

MYCOPHENOLATE MOFETIL TRONG CÁC BỆNH THẦN KINH TỰ MIỄN – MỘT NGHIÊN CỨU SƠ BỘ

Nguyễn Hữu Công¹

I - GIỚI THIỆU

1. Trong thực hành thần kinh, chúng ta thường xuyên gặp những bệnh có căn nguyên tự miễn dịch hoặc có liên quan với cơ chế tự miễn dịch. Những bệnh đó là bệnh thần kinh trung ương (ví dụ đột quỵ trên bệnh nhân viêm động mạch), bệnh dây thần kinh ngoại biên (ví dụ bệnh đa dây thần kinh do viêm hủy myelin mạn tính – CIDP, hoặc bệnh dây thần kinh vận động nhiều ổ - motor multifocal neuropathy - MMN), bệnh của synap thần kinh – cơ (điển hình là bệnh nhược cơ), và bệnh của cơ (viêm đa cơ hoặc viêm cơ – da). Điều trị lâu dài những bệnh này cần tới corticosteroid và/hoặc các thuốc ức chế miễn dịch (methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide...), tất cả các thuốc này khi dùng kéo dài đều gây tác dụng phụ, đôi khi rất trầm trọng.
2. Cùng với liệu pháp immunoglobulin tĩnh mạch (IVIG), Mycophenolate mofetil (viết tắt MM), với tên thương mại là CellCept (Roche), là một trong những hứa hẹn. Thuốc này ức chế sự sinh sản của các tế bào lympho B và T một cách chọn lọc, bằng cách phong bế sinh tổng hợp purine. Thuốc vốn được dùng để ức chế thải ghép nội tạng đồng loại (allogeneic transplant), phổ biến là cho bệnh nhân ghép thận, gần đây thấy có thể dùng cho các bệnh tự miễn mạn tính. Ngoài tế bào lympho, thuốc hầu như không có tác dụng lên các tế bào máu khác, không ảnh hưởng tới tế bào của các nội tạng như gan, thận..., và đây là điểm ưu việt quan trọng nếu so với những thuốc ức chế miễn dịch kinh điển. Tác dụng phụ được y văn mô tả là ít, và gồm: tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, phù ngoại biên, sốt nhẹ, và giảm bạch cầu.
3. Tại Việt Nam, ngoài chỉ định cho bệnh nhân ghép thận, cho tới nay chưa thấy có báo cáo nào về việc sử dụng MM cho các bệnh thần kinh. Mục tiêu của nghiên cứu nhỏ này là đánh giá bước đầu về hiệu quả và tác dụng phụ của MM trong bệnh thần kinh tự miễn, trên người Việt Nam.

II - BỆNH NHÂN VÀ PHƯƠNG PHÁP

Trong số các bệnh nhân bị bệnh thần kinh cần dùng thuốc ức chế miễn dịch, chọn ra được những người có thể dùng MM kéo dài. Tất cả các bệnh nhân đều có dùng corticoides (methylprednisone) trong 1 tháng đầu tiên đồng thời với MM, sau đó tùy theo đáp ứng trên cận lâm sàng để bỏ dần corticoides. Trong bảng 1 trình bày những số liệu về nhân khẩu. Sau gần 2 năm nghiên cứu, chúng tôi có được 21 bệnh nhân dùng MM trên 5 tháng, gồm 3 nhóm bệnh: nhồi máu não đa ổ, bệnh cơ do viêm, và nhược cơ.

¹ Bộ môn Thần Kinh, TTĐT và Bồi Dưỡng Cán Bộ Y Tế TPHCM.

1. Lựa chọn bệnh nhân:

- Nhồi máu não đa ổ: hình ảnh MRI của nhồi máu não đa ổ (ổ nhỏ), ngày 1-2 ngay sau khởi phát có VS tăng cao (giờ thứ hai trên 60 mm) và CRP dương tính, không có bệnh sử với những yếu tố nguy cơ thường gặp nhất của đột quỵ (cao huyết áp, tiểu đường, hút thuốc lá, béo phì, rối loạn lipid máu...), dẫn tới chẩn đoán nghi căn nguyên do viêm mạch. Đồng thời bệnh nhân không có bệnh lý nhiễm trùng hay ác tính vào thời điểm làm xét nghiệm.
- Viêm đa cơ: điện cơ với hình ảnh bệnh cơ, CK huyết thanh cao và VS tăng, tiền sử khỏe mạnh và mới bị yếu cơ gốc chi cân xứng hai bên và tăng tiến dần trong vòng 2 năm trước khi điều trị. Do điều kiện thực tế tại TP Hồ Chí Minh, không có bệnh nhân nào được xác định chẩn đoán nhờ sinh thiết cơ.
- Nhược cơ: điện cơ và test prostigmin dương tính. Có 2 bệnh nhân đã mổ u tuyến ức, và 2 bệnh nhân CT scan ngực không có u tuyến ức.

2. Đánh giá kết quả: vào tháng thứ 1 và tháng thứ 3 của điều trị.

- Nhồi máu não đa ổ: đánh giá bằng Barthel's Index bằng cách khám trực tiếp bệnh nhân hoặc phỏng vấn trực tiếp người chăm sóc, và thang điểm đánh giá tổng thể (global assessment scale - GAS) qua phỏng vấn người trực tiếp chăm sóc, như trình bày trên bảng 2.
- Nhược cơ: đánh giá bằng GAS bằng cách phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân
- Viêm đa cơ: thang điểm sức cơ (MRC) riêng cho cơ delta, và GAS

Bảng 1: thang điểm đánh giá tổng thể (global assessment scale - GAS)

Cảm nhận tổng thể	Điểm số
Thuyên giảm rõ rệt	1
Thuyên giảm một phần	2
Thuyên giảm rất ít	3
Không thuyên giảm	4
Tệ hơn trước, nhưng ít	5
Tệ hơn trước một phần	6
Tệ hơn trước rõ rệt	7

- Thực hiện xét nghiệm 3 lần cho tất cả các bệnh nhân: ngay khi bắt đầu dùng MM, 1 tháng sau khi bắt đầu, và 3 tháng sau khi bắt đầu. Các thông số xét nghiệm bao gồm: công thức máu (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu), các men gan (SGOT và SGPT), tốc độ lắng hồng cầu (VS), và CRP. Các số liệu được tính chung cho cả 21 bệnh nhân, gồm số trung bình, số cao nhất và nhỏ nhất.
3. Những bệnh nhân đã dùng MM, nhưng bị loại bỏ ra khỏi nghiên cứu này, là những người dùng thuốc liên tục không quá 4 tháng, hoặc dùng không liên tục (tự ý bỏ thuốc giữa chừng, sau một thời gian lại dùng lại)

III - KẾT QUẢ

1. Số liệu thống kê chung:

- Có 21 bệnh nhân, trong đó nữ 12, nam 9.
- Tuổi cao nhất 74, thấp nhất 18 tuổi, trung bình 38 tuổi.

- Thời gian dung thuốc dài nhất 24 tháng, ngắn nhất 5 tháng,
 - Liều lượng thuốc là 750-1000 mg/ngày, đa số là 1000 mg/ngày.
2. Phân loại bệnh:
- Nhồi máu não đa ổ nghi do viêm mạch: 5 trường hợp
 - Viêm đa cơ đơn thuần hoặc viêm đa cơ trên nền bệnh tổ chức liên kết (chủ yếu là viêm đa khớp dạng thấp), hoặc viêm da - cơ: 12 trường hợp
 - Nhược cơ: 4 trường hợp, trong đó có 1 trường hợp đã mổ cắt bỏ tuyến ức.

Bảng 2: số liệu mô tả về nhân khẩu của 21 bệnh nhân dùng MM

Các đặc điểm	Nhồi máu não đa ổ nghi do viêm mạch (n = 5)	Viêm đa cơ (n = 12)	Nhược cơ (n = 4)
Tuổi trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất)	65 (60-74)	30 (18-39)	36 (34-37)
Giới tính: nam/nữ	2/3	3/9	4/0

Bảng 3: Theo dõi các thông số cận lâm sàng: số trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất)

Các thông số xét nghiệm	Lần 1 (ngay khi bắt đầu)	Lần 2 (1 tháng dùng thuốc)	Lần 3 (3 tháng dùng thuốc)
Hồng cầu (x 1 000 000)	4,6 (3,9 - 5,0)	4,5 (3,7-5,3)	4,4 (4,1 – 4,7)
Bạch cầu (x 1000)	10,1 (6,7 – 14,8)	10,3 (7,1 – 12,5)	8,6 (5,5 – 12,9)
Tiểu cầu (x 100 000)	192,7 (126 – 235)	261,5 (198 – 310)	197,5 (78,8 – 248)
SGOT (U/L)	60 (20 – 144)	42 (35 – 48)	38 (29-52)
SGPT (U/L)	88 (21 -254)	55 (39 – 82)	31 (27 – 33)
Tốc độ lắng hồng cầu giờ thứ nhất (mm)	51 (10 – 130)	21 (16 – 27)	13 (11 – 15)
Tốc độ lắng hồng cầu giờ thứ hai	77 (20 – 145)	39 (28 – 50)	28 (23 – 31)
C- reactive protein * (riêng nhóm nhược cơ không kiểm tra CRP)	Dương tính	Âm tính	Âm tính

(* CRP không biểu thị bằng số, vì một số phòng xét nghiệm trả lời kết quả đôi khi chỉ ghi là dương tính hay âm tính. Do vậy, nếu trả lời bằng số, thì CRP được coi là dương tính khi vượt quá 6 mg/L. Kết quả CRP dương tính hay âm tính của 1 cột trong bảng, là cho tất cả các bệnh nhân)

Bảng 4: Theo dõi các thông số lâm sàng: số trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất) trên 5 bệnh nhân nhồi máu não đa ổ nghi do viêm mạch

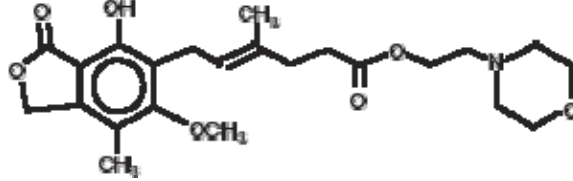
Thang điểm	Lần 1	Lần 2	Lần 3
Barthel's Index	52 (35-60)	72 (45-90)	72 (45-90)
GAS		3,25 (2-4)	3,25 (2-4)

(thang điểm GAS chỉ thực hiện trong lần 2 và 3, yêu cầu người chăm sóc bệnh nhân trực tiếp đánh giá so sánh với ngay khi mới bắt đầu dùng thuốc)

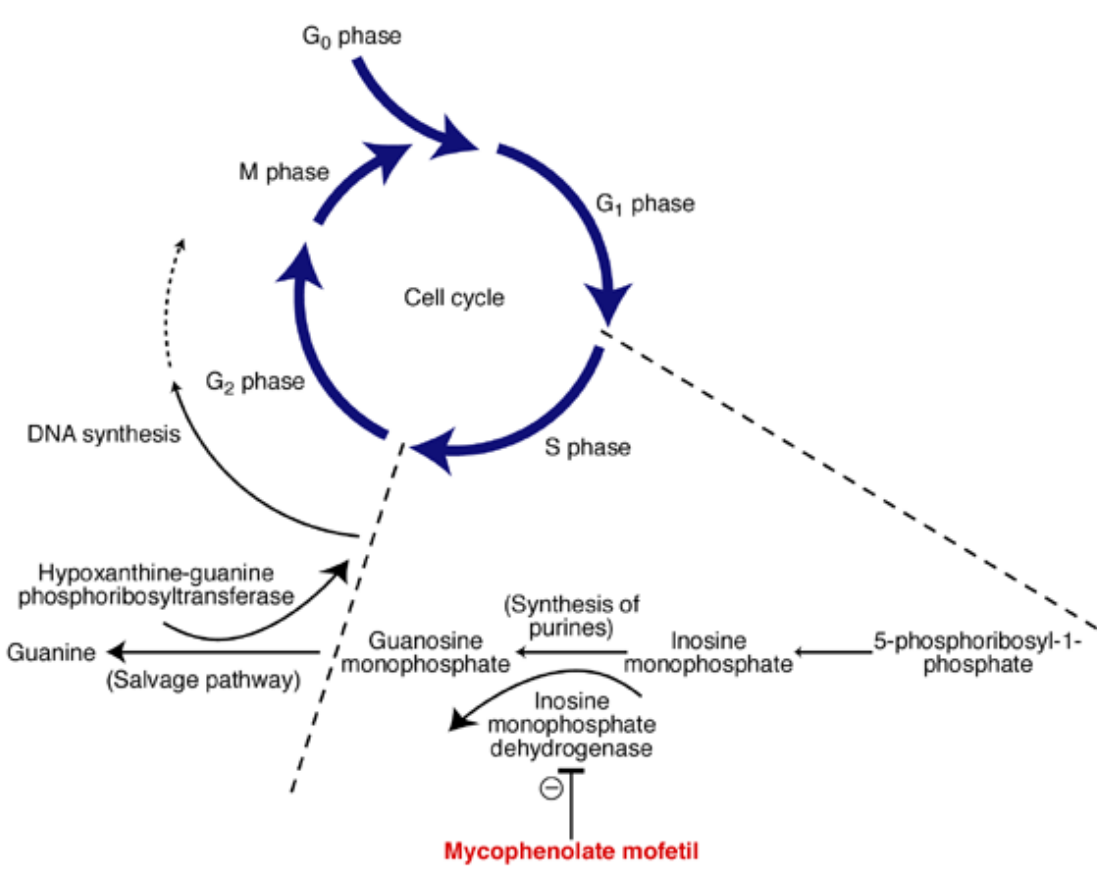
Bảng 5: Theo dõi các thông số lâm sàng: số trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất) trên bệnh thân kinh – cơ (12 bệnh nhân bệnh cơ do viêm và 4 bệnh nhân nhược cơ)

Thang điểm	Lần 1	Lần 2	Lần 3
Nhược cơ – GAS		2 (1-3)	1,25 (1-2)
Viêm đa cơ – MRC cơ delta	3,7 (2-4)	4,5 (4-5)	4,7 (4-5)
Viêm đa cơ – GAS		1,83 (1-2)	1,17 (1-2)

IV - BÀN LUẬN



Công thức hóa học của Mycophenolate mofetil (MM)



Mycophenolate mofetil

Mechanism of action of mycophenolate mofetil
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press

Cơ chế tác dụng của MM. Có 2 con đường sinh tổng hợp các purine: tạo mới (the de novo synthesis of purines) và tái sử dụng (the salvage pathway of purine synthesis). Các tế bào khác trong cơ thể sinh tổng hợp guanine nucleotide bằng cả 2 con đường: tạo mới và tái sử dụng, trong khi các tế bào lymphô thì hầu như chỉ sử dụng phương pháp tạo mới. MM chỉ ức chế con đường tạo mới, do vậy chỉ tác động chủ yếu lên lymphô.

Mycophenolate mofetil (tên biệt dược là CellCept) đã được sử dụng trong lâm sàng hơn 10 năm nay, nhằm mục đích phòng ngừa thải ghép đồng loại, chủ yếu là cho bệnh nhân ghép thận, sau đó là ghép tim và gan. Cơ chế của thuốc là phong tỏa (block) sinh tổng hợp các purine ở trong các tế bào lympho T và B đã hoạt hóa (activated T and B lymphocytes), và ức chế sinh trưởng một cách chọn lọc lên các tế bào này, trong khi không tác dụng trên các dòng tế bào khác. Thuốc được coi là đặc biệt an toàn và không có tác dụng độc trên các nội tạng, và không có tác dụng gây đột biến gen (mutagenic effect). Sau khi uống, thuốc hòa tan rất nhanh trong môi trường acid của dạ dày: 90% thuốc hòa tan trong vòng 10 phút. Đồng thời thuốc được hấp thu rất nhanh tại đường tiêu hóa trên.

Cho tới nay, MM chủ yếu vẫn dùng để chống thải ghép. Dần dần người ta ứng dụng nó sang các phác đồ ức chế miễn dịch khác. Đầu tiên thuốc được dùng trong điều trị bệnh Lupus, nhất là viêm thận do lupus^{1,4}, rồi mở rộng dần chỉ định. Thậm chí vào năm 2005, người ta còn dùng CellCept cho bệnh nhân bị các bệnh lý viêm của mắt, bao gồm viêm màng mạch nho (uveitis), viêm củng mạc (scleritis), dạng pemphigus niêm mạc (mucous membrane pemphigoid)¹¹. Kết quả cho thấy 97% bệnh nhân giảm bớt các phản ứng viêm.

Từ năm 2000 bắt đầu có những báo cáo về ứng dụng của thuốc trong thần kinh học. Khởi đầu là Gelber và cộng sự⁵ với báo cáo tác dụng của MM trên các triệu chứng da nặng của 4 bệnh nhân bị bệnh viêm cơ – da (dermatomyositis), sau 13 tháng các triệu chứng da thuyên giảm rõ rệt và cho phép giảm liều corticoid. Schneider và cộng sự (Wurzburg 2002)¹⁰ báo cáo về 1 bệnh nhân bị viêm đa cơ nặng và kháng trị (severe refractory polymyositis), trên nền bệnh viêm cột sống dính khớp, cho uống CellCept liều 1500 mg/ngày. Sau 6 tháng, bệnh nhân có thuyên giảm bệnh rõ rệt cả trên lâm sàng lẫn điện cơ, mà không thấy có tác dụng phụ nào đáng kể. Gần đây nhất, Majithia⁸ báo cáo về MM trên 7 bệnh nhân nữ bị viêm đa cơ (thời gian dùng thuốc 12-36 tháng), cho thấy đáp ứng tốt kịch tính trên 6 bệnh nhân, về cả các dấu hiệu lâm sàng (yếu cơ), lẫn cận lâm sàng (VS và CRP).

Năm 2001, Ciafaloni và cộng sự³ ở Trung tâm y khoa Đại học Duke (USA) thông báo đã dùng MM cho 12 bệnh nhân nhược cơ kháng trị (refractory MG). Nhược cơ kháng trị là nhược cơ không có cải thiện dù đã điều trị bằng corticosteroids kết hợp azathioprine trong ít nhất 2 năm, hoặc cyclosporine trong ít nhất 1 năm. Liều lượng MM là 1g x 2 lần/ngày. Các tác giả không nhận thấy tác dụng phụ nào đáng kể, và 8/12 bệnh nhân có thuyên giảm bệnh, thuyên giảm bắt đầu từ 2 tuần cho tới 2 tháng sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tại Đức (Wurzburg 2001), Schneider và cộng sự⁹ cho 2 bệnh nhân nhược cơ kháng trị và 1 bệnh nhân nhược cơ có kèm theo viêm đa cơ, sau 3-6 tháng tất cả đều có thuyên giảm bệnh rõ rệt và không thấy có tác dụng phụ quan trọng nào.

Năm 2004 Kenneth và cộng sự⁶ báo cáo về tác dụng của MM trên 21 bệnh nhân bị CIDP cho thấy thuốc có hiệu quả tốt trên 30% số bệnh nhân và giúp làm giảm liều steroid hoặc IVIG

Về nghiên cứu của chúng tôi: đây là một nghiên cứu tiền cứu, không có đối chứng, không mù đôi, mẫu nhỏ và không thuần nhất. Do vậy, những kết quả được trình bày ở trên chỉ có tính chất gợi ý. Dù sao, các kết quả chúng tôi thu nhập được cũng rất phù hợp với y văn thế giới và rất ấn tượng. Theo dõi các chỉ số cận lâm sàng, ta thấy sau 1 tháng và sau 3 tháng, MM có tác dụng rất tốt lên các chỉ số viêm (VS và CRP), trong khi hầu như không gây nên tác dụng độc hại nào trên tế bào máu và gan. Chúng ta thấy số lượng tế bào của

các dòng máu có xu hướng giảm nhẹ, nhưng vẫn trong phạm vi bình thường. Một điều rất thú vị là thuốc hầu như không tác dụng gì trên nồng độ các men gan, thậm chí như trên bảng ta thấy các men SGOT và SGPT còn có xu hướng giảm về bình thường. Theo y văn, thuốc MM có một số tác dụng phụ nhẹ. Nhưng trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy tác dụng phụ nào, có thể do liều thuốc được dùng. Tác dụng phụ của MM phụ thuộc vào liều lượng. Các tác giả khác trên thế giới^{2,7} dùng thuốc với liều lượng 2000 mg/ngày, nếu gặp tác dụng phụ thì giảm xuống còn 1000 mg/ngày, khi đó các tác dụng phụ cũng hết. Nghiên cứu của chúng tôi ngay từ đầu đã dùng liều lượng 1000 mg, chúng tôi thấy ở liều lượng này cũng đã có hiệu quả trên người Việt Nam, mà lại không có tác dụng phụ. Tuy nhiên, cũng có thể chúng tôi không gặp tác dụng phụ của thuốc là do cỡ mẫu còn quá nhỏ cho từng loại đối tượng bệnh.

Cho tới nay, chúng tôi chưa đọc được báo cáo nào về việc ứng dụng MM trên bệnh nhân bị bệnh lý mạch máu não có căn nguyên do viêm mạch dị dị ứng. Tuy vậy, chúng tôi vẫn mạnh dạn ứng dụng trên bệnh nhân của mình, với điều kiện sử dụng là: 1) theo y văn, thuốc vốn không có tác dụng phụ nghiêm trọng, khác hẳn corticosteroid và các thuốc ức chế miễn dịch cổ điển như azathioprine (Immurel, Imuran) hay cyclophosphamide (Endoxan); 2) bệnh nhân được giải thích rõ về công dụng và tác dụng phụ có thể có thuốc, tự nguyện tham gia điều trị và có khả năng tài chính để dùng thuốc trong thời gian dài. Kết quả dùng MM cho thấy sau 1 tháng đầu (có dùng kèm corticoides) các bệnh nhân có cải thiện rõ ràng trên thang điểm Barthel's Index và GAS, từ tháng thứ 1 tới tháng thứ 3 thuốc hầu như không có tác dụng gì thêm. Đánh giá hiệu quả của MM trên bệnh lý mạch máu não liên quan viêm mạch tự miễn là một việc rất khó chính xác. Có 2 khiếm khuyết trong nghiên cứu của chúng tôi là: 1) việc chẩn đoán viêm mạch chỉ dựa vào VS tăng cao (giờ thứ hai trên 60 mm) và CRP dương tính trong khi không có bệnh lý nhiễm trùng hay ác tính kèm theo. Do điều kiện thực tế, chúng tôi không làm sinh thiết mạch và các xét nghiệm miễn dịch học đặc hiệu được. 2) Bệnh nhân bị tai biến mạch máu não vốn có quá trình hồi phục tự nhiên, và trong quá trình đó, các bệnh nhân được dùng nhiều loại thuốc khác nhau. Tuy nhiên, chúng tôi cho rằng, với những kết quả ban đầu trong nhóm nhỏ của chúng tôi, có thể tạo tiền đề ban đầu để xác định rằng ít nhất MM cũng giúp làm cho quá trình bệnh lý mạch máu do tự miễn ngừng hoạt động, không tạo ra những tổn thương mới, giúp khả năng phục hồi tốt hơn.

Thang điểm đánh giá tổng thể (GAS) là một thang điểm đánh giá có tính chất tương đối, phụ thuộc nhiều vào cảm nhận chủ quan của người đánh giá. Tuy nhiên, đây là một thang điểm đơn giản, thực hiện nhanh chóng và dễ dàng. Thang điểm này thường dùng để đánh giá kết quả điều trị những bệnh rất khó chấm điểm, kiểu như bệnh tâm thần phân liệt hay bệnh trầm cảm. Chúng tôi áp dụng GAS cho bệnh nhân nhược cơ, vì như chúng ta đã biết, không thể dùng thang điểm sức cơ (MRC) để đánh giá hiệu quả điều trị trên một bệnh nhân có sức cơ giao động trong một ngày. Ngược lại, với một bệnh nhân bị bệnh cơ, thì sức cơ không giao động trong thời gian ngắn, nên có thể dùng thang điểm MRC để đánh giá kết quả điều trị được. Chúng ta biết thường trong các bệnh cơ, các cơ gốc chi (proximal) bị nặng hơn các cơ ngọn chi, do vậy để đơn giản hóa vấn đề, chúng tôi chỉ tính MRC cho riêng cơ delta. Theo số liệu trên bảng 5, chúng ta thấy trong bệnh nhược cơ và viêm đa cơ, đáp ứng điều trị là rất ngoạn mục, và đáp ứng của bệnh viêm đa cơ có phần tốt hơn so với nhược cơ. Ở đây, còn phải kể tới một kết quả quan trọng khác, là nhờ có MM, tất cả các bệnh nhân này đều giảm liều rồi ngừng corticoide sau 1 tháng. Do vậy,

với MM, chúng ta tránh được cho bệnh nhân hàng loạt những tác dụng phụ bất lợi của corticoide và thuốc ức chế miễn dịch kinh điển.

V - KẾT LUẬN

1. Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu mở và sơ bộ (preliminary open-label) trên một mẫu nhỏ gồm 21 bệnh nhân, không mù đôi, mặc dù còn nhiều hạn chế, nhưng cũng cho kết quả phù hợp với y văn của thế giới. MM có hiệu quả lâm sàng ấn tượng, mức độ an toàn cao, và độc tính thấp khi dùng lâu dài.
2. MM với tên thương mại là CellCept đã được dùng từ lâu tại nước ta, nhưng nghiên cứu này của chúng tôi có lẽ nghiên cứu đầu tiên về ứng dụng MM trong thần kinh học ở Việt Nam.
3. Kết quả nghiên cứu sơ bộ này khuyến khích việc sử dụng thuốc trong các bệnh lý thần kinh mạn tính, chủ yếu là bệnh thần kinh – cơ (neuromuscular diseases) có liên quan cơ chế tự miễn dịch.

Tài liệu tham khảo

1. Chaudhry V., Cornblath D. R., Griffin J. W. et al (2001). Mycophenolate mofetil: A safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*;56:94-96.
2. Ciafaloni E., Massey J.M., Tucker-Lipscomb B., Sanders D.B (2001). Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An open-label pilot study. *Neurology*;56:97-99.
3. Fine DM (2000). Pharmacological therapy of Lupus nephritis. *JAMA*; 293: 3053-3060.
4. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM (2000). Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol*;27(6):1542-5.
5. Gorson KC et al (2004). Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. *Neurology*;63:715-717.
6. Majithia V, Harisdangkul V (2005). Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology*;44(3):386-9.
7. Moder KG (2003). Mycophenolate mofetil: new applications for this immunosuppressant. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 90:15-20.
8. Pisoni CN et al (2005). Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol*; 32: 1047-52.
9. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka K.V (2001). Mycophenolate Mofetil in the Therapy of Severe Myasthenia gravis. *European Neurology*;46:79-82.
10. Schneider C, Gold R, Schafers M, Toyka KV (2002). Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve*.;25(2):286-8.
11. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP (2005). Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology*;112:1472-1477.