu u dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowy. Zalecenie to przypisuje większą wagę danym wskazującym, że inhibitory kalcyneuryny z większym prawdopodobieństwem wywołują remisję niż

	cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu lub rytuksymab. Jednocześnie uwzględnia ono ryzyko istotnej nefrotoksyczności związanej z długotrwałym stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny. <i>Wyniki metaanalizy sieciowej</i> ❑ Nowsza metaanaliza sieciowa obejmująca 18 badań klinicznych i 790 dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym wykazała, że takrolimus i cyklosporyna były skuteczniejsze w uzyskiwaniu remisji i wiązały się z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż cyklofosfamid podawany dożylnie lub doustnie, mykofenolan mofetylu, leflunomid, chlorambucyl, azatiopryna oraz placebo albo brak leczenia <i>Stosowanie MMF według algorytmu terapeutycznego KDIGO</i> ❑ dawka początkowa: 1200 mg/m² powierzchni ciała na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych; ❑ zalecany czas stosowania: 1 rok; ❑ leczenie to można zastosować u dzieci, które uzyskały stabilną remisję podczas terapii inhibitorem kalcyneuryny, w celu podtrzymania remisji bez dalszego narastania nefrotoksyczności związanej z inhibitorem kalcyneuryny. <i>Wniosek dotyczący skuteczności MMF</i> ❑ Inhibitory kalcyneuryny zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania remisji u dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym w porównaniu z brakiem leczenia oraz konsekwentnie wykazują większą skuteczność niż cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu. Z tego względu MMF nie jest zalecany jako preferowane początkowe leczenie drugiego rzutu służące indukcji remisji w SRNS.
Nefropatia toczniowa	
ACR 2024 (USA)	Wytczne dotyczące badań przesiewowych, leczenia i postępowania w przypadku toczniowego zapalenia nerek <i>Leczenie nefropatii toczniowej klasy III lub IV, z klasą V lub bez niej</i> U pacjentów z aktywną, nowo rozpoznaną lub nawrotową nefropatią toczniową klasy III lub IV, z towarzyszącą klasą V lub bez niej, warunkowo zaleca się zastosowanie potrójnego schematu immunosupresyjnego obejmującego: ❑ dożylne pulsy glikokortykosteroidów, tj. metyloprednizolon w dawce 250–1000 mg na dobę przez 1–3 dni; ❑ następnie glikokortykosteroid doustny w dawce nieprzekraczającej 0,5 mg/kg mc./dobę, maksymalnie 40 mg prednizonu na dobę, z stopniowym zmniejszaniem dawki; ❑ oraz jeden z następujących schematów: - o analog kwasu mykofenolowego i belimumab - o analog kwasu mykofenolowego i inhibitor kalcyneuryny; - o cyklofosfamid stosowany dożylnie w małej dawce według schematu Euro-Lupus i belimumab, przy czym po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem należy zastąpić go analogiem kwasu mykofenolowego. Warunkowo zaleca się schemat oparty na analogu kwasu mykofenolowego zamiast schematu opartego na cyklofosfamidzie. <i>Preferencja dla MMF względem cyklofosfamidu</i> ❑ Randomizowane badania kliniczne wykazały podobne odsetki odpowiedzi na leczenie analogami kwasu mykofenolowego oraz schematami opartymi na cyklofosfamidzie. Panel ekspertów preferował jednak analogi kwasu mykofenolowego ze względu na korzystniejszy profil toksyczności, w tym mniejsze ryzyko nowotworów oraz brak negatywnego wpływu na płodność. ❑ Schemat oparty na cyklofosfamidzie może być preferowany w określonych sytuacjach, takich jak wybór pacjenta, nieprzestrzeganie zaleceń lub nietolerancja leczenia doustnego, a także szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek z licznymi półksiężycami i/lub martwicą włóknikową w biopsji oraz pogarszającą się czynnością nerek <i>Zalecana dawka MMF</i> ❑ U pacjentów z aktywną, nowo rozpoznaną lub nawrotową nefropatią toczniową klasy III lub IV, z klasą V lub bez niej, leczonych analogiem kwasu mykofenolowego, warunkowo zaleca się docelową dawkę mykofenolanu mofetylu wynoszącą 2–3 g na dobę lub dawkę równoważną innego analogu kwasu mykofenolowego. ❑ Dawkę należy dostosować indywidualnie, równoważąc tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. U dzieci zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 1,2–1,4 g/m² powierzchni ciała na dobę. Oznaczanie stężenia kwasu mykofenolowego może być pomocne w indywidualizacji dawki. <i>Białkomocz w klasie III lub IV</i>

	❓ U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV, z klasą V lub bez niej, oraz białkomoczem wynoszącym co najmniej 3 g/g warunkowo preferuje się potrójny schemat obejmujący glikokortykosteroidy, analog kwasu mykofenolowego i inhibitor kalcyneuryny, zamiast schematu zawierającego belimumab. ❓ Zalecenie oparto na szybkim zmniejszeniu białkomoczu obserwowanym podczas stosowania inhibitorów kalcyneuryny oraz ograniczonej skuteczności belimumabu u pacjentów z wyjściowym białkomoczem wynoszącym co najmniej 3 g/g. <i>Leczenie czystej klasy V</i> U pacjentów z aktywną, nowo rozpoznaną lub nawrotową czystą nefropatią toczniową klasy V i białkomoczem wynoszącym co najmniej 1 g/g warunkowo zaleca się potrójny schemat immunosupresyjny obejmujący: ❓ pulsy dożylnego metyloprednizolonu w dawce 250–1000 mg na dobę przez 1–3 dni; ❓ następnie doustny glikokortykosteroid w dawce nieprzekraczającej 0,5 mg/kg mc./dobę, maksymalnie 40 mg prednizonu na dobę, ze stopniowym zmniejszaniem dawki; ❓ analog kwasu mykofenolowego; ❓ inhibitor kalcyneuryny. Schemat ten jest preferowany względem skojarzenia analogu kwasu mykofenolowego z belimumabem lub cyklofosfamidu z belimumabem. U pacjentów z czystą klasą V i białkomoczem poniżej 1 g/g warunkowo zaleca się leczenie glikokortykosteroidem i/lub lekiem immunosupresyjnym, takim jak analog kwasu mykofenolowego, azatiopryna lub inhibitor kalcyneuryny, zamiast niestosowania leczenia immunosupresyjnego <i>Kontynuacja leczenia po uzyskaniu odpowiedzi</i> ❓ Jeżeli po zastosowaniu potrójnego schematu immunosupresyjnego uzyskano całkowitą odpowiedź nerkową, warunkowo zaleca się kontynuowanie tego samego schematu. ❓ Jeżeli zastosowano leczenie podwójne, czyli glikokortykosteroid z cyklofosfamidem albo analogiem kwasu mykofenolowego, i uzyskano całkowitą odpowiedź nerkową, warunkowo zaleca się kontynuowanie leczenia analogiem kwasu mykofenolowego zamiast przechodzenia na azatioprynę. Wyjątek stanowią pacjentki planujące ciążę lub osoby nietolerujące analogów kwasu mykofenolowego, u których należy zastosować azatioprynę. <i>Brak odpowiedzi lub choroba oporna</i> ❓ W przypadku nieuzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi nerkowej w ciągu 6–12 miesięcy należy w pierwszej kolejności ocenić dawkowanie leku i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Jeżeli początkowo stosowano leczenie podwójne, zaleca się eskalację do leczenia potrójnego, obejmującego między innymi analog kwasu mykofenolowego z belimumabem albo analog kwasu mykofenolowego z inhibitorem kalcyneuryny. ❓ Jeżeli nie uzyskano odpowiedzi na leczenie potrójne, należy zmienić je na inny zalecany schemat potrójny lub rozważyć dodanie leku anty-CD20 do analogu kwasu mykofenolowego albo cyklofosfamidu stosowanego według schematu Euro-Lupus. W chorobie opornej po niepowodzeniu dwóch standardowych schematów można zastosować bardziej intensywne leczenie, obejmujące analog kwasu mykofenolowego, belimumab i inhibitor kalcyneuryny. <i>Czas leczenia i ciąża</i> ❓ U pacjentów, którzy uzyskali i utrzymali całkowitą odpowiedź nerkową, warunkowo zaleca się całkowity czas leczenia immunosupresyjnego wynoszący co najmniej 3–5 lat. ❓ Analogi kwasu mykofenolowego nie są zgodne z ciążą. Jeśli pacjentka stosuje taki lek, zaleca się wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, np. wkładkę wewnątrzmaciczną albo dwie inne metody antykoncepcji. Jeżeli nefropatia pozostaje w remisji, ale dalsze leczenie jest konieczne jako leki zgodne z ciążą wskazano azatioprynę i takrolimus.
EULAR 2025 (Europa)	Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku tocznia rumieniowatego układowego z zajęciem nerek: aktualizacja z 2025 r. <i>MMF w leczeniu początkowym aktywnej nefropatii toczniowej</i> U pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, szczególnie w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, zaleca się leczenie skojarzone obejmujące jeden z następujących schematów: 1. mykofenolan albo dożylny cyklofosfamid w małej dawce wraz z belimumabem; 2. mykofenolan wraz z inhibitorem kalcyneuryny, takim jak woklosporyna lub takrolimus; 3. mykofenolan wraz z obinutuzumabem. Alternatywą w wybranych przypadkach może być leczenie jednym lekiem immunosupresyjnym, tj. mykofenolanem albo dożylnym cyklofosfamidem w małej dawce. <i>Znaczenie leczenia skojarzonego</i>

	❓ U większości pacjentów leczenie początkowe powinno obejmować terapię skojarzoną: belimumab z analogiem kwasu mykofenolowego albo cyklofosfamidem, inhibitor kalcyneuryny z analogiem kwasu mykofenolowego bądź obinutuzumab z analogiem kwasu mykofenolowego. ❓ Belimumab, woklosporyna i obinutuzumab w skojarzeniu ze standardowym leczeniem wykazały w dużych badaniach III fazy większą skuteczność niż samo leczenie standardowe. Monoterapia analogiem kwasu mykofenolowego pozostaje jednak uzasadnioną opcją u wybranych pacjentów, np. z pierwszym zaostrzeniem nefropatii, niewielkim białkomoczem, zachowanym przesączaniem kłębuszkowym i łagodną aktywnością histologiczną, a także w przypadku ograniczonego dostępu do nowych leków <i>Schemat dawkowania MMF</i> ❓ W algorytmie terapeutycznym jako dawkę mykofenolanu mofetylu podano 1–1,5 g dwa razy na dobę, czyli łącznie 2–3 g na dobę. Równoważna dawka mykofenolanu sodu wynosi 720–1080 mg dwa razy na dobę. <i>Kontynuacja leczenia po uzyskaniu odpowiedzi</i> ❓ Po uzyskaniu odpowiedzi nerkowej leczenie należy kontynuować przez co najmniej 3 lata. Pacjenci leczeni początkowo mykofenolanem w monoterapii albo w skojarzeniu z belimumabem, inhibitorem kalcyneuryny lub obinutuzumabem powinni kontynuować stosowanie tych leków. ❓ U pacjentów leczonych początkowo cyklofosfamidem, stosowanym samodzielnie lub w połączeniu z belimumabem, cyklofosfamid należy zastąpić mykofenolanem albo azatiopryną, przy czym preferowany jest mykofenolan, z wyjątkiem sytuacji, w której planowana jest ciąża <i>Odstawianie leczenia</i> ❓ U pacjentów z utrzymującą się całkowitą odpowiedzią nerkową można rozważyć stopniowe odstawianie leczenia immunosupresyjnego i/lub biologicznego po upływie 3 lat leczenia od uzyskania odpowiedzi, z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka nawrotu. ❓ Wielu ekspertów stosuje jednak leczenie nefropatii toczniowej przez co najmniej 5 lat przed rozważeniem odstawienia immunosupresji. Dłuższy czas leczenia i remisji przed odstawieniem leku oraz kontynuacja hydroksychlorochiny wiążą się z mniejszym ryzykiem nawrotu. <i>Brak odpowiedzi, nawrót lub choroba oporna</i> ❓ Przed uznaniem choroby za trwale aktywną lub oporną należy ocenić wszystkie możliwe przyczyny braku odpowiedzi, przede wszystkim przestrzeganie zaleceń. W miarę dostępności należy rozważyć monitorowanie stężenia analogu kwasu mykofenolowego lub inhibitora kalcyneuryny we krwi. ❓ Po potwierdzeniu aktywności choroby można zastosować dowolny alternatywny schemat wymieniony w zaleceniu dotyczącym leczenia początkowego. Jeśli początkowo stosowano mykofenolan w monoterapii, należy zdecydowanie rozważyć leczenie skojarzone. Wybór schematu powinien być zindywidualizowany, a w przypadkach nieodpowiadających na leczenie zaleca się konsultację w ośrodku eksperckim. <i>MMF a ciąża</i> ❓ Ciążę można planować dopiero przy nieaktywnej nefropatii i odpowiednio kontrolowanych objawach pozanerkowych, po konsultacji przedkonceptyjnej oraz zmianie leczenia na zgodne z ciążą. Do leków zgodnych z ciążą należą glikokortykosteroidy, azatiopryna oraz inhibitory kalcyneuryny. Analogi kwasu mykofenolowego są przeciwwskazane w pierwszym trymestrze ciąży, chociaż w chorobie zagrażającej życiu można wyjątkowo rozważyć ich zastosowanie w drugim lub trzecim trymestrze
KIDGO 2024 (Międzynarodowe)	Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie postępowania w przypadku toczniowego zapalenia nerek <i>Leczenie początkowe klasy III lub IV</i> Zaleca się, aby pacjenci z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV, z komponentem błoniastym lub bez niego, otrzymywali początkowo glikokortykosteroidy w połączeniu z jednym z następujących schematów: - analog kwasu mykofenolowego; - dożylny cyklofosfamid w małej dawce; - belimumab oraz analog kwasu mykofenolowego albo dożylny cyklofosfamid w małej dawce; - analog kwasu mykofenolowego i inhibitor kalcyneuryny, jeżeli czynność nerek nie jest znacznie upośledzona, tj. eGFR nie jest mniejszy lub równy 45 ml/min/1,73 m². <i>Dawka MMF w leczeniu początkowym</i> ❓ Zwykle stosowana dawka MMF w leczeniu początkowym wynosi 2–3 g na dobę. W algorytmie leczenia klasy III lub IV podano dawkę doustną 1–1,5 g dwa razy na dobę, stosowaną przez co najmniej 6 miesięcy. Równoważna dawka mykofenolanu sodu wynosi 720–1080 mg dwa razy na dobę. <i>Skuteczność MMF względem cyklofosfamidu</i>

	❓ Analogi kwasu mykofenolowego wykazują skuteczność porównywalną z cyklofosfamidem w leczeniu aktywnej nefropatii toczniowej. Dowody z randomizowanych badań wskazują z umiarkowaną pewnością, że MMF ma podobną skuteczność, lecz odmienny profil działań niepożądanych niż dożylny cyklofosfamid. ❓ MMF jest szeroko stosowany jako leczenie początkowe proliferacyjnej nefropatii toczniowej. Jest preferowany u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem niepłodności, w tym u osób ze znaczną wcześniejszą ekspozycją na cyklofosfamid <i>Monitorowanie ekspozycji na kwas mykofenolowy</i> ❓ Farmakokinetyka kwasu mykofenolowego wykazuje znaczną zmienność międzypersonalną, szczególnie u pacjentów z hipoalbuminemią lub upośledzoną czynnością nerek. Dane z małych badań wskazują, że pole pod krzywą stężenia kwasu mykofenolowego w czasie wynoszące 35–45 mg × h/l albo stężenie minimalne wynoszące 3,0–4,5 mg/l może zapewniać odpowiednią ekspozycję w trakcie leczenia początkowego. Znaczenie rutynowego monitorowania stężenia leku nie zostało jednak ostatecznie określone <i>Leczenie podtrzymujące</i> ❓ Po zakończeniu leczenia początkowego u pacjentów z nefropatią toczniową klasy III lub IV zaleca się zastosowanie analogu kwasu mykofenolowego jako leczenia podtrzymującego. ❓ Wczesna dawka podtrzymująca MMF wynosi około 750–1000 mg dwa razy na dobę. W przypadku kwasu mykofenolowego dawka wynosi około 540–720 mg dwa razy na dobę <i>MMF względem azatiopryny w leczeniu podtrzymującym</i> ❓ Mykofenolan mofetylu jest u większości pacjentów preferowanym lekiem podtrzymującym. W badaniu ALMS niepowodzenie leczenia, obejmujące zgon, niewydolność nerek, nawrót nefropatii, trwałe podwojenie stężenia kreatyniny lub konieczność leczenia ratunkowego, wystąpiło u 16% pacjentów leczonych MMF i u 32% pacjentów leczonych azatiopryną. Nawroty nefropatii wystąpiły odpowiednio u 12,9% i 23,4% pacjentów. ❓ W badaniu MAINTAIN nie stwierdzono natomiast różnicy między MMF a azatiopryną w czasie do nawrotu nerkowego. Łączny odsetek nawrotów po 36 miesiącach wynosił około 20% w obu grupach. Łącznie dane przemawiają za wyborem MMF jako preferowanego leczenia podtrzymującego w większości populacji. <i>Czas leczenia</i> ❓ Łączny czas leczenia początkowego oraz skojarzonego leczenia podtrzymującego proliferacyjnej nefropatii toczniowej powinien wynosić co najmniej 36 miesięcy. Większość pacjentów wymaga co najmniej 3 lat immunosupresji. ❓ Przedwczesne odstawienie MMF może zwiększać ryzyko nawrotu. U pacjentów otrzymujących MMF jako leczenie początkowe odstawienie leku przed upływem 2 lat wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zaostrzenia choroby. <i>Klasa V z białkomoczem nerczycowym</i> ❓ W czystej nefropatii toczniowej klasy V leczenie zależy od nasilenia białkomoczu. U pacjentów z białkomoczem w zakresie nerczycowym należy zastosować leczenie skojarzone obejmujące glikokortykosteroid i jeszcze jeden lek, np. analog kwasu mykofenolowego, cyklofosfamid, inhibitor kalcyneuryny, rytuksymab albo azatioprynę. ❓ MMF stanowi uzasadniony lek pierwszego wyboru u pacjentów z klasą V i białkomoczem w zakresie nerczycowym. Jeśli leczenie jest nieskuteczne jako kolejną opcję wskazano cyklofosfamid przez okres nieprzekraczający 6 miesięcy; można również rozważyć długotrwałe leczenie inhibitorem kalcyneuryny lub rytuksymabem <i>Niezadowolająca odpowiedź na MMF</i> W przypadku niezadowolającej odpowiedzi należy: 1. zweryfikować przestrzeganie zaleceń; 2. upewnić się, że zastosowano odpowiednią dawkę leku, w miarę możliwości oznaczając stężenie kwasu mykofenolowego; 3. rozważyć ponowną biopsję nerki, jeśli istnieje podejrzenie zmian przewlekłych lub innego rozpoznania; 4. przy utrzymującej się aktywności choroby rozważyć zmianę na inny zalecany schemat; 5. w chorobie opornej rozważyć dodanie rytuksymabu lub innego leku biologicznego, przedłużenie dożylnych pulsów cyklofosfamidu albo udział w badaniu klinicznym. <i>Ciąża i karmienie piersią</i> ❓ MMF jest przeciwwskazany w ciąży ze względu na działanie teratogenne. U pacjentki leczonej podtrzymująco analogiem kwasu mykofenolowego, która planuje ciążę lub zajdzie w ciążę, lek należy odstawić albo zastąpić azatiopryną.
--	---

	❓ Analogi kwasu mykofenolowego są również przeciwwskazane podczas karmienia piersią <i>Leczenie dzieci</i> ❓ U dzieci z nefropatią toczniową należy stosować schematy immunosupresyjne podobne do stosowanych u dorosłych, uwzględniając konieczność dostosowania dawki, wpływ terapii na wzrastanie i płodność oraz czynniki psychospołeczne. ❓ W opisaney kohorcie dzieci i młodzieży glikokortykosteroid z analogiem kwasu mykofenolowego zastosowano jako leczenie indukujące u 36% pacjentów, a analogi kwasu mykofenolowego jako leczenie podtrzymujące u 55% pacjentów.
	Toczeń rumieniowaty układowy
ACR 2025 (USA)	Wytyczne dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego układowego Dokument dotyczy przede wszystkim poza nerkowych manifestacji TRU <i>Miejsce MMF w ogólnej strategii leczenia TRU</i> ❓ W leczeniu TRU zaleca się wczesne wprowadzanie konwencjonalnych i/lub biologicznych leków immunosupresyjnych w celu uzyskania i utrzymania kontroli zapalenia związanego z chorobą, rozumianej jako remisja albo mała aktywność choroby. Postępowanie to ma ograniczyć chorobowość i śmiertelność związaną z TRU oraz zminimalizować toksyczność leków, zwłaszcza glikokortykosteroidów. ❓ Analogi kwasu mykofenolowego, obejmujące MMF i kwas mykofenolowy, zaliczono do konwencjonalnych leków immunosupresyjnych stosowanych w TRU. <i>Czas leczenia immunosupresyjnego i możliwość odstawienia MMF</i> ❓ U pacjentów z utrzymującą się remisją kliniczną lub małą aktywnością TRU warunkowo zaleca się rozpoczęcie stopniowego zmniejszania leczenia immunosupresyjnego po 3–5 latach, z docelowym zamiarem jego odstawienia. ❓ Decyzja o odstawieniu immunosupresji powinna uwzględniać indywidualne ryzyko ponownej aktywacji choroby, ciężkość wcześniejszego zajęcia narządów oraz preferencje pacjenta. W randomizowanym badaniu odstawienie MMF u pacjentów z nieaktywnym TRU nie prowadziło do zwiększenia częstości klinicznie istotnej reaktywacji choroby. <i>Przewlekła bezobjawowa małopłytkowość</i> ❓ U pacjentów z przewlekłą, bezobjawową małopłytkowością przypisywaną TRU, z liczbą płytek poniżej 30 000/μl, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia glikokortykosteroidem w skojarzeniu z dodatkowym lekiem, takim jak analog kwasu mykofenolowego, azatiopryna, inhibitor kalcyneuryny, lek anty-CD20, belimumab i/lub dożylny immunoglobuliny, zamiast samej obserwacji albo monoterapii glikokortykosteroidem. ❓ Agresywne leczenie początkowe jest na ogół zastępowane leczeniem immunosupresyjnym podtrzymującym. U pacjentów z bezobjawową małopłytkowością i liczbą płytek 30 000–100 000/μl leczenie zazwyczaj nie jest wymagane <i>Ciężkie zespoły neuropsychiatryczne</i> ❓ W aktywnym toczniowym zapaleniu nerwu wzrokowego, ostrym stanie splątaniowym związanym z toczniem albo aktywnej mononeuropatii wieloogniskowej warunkowo zaleca się początkowe leczenie pulsami lub dużymi dawkami glikokortykosteroidów, ze stopniowym zmniejszaniem dawki, w skojarzeniu z cyklofosfamidem podawanym dożylnie, analogiem kwasu mykofenolowego albo lekiem anty-CD20. Leczenie skojarzone jest preferowane względem monoterapii glikokortykosteroidem. ❓ Dowody dotyczące ciężkich zespołów neurologicznych odnoszą się głównie do cyklofosfamidu dożylnego. Analogi kwasu mykofenolowego uwzględniono jednak jako opcję na podstawie doświadczenia klinicznego ekspertów, z uwagi na różnicowane nasilenie objawów oraz potrzebę ograniczenia stosowania cyklofosfamidu, szczególnie u młodych kobiet w wieku rozrodczym. ❓ W przypadku zastosowania cyklofosfamidu dożylnego można rozważyć podanie trzech comiesięcznych wlewów, a następnie przejście na inny lek immunosupresyjny, najczęściej analog kwasu mykofenolowego, w celu zmniejszenia ryzyka toksyczności, w tym zaburzeń płodności. <i>Psychoza toczniowa</i> ❓ U pacjentów z aktywną psychozą przypisywaną TRU warunkowo zaleca się leczenie przeciwpsychotyczne w skojarzeniu z glikokortykosteroidem oraz cyklofosfamidem dożylnym, analogiem kwasu mykofenolowego albo lekiem anty-CD20, zamiast samego leczenia przeciwpsychotycznego <i>Napady padaczkowe związane z aktywnym TRU</i> ❓ W przypadku napadów padaczkowych przypisywanych aktywnemu TRU warunkowo zaleca się leczenie przeciwpadaczkowe w skojarzeniu z glikokortykosteroidem oraz cyklofosfamidem, analogiem kwasu mykofenolowego, azatiopryną i/lub lekiem anty-CD20, zamiast samego leczenia przeciwpadaczkowego.

	❓ Przed rozpoczęciem immunosupresji należy wykluczyć utrwalone uszkodzenie neurologiczne, np. bliznowacenie, jako przyczynę napadów. Wybór leku zależy od współistniejących manifestacji TRU oraz preferencji lekarza i pacjenta. <i>Umiarkowany lub ciężki toczень skóry</i> ❓ U pacjentów z utrzymującym się, umiarkowanym lub ciężkim toczniem skórnym, opornym na leczenie miejscowe i przeciwmalaryczne i/lub wymagającym eskalacji z powodu stosowania doustnych glikokortykosteroidów, warunkowo zaleca się dodanie metotreksatu, analogu kwasu mykofenolowego, anifrolumabu i/lub belimumabu. ❓ Wybór leczenia powinien uwzględniać nasilenie zmian, ryzyko bliznowacenia, choroby współistniejące i preferencje pacjenta. Metotreksat i analogi kwasu mykofenolowego są preferowanymi konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi. Azatioprynę można stosować, jeśli planowana jest ciąża <i>Pęcherzowy toczень rumieniowaty</i> ❓ U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim pęcherzowym toczniem rumieniowatym, opornym na leczenie miejscowe, leki przeciwmalaryczne i/lub doustne glikokortykosteroidy, warunkowo zaleca się dodanie konwencjonalnego leku immunosupresyjnego, takiego jak analog kwasu mykofenolowego, metotreksat lub azatiopryna, i/lub leku anty-CD20 <i>Nawracające zapalenie opłucnej lub osierdza</i> ❓ U pacjentów z utrzymującymi się lub nawracającymi epizodami toczniowego zapalenia opłucnej lub osierdza pomimo stosowania hydroksychlorochiny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kolchicyny i/lub glikokortykosteroidów, warunkowo zaleca się włączenie konwencjonalnego leczenia immunosupresyjnego, takiego jak analog kwasu mykofenolowego lub azatiopryna, albo leczenia biologicznego, zamiast rozpoczynania lub zwiększania dawki glikokortykosteroidu w monoterapii. ❓ Celem eskalacji immunosupresji jest ograniczenie powikłań zapalenia błon surowiczych oraz przewlekłej ekspozycji na glikokortykosteroidy. <i>Zapalenie stawów w przebiegu TRU</i> ❓ U pacjentów leczonych hydroksychlorochiną, u których utrzymuje się lub nawraca aktywne zapalenie stawów związane z TRU, warunkowo zaleca się początkowe zastosowanie metotreksatu, analogu kwasu mykofenolowego albo azatiopryny. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi należy mieć niski próg dla dodania lub zamiany leczenia na belimumab albo anifrolumab. ❓ U pacjentów z dominującym zapaleniem stawów bez istotnego zajęcia innych narządów można w pierwszej kolejności rozważyć metotreksat. U osób z aktualnym lub przebyłym istotnym zajęciem innych narządów preferowany może być analog kwasu mykofenolowego. ❓ W badaniu z randomizacją u chorych z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym pozanerkowym TRU leczenie analogiem kwasu mykofenolowego prowadziło do częstszej remisji, krótszego czasu do jej uzyskania oraz mniejszej liczby działań niepożądanych niż azatiopryna <i>Układowe zapalenie naczyń</i> ❓ W zapaleniu naczyń przypisywanym aktywnemu TRU warunkowo zaleca się początkowe leczenie pulsami lub dużymi dawkami glikokortykosteroidów, z stopniowym zmniejszaniem dawki, w skojarzeniu z konwencjonalnym lekiem immunosupresyjnym, takim jak cyklofosfamid dożylny, analog kwasu mykofenolowego lub azatiopryna, albo z lekiem biologicznym, takim jak lek anty-CD20, belimumab lub anifrolumab. ❓ W ciężkim zapaleniu naczyń preferowane są jednak cyklofosfamid dożylny lub leczenie anty-CD20 <i>Zapalenie mięśnia sercowego</i> ❓ U pacjentów z ostrym lub nasilającym się toczniowym zapaleniem mięśnia sercowego warunkowo zaleca się glikokortykosteroid w skojarzeniu z cyklofosfamidem dożylnym, analogiem kwasu mykofenolowego, lekiem anty-CD20 i/lub dożylnymi immunoglobulinami, zamiast monoterapii glikokortykosteroidem. ❓ Najwięcej danych przemawia za cyklofosfamidem i analogami kwasu mykofenolowego, jednak nie przeprowadzono badań z randomizacją pozwalających na jednoznaczne wskazanie najlepszego schematu. <i>Dawkowanie i monitorowanie MMF</i> Sugerowana dawka MMF wynosi: ❓ u dorosłych: 2–3 g doustnie na dobę, w dwóch dawkach podzielonych, maksymalnie 3 g/dobę; ❓ u dzieci: 300–600 mg/m² powierzchni ciała na dawkę, dwa razy na dobę, maksymalnie 3 g/dobę. Morfologię krwi z rozmazem należy wykonać przy rozpoczynaniu leczenia oraz około 2 tygodnie po każdej zmianie dawki, a następnie regularnie po ustaleniu stabilnego dawkowania. U pacjentek w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia, powtórzyć go po 8–10 dniach, a następnie wykonywać podczas kolejnych wizyt
--	--

BSR 2026 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące postępowania u dzieci, młodzieży i dorosłych z toczeniem rumieniowatym układuym. <i>Umiarkowanie aktywny pozanerkowy TRU</i> U pacjentów z umiarkowaną aktywnością TRU, ale bez choroby zagrażającej narzodom lub życiu, należy wcześniej rozpocząć leczenie immunosupresyjne, takie jak metotreksat, mykofenolan, azatiopryna albo cyklosporyna lub takrolimus, w skojarzeniu z hydroksychlorochiną. Wczesne zastosowanie konwencjonalnego leku immunosupresyjnego ma ograniczyć zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy i zmniejszyć ich dawkę. W młodzieńczym TRU MMF stał się na ogół preferowanym początkowym lekiem immunosupresyjnym. <i>Porównanie analogów kwasu mykofenolowego z azatiopryną</i> W wieloośrodkowym, otwartym badaniu z randomizacją obejmującym pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym pozanerkowym TRU porównano mykofenolan sodu o przedłużonym uwalnianiu z azatiopryną, stosowanymi razem z lekami przeciwmalarycznymi i/lub doustnymi glikokortykosteroidami. Remisję kliniczną uzyskiwano częściej w grupie mykofenolanu sodu niż w grupie azatiopryny zarówno po 3 miesiącach, jak i po 24 miesiącach. Czas do uzyskania remisji był krótszy, a częstość zaostrzeń ocenianych według BILAG była mniejsza podczas leczenia mykofenolanem. Lek był dobrze tolerowany, a działania niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach, z wyjątkiem leukopenii, która była częstsza podczas stosowania azatiopryny. Analogi kwasu mykofenolowego mogą zatem być preferowane względem azatiopryny, jednak wybór powinien zależeć od indywidualnej charakterystyki pacjenta. <i>MMF we wczesnym, nowo rozpoznanym TRU</i> W badaniu z randomizacją przeprowadzonym u wcześniej nieleczonych pacjentów z nowo rozpoznanym, aktywnym TRU, dużym mianem przeciwciał anti-dsDNA i bez zajęcia dużych narządów porównano: ❑ hydroksychlorochinę i doustny glikokortykosteroid; ❑ hydroksychlorochinę i doustny glikokortykosteroid w skojarzeniu z MMF w dawce 500 mg dwa razy na dobę. Po 96 tygodniach ciężkie zaostrzenie wystąpiło u 7 z 65 pacjentów leczonych MMF oraz u 18 z 65 pacjentów w grupie kontrolnej. Częstość rozwoju nefropatii toczniowej była również mniejsza w grupie otrzymującej MMF. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości działań niepożądanych, a zakażenia były najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu grupach. Wyniki wspierają wczesne wprowadzanie leków immunosupresyjnych, chociaż ograniczeniem jest przeprowadzenie badania wyłącznie w populacji chińskiej oraz zastosowanie stosunkowo małej dawki MMF. <i>Planowanie ciąży</i> ❑ Metotreksat i MMF mają działanie teratogenne. U pacjentek planujących ciążę, będących w ciąży lub mogących zajść w ciążę preferowane są alternatywne leki, takie jak azatiopryna, takrolimus lub cyklosporyna. ❑ Wybór leczenia powinien uwzględniać dominujące manifestacje TRU, drogę i częstość podawania, ryzyko zakażeń, plany prokreacyjne oraz indywidualne ryzyko pacjenta. <i>Leczenie podtrzymujące po ciężkiej chorobie pozanerkowej</i> ❑ Po uzyskaniu remisji w pozanerkowym TRU zagrażającym narzodom lub życiu należy rozważyć leczenie podtrzymujące za pomocą belimumabu, anifrolumabu, mykofenolanu, rytuksymabu, azatiopryny, metotreksatu albo cyklosporyny lub takrolimusu. Leczenie podtrzymujące ma umożliwić zmniejszenie dawki i odstawienie glikokortykosteroidów. <i>Małopłytkowość w przebiegu TRU</i> ❑ W umiarkowanej lub ciężkiej małopłytkowości autoimmunologicznej przypisywanej TRU zaleca się początkowo duże dawki glikokortykosteroidów, w tym metyloprednizolon, opcjonalnie w skojarzeniu z dożylnymi immunoglobulinami, rytuksymabem lub dużą dawką dożylnego cyklofosfamid. Następnie można zastosować leczenie podtrzymujące rytuksymabem, azatiopryną, mykofenolanem lub cyklosporyną. ❑ Dane pośrednie pochodzące z badania u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wskazują, że MMF w skojarzeniu z glikokortykosteroidem może być skuteczniejszy jako leczenie pierwszego rzutu niż sam glikokortykosteroid. <i>Nefropatia toczniowa</i> U pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawrotową nefropatią toczniową klasy III lub IV, z klasą V lub bez niej, należy zastosować glikokortykosteroid, hydroksychlorochinę oraz jeden z następujących schematów: ❑ analog kwasu mykofenolowego i obinutuzumab; ❑ analog kwasu mykofenolowego i inhibitor kalcyneuryny;
---	--

	❓ analog kwasu mykofenolowego i belimumab. Jeżeli powyższe schematy nie mogą zostać zastosowane, alternatywą jest analog kwasu mykofenolowego z rytuksymabem albo analog kwasu mykofenolowego w monoterapii. Monoterapia MPAA ma jednak mniejszą skuteczność niż leczenie skojarzone i nie powinna być rutynowym leczeniem pierwszego wyboru. <i>Czysta nefropatia toczniowa klasy V</i> U pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawrotową czystą nefropatią toczniową klasy V i białkomoczem przekraczającym 100 mg/mmol należy zastosować glikokortykosteroid według schematu KDIGO o zmniejszonej dawce oraz analog kwasu mykofenolowego w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny. Jeśli taki schemat nie jest odpowiedni lub jest źle tolerowany, można rozważyć: ❓ glikokortykosteroid, analog kwasu mykofenolowego i lek anty-CD20; ❓ glikokortykosteroid, analog kwasu mykofenolowego i belimumab; ❓ glikokortykosteroid, cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus i belimumab. <i>Leczenie podtrzymujące nefropatii toczniowej</i> Leczenie podtrzymujące nefropatii toczniowej należy kontynuować przez co najmniej 3 lata. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie początkowe, należy kontynuować jeden z następujących schematów: ❓ analog kwasu mykofenolowego i obinutuzumab; ❓ analog kwasu mykofenolowego i belimumab; ❓ analog kwasu mykofenolowego i inhibitor kalcyneuryny. Jeżeli nie można zastosować leczenia skojarzonego, należy stosować analog kwasu mykofenolowego w monoterapii. Jeżeli MPAA nie może być stosowany albo planowana jest ciąża, można zastosować azatioprynę lub azatioprynę z takrolimusem, prowadząc dokładniejsze monitorowanie pod kątem nawrotu nefropatii.
ERN ReCONNET–SLICC–SLEuro 2025 (Międzynarodowe)	Konsensus ekspertów w sprawie postępowania terapeutycznego w przypadku rzadkich postaci tocznia rumieniowatego układowego Dokument przedstawia konsensus ekspertów dotyczący 24 rzadkich manifestacji TRU. Ze względu na niedobór badań wysokiej jakości większość strategii opiera się na opinii ekspertów i doświadczeniu klinicznym. Hydroksychlorochinę należy stosować jako leczenie podstawowe we wszystkich przedstawionych schematach, o ile nie jest przeciwwskazana. <i>Niedokrwistość aplastyczna i mielofibroza</i> ❓ W ciężkiej niedokrwistości aplastycznej lub mielofibrozie preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę, w miarę możliwości zmniejszanej przez 6 miesięcy, oraz rytuksymab z możliwością dodania MMF. ❓ W postaci łagodniejszej preferowano hydroksychlorochinę, glikokortykosteroid oraz MMF. <i>Toczniove zapalenie jelit</i> ❓ W ciężkim toczniowym zapaleniu jelit preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce około 0,5 mg/kg mc./dobę ze stopniowym zmniejszaniem do 5 mg/dobę w ciągu 6 miesięcy oraz cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus, po którym stosowano MMF jako leczenie podtrzymujące. ❓ W postaci bez cech ciężkości preferowano hydroksychlorochinę, prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę oraz MMF w dawce 2–3 g/dobę. <i>Toczniove zapalenie trzustki</i> ❓ W ciężkim toczniowym zapaleniu trzustki preferowano hydroksychlorochinę, opcjonalne pulsy metyloprednizolonu, następnie doustny glikokortykosteroid i cyklofosfamid w schemacie Euro-Lupus, po którym stosowano MMF lub azatioprynę jako leczenie podtrzymujące. ❓ W postaci bez cech ciężkości preferowano hydroksychlorochinę, glikokortykosteroid i MMF. <i>Śródmiąższowa choroba płuc</i> ❓ Zarówno w ciężkiej, jak i łagodniejszej śródmiąższowej chorobie płuc związanej z TRU preferowano hydroksychlorochinę, opcjonalne pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę, zmniejszanej w miarę możliwości w ciągu maksymalnie 6 miesięcy, oraz MMF. <i>Ostre toczniowe zapalenie płuc</i> ❓ W ciężkim ostrym toczniowym zapaleniu płuc preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę i cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus, a następnie MMF lub azatioprynę jako leczenie podtrzymujące. ❓ W postaci mniej ciężkiej preferowano hydroksychlorochinę, metyloprednizolon i prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę oraz MMF lub azatioprynę.

	Zespół kurczącego się płuca - W ciężkim zespole kurczącego się płuca zalecany schemat byłby pulsacyjny glikokortykosteroidy, następnie prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę, cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus i późniejsze leczenie podtrzymujące MMF lub azatiopryną. - W postaci mniej ciężkiej zalecano prednizon w dawce około 0,5 mg/kg mc./dobę, ze stopniowym zmniejszaniem, w skojarzeniu z MMF lub azatiopryną. Nadciśnienie płucne - W nadciśnieniu płucnym związanym z TRU preferowano hydroksychlorochinę, opcjonalne pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę, w miarę możliwości zmniejszanej w ciągu 6 miesięcy, oraz MMF. Jednocześnie należy stosować odpowiednie leczenie swoiste dla tętniczego nadciśnienia płucnego. Schemat ten preferowano zarówno w ciężkiej, jak i mniej ciężkiej postaci. Zapalenie wsierdzia Libmana-Sacksa - W ciężkim zapaleniu wsierdzia Libmana-Sacksa preferowano hydroksychlorochinę, prednizon w dawce 40–60 mg/dobę, MMF oraz leczenie przeciwkrzepliwe warfaryną. - W lżejszej chorobie przeważało leczenie przeciwplatekcyjne małą dawką kwasu acetylosalicylowego w przypadku pogrubienia płatków zastawki albo leczenie przeciwkrzepliwe w przypadku guzka lub wegetacji zastawkowej. Tocznikowe zapalenie mięśnia sercowego - W ciężkim tocznikowym zapaleniu mięśnia sercowego preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 1 mg/kg mc., cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus, a następnie MMF jako leczenie podtrzymujące. - W postaci bez cech ciężkości preferowano hydroksychlorochinę, prednizon w dawce 0,5 mg/kg mc., w miarę możliwości zmniejszanej przez maksymalnie 6 miesięcy, oraz MMF. Zapalenie naczyń skóry - W ciężkim zapaleniu naczyń skóry związanym z TRU preferowano hydroksychlorochinę, opcjonalne pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z MMF. - Przed rozpoznaniem tocznikowego zapalenia naczyń skóry należy wykluczyć inne jego przyczyny, ponieważ częstość tej manifestacji może być klinicznie zawyżana. Zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego i układowe zapalenie naczyń - W ciężkim zapaleniu naczyń ośrodkowego układu nerwowego oraz ciężkim układowym zapaleniu naczyń preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon oraz cyklofosfamid według schematu NIH. - W postaciach bez cech ciężkości preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę oraz MMF lub azatioprynę. Zapalenie naczyń siatkówki - W ciężkim zapaleniu naczyń siatkówki preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę, cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus, a następnie MMF jako leczenie podtrzymujące. - W mniej ciężkiej chorobie preferowano hydroksychlorochinę, glikokortykosteroid i MMF. Zespół aktywacji makrofagów - W mniej ciężkim zespole aktywacji makrofagów część ekspertów preferowała hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę oraz MMF. - W ciężkiej postaci preferowano anakinę z cyklosporyną lub takrolimusem, a nie MMF. Rozlane manifestacje ośrodkowego układu nerwowego - W ciężkim organicznym zespole mózgowym preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon i cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus, po którym stosowano MMF jako leczenie podtrzymujące. W mniej ciężkiej postaci preferowano glikokortykosteroid z MMF lub azatiopryną. - W ciężkim tocznikowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych stosowano cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus, a następnie MMF lub azatioprynę. W mniej ciężkiej postaci preferowano glikokortykosteroid z MMF lub azatiopryną. Poprzeczne zapalenie rdzenia
--	--

	W poprzecznym zapaleniu rdzenia preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę, zmniejszanej w miarę możliwości przez 12 miesięcy, oraz rytuksymab, po którym stosowano MMF jako leczenie podtrzymujące. <i>Napady padaczkowe związane z aktywnym TRU</i> W ciężkich napadach padaczkowych związanych z aktywnym neuropsychiatrycznym TRU preferowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon, cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus, a następnie MMF lub azatioprynę jako leczenie podtrzymujące, razem z lekami przeciwpadaczkowymi. W postaci mniej ciężkiej preferowano glikokortykosteroid i MMF lub azatioprynę, również w skojarzeniu z leczeniem przeciwpadaczkowym. <i>Mononeuropatia wieloogniskowa</i> W ciężkiej mononeuropatii wieloogniskowej stosowano hydroksychlorochinę, pulsy metyloprednizolonu, następnie prednizon i cyklofosfamid według schematu Euro-Lupus, po którym wprowadzano MMF jako leczenie podtrzymujące. W mniej ciężkiej postaci preferowano hydroksychlorochinę, glikokortykosteroid i MMF. <i>Mikroangiopatia zakrzepowa</i> W ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej wybór leczenia zależy od mechanizmu choroby. Można stosować wymianę osocza, hydroksychlorochinę, glikokortykosteroid oraz rytuksymab, opcjonalnie z MMF, w skojarzeniu z kaplacyzumabem w obrazie przypominającym zakrzepową płamicę małopłytkową. W atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym lub mikroangiopatii zależnej od dopełniacza można zastosować rytuksymab, cyklofosfamid lub MMF oraz ekulizumab. W mniej ciężkiej postaci preferowano wymianę osocza, hydroksychlorochinę, glikokortykosteroid oraz MMF.
Twierdza układu	
EULAR 2025 (Europa)	Zalecenia dotyczące leczenia twardziny układowej: aktualizacja z 2023 r. <i>Ogólne miejsce MMF w leczeniu twardziny układowej</i> Zaktualizowane zalecenia obejmują nowe rekomendacje dotyczące stosowania mykofenolanu mofetylu, nintedanibu, rytuksymabu i tocilizumabu w leczeniu kluczowych manifestacji twardziny układowej. Najważniejsze nowe zalecenia odnoszą się do leczenia włóknienia skóry oraz śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową. Aktualizacja po raz pierwszy uwzględnia zestaw syntetycznych i biologicznych terapii celowanych zalecanych w najważniejszych włóknieniowych manifestacjach twardziny układowej. Włóknienie skóry <i>Zalecenie dotyczące MMF w leczeniu włóknienia skóry</i> W leczeniu włóknienia skóry w przebiegu twardziny układowej należy rozważyć zastosowanie metotreksatu, mykofenolanu mofetylu i/lub rytuksymabu. Dla mykofenolanu mofetylu poziom dowodów określono jako 1B. Rekomendacji przypisano siłę A/B, a średni poziom zgodności ekspertów wyniósł 7,6 na 10. <i>Wpływ MMF na nasilenie włóknienia skóry</i> Najważniejsze wyniki stanowiące podstawę nowego zalecenia pochodzą z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania Scleroderma Lung Study II, SLS II. Do badania włączono 142 pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową, leczonych mykofenolanem mofetylu albo doustnym cyklofosfamidem. Analiza post hoc badania SLS II wykazała poprawę w zmodyfikowanej skali Rodnana oceniającej grubość skóry, mRSS, od wartości wyjściowej do 24. miesiąca zarówno w grupie MMF, jak i w grupie cyklofosfamidu: MMF: [zmiana mRSS = -4,90 (95%CI: -6,4; -3,4)]; cyklofosfamid: [zmiana mRSS = -5,35 (95%CI: -6,9; -3,8)]. Łączne analizy post hoc przebiegu zmian skórnych w badaniach SLS I i SLS II dodatkowo potwierdziły korzystny wpływ zarówno MMF, jak i cyklofosfamidu na ograniczenie włóknienia skóry <i>Bezpieczeństwo MMF w porównaniu z cyklofosfamidem</i> Najczęściej obserwowanym istotnym działaniem niepożądanym była leukopenia. Występowała ona znacznie częściej w grupie cyklofosfamidu niż w grupie MMF, odpowiednio u 30 i 4 pacjentów, [p < 0,05].

	❓ Wynik ten wskazuje na korzystniejszy profil hematologiczny MMF w porównaniu z doustnym cyklofosfamidem w analizowanej populacji. <i>Dane obserwacyjne dotyczące zmian skórnych</i> W wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym obejmującym 326 pacjentów z wczesną rozlaną postacią skórną twardziny układowej nie wykazano znamiennych różnic w zmianie wyniku mRSS pomiędzy pacjentami leczonymi: ❓ metotreksatem, n = 65; ❓ MMF, n = 118; ❓ cyklofosfamidem, n = 87; ❓ bez leczenia immunosupresyjnego. Po 12 miesiącach we wszystkich grupach stwierdzono niewielką poprawę wyniku mRSS. Śródmiąższowa choroba płuc <i>Zalecenie dotyczące MMF w śródmiąższowej chorobie płuc (SSc-ILD)</i> W leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową, SSc-ILD, należy rozważyć zastosowanie: ❓ mykofenolanu mofetylu; ❓ cyklofosfamidu; ❓ rytuksymabu. Dla wszystkich trzech leków wskazano poziom dowodów 1A, a rekomendacji przypisano siłę A. Średni poziom zgodności ekspertów wyniósł 8,1 na 10, przy czym 88% członków zespołu ekspertów przyznało ocenę przekraczającą 8 punktów. <i>Porównanie MMF z cyklofosfamidem w badaniu SLS II</i> W badaniu SLS II porównano ciągłe, trwające 24 miesiące leczenie MMF z 12-miesięcznym leczeniem doustnym cyklofosfamidem, po którym przez kolejne 12 miesięcy stosowano placebo. Badanie przeprowadzono z randomizacją u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową. Po 24 miesiącach w obu grupach stwierdzono znamienne poprawę wartości procentowej należytej natężonej pojemności życiowej płuc, FVC: ❓ MMF: [zmiana FVC = 2,19% (95%CI: 0,53; 3,84)]; ❓ cyklofosfamid: [zmiana FVC = 2,88% (95%CI: 1,19; 4,58)]. MMF był lepiej tolerowany niż cyklofosfamid. Korzystniejszy profil tolerancji MMF wykazano na podstawie czasu do wycofania pacjenta z badania, liczby niepowodzeń leczenia oraz częstości leukopenii i małopłytkowości. <i>Interpretacja wyników porównania z cyklofosfamidem</i> ❓ Zespół ekspertów zwrócił uwagę, że w badaniach SLS stosowano doustny cyklofosfamid. Dostępne dane były niewystarczające do porównania stosunku korzyści do ryzyka cyklofosfamidu podawanego doustnie i dożylnie w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową. ❓ Na podstawie wyników badań SLS II oraz innych spójnych danych zespół ekspertów zalecił rozważenie zarówno MMF, jak i cyklofosfamidu w leczeniu SSc-ILD. Leczenie skojarzone MMF z nintedanibem <i>Zalecenie dotyczące połączenia nintedanibu z MMF</i> ❓ Nintedanib należy rozważyć w monoterapii albo w skojarzeniu z MMF w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową. <i>Wyniki badania SENSICIS</i> W badaniu SENSICIS uczestniczyło 576 pacjentów z SSc-ILD, których losowo przydzielono do leczenia nintedanibem w dawce 150 mg doustnie dwa razy na dobę albo placebo. W analizie pierwszorzędnego punktu końcowego skorygowana roczna szybkość zmiany FVC wyniosła: ❓ nintedanib: -52,4 ml/rok; ❓ placebo: -93,3 ml/rok; ❓ p = 0,04.
--	--

	Oznacza to, że nintedanib spowalniał pogarszanie czynności płuc w porównaniu z placebo. Pozostałych wcześniej określonych punktów końcowych nie osiągnięto. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie nintedanibu niż w grupie placebo, odpowiednio u 16,0% i 8,7% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym była biegunka, którą stwierdzono u 75,7% pacjentów leczonych nintedanibem i u 31,6% pacjentów otrzymujących placebo. Skuteczność nintedanibu w zależności od jednoczesnego stosowania MMF W badaniu SENCIS pacjentów stratyfikowano według stosowania MMF, a w zaplanowanej wcześniej analizie podgrup oceniono pierwszorzędowy punkt końcowy w zależności od przyjmowania tego leku. Względny efekt leczenia nintedanibem był podobny: ☐ 40% u pacjentów stosujących MMF w chwili włączenia do badania; ☐ 46% u pacjentów niestosujących MMF; ☐ 44% w całej populacji badania. Wpływ nintedanibu na roczną szybkość zmniejszania FVC był liczbowo większy u pacjentów, którzy nie stosowali MMF w chwili włączenia do badania: ☐ bez MMF: [różnica = 55,4 ml/rok (95%CI: 2,3; 108,5)]; ☐ z MMF: [różnica = 26,3 ml/rok (95%CI: -27,9; 80,6)]. Profil działań niepożądanych nintedanibu był zasadniczo podobny niezależnie od tego, czy pacjenci jednocześnie przyjmowali MMF Wniosek dotyczący skojarzenia MMF z nintedanibem Biorąc pod uwagę wyniki badań SENCIS i INBUILD, a także wyniki dotyczące pacjentów otrzymujących jednocześnie mykofenolan, zespół ekspertów zalecił, aby w leczeniu SSc-ILD rozważać nintedanib zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z MMF. Miejsce MMF w algorytmie leczenia SSc-ILD <i>MMF u pacjentów dotychczas nieleczonych immunosupresyjnie</i> U pacjenta ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową, który nie otrzymuje dotychczas leczenia immunosupresyjnego, należy rozważyć zastosowanie: ☐ MMF; ☐ rytuksymabu; ☐ i/lub cyklofosfamid. Po około 6 miesiącach należy przeprowadzić ocenę kontrolną. Jeśli nie stwierdza się cech postępującej włókniejącej śródmiąższowej choroby płuc, należy kontynuować leczenie i dalszą obserwację. W przypadku progresji należy rozważyć zmianę strategii terapeutycznej, w tym zastosowanie rytuksymabu lub nintedanibu z MMF lub bez MMF. <i>MMF u pacjentów już otrzymujących leczenie</i> ☐ U pacjenta otrzymującego już leczenie immunosupresyjne, w tym MMF, można rozważyć dołączenie nintedanibu lub zmianę leczenia na nintedanib z MMF albo bez MMF. ☐ Po około 6 miesiącach należy przeprowadzić ponowną ocenę. W przypadku braku cech progresji śródmiąższowej choroby płuc leczenie należy kontynuować z dalszą obserwacją. Zakres stosowania MMF <i>Manifestacje bez zalecenia dotyczącego MMF</i> Zalecenia dotyczące MMF odnoszą się przede wszystkim do dwóch włóknieniowych manifestacji twardziny układowej: 1. włóknienia skóry; 2. śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową. Dokument nie zawiera zalecenia dotyczącego stosowania MMF w leczeniu: ☐ objawu Raynauda; ☐ owrzodzeń palców; ☐ tętniczego nadciśnienia płucnego;
--	--

	❓ twardzinowego przełomu nerkowego; ❓ zajęcia przewodu pokarmowego; ❓ objawów mięśniowo-szkieletowych. Autorzy zwracają uwagę, że brakuje badań oceniających dodatkową wartość immunosupresji lub swoistego leczenia ukierunkowanego immunologicznie w manifestacjach naczyniowych twardziny układowej. Ocena skuteczności immunosupresji i leków modyfikujących przebieg choroby w manifestacjach naczyniowych oraz żołądkowo-jelitowych została wskazana jako istotny kierunek przyszłych badań.
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	
Rotz 2024 (Międzynarodowe)	Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i działań profilaktycznych u osób, które przeżyły przeszczep lub terapię komórkową: aktualizacja z 2023 r. Dokument zawiera międzynarodowe zalecenia dotyczące długoterminowej obserwacji pacjentów po: ❓ autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych; ❓ terapiach komórkowych, w tym terapii CAR-T. Dokument koncentruje się na badaniach przesiewowych, zapobieganiu i rozpoznawaniu późnych powikłań, takich jak zakażenia, powikłania hematologiczne, okulistyczne, płucne, sercowo-naczyniowe, nerkowe, endokrynologiczne, neurologiczne, kostne oraz wtórne nowotwory. W dokumencie nie wymieniono mykofenolanu mofetylu, kwasu mykofenolowego ani skrótu MMF jako stosowanego leczenia. Autorzy odnoszą się ogólnie do immunosupresji, inhibitorów kalcyneuryny, sirolimusu i glikokortykosteroidów. Dokument wyraźnie zaznacza również, że omawia wpływ przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi na rozwój późnych powikłań, ale nie obejmuje szczegółowego leczenia przewlekłej GVHD. Poniższe informacje odnoszą się do immunosupresji jako kategorii leczenia, a nie konkretnie do mykofenolanu mofetylu, dlatego nie należy ich interpretować jako rekomendacji dotyczących MMF. ❓ przewlekła immunosupresja po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zwiększa ryzyko późnych zakażeń; ❓ pacjenci przewlekłe otrzymujący immunosupresję powinni być informowani o ryzyku zakażeń oraz konieczności przestrzegania zaleceń dotyczących profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej i szczepień; ❓ u chorych z przewlekłą GVHD lub nadal otrzymujących leczenie immunosupresyjne konieczne może być częstsze monitorowanie narządowe i laboratoryjne; ❓ ryzyko późnych powikłań powinno być oceniane indywidualnie na podstawie choroby podstawowej, rodzaju transplantacji, zastosowanego leczenia i obecności GVHD.
Zapalenie naczyń	
BSR 2025 (Wielka Brytania)	Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) <i>MMF w indukcji remisji GPA lub MPA</i> U wybranych pacjentów z aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), bez cech choroby zagrażającej życiu lub narzodom, można rozważyć alternatywne leczenie indukujące remisję za pomocą metotreksatu albo mykofenolanu mofetylu. <i>Preferowanie rytuksymabu lub cyklofosfamid u względem MMF</i> ❓ W leczeniu indukującym remisję autorzy preferują rytuksymab lub cyklofosfamid względem metotreksatu albo MMF. Preferencja ta wynika z większego prawdopodobieństwa utrzymania remisji oraz możliwości ograniczenia ekspozycji na glikokortykosteroidy. ❓ Rytuksymab lub cyklofosfamid powinny zatem stanowić standardowe leczenie indukujące u pacjentów z aktywną GPA lub MPA, szczególnie w przypadku choroby zagrażającej życiu albo narzodom. MMF pozostaje opcją alternatywną dla wybranych pacjentów z mniej ciężką postacią chorób <i>Dowody z badania MYCYC</i> ❓ W randomizowanym badaniu MYCYC, z którego wykluczono pacjentów dializowanych lub z chorobą zagrażającą życiu, MMF okazał się nie mniej skuteczny niż cyklofosfamid w indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną GPA lub MPA. ❓ Nie wykazano jednak przewagi MMF w zakresie bezpieczeństwa, natomiast u pacjentów z przeciwciałami PR3-ANCA stosowanie MMF wiązało się z większą częstością nawrotów. Wyniki badania wskazują, że MMF może stanowić alternatywę dla cyklofosfamid w indukcji remisji AAV niezagrażającego życiu, ale wybór pacjentów powinien uwzględniać typ przeciwciał ANCA i ryzyko nawrotu. <i>Preferowanie MMF w chorobie MPO-ANCA</i>

	❓ Dostępna metaanaliza wskazuje, że MMF może przynosić szczególne korzyści pacjentom z chorobą MPO-ANCA oraz łagodnym lub umiarkowanym zajęciem nerek. ❓ Miejsce MMF w wytycznych pozostaje jednak niejednoznaczne. Wytyczne ACR zalecają jego stosowanie jako jedną z ostatnich opcji, EULAR wskazuje MMF jako leczenie drugiego rzutu, natomiast KDIGO dopuszcza jego zastosowanie w chorobie niezagrażającej narządom, z preferencją dla pacjentów z MPO-AAV względem osób z PR3-AAV. MMF w leczeniu podtrzymującym GPA lub MPA ❓ MMF może być stosowany w leczeniu podtrzymującym remisję wyłącznie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do rytuksymabu, azatiopryny i metotreksatu. Skuteczność MMF względem azatiopryny w podtrzymywaniu remisji ❓ W bezpośrednim randomizowanym badaniu klinicznym leczenie MMF wiązało się z większym ryzykiem nawrotu niż leczenie azatiopryną. Z tego względu stosowanie MMF w podtrzymywaniu remisji powinno być ograniczone do pacjentów, którzy nie tolerują rytuksymabu, azatiopryny i metotreksatu albo mają przeciwwskazania do tych leków. ❓ Po indukcji remisji za pomocą rytuksymabu lub cyklofosfamid lekiem preferowanym w podtrzymywaniu remisji jest rytuksymab. Azatiopryna i metotreksat stanowią podstawowe alternatywy, natomiast MMF zajmuje dalsze miejsce w sekwencji leczenia. MMF w algorytmie leczenia GPA i MPA ❓ MMF można rozważyć w leczeniu podtrzymującym, jeżeli istnieją przeciwwskazania do rytuksymabu, azatiopryny lub metotreksatu albo pacjent nie toleruje tych leków. ❓ Czas trwania leczenia podtrzymującego powinien być ustalany indywidualnie, z uwzględnieniem czynników ryzyka nawrotu, ryzyka zakażeń oraz preferencji pacjenta. Wytyczne BSR rekomendują prowadzenie leczenia podtrzymującego przez 24–48 miesięcy. MMF w zatokowo-nosowej postaci GPA ❓ W zatokowo-nosowej postaci GPA leczenie pierwszego wyboru powinno obejmować rytuksymab lub cyklofosfamid w skojarzeniu z glikokortykosteroidami albo awakopanem, ponieważ takie postępowanie zapewnia wczesną kontrolę choroby i ogranicza narastanie uszkodzeń. ❓ Stosowanie leków alternatywnych, takich jak metotreksat lub MMF, wiąże się z dłuższym czasem do uzyskania remisji, większym ryzykiem nawrotu i większym obciążeniem glikokortykosteroidami. Z tego względu MMF nie jest preferowanym leczeniem pierwszego wyboru w tej manifestacji. Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń MMF w indukcji remisji EGPA niezagrażającej życiu lub narządom ❓ U pacjentów z aktywną eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA), która nie zagraża życiu ani narządom, można rozważyć alternatywne leczenie indukujące za pomocą metotreksatu, MMF lub azatiopryny, jeżeli terapia ukierunkowana na IL-5 lub receptor IL-5 nie jest dostępna. Leki te mogą być również stosowane jako terapia uzupełniająca, zależnie od fenotypu choroby. Ograniczona jakość dowodów w EGPA ❓ Dane wspierające stosowanie alternatywnych leków immunosupresyjnych w indukcji remisji nieciężkiej EGPA są ograniczone. Nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych oceniających MMF lub metotreksat w tym zastosowaniu, a dowody dotyczące MMF pochodzą wyłącznie z niewielkich retrospektywnych badań kohortowych. ❓ Uwzględniając możliwość ograniczonego dostępu do terapii anty-IL-5, autorzy warunkowo dopuszczają zastosowanie konwencjonalnego leku immunosupresyjnego, w tym MMF, razem z glikokortykosteroidem, zwłaszcza w chorobie nawrotowej lub opornej. MMF w podtrzymywaniu remisji EGPA ❓ Rytuksymab, metotreksat, MMF lub azatiopryna mogą być rozważane jako alternatywne opcje podtrzymywania remisji, jeżeli leczenie ukierunkowane na IL-5 lub receptor IL-5 nie jest dostępne. Leki te można również stosować jako uzupełniające leczenie podtrzymujące, zależnie od fenotypu choroby. Kontynuacja MMF po uzyskaniu remisji EGPA ❓ U pacjentów z EGPA niezagrażającą życiu ani narządom, którzy uzyskali remisję podczas stosowania glikokortykosteroidu w skojarzeniu z MMF, metotreksatem lub azatiopryną, sugeruje się kontynuowanie leku immunosupresyjnego oraz zmniejszanie dawki glikokortykosteroidu do najmniejszej skutecznej dawki. ❓ Wybór leczenia podtrzymującego powinien zależeć od dominujących manifestacji choroby, chorób współistniejących, dostępności terapii biologicznej oraz preferencji pacjenta.
--	--

KIDGO 2024 (Międzynarodowe)	Wytyczne KDIGO z 2024 r. dotyczące postępowania klinicznego w przypadku zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA). Dokument KDIGO koncentruje się przede wszystkim na zapaleniu naczyń związanym z ANCA z zajęciem nerek. <i>Miejsce MMF w indukcji remisji AAV</i> - U pacjentów z AAV niezagrażającym życiu, bez szybko postępującej choroby nerek, MMF może stanowić alternatywę dla cyklofosfamidu, zwłaszcza w podgrupie z przeciwciałami MPO-ANCA. - U pacjentów zarówno z PR3-ANCA, jak i MPO-ANCA odsetek remisji podczas stosowania MMF był zbliżony do obserwowanego podczas leczenia cyklofosfamidem. W badaniu MYCYC stwierdzono jednak znacznie większe ryzyko nawrotu u pacjentów z PR3-ANCA leczonych MMF. <i>Skuteczność względem cyklofosfamidu</i> - W badaniach obejmujących pacjentów z nieciężką postacią AAV nie stwierdzono istotnych różnic między MMF a cyklofosfamidem. Obserwowano jednak tendencję do większej skuteczności cyklofosfamidu i mniejszej liczby nawrotów podczas jego stosowania. - Wpływ leczenia na pozostałe istotne punkty końcowe pozostaje niepewny, ponieważ nie były one raportowane lub występowały rzadko. <i>Pewność dowodów dotyczących indukcji remisji</i> - W randomizowanych badaniach porównujących MMF z cyklofosfamidem liczba zdarzeń dotyczących wielu krytycznych punktów końcowych, takich jak zgon z dowolnej przyczyny, niewydolność nerek, nowotwory i ciężkie zdarzenia niepożądane, była niewielka. Z tego względu ogólna pewność tych dowodów oceniono jako niską. - Pewność dowodów dotyczących remisji po 6 miesiącach, zakażeń i nawrotów oceniono jako umiarkowaną. Ograniczenia wynikały głównie z konstrukcji badań i niepełnego zaślepienia oceny wyników w części badań. <i>Dawkowanie MMF w indukcji remisji</i> Zalecana dawka MMF w indukcji remisji AAV wynosi: 2000 mg na dobę, w dawkach podzielonych; - w przypadku niewystarczającej odpowiedzi dawkę można zwiększyć do 3000 mg na dobę, również w dawkach podzielonych. <i>MMF w leczeniu podtrzymującym</i> - U pacjentów nietolerujących azatiopryny należy rozważyć MMF lub metotreksat jako alternatywne leki podtrzymujące remisję. Metotreksatu nie należy stosować u pacjentów z GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². - MMF jest zatem dopuszczalną alternatywą w podtrzymywaniu remisji, ale nie stanowi leczenia preferowanego, jeżeli możliwe jest zastosowanie rytuksymabu lub azatiopryny. <i>Dawkowanie w podtrzymywaniu remisji</i> - Po uzyskaniu całkowitej remisji MMF może być stosowany w dawce 2000 mg na dobę, w dawkach podzielonych, przez 2 lata. <i>MMF względem azatiopryny</i> - W leczeniu podtrzymującym remisję MMF był mniej skuteczny od azatiopryny w zapobieganiu nawrotom i jednocześnie nie zapewniał korzystniejszego profilu zakażeń. Nie wykazano, aby MMF był skuteczniejszy od azatiopryny. - Z tego względu najlepsze dowody dotyczące zapobiegania nawrotom przemawiają za stosowaniem rytuksymabu albo przedłużonym leczeniem azatiopryną w skojarzeniu z glikokortykosteroidem w małej dawce. <i>MMF w leczeniu nieciężkiego nawrotu AAV</i> - Pacjenci z nawrotem choroby powinni ponownie otrzymać leczenie indukujące remisję, najlepiej rytuksymab. W nieciężkich nawrotach należy zwiększyć intensywność immunosupresji, unikając w miarę możliwości cyklofosfamidu. - MMF w skojarzeniu z glikokortykosteroidami oceniano w randomizowanych badaniach dotyczących indukcji remisji u pacjentów z nawrotem. Stosowanie MMF w nieciężkim nawrocie wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem kolejnego nawrotu i w konsekwencji z większą ekspozycją na glikokortykosteroidy. Dlatego KDIGO preferuje w tej sytuacji rytuksymab.
Nefropatia IgA	
KIDGO 2025 (Międzynarodowe)	Wytyczne dotyczące postępowania klinicznego w przypadku nefropatii wywołanej immunoglobuliną A (IgAN) i zapalenia naczyń wywołanego immunoglobuliną A (IgAV)

	<i>Ogólne miejsce MMF w leczeniu nefropatii IgA</i> Mykofenolan mofetylu jest jedną z metod leczenia ukierunkowanych na mechanizmy swoiste dla nefropatii IgA, jednak dane na temat jego skuteczności są zależne od badanej populacji. Zastosowanie MMF w nefropatii IgA poparto przede wszystkim wynikami badań przeprowadzonych u pacjentów pochodzenia chińskiego. Nie ma natomiast wystarczających dowodów uzasadniających stosowanie MMF u pacjentów niechińskich. <i>Zalecane zastosowanie MMF u pacjentów chińskich</i> U pacjentów pochodzenia chińskiego, u których rozważa się zastosowanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych, MMF może być stosowany jako lek pozwalający ograniczyć ekspozycję na glikokortykosteroidy. Wyniki trzech randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w Chinach wskazują na potencjalne korzyści ze stosowania MMF w tej populacji. MMF oceniano jako leczenie dodane do standardowego postępowania, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem w małej dawce oraz w połączeniu ze standardowym leczeniem bez glikokortykosteroidu. <i>Brak wystarczających dowodów u pacjentów niechińskich</i> U pacjentów niechińskich dostępne dane są niewystarczające, aby uzasadnić stosowanie MMF w nefropatii IgA. W trzech małych randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących monoterapii MMF, przeprowadzonych u pacjentów niechińskich, nie wykazano skuteczności leczenia: - w badaniu z Belgii uczestniczyło 34 pacjentów, a średni klirens inuliny wynosił około 71 ml/min/1,73 m²; - w badaniu z Nowego Jorku uczestniczyło 32 pacjentów ze średnim eGFR wynoszącym około 39 ml/min/1,73 m² oraz zaawansowanymi zmianami przewlekłymi, takimi jak stwardnienie kłębuszków lub zanik cewek i włóknienie śródmiąższowe; - w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie uczestniczyło 44 pacjentów z eGFR powyżej 90 ml/min/1,73 m², a MMF porównywano z kwasami tłuszczowymi omega-3. <i>Badanie przeprowadzone w Hongkongu</i> W pierwszym randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w Hongkongu, obejmującym 40 pacjentów ze średnim eGFR wynoszącym około 51 ml/min/1,73 m², do standardowego leczenia pacjentów z białkomoczem przekraczającym 1 g/dobę dodano MMF w dawce 1,5–2,0 g/dobę przez 6 miesięcy. Stosowanie MMF doprowadziło do istotnego zmniejszenia uśrednionego w czasie białkomoczu. Przedłużona, sześcioletnia obserwacja wykazała również wolniejsze tempo pogarszania się eGFR oraz mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju niewydolności nerek u pacjentów leczonych MMF. <i>MMF w skojarzeniu z glikokortykosteroidem w małej dawce</i> W randomizowanym badaniu obejmującym 176 pacjentów z nefropatią IgA, zachowaną czynnością nerek, proliferacyjnymi zmianami histologicznymi oraz białkomoczem przekraczającym 1 g/dobę porównano: - MMF w skojarzeniu z prednizonem w małej dawce, 0,4–0,6 mg/kg mc./dobę; - prednizon w dawce standardowej, 0,8–1,0 mg/kg mc./dobę. Sześciomiesięczne leczenie MMF z prednizonem w małej dawce było nie mniej skuteczne niż glikokortykosteroid w dawce standardowej. W grupie leczonej MMF i prednizonem w małej dawce występowało znamienne mniej działań niepożądanych związanych z glikokortykosteroidami. <i>Charakterystyka populacji w badaniu MMF z glikokortykosteroidem</i> Do badania włączono pacjentów z nowo rozpoznaną nefropatią IgA, u których w biopsji nerki stwierdzono aktywne zmiany proliferacyjne, tj. rozplam wewnątrzwłósniczkowy lub półksiężycy, z martwicą lub bez niej. Dodatkowym kryterium było utrzymywanie się białkomoczu powyżej 1,0 g/dobę. <i>MMF w skojarzeniu ze standardowym leczeniem</i> W trzecim randomizowanym badaniu przeprowadzonym w chińskiej prowincji Guangdong uczestniczyło 170 pacjentów z postępującą nefropatią IgA i eGFR wynoszącym około 50 ml/min/1,73 m². Pacjenci otrzymywali: - MMF w dawce początkowej 1,5 g/dobę przez 12 miesięcy; - następnie MMF w dawce podtrzymującej 0,75–1,0 g/dobę przez co najmniej 6 miesięcy; - oraz standardowe leczenie.
--	---

	W grupie otrzymującej MMF i leczenie standardowe rzadziej niż w grupie leczonej wyłącznie standardowo występował pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, obejmujący podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, niewydolność nerek albo zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych: [aHR = 0,23 (95%CI: 0,09; 0,63)]. Stosowanie MMF zmniejszało również ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek: [aHR = 0,23 (95%CI: 0,10; 0,57)]. <i>Tolerancja MMF</i> ❓ MMF był dobrze tolerowany we wszystkich trzech randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji chińskiej. <i>MMF w leczeniu dzieci z nefropatią IgA</i> Dzieci z nefropatią IgA, które nie odnoszą korzyści z odpowiedniej diety, blokady układu renina–angiotensyna oraz samych glikokortykosteroidów, należy w miarę możliwości włączać do badań klinicznych. Inną potencjalną strategią u tych dzieci jest dodanie do glikokortykosteroidów innego leku immunosupresyjnego, takiego jak: ❓ inhibitor kalcyneuryny; ❓ cyklofosfamid; ❓ mizorybina, jeżeli jest dostępna; ❓ mykofenolan mofetylu; ❓ rytuksymab. Autorzy zaznaczają jednak, że wskazania oparte na randomizowanych badaniach klinicznych i konsensusie ekspertów są w populacji pediatrycznej niewystarczające. <i>Sytuacje, w których MMF nie jest leczeniem zalecanym</i> ❓ MMF nie jest wskazany jako standardowe leczenie wszystkich pacjentów z nefropatią IgA. Jego zastosowanie u dorosłych ogranicza się przede wszystkim do pacjentów pochodzenia chińskiego, zwłaszcza tych, u których rozważa się leczenie glikokortykosteroidami i pożądane jest zmniejszenie ekspozycji na te leki. ❓ U pacjentów niechińskich dokument stwierdza brak wystarczających dowodów na skuteczność MMF. Ponadto w szybko postępującej nefropatii IgA zalecanym schematem jest cyklofosfamid w skojarzeniu z glikokortykosteroidem ogólnoustrojowym, a nie MMF.
--	--

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mycophenolas mofetil w następującym wskazaniu:

- ❑ cytopenie w przebiegu innych niż ALPS wrodzonych dysregulacji immunologicznych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.08.2026 roku.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	cytopenie w przebiegu innych niż ALPS, wrodzonych dysregulacji immunologicznych	-
Interwencja	mycophenolas mofetil	-
Komparator	Brak ograniczeń	-
Punkty końcowe	- Skuteczność - Bezpieczeństwo	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy; Badania kliniczne, kliniczno-obsługowe i RWD. W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości.	-
Inne	W języku polskim lub angielskim	W języku innym niż polski i angielski

6.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje:

- ❑ Abdelwahab 2024 - przegląd systematyczny i metaanaliza oceniająca skuteczności i bezpieczeństwo stosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) u pacjentów z immunologiczną plamicą małopłytkową (ITP), w tym przypadków opornych na steroidoterapię;
- ❑ Berrueto 2023 - jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczności i bezpieczeństwo mykofenolanu mofetylu (MMF) stosowanego jako leczenie drugiej lub kolejnej linii u dzieci z przewlekłymi autoimmunologicznymi cytopeniami oraz identyfikacja potencjalnych klinicznych i biologicznych markerów odpowiedzi na leczenie;
- ❑ Miano 2016 - wielośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczności, czas uzyskania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo stosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) u dzieci z immunologiczną małopłytkowością (ITP) oraz zespołem Evansa (ES), w tym przypadkami związanymi z zaburzeniami dysregulacji immunologicznej typu ALPS-related syndrome (ARS).

6.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

6.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 14. Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Wyniki
Abdelwahab 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Open Access od The Science, Technology & Innovation Funding Authority (STDF) we współpracy z The Egyptian Knowledge Bank (EKB)	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) u pacjentów z immunologiczną płamicą małopłytkową (ITP), w tym przypadków opornych na steroidoterapię. Typ badania: Przegląd systematyczny i metaanaliza obejmująca badania kliniczne randomizowane, nierandomizowane oraz jednoramienne badania obserwacyjne. Populacja: Pacjenci z przewlekłą, nawrotową lub oporną na leczenie immunologiczną płamicą małopłytkową (ITP), w tym chorzy oporni na glikokortykosteroidy. Kryteria włączenia: ❑ pacjenci z rozpoznaną ITP; ❑ stosowanie MMF w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem; ❑ badania kliniczne kontrolowane lub jednoramienne; ❑ badania prospektywne i retrospektywne; ❑ raportowanie co najmniej jednego z punktów końcowych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa terapii. Kryteria wykluczenia: ❑ opisy przypadków i serie przypadków; ❑ artykuły poglądowe, edytoriale i rozprawy naukowe; ❑ badania bez możliwości ekstrakcji danych; ❑ publikacje nieanglojęzyczne. Liczba pacjentów: Do metaanalizy włączono 9 badań obejmujących łącznie 411 pacjentów z ITP. Punkty końcowe: Skuteczność: ❑ odpowiedź całkowita (CR), ❑ odpowiedź częściowa (PR), ❑ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ❑ brak odpowiedzi na leczenie. Bezpieczeństwo:	MMF wykazał całkowity odsetek odpowiedzi wynoszący 62,1% (95% CI: 43,3; 77,8), natomiast odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 46,8% (95% CI: 24,8; 70,0). Po analizie wrażliwości ORR wyniósł 50% (95% CI: 38; 63), a odsetek odpowiedzi całkowitych 32% (95% CI: 24; 42). Częstość zdarzeń niepożądanych wyniosła 12% (95% CI: 6; 24), przy czym najczęściej obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe. Nie stwierdzono istotnego wpływu MMF na liczbę leukocytów ani stężenie hemoglobiny. <u>Wnioski</u> MMF wydaje się skuteczną i względnie bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z ITP, zwłaszcza w przypadkach opornych na steroidoterapię oraz jako element leczenia skojarzonego z glikokortykosteroidami. Autorzy podkreślają jednak potrzebę przeprowadzenia większych, dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych w celu potwierdzenia skuteczności oraz określenia czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	❑ częstość zdarzeń niepożądanych, ❑ objawy ze strony przewodu pokarmowego, ❑ bóle głowy, ❑ wpływ leczenia na liczbę leukocytów i stężenie hemoglobiny.	
Berruero 2023 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica</i> <i>oraz projekt badawczy PI21/00211</i> <i>współfinansowany przez Instituto de Salud Carlos III i Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)</i>	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu (MMF) stosowanego jako leczenie drugiej lub kolejnej linii u dzieci z przewlekłymi autoimmunologicznymi cytopeniami oraz identyfikacja potencjalnych klinicznych i biologicznych markerów odpowiedzi na leczenie. Typ badania: Jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w referencyjnym szpitalu pediatrycznym w latach 2009-2022. Populacja: Dzieci (<18. r.ż.) z przewlekłymi autoimmunologicznymi cytopeniami, obejmującymi immunologiczną małopłytkowość (ITP), autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną (AIHA), autoimmunologiczną neutropenię (AIN) oraz zespół Evansa (ES), leczone MMF. Znaczną część kohorty stanowili pacjenci z wrodzonymi błędami odporności (IEI) lub innymi chorobami związanymi z dysregulacją immunologiczną. Kryteria włączenia: ❑ wiek poniżej 18 lat; ❑ rozpoznanie autoimmunologicznej cytopenii; ❑ leczenie MMF w dawce 20-30 mg/kg/dobę; ❑ stosowanie MMF przez co najmniej 3 miesiące. Kryteria wykluczenia: W publikacji nie przedstawiono formalnie zdefiniowanych kryteriów wykluczenia. Do analizy nie kwalifikowano pacjentów otrzymujących MMF przez okres krótszy niż 3 miesiące. Liczba pacjentów: Do badania włączono 18 pacjentów, w tym: ❑ 9 pacjentów z zespołem Evansa; ❑ 9 pacjentów z pojedynczą linią cytopenii (ITP lub AIHA). Punkty końcowe: Pierwszorzędowe: ❑ odsetek odpowiedzi całkowitych (CR), ❑ odsetek odpowiedzi częściowych (PR), ❑ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie MMF. Dodatkowe: ❑ identyfikacja klinicznych i immunologicznych predyktorów odpowiedzi; ❑ ocena bezpieczeństwa terapii;	Po medianie 2,2 miesiąca leczenia MMF odpowiedź całkowitą uzyskało 13 z 18 pacjentów (72,3%). Wszystkie dzieci z zespołem Evansa (9/9) osiągnęły odpowiedź całkowitą. W grupie pacjentów z cytopenią jednoliniową korzystną odpowiedź obserwowano głównie u chorych ze współistniejącymi wrodzonymi błędami odporności. Nie zidentyfikowano markerów biologicznych pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie. Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych związanych z MMF. U jednego pacjenta po odstawieniu MMF wystąpił nawrót, jednak ponowne wdrożenie leczenia doprowadziło do uzyskania kolejnej całkowitej remisji. Wnioski: MMF wykazuje wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu przewlekłych autoimmunologicznych cytopenii u dzieci, szczególnie u pacjentów z zespołem Evansa oraz współistniejącymi wrodzonymi błędami odporności. Wyniki sugerują zasadność wczesnego rozważenia MMF jako leczenia drugiej linii, a w wybranych przypadkach nawet pierwszej linii terapii. Autorzy podkreślają znaczenie dokładnej diagnostyki immunologicznej w celu identyfikacji pacjentów najbardziej prawdopodobnie odnoszących korzyść z leczenia MMF.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	❑ ocena nawrotów po odstawieniu leczenia.	
Miano 2016 <u>Źródło finansowania:</u> ERG S.p.A., Rimorchiatori Riuniti Genova, Cambiaso & Risso Marine Genova, Saar Depositi Oleari Portuali Genova oraz organizację ONLUS Nicola Ferrari	Cel: Ocena skuteczności, czasu uzyskania odpowiedzi oraz bezpieczeństwa stosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) u dzieci z immunologiczną małopłytkowością (ITP) oraz zespołem Evansa (ES), w tym przypadkami związanymi z zaburzeniami dysregulacji immunologicznej typu ALPS-related syndrome (ARS). Typ badania: Wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne (retrospective data review) przeprowadzone w 8 ośrodkach należących do Italian Association of Paediatric Haematology/Oncology (AIEOP). Analizowano dane z lat 2006-2015. Populacja: Dzieci z przewlekłą, przetrwałą lub nowo rozpoznaną immunologiczną małopłytkowością (ITP) lub zespołem Evansa (ES), leczone MMF jako terapia pierwszej, drugiej lub kolejnej linii. Uwzględniono zarówno postacie pierwotne, jak i związane z zaburzeniami regulacji immunologicznej (ARS). Kryteria włączenia: ❑ rozpoznanie ITP lub zespołu Evansa; ❑ postać pierwotna lub wtórna do ALPS-related syndrome; ❑ zastosowanie MMF w ramach rutynowej praktyki klinicznej; ❑ dostępność pełnej dokumentacji medycznej umożliwiającej ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria wykluczenia: ❑ rozpoznanie pełnoobjawowego autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS); ❑ brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie. Liczba pacjentów: Do badania włączono 56 pacjentów pediatrycznych (30 chłopców i 26 dziewcząt): ❑ 40 pacjentów z ITP; ❑ 16 pacjentów z zespołem Evansa. Ocena skuteczności była możliwa u 54 pacjentów. Punkty końcowe: Pierwszorzędowe: ❑ odsetek odpowiedzi całkowitych (CR); ❑ odsetek odpowiedzi częściowych (PR); ❑ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR). Drugorzędowe: ❑ czas do uzyskania odpowiedzi; ❑ częstość nawrotów; ❑ bezpieczeństwo leczenia i działania niepożądane.	Odpowiedź na leczenie uzyskało 35 z 54 ocenianych pacjentów (65%), w tym odpowiedź całkowitą 46%, a częściową 18%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi częściowej wyniosła 20 dni, natomiast odpowiedzi całkowitej 37 dni. W grupie ITP całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 58%, natomiast w grupie zespołu Evansa 81%. Odpowiedź całkowitą obserwowano częściej u pacjentów z zespołem Evansa niż u chorych z ITP (81% vs 32%). Nawrót wystąpił u 6 z 35 pacjentów odpowiadających na leczenie po medianie 283 dni. Działania niepożądane miały łagodny charakter i wystąpiły u 4 pacjentów; nie wymagały przerwania terapii. Wnioski: MMF jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją leczenia dzieci z przewlekłą lub oporną immunologiczną małopłytkowością oraz zespołem Evansa. Szczególnie korzystne wyniki obserwowano u pacjentów z zespołem Evansa oraz cechami dysregulacji immunologicznej. Szybki początek działania, wysoki odsetek odpowiedzi i dobry profil bezpieczeństwa wskazują, że MMF może stanowić wartościową terapię drugiej linii, potencjalnie pozwalającą na uniknięcie bardziej agresywnych metod leczenia, takich jak rytuksymab czy splenektomia.

7. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 06.05.2026 r. znak PLR2.4504.63.2026.ZL (data wpływu do AOTMiT: 06.05.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- ☐ mycophenolas mofetil;

dostępnych w kategorii aptecznej, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- ☐ steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna;
- ☐ steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA;
- ☐ choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych**;
- ☐ miastenia.

Należy zwrócić uwagę, iż większość z ocenianych wskazań była wcześniej przedmiotem oceny Agencji i aktualnie wciąż obowiązują pozytywne decyzje o ich finansowaniu off label:

- ☐ steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna – Opinia RP nr 165/2024 z dnia 14.10.2024, data obowiązywania decyzji: 14.10.2027;
- ☐ steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA - Opinia RP nr 165/2024 z dnia 14.10.2024, data obowiązywania decyzji: 14.10.2027;
- ☐ miastenia - Opinia RP nr 27/2024 z dnia 26.02.2024, data obowiązywania decyzji: 26.02.2027;
- ☐ choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - Opinia RP nr 135/2025 z dnia 4.08.2025, data obowiązywania decyzji: 04.08.2027.

W ramach przedmiotowego zlecenia nastąpiło rozszerzenie jednego z wyżej wymienionych wskazań:

- ☐ cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego **oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych**;

Problem zdrowotny

Choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności

Niedobory odporności mogą współistnieć z chorobami autoimmunologicznymi, które często stanowią jedną z pierwszych manifestacji zaburzeń immunologicznych. Najczęściej obserwowane są cytopenie autoimmunologiczne, zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty układowy oraz małopłytkowość immunologiczna. Szczególną grupę stanowią pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności, u których zaburzenia regulacji układu immunologicznego prowadzą do rozwoju autoimmunizacji. Częstość występowania pierwotnych niedoborów odporności szacuje się na około 1/40 000 osób.

Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS) oraz innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych

ALPS jest bardzo rzadką chorobą genetyczną wynikającą z zaburzeń apoptozy limfocytów. Charakteryzuje się przewlekłą limfoproliferacją (limfadenopatia, splenomegalia), cytopeniami autoimmunologicznymi oraz zwiększonym ryzykiem chłoniaków. Objawy zwykle ujawniają się we wczesnym dzieciństwie. W obrazie klinicznym dominują niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, neutropenia oraz powiększenie narządów limfatycznych.

Miastenia

Miastenia jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną związaną z obecnością przeciwciał przeciwko elementom złącza nerwowo-mięśniowego. Głównym objawem jest nużliwość mięśni szkieletowych prowadząca do opadania powiek, podwójnego widzenia, zaburzeń mowy, połykania oraz osłabienia kończyn. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, a w ciężkich przypadkach może prowadzić do niewydolności oddechowej.

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy

Jest to postać zespołu nerczycowego, w której nawroty choroby występują podczas redukcji lub po odstawieniu glikokortykosteroidów albo po zmniejszeniu dawek cyklosporyny. Choroba manifestuje się białkomoczem, hipalbuminemią i obrzękami. Najczęściej dotyczy dzieci i cechuje się skłonnością do nawrotów.

Steroidooporny zespół nerczycowy (SRNS)

SRNS obejmuje grupę chorób kłębuszków nerkowych, w których nie uzyskuje się remisji po standardowej steroidoterapii. Choroba prowadzi do utrzymującego się białkomoczu, obrzęków i stopniowej utraty funkcji nerek. Rokowanie jest istotnie gorsze niż w steroidowrażliwym zespole nerczycowym, a część chorych rozwija schyłkową niewydolność nerek.

Nefropatia toczniowa

Jest jedną z najcięższych manifestacji tocznia rumieniowatego układowego. Objawia się przede wszystkim białkomoczem, krwinkomoczem, nadciśnieniem tętniczym i postępującym pogorszeniem funkcji nerek. Występuje u około 50-80% pacjentów z SLE i stanowi istotny czynnik pogarszający rokowanie.

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)

Przewlekła, wielonarządowa choroba autoimmunologiczna prowadząca do powstawania autoprzeciwciał i uszkodzenia licznych narządów. Najczęściej zajmuje skórę, stawy, nerki oraz układ krwiotwórczy. Choroba przebiega nawrotowo-remisyjnie i występuje zdecydowanie częściej u kobiet.

Twardzina układowa

Rzadka choroba tkanki łącznej, której istotą jest postępujące włóknienie skóry i narządów wewnętrznych. Najczęściej zajmuje płuca, serce, przewód pokarmowy i nerki. Charakterystycznym objawem jest objaw Raynauda oraz twardnienie skóry. Choroba prowadzi do znacznej niepełnosprawności i pogorszenia rokowania.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Pacjenci po transplantacjach wymagają przewlekłego leczenia immunosupresyjnego w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Najważniejszym problemem klinicznym pozostaje ryzyko reakcji odrzucania, zakażeń oraz długoterminowych powikłań terapii immunosupresyjnej.

Neuropatie zapalne

Grupa chorób autoimmunologicznych obwodowego układu nerwowego obejmująca m.in. przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP), zespół Guillaina-Barrégo i wieloogniskową neuropatię ruchową. Objawiają się osłabieniem mięśni, zaburzeniami czucia oraz postępującą niepełnosprawnością neurologiczną.

Miopatie zapalne

Grupa przewlekłych chorób autoimmunologicznych obejmująca zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe. Głównym objawem jest postępujące osłabienie mięśni obręczy barkowej i biodrowej. Często współistnieją zmiany skórne, płucne i sercowe, a niektóre postacie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów.

Zapalenia naczyń

Niejednorodna grupa chorób charakteryzujących się zapaleniem i uszkodzeniem ścian naczyń krwionośnych. Manifestacje kliniczne zależą od kalibru zajętych naczyń i obejmują objawy skórne, nerkowe, płucne, neurologiczne oraz ogólnoustrojowe. Nielezione mogą prowadzić do ciężkich uszkodzeń narządowych i zgonu.

Nefropatia IgA

Najczęstsza pierwotna kłębuszkowa choroba nerek na świecie. Charakteryzuje się odkładaniem złogów IgA w mezangium kłębuszków nerkowych, prowadząc do krwinkomoczu, białkomoczu i stopniowej utraty funkcji nerek. U części chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia nerkozastępczego

Analiza skuteczności

Najwyższej jakości dowody pochodzą z metaanalizy Abdelwahab 2024 obejmującej 411 pacjentów z immunologiczną małopłytkowością (ITP). W analizie wykazano całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) na poziomie **62,1% (95% CI: 43,3; 77,8)**, a po analizie wrażliwości **50% (95% CI: 38; 63)**. Odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł odpowiednio **46,8% (95% CI: 24,8; 70,0)** i **32% (95% CI: 24; 42)**. Częstość działań niepożądanych była stosunkowo niewielka (**12%**) i dotyczyła głównie objawów ze strony przewodu pokarmowego.

W badaniu Berrueco 2023 obejmującym dzieci z przewlekłymi autoimmunologicznymi cytopeniami odpowiedź całkowitą uzyskano u **72,3% pacjentów (13/18)**. Szczególnie korzystne wyniki odnotowano w grupie chorych z zespołem Evansa, gdzie **100% pacjentów (9/9)** osiągnęło całkowitą remisję. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W wieloośrodkowym badaniu Miano 2016 odpowiedź na leczenie MMF uzyskano u **65% pacjentów**, przy czym całkowita odpowiedź wystąpiła u **46%**, a częściowa u **18%** badanych. Najlepsze wyniki uzyskano w grupie pacjentów z zespołem Evansa, gdzie całkowity odsetek odpowiedzi osiągnął **81%**. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była krótka i wynosiła **20 dni dla odpowiedzi częściowej** oraz **37 dni dla odpowiedzi całkowitej**.

Dostępne dowody wskazują, że **mykofenolan mofetylu jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w leczeniu autoimmunologicznych cytopenii, w szczególności zespołu Evansa oraz cytopenii związanych z zaburzeniami regulacji immunologicznej**. Odsetki odpowiedzi całkowitej wynoszą od około **46% do 72%**, a całkowity odsetek odpowiedzi sięga **65-72%** w badaniach obserwacyjnych oraz około **62%** w metaanalizie. Największe korzyści obserwowano u pacjentów z zespołem Evansa i wrodzonymi dysregulacjami immunologicznymi. Leczenie cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a działania niepożądane mają zazwyczaj łagodny charakter. Wyniki te wspierają stosowanie MMF jako terapii drugiej linii oraz leku oszczędzającego glikokortykosteroidy w omawianej populacji pacjentów.

Rekomendacje kliniczne

Cytopenie w przebiegu innych wrodzonych dysregulacji immunologicznych

MMF jest jednym z najlepiej udokumentowanych leków oszczędzających glikokortykosteroidy stosowanych w autoimmunologicznych cytopeniach związanych z pierwotnymi niedoborami odporności. Wytyczne i przeglądy eksperckie rekomendują MMF jako leczenie drugiej linii w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, zespole Evansa oraz immunologicznej małopłytkowości, szczególnie u pacjentów opornych na leczenie pierwszego rzutu. W badaniach obserwacyjnych odnotowano wysokie odsetki odpowiedzi klinicznej, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami regulacji immunologicznej.

Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

MMF jest rekomendowany jako długoterminowe leczenie oszczędzające steroidy u pacjentów z ALPS. Aktualne rekomendacje podkreślają znaczenie unikania splenektomii poprzez stosowanie przewlekłej immunosupresji, w której MMF wraz z sirolimusem stanowi jedną z preferowanych opcji terapeutycznych. MMF szczególnie rekomendowany jest u chorych z nawrotowymi lub ciężkimi cytopeniami autoimmunologicznymi.

Miastenia

W najnowszych wytycznych MMF jest wymieniany jako lek immunosupresyjny drugiej linii stosowany u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitory acetylocholinesterazy, glikokortykosteroidy lub azatioprynę. MMF może być szczególnie przydatny jako terapia steroidoszczędzająca oraz u chorych nietolerujących azatiopryny. Wytyczne podkreślają jednak ograniczoną jakość dowodów z badań randomizowanych i wskazują, że korzyści kliniczne pojawiają się zwykle po kilku miesiącach leczenia.

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy

Wytyczne KDIGO 2025 rekomendują MMF jako jedną z preferowanych terapii oszczędzających glikokortykosteroidy u dzieci ze steroidozależnym zespołem nerczycowym. MMF może być stosowany zarówno w celu zapobiegania nawrotom choroby, jak i utrzymania remisji po leczeniu inhibitorami kalcineuryny, ograniczając ryzyko ich nefrotoksyczności. Leczenie powinno być prowadzone przez co najmniej 12 miesięcy.

Steroidooporny zespół nerczycowy

W steroidoopornym zespole nerczycowym MMF nie jest rekomendowany jako preferowane leczenie indukujące remisję. Wytyczne KDIGO wskazują, że większą skuteczność wykazują inhibitory kalcyneuryny. MMF może być jednak rozważany jako leczenie podtrzymujące po uzyskaniu remisji lub jako alternatywa u pacjentów, u których dalsze stosowanie inhibitorów kalcyneuryny jest niewskazane.

Nefropatia toczniowa

MMF stanowi obecnie jeden z podstawowych leków stosowanych zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym nefropatii toczniowej. Wytyczne ACR, EULAR i KDIGO rekomendują MMF jako preferowaną alternatywę dla cyklofosfamidu ze względu na porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Leczenie oparte na MMF jest szczególnie zalecane w klasach III, IV i V nefropatii toczniowej, często w ramach terapii skojarzonej.

Toczeń rumieniowaty układowy

MMF jest szeroko rekomendowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich pozanerkowych manifestacji TRU. Wytyczne ACR i BSR wskazują MMF jako jeden z podstawowych konwencjonalnych leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu zmian skórnych, hematologicznych, serologicznych, neuropsychiatrycznych oraz zapalenia naczyń i błon surowiczych. Szczególnie ceniona jest jego rola jako terapii umożliwiającej ograniczenie przewlekłej ekspozycji na glikokortykosteroidy.

Twardzina układowa

Wytyczne EULAR rekomendują MMF jako jedną z terapii pierwszego wyboru w leczeniu włóknienia skóry oraz śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową. Dowody kliniczne wskazują na skuteczność MMF porównywalną do cyklofosfamidu przy lepszej tolerancji i mniejszym ryzyku działań niepożądanych hematologicznych. MMF jest obecnie uznawany za standard leczenia immunosupresyjnego w tych manifestacjach choroby.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Dostępne aktualne wytyczne nie zawierają szczegółowych rekomendacji dotyczących stosowania MMF w omawianym wskazaniu. Dokumenty transplantacyjne odnoszą się głównie do ogólnych zasad immunosupresji oraz monitorowania pacjentów po transplantacjach. Stosowanie MMF pozostaje elementem schematów immunosupresyjnych stosowanych w praktyce klinicznej, jednak brak nowych, specyficznych zaleceń dotyczących jego wykorzystania w analizowanym zakresie.

Zapalenie naczyń

W aktualnych wytycznych MMF jest uznawany za alternatywną opcję terapeutyczną u wybranych pacjentów z zapaleniami naczyń związanymi z ANCA, szczególnie w przypadkach niezagrażających życiu lub narządom. Większość towarzystw naukowych preferuje jednak rytuksymab lub cyklofosfamid w indukcji remisji. MMF może być stosowany w leczeniu podtrzymującym wyłącznie wtedy, gdy azatiopryna, metotreksat lub rytuksymab są przeciwwskazane lub nietolerowane.

Nefropatia IgA

Wytyczne KDIGO 2025 wskazują, że skuteczność MMF w nefropatii IgA zależy od populacji pacjentów. Korzyści kliniczne wykazano głównie u pacjentów pochodzenia chińskiego, u których MMF może stanowić alternatywę ograniczającą konieczność stosowania glikokortykosteroidów. U pacjentów niechińskich aktualnie brak jest wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie MMF, dlatego nie jest on rekomendowany jako standard leczenia.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Abdelwahab 2024** Abdelwahab OA, Mechi A, Gahlan S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2024;43:621-632.
- Berruenco 2023** Berruenco R, González-Forster E, Deya-Martínez A, (2023) Mycophenolate mofetil for autoimmune cytopenias in children: high rates of response in inborn errors of immunity. *Front. Pediatr.* 11:1174671. doi: 10.3389/fped.2023.1174671
- Miano 2016** Miano M, Ramenghi U, Russo G, Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology, *British Journal of Haematology*, 2016, 175, 490–495

Rekomendacje kliniczne

- ACR 2025** 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis, *Arthritis Care & Research*, Vol. 77, No. 9, September 2025, pp. 1045–1065.
- ACR 2026** 2025 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Care & Research*, Vol. 78, No. 7, July 2026, pp. 815–839.
- Arnaud 2025** ERN ReCONNET–SLICC–SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations, *The Lancet Rheumatology*, Vol. 7, No. 7, July 2025, pp. e505–e518.
- BSR 2025** The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis, *Rheumatology*, Vol. 64, No. 8, 2025, pp. 4470–4494.
- BSR 2026** The 2026 British Society for Rheumatology guideline for the management of children, young people and adults with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, Vol. 65, No. 6, 2026, article keag223.
- EULAR 2025** EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update, *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol. 84, 2025, pp. 29–40.
- EULAR 2026** EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update, *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol. 85, 2026, pp. 75–90.
- Fionda 2026** Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis, *Neurological Sciences*, Vol. 47, 2026, article 353.
- KDIGO 2024a** KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis, *Kidney International*, Vol. 105, Suppl. 1S, January 2024, pp. S1–S69.
- KDIGO 2024b** KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis, *Kidney International*, Vol. 105, Suppl. 3S, March 2024, pp. S71–S116.
- KDIGO 2025a** KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV), *Kidney International*, Vol. 108, Suppl. 4S, October 2025, pp. S1–S71.
- KDIGO 2025b** KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children, *Kidney International*, Vol. 107, Suppl. 5S, May 2025, pp. S241–S289.
- Milanov 2025** National Consensus on the Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis, Bulgarian Movement Disorders and Multiple Sclerosis Society and Bulgarian Society of Neurology, Sofia, 8 May 2025.
- Pacillo 2022** Targeted treatment of autoimmune cytopenias in primary immunodeficiencies, *Frontiers in Immunology*, Vol. 13, 2022, article 911385.
- Rao 2024** Beyond FAScinating: advances in diagnosis and management of autoimmune lymphoproliferative syndrome and activated PI3 kinase delta syndrome, *Hematology 2024*, ASH Education Program, 2024, pp. 126–135.
- Rotz 2024** International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: A 2023 Update, *Transplantation and Cellular Therapy*, Vol. 30, 2024, pp. 349–385.
- Seidel 2020** Treatment of immune-mediated cytopenias in patients with primary immunodeficiencies and immune regulatory disorders (PIRDs), *Hematology 2020*, ASH Education Program, 2020, pp. 673–679.

9. Załączniki

9.1. Refundowane produkty mycophenolas mofetil

Tabela 15. Refundowane produkty mycophenolas mofetil

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	209,24	221,79	110,77	ryczałt	128,36
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	107,57	114,03	79,12	ryczałt	50,26
	CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	107,57	114,03	79,12	ryczałt	50,26
	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	63,18	66,97	79,12	ryczałt	3,20
	Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	63,18	66,97	79,12	ryczałt	3,20
	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990715268	70,20	74,41	79,12	ryczałt	10,64
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	66,42	70,41	79,12	ryczałt	6,64
	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990638208	66,42	70,41	79,12	ryczałt	6,64

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipiec 2026 r.