

LUPUS NEFRİTİ TEDAVİSİNDE MİKOFENOLAT MOFETİL'İN YERİ

Uzm. Dr. Bahar Artım Esen - Prof. Dr. Murat İnanç

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

ÖZET

Lupus Nefriti (LN), sistemik lupus eritematozus'un (SLE) seyri sırasında hastaların yaklaşık %35-60'ını etkileyen, son dönem böbrek yetersizliği gelişimi ile ilişkili olarak morbidite ve mortalitede artışa neden olan en ciddi lupus tutulumlarından biridir. Başvurudaki klinik ve laboratuvar bulguların yanı sıra seyri de heterojenlik göstermesi nedeniyle lupus renal tutulumunun optimal tedavisi konusunda bir uzlaşma sağlanamamıştır. Uzun yıllar proliferatif LN tedavisinde siklofosamid (Cyc) altın standart olarak değerlendirilmiş ancak ilacın ciddi yan etkileri, bu tedaviye refrakter olan ve bu tedavi altında nüks eden bir grup hastanın varlığı, lupusla ilgilenen klinisyenleri daha etkili ve daha güvenli immüno-supresif ilaçlar aramaya yönlendirmiştir. Mikofenolat mofetil (MMF) proliferatif lupus nefritinde kullanılabilir etkili ve güvenli bir ajan olarak bir alternatif oluşturmuştur. Bu derlemede MMF'nin remisyon indüksiyonundaki ve idamedeki yerini değerlendiren büyük randomize kontrollü çalışmaların ve meta-analizlerin özeti sunulmaktadır.

ABSTRACT

Lupus nephritis (LN) is the most common severe manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) affecting approximately 35-60% of patients during the disease course and is a cause of increased morbidity and mortality associated with end-stage renal disease. Optimal management of lupus renal disease is still subject to discussion since the presentation and the course is so heterogeneous. Although cyclophosphamide (Cyc) has long been considered as a gold standard in the treatment of proliferative LN, its side-effects and the fact that there is still a considerable number of patients who are refractory to CYC and who relapse under this treatment, have directed clinicians to find more effective and safer therapies. Mikofenolat mofetil (MMF) has emerged as such an effective and safe alternative that can be used in proliferative LN. This review provides a summary of large randomised controlled studies and meta-analyses about the place of MMF in the induction and maintenance therapies of severe LN.

SLE multisistemik tutulum yapan, poliklonal B hücre aktivasyonu ve otoantikörlerle karakterize kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. LN, farklı serilerde değişmekle birlikte hastaların %35-60'ında bildirilmiştir ve SLE'deki morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir.

LN'nin patogeneğinde farklı mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Otoantikörler Fc reseptör aracılı inflamasyon ve direkt sitotoksitesite (genellikle kompleman bağımlı) ile hücre ve doku hasarına yol açarlar. Böbrekteki intrinsik antijenler yanı sıra dolaşımda bulunan ya da dolaşımdan böbrek glomerül ve damar duvarlarına yerleşmiş antijenler otoantikörler için hedef oluştururlar (1, 2). Direkt immün-kompleks aracılı hücre ve doku hasarı dışında antifosfolipid ve kriyoglobulin aktivitesi olan antikörler da SLE'deki trombotik ve inflamatuvar vasküler lezyonlara katkıda bulunabilirler (3). LN olan bazı hastalarda bulunan anti-nötrofil sitoplazmik antijen antikörlerinin (ANCA) mikroskopik polianjitis veya Wegener granülomatozu'ndakine benzer şekilde vaskülit ve pausi-immün nötrofil aracılı mekanizmalarla glomerülonefrite neden olabileceği düşünülmektedir (4). Sayılanlar dışında henüz iyi tanımlanmamış, spesifisiteyi bilinmeyen diğer otoantikörlerin da LN'nin bazı formlarında

etkili olabileceği öne sürülmektedir (5, 6).

Lupustaki renal değişikliklerin morfolojisi *glomerülonefrit, vaskülopati ve tubulo-interstisyel* hastalıktan oluşan geniş bir yelpaze sergiler. Farklı morfolojik görünüm birarada olabilir.

İmmün kompleks aracılı glomerül hasarı, immüno-globulinlerin birikim bölgesine, antijen spesifisitelere, komplemanı ve diğer serin proteazları bağlama ve aktiveleme ile hücre inflamatuvar yanıt oluşturma kapasitelerine bağlıdır. **Glomerüler hasar** mezangiyal, endotelial ve epitelyal biçimlerde olabilir. *Mezangiyal* tutulum mezangiyumda immün kompleks birikimine bağlı olarak matriks artışı ve mezangiyal hiperselülerite ile karakterizedir. Klinikte genellikle korunmuş GFR yanı sıra mikroskopik hematüri ve proteinüri vardır. *Endotelial* tutulumda lökosit birikimi, endotel hücre hasarı ve endokapiller proliferasyonun olduğu eksüdatif bir bileşen vardır; genellikle kapiller duvar hasarı, farklı derecelerde mezangiyal proliferasyon ve kresent oluşumu eşlik eder. Subendotelial aralıkta immün kompleks birikimi ciddi hasar ve kronik değişikliklere neden olabilir. *Epitelyal* tutulum eksüdatif ve proliferatif olmayan kapiller duvar lezyonları ile sonuçlanan otoantikör ve kompleman aracılı podosit hasarı ile karakterizedir. Bu tutulum biçimi genellikle

korunmuş GFR ile birlikte nefrotik düzey proteinüri ile kendini gösterir (5, 6).

Vaskülopatiler içinde vasküler immün kompleks birikimi, non-inflamatuvar nekrotizan vaskülopati, trombotik mikroanjiyopati, renal vaskülit ve renal ven trombozu yer almaktadır. Bu grupta en sık görülen renal vasküler lezyon arteriyol ve küçük arterlerdeki immün birikimdir ve genellikle lupus nefritinin proliferatif formlarında görülür; klinik gidiş ve prognozu etkilemez. Non-inflamatuvar nekrotizan vaskülopatiler daha ciddi immün birikimin bir komplikasyonunu temsil eder ve çoğunlukla pre-glomerüler damarları etkileyerek prognoza olumsuz katkıda bulunur. Trombotik mikroanjiyopati tüm glomerüler hasar tiplerinde ve özellikle antifosfolipid antikor sendromlu hastalarda görülür. Vaskülit çok enderdir ve mikroskopik poliangiitis ile idantik morfolojik değişiklikler vardır. Renal ven trombozu özellikle nefrotik sendrom ve antifosfolipid antikor sendromlu hastalarda görülür (5, 6).

Nefritli hastaların yaklaşık yarısında tübüler bazal membranda da immün birikim gözlenir. Tubulit genellikle aktif hastalığın bir bulgusudur. Hastalığın daha kronik formlarında interstisyumda kollajen liflerde artış gözlenir.

LN'li hastaların klinik tabloları değişkendir. Renal lupusun temel özelliği renal fonksiyonlarda bozulma olsun/olmasın proteinüridir. Mikroskopik hematüri genellikle vardır. Hastaların bir kısmı kliniğe akut böbrek yetmezliği ile başvurabilirler.

Dünya sağlık örgütü (WHO) LN'yi özellikle glomerüllerdeki histopatolojik özellikler ışığında sınıflara ayırmıştır. Hafif formdaki hastalık (WHO sınıf II ve IIIa) hastaların %35-50'sini etkilerken, daha ciddi tutulumlar (WHO sınıf IIIb, IV ve V) %45-70 hastada bildirilmiştir (5). Sınıf III tutulumu olan hastaların (fokal segmental proliferatif glomerülonefrit) bir kısmında renal fonksiyonların bozulması ve sınıf IV'e progresyon görülebilir. Sınıf IV (diffüz proliferatif glomerülonefrit) genellikle ödem, hipertansiyon, zengin idrar sedimenti ve proteinürinin eşlik ettiği bozulmuş renal fonksiyonlar ile kendisini gösterir. Sınıf V (membranöz glomerülonefrit) nefrotik sendrom klinik ve laboratuvar bulguları ile kendisini gösterir. Tedaviyi yönlendirici ve prognostik önemi olabileceği düşünülerek bu sınıflamaya destek olacak şekilde aktif ve kronik lezyonlar tanımlanmıştır. İlk defa 1974 yılında yayımlanan WHO sınıflaması 1982 ve 1995 tarihlerinde gözden geçirilmiştir. Uluslararası Nefroloji Birliği (ISN)/ Renal Patoloji Birliği (RPS) tarafından 2003 yılında özellikle yorumlara bir standardizasyon getirilmesi amacıyla aktivite ve kronisi-

taye ilişkin tanımların daha net yapıldığı, renal histopatoloji sınıfları arasındaki ayırımın daha net olarak vurgulandığı, WHO sınıflamasının temel alındığı yeni bir sınıflama önerilmiştir (5).

LN hastalığının tek klinik bulgusu olabileceği gibi multiorgan tutulumunun bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Birçok seride fokal, diffüz proliferatif ve membranöz nefritlerin (WHO sınıf III, IV, V) daha kötü prognozu olduğu ve böbrek yetmezliğine ilerlememesi için hızlı müdahale gerektirdiği ortaya çıkmaktadır.

LN'nin ideal tedavisi hastalığın heterojen yapısı ve değişken seyri nedeniyle tartışmalı bir konudur. Tedavide beklentiler konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış olsa da birçok klinisyen yeni tanı konmuş LN'li bir hastayı tedavi ederken en azından erken remisyon sağlanması, nükslerin önlenmesi, kronik renal yetmezlik gelişiminin engellenmesi ve bu hedeflere ulaştırılan ilacın toksisitesinin de minimal olması konusunda uzlaşacaklardır. Her ne kadar hasta ve renal sağkalım oranları son yıllarda arttıysa da varolan immünosupresif rejimlerle henüz optimal sonuçlara ulaşılamadığı vurgulanmalıdır. Nedenleri sıralanırsa indüksiyon tedavisi sonrası remisyon oranlarının %80'ler civarında seyretmesi, immünosupresif tedavi altındayken hastaların halen bir bölümünde nükslerin gözlenmesi, hastalık tanısından sonra 5-10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğinin %5-10 oranında hastada görülmesi ve ilaçlarla ilgili toksisitelerdir. Birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Irk, sosyoekonomik durum, kontrolsüz hipertansiyon, böbrek biyopsisinde yüksek aktivite ve kronisite indeksi, başlangıçta böbrek yetmezliği, indüksiyon tedavisine yanıtızlık ve nefritik nüksler kötü prognozla ilişkilendirilmişlerdir. Tedaviye uyum sorunları da tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biridir (7).

Tedavinin amacı önce hastalık progresyonunu durdurmak (indüksiyon) sonra nüksü engellemektir (idame). Bu hedeflere ulaşırken tedavinin yan etkileri en aza indirilmelidir. LN için bu tanım özelleştirilirse tedavinin amacı son dönem böbrek yetmezliği riskini, renal ve ekstra-renal lupus aktivite veya semptomlarını ve mortalite riskini azaltmak olmalıdır.

Glukokortikoidle beraber yüksek doz pulse Cyc proliferatif LN'de remisyon indüksiyonu ve nükslerin önlenmesi konusunda standart tedavi yaklaşımı olmuştur (8, 9). Ancak Cyc tedavisi ile ilişkili lökopeni, infeksiyon, gonadal toksisite gibi istenmeyen etkiler özellikle reproduktif çağıdaki kadınları ilgilendiren bu hastalıkta önemli bir sorun oluşturmaktadır. Ayrıca gözlemsel çalışmalarda 5 yıllık kümülatif renal nüks oranının %44'e vardığı (10, 11) ve diffüz proliferatif LN'li hastaların %15'inin siklofosamid tedavisine ref-

rakter olduğu ve bu hastalarda da %50'ye varan oranlarda son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (12-15). Bu nedenle lupus nefritinin tedavisinde kullanılabilecek farklı immüno-supresif ajanlar lupus nefritinin en önemli gündemlerinden birisini oluşturmaktadır. Klinikte ilk olarak solid organ transplantasyonunda rejeksiyonun önlenmesi amacıyla kullanılan MMF lupus tedavisinde kullanılabilecek etkili ve güvenilir bir immüno-supresif ajan olarak iyi bir alternatif oluşturabilmiştir (16-20).

Aktif maddesi mikofenolik asit olan MMF lenfosit ve makrofajlardaki de novo pürin sentezinde hız kısıtlayıcı olan inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Guanozin nükleotidlerin sentezi yapılamaz ve RNA, DNA ve protein sentezi bozulur (21). Sonuçta B ve T lenfosit proliferasyonu baskılanır. İlacın böbrekte mezengiyal, glomerüler, tubuler ve interstisyel hücrelerin de proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (22).

MMF'nin proliferatif LN indüksiyon tedavisinde kullanımı birçok kontrollü çalışmada değerlendirilmiş ve halen değerlendirilmektedir (23-33, tablo 1). Bu çalışmaların önemli bir kısmında MMF'nin güvenli ve hastalarca iyi tolere edilebilir bir ilaç olduğu gösterilmiş ancak renal remisyon indüksiyonunda, nükslerin önlenmesinde ve sağkalımın uzaması konusunda siklofosfamidten daha etkili olup olmadığı konusunda bir uzlaşma sağlanamamıştır. MMF'nin nefritte indüksiyon tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan en büyük çalışma Aspreva Lupus Çalışmasında (ALMS) çalışma için öngörülen primer sonlanım noktası olan MMF'nin Cyc'ye üstünlüğü gösterilemese de tedavi yanıtları karşılaştırılabilir bulunmuştur (34). Hatta çalışma etnisite ile katmanlandırıldığında beyaz ırk ve Asya'lı nüfus dışındaki hastaların MMF'ye daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir (34). MMF ile yapılan ilk kontrollü çalışma Chan ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmadır (23). Bu çalışmada 6 ay 2 g/g MMF alıp 6 ay da 1 g/g ile devam eden 21 hasta 6 ay 2.5 mg/kg IV Cyc alıp ardından 6 ay 2.5 mg/kg/g azathioprin (AZA) ile devam eden hastalar karşılaştırılmış ve her iki grup arasında erken yanıt açısından bir farklılık saptanmamıştır (MMF %81-Cyc/AZA %76). Birinci yıl sonunda hastaların tümü 1-1. 5 mg/kg/g AZA ile takip edilmeye başlanmış, indüksiyon tedavisinde MMF alanların daha fazla nüks ettiği saptanmıştır. İndüksiyon tedavisinde MMF'nin IV Cyc ile karşılaştırıldığı diğer kontrollü çalışmalardan biri olan Hu ve arkadaşlarının çalışmasında 3-6 ay 1-1. 5 g/g sonrasında da 0. 5-1 g/g MMF alan 23 hastada proteinürinin, hematürinin, antikor titrelerinin ve glomerüler immün birikimlerin ilk 6 ay aylık, sonra da 3 ayda bir 0.75-1 g/m² Cyc almış

23 hastaya göre daha azaldığı gözlenmiştir (24). Benzer sonuçlar MMF'yi 3 g/g'e kadar maksimum tolere ettikleri dozda alan 71 hastanın, 6 aylık standart NIH IV Cyc rejimi uygulanan 69 hasta ile karşılaştırıldığı çok merkezli, kısa takip süreli Amerikan çalışmasında da bulunmuştur (35).

MMF'nin idamedeki yeri konusunda çok fazla çalışma yoktur. Contreras ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 7 aylık IV Cyc tedavisini takiben 3 ayda bir IV Cyc alan 20 hasta, 1-3 mg/kg/g AZA alan 19 hasta ve 0.5-3 g/g MMF alan 20 hasta karşılaştırılmış ve sonuçta idamede Cyc verilen grupta mortalite, ilaca bağlı morbidite ve nüks oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. AZA ve MMF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (25). Üç aylık düşük doz IV Cyc tedavisini takiben idame tedavisinde AZA ve MMF alan iki grup hastanın karşılaştırıldığı MAINTAIN çalışması idame tedavisi konusunda yapılan büyük bir çalışma olup American College of Rheumatology (ACR) 2009 toplantısında sonuçları açıklanmış, 3 sene-ye yaklaşan takip süresinde etki ve yan etki açısından iki ilaç arasında önemli bir fark olmadığı sonucuna ulaşıldığı bildirilmiştir. ALMS çalışmasının idamede MMF ve AZA'nın karşılaştırıldığı ikinci bölümünün sonuçları henüz açıklanmamıştır.

Şimdiye kadar MMF'nin LN tedavisindeki yeri konusunda yayımlanmış 4 büyük meta-analiz bulunmaktadır (36-39). Bu analizlerin sonuçlarında da etkinlik ve sağkalım açısından farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bunun nedeni meta-analizlere alınan çalışmaların örneklem büyüklüğü ve bu çalışmalardaki izlem sürelerinin farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Zhu ve arkadaşları meta-analizlerinde MMF'in, ciddi LN'de remisyon indüksiyonunda IV Cyc'den daha etkili ve yan etki profilinin de daha güvenilir olduğunu bulmuşlardır. İdame tedavisinde MMF'nin AZA'ya alternatif olabileceğini göstermiş, prognoz, infeksiyon ve amenore açısından farklılık göstermediği sonucuna ulaşmışlardır (36) Mak ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde remisyon ve sağkalımda MMF'nin Cyc'ye benzer etki gösterdiği ancak güvenilirlik profilinin Cyc'den daha iyi olduğu gösterilmiştir (37) Moore ve Derry'nin 2006 tarihli, diğerlerinden farklı olarak sadece randomize kontrollü çalışmalar değil kohort çalışmalarını da değerlendirmeye alarak yaptıkları meta-analizlerinde, MMF'nin Cyc'ye göre daha fazla tam ve kısmi yanıtı neden olduğu bulunmuştur (38). Walsh ve arkadaşları ise MMF'nin indüksiyon tedavisinde Cyc'den daha başarılı olduğunu ve ölüm ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini azaltabileceğini göstermişler; ciddi renal disfonksiyonu olmayan hastalarda remis-

Tablo-1: Proliferatif lupus nefritinde yapılmış randomize kontrollü çalışmalar

ÇALIŞMA	YIL	KARŞILAŞTIRMA
Chan ve ark. (23)	2000	MMF (n=21) - oral Cyc (n=21)
Hu ve ark (24)	2002	MMF (n=23) - IV Cyc (n=23)
Contreras ve ark (25)	2004	IV CYC (n=59) sonra MMF (n=20) veya Aza (n=19) veya IV Cyc (n=20)
Ong ve ark (26)	2005	MMF (n=19) - IV Cyc (n=25)
Ginzler ve ark (27)	2005	MMF (n=71) - IV Cyc (n=66)
Chan ve ark (28)	2005	MMF (n=33) - oral Cyc (n=31)
Wang ve ark (29)	2007	MMF (n=9) - IV Cyc (n=11)
Flores-Suarez ve ark (30)	2004	MMF (n=10) - IV Cyc (n=10)
Isenberg ve ark (31)	2008	MMF (n=185) - IV Cyc (n=185)
Mulic-Bacic ve ark (32)	2008	MMF (n=20) - IV Cyc (n=25)

yon indüksiyonu için kullanılabilir ajanların başında yer alabileceğini belirtmişlerdir (39)

İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen ve proliferatif lupus nefriti olup takipleri süresince en az 6 ay MMF kullanmış olan 63 hastayı değerlendirdiğimizde indüksiyon sonrası tam remisyona ulaşmış erken idamede MMF verilen hastaların nüks oranı anlamlı derecede düşük, geç dönemdeki aktif hastalarda ise MMF ile tam remisyon oranı düşük saptanmıştır. Bu da MMF'nin lupus nefritinde tam remisyon sonrası erken idame için iyi bir seçenek olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak LN hastaların yaklaşık üçte ikisini etkileyen morbidite ve mortalitesi yüksek bir tablodur. Tedavi kararı her hastaya özgü cinsiyet, yaş, ırk, komorbid durumlar, sosyo-ekonomik düzey, fertilitate beklentisi gibi faktörler de göz önünde bulundurularak verilmelidir. MMF, LN remisyon indüksiyonu ve/veya idamesinde kullanılabilir, toksisitesi düşük, ana yan etkileri diyare, mide bulantısı gibi gastrointestinal semptomlar, minör infeksiyonlar ve nadiren lökopeni olan etkili bir immünosupresifdir. Yeni tanı konmuş sınıf III ya da IV nefritli hastalarda renal remisyon indüksiyonu, son dönem böbrek yetmezliği gelişiminin engellenmesi ve sağkalıma etkisi siklofosamid ile karşılaştırılabilir bulunduğundan remisyon indüksiyonunda kullanılabilir. İdame tedavisinde de AZA ile etkileri benzer bulunduğundan iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Berden JH. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-558.
- 2- Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* 1998; 279: 1052-1054.
- 3- Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beau-fils H, Caudwell V, Bariety J, Piette JC, Hill G. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42-52.
- 4- Marshall S, Dressler R, D'Agati V. Membranous lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated segmental necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 119-124.
- 5- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Mar; 15(3): 835-6.
- 6- Molino C, Fabbian F, Longhini C. Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances. *European J Int Med* 2009; 20: 447-453.
- 7- Houssiau F. Management of lupus nephritis. An update. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2694-2704.
- 8- Mok CC, Wong RW, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 799-804.
- 9- Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-9.
- 10- Illei GG, Takada K, Parkin D et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 995-1002.
- 11- Mok CC, Ying KY, Tang S et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2559-68.
- 12- Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994; 42: 71-8.

- 13- Mok CC, Ho CTK, Siu YP et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 256-64.
- 14- Sesso R, Monteiro M, Sato E et al. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus* 1994; 3: 107-12.
- 15- Belmont HM, Storch M, Buyon J et al. New York University/Hospital for Joint Diseases experience with intravenous cyclophosphamide treatment: efficacy in steroid unresponsive lupus nephritis. *Lupus* 1995; 4: 104-8.
- 16- Mok CC, Mak A, To CH. Mycophenolate mofetil for lupus related myelopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 971-3.
- 17- Mak A, Mok CC. Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 856-8.
- 18- Moder KG, Amin S, Mazlumzadeh M et al. The effect of mycophenolate mofetil on patients with active non-renal SLE. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 932.
- 19- Schanz S, Ulmer A, Rassner G et al. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2002; 147: 174-8.
- 20- Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus*. 2005; 14 Suppl 1: s9-11. Review.
- 21- Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996; 10: 77-84.
- 22- Posalski JD, Ishimori ML, Wallace DJ, Weisman MH. Does mycophenolate mofetil prevent extra-renal flares in systemic lupus erythematosus? Results from an observational study of patients in a single practice treated for up to 5 years. *Lupus* 2009; 18: 516-521.
- 23- Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19; 343(16): 1156-62.
- 24- Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, Li L. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)*. 2002 May; 115(5): 705-9.
- 25- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4; 350(10): 971-80.
- 26- Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, Teo SM, Wong HS, Tan SY, Shaariah W, Tan CC, Morad Z. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2005 Oct; 10(5): 504-10.
- 27- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24; 353(21): 2219-28.
- 28- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr; 16(4): 1076-84.
- 29- Wang J, Hu W, Xie H et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2007; 16: 707-12.
- 30- Flores-Suarez LF, Villa AR. Preliminary results of an open label randomized clinical trial comparing mycophenolate mofetil (MMF) vs intravenous cyclophosphamide as induction therapy for severe lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(Suppl 1): S1029.
- 31- Isenberg D, Appel G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil compared with intravenous cyclophosphamide as induction for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl. II): S53.
- 32- Mulic-Bacic S, Antic D, Krizic M et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide in treatment of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl. II): S349.
- 33- Ye Z, Tan YH, Hong XP et al. MMF vs CTX in the treatment of severe SLE patients. *Lupus* 2001; 10(Suppl 1): S99.
- 34- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May; 20(5): 1103-12.
- 35- Appel G, Ginzler EM, Radhakrishnan J et al. Multi-center controlled trial of mycophenolate mofetil (MMF) as induction therapy for lupus nephritis (LN) (ABSTRACT). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 38A.
- 36- Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, Pan X, Yu H. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul; 22(7): 1933-42. Review.
- 37- Mak A, Cheak AA, Tan JY, Su HC, Ho RC, Lau CS. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug; 48(8): 944-52.
- 38- Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(6): R182. Review.
- 39- Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep; 2(5): 968-75. Review.