

Kommission Pharmakotherapie: Stellungnahme zum Einsatz von Mycophenolsäure bei SLE

Fischer-Betz R, Hiepe F und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

Einleitung

Der augenblickliche Goldstandard in der Therapie der schweren Formen der proliferativen Lupus-Nephritis ist Cyclophosphamid, in der Regel nach dem NIH-Schema. Allerdings sprechen bis zu 15% der Patienten mit Lupus-Nephritis auf eine solche Therapie nicht ausreichend an. Neben dem Infektionsrisiko ist Cyclophosphamid gerade bei jungen Frauen mit Kinderwunsch aufgrund der relativ hohen Rate an ovarieller Insuffizienz eine problematische Therapie. Die Probleme der etablierten Therapieformen bezüglich unerwünschter Wirkungen, Therapieresistenz und fehlender Langzeitwirkung unterstreichen die Notwendigkeit der Entwicklung alternativer Therapeutika zur Behandlung der Organbeteiligung. Mycophenolsäure besitzt das Potential, die Therapiemöglichkeiten bei SLE entscheidend zu verbessern. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Mycophenolsäure bei der Lupusnephritis sowohl als Induktionstherapie als auch in der Remissionserhaltung effektiv ist. Kontrollierte Studien bezüglich der Einleitung einer Remission bei der Lupus-Nephritis deuten auf eine gleich gute Wirksamkeit von Mycophenolsäure wie von Cyclophosphamid hin.

Gegenwärtiger Stand zur Therapie schwerer SLE-Verlaufsformen

Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) bestimmen Art und Schwere der Organbeteiligungen die Prognose und Morbidität im Langzeitverlauf entscheidend mit. Klinisch manifeste Nierenbeteiligungen finden sich in Abhängigkeit vom Patientenkollektiv und Dauer der Erkrankung in bis zu 50 % der Patienten. Histologische Nierenveränderungen werden sogar bei nahezu allen Patienten gefunden. Studien aus der Vergangenheit haben gezeigt, dass die Mortalität bei der proliferativen Lupusnephritis in den 70er Jahren durch den Einsatz von Azathioprin und Glukokortikoiden reduziert werden konnte, wobei diese Therapeutika die Langzeit-Nierenfunktion letztlich nicht wesentlich beeinflussen konnten. Einen weiteren Fortschritt stellte dann die Behandlung der Lupusnephritis mit i.v. Cyclophosphamid dar, was insbesondere durch die Studie am National Institute of Health (NIH) in Bethesda belegt wurde. Das NIH-Regime zeigte die Überlegenheit von Cyclophosphamid gegenüber der Monotherapie mit Glukokortikoiden in Hinblick auf ein chronisches Nierenversagen, wobei Cyclophosphamid keinen Einfluss auf die Gesamt-Mortalität zu haben scheint [1]. Langzeituntersuchungen zeigten jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen bei Patienten, die mit Cyclophosphamid allein oder Cyclophosphamid in einer Kombination mit Methylprednisolon behandelt wurden, signifikant niedriger als in einer nur mit Methylprednisolon behandelten Gruppe war [2, 3]. Daher wird Cyclophosphamid immer noch als die beste Option zum langfristigen Erhalt der Nierenfunktion angesehen. Die derzeitige Standardtherapie der proliferativen Lupusnephritis besteht aus einer Induktionstherapie mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid nach dem NIH-Schema in einer Dauer zwischen 6 und 24 Monaten, gefolgt von einer Langzeittherapie zur Erhaltung mit einem weniger toxischen Medikament wie z.B. Azathioprin, hierzu existieren allerdings keine kontrollierten Langzeitdaten. Durch diese Therapieformen kann der Prozentsatz der Patienten mit Lupusnephritis Typ IV, die ein terminales Nierenversagen entwickeln, auf etwa 10 – 15% reduziert werden. Die Cyclophosphamid-Therapie ist insbesondere dosisabhängig mit erheblichen Nebenwirkungen, z. B. Infektionen und Entwicklung maligner Erkrankungen verbunden. Eine bedeutende Komplikation dieser Therapie stellt ein vorzeitiger Verlust der Eierstockfunktion dar (dosisabhängig bei bis zu 60% der Frauen, die im Alter > 30 Jahren behandelt werden) [4, 5]. Dosisminimierungskonzepte beinhalten daher eine geringere kumulative Cyclophosphamid-Dosis [6]. Ein wünschenswertes Ziel in der Behandlung des schweren SLE wäre eine weniger

toxische Therapiealternative zur Induktion als Cyclophosphamid und eine effektivere Therapie in der Erhaltung als Azathioprin.

Grundlagen der Behandlung mit Mycophenolsäure

Die Erfahrungen in der Transplantationsmedizin zeigen, dass Mycophenolatmofetil (MMF) bei der Verhinderung einer akuten Transplantatabstoßung wirksamer ist als herkömmliche Immunsuppressiva und dabei zugleich eine vergleichsweise hohe therapeutische Sicherheit aufweist. Drei große randomisierte Studien konnten eine Überlegenheit von Mycophenolsäure gegenüber Azathioprin in Bezug auf das Verhindern einer akuten Transplantatabstoßung zeigen [7, 8, 9]. In Deutschland sind derzeit zwei Substanzen mit dem aktiven Wirkstoff Mycophenolsäure (MMF und Natrium-Mycophenolat) in Kombination mit Ciclosporin und Cortison für die Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen zugelassen. Die äquivalente Wirksamkeit dieser beiden Substanzen wurde in zwei randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien belegt [10, 11].

Mycophenolsäure ist ein Gärungsprodukt verschiedener Pilzarten der Gattung *Penicillium* und wurde 1896 erstmals isoliert. Die Entwicklung von MMF geht auf Allison zurück [12]. Mycophenolatmofetil wird nach oraler Gabe zu dem aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) hydrolysiert. MPA ist ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), einem Schlüsselenzym in der *de-novo*-Guanosin-Synthese. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *de-novo*-Purin-Synthese unerlässlich ist, während andere Zelltypen den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen. Zudem hemmt Mycophenolsäure vorwiegend IMPDH Typ II, die vor allem in aktivierten Lymphozyten exprimiert wird [13]. Es kommt so zu einem selektiven Immundefekt durch spezifische Suppression der Lymphozytenproliferation. In Anbetracht der Schlüsselstellung der Lymphozytenaktivierung in der Autoimmunpathogenese erscheint der Einsatz von Mycophenolsäure beim SLE erfolgversprechend.

Einsatz von Mycophenolsäure bei SLE

Ende der 90er Jahre wurde Mycophenolsäure im Mausmodell der Lupusnephritis erfolgreich eingesetzt [14]. Im Verlauf häuften sich Fallberichte bzw. unkontrollierte Studien bei SLE mit therapieresistenter Nierenbeteiligung oder einer unbeeinflussbaren sonstigen Krankheitsaktivität [15-20]. Fast alle Patienten hatten bereits erfolglos verschiedene Therapien erhalten (u.a. Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Methotrexat). Die Dauer der Beobachtungen lag im Mittel meist unter einem Jahr. Die meisten Patienten mit Nephritis respondierten gut mit einem signifikanten Abfall der Proteinurie. Der überwiegende Teil der Autoren berichtete zudem über ein gutes Ansprechen der Gesamt-SLE-Aktivität gemessen am SLAM [16] bzw. SLEDAI [21] und eine Glukokortikoid-Ersparnis. Außerdem wurde über einen Rückgang von Anti-DNA-Antikörpern und Stabilisierung der Komplementspiegel berichtet, die in einer Studie statistisch signifikant waren [20].

Kontrollierte Studien

- Induktionstherapie bei Lupusnephritis

2000 publizierte Chan erste Daten zur Induktionstherapie bei Lupusnephritis mit Mycophenolsäure im Vergleich zu oralem Cyclophosphamid [22]. Das Protokoll sah eine sechsmonatige Therapie mit Mycophenolsäure oder Cyclophosphamid p.o. vor. Es folgte dann eine Dosis-Reduktion in der MMF-Gruppe und ein Umsetzen auf Azathioprin (AZA) in der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe und nach weiteren 6 Monaten ein Fortführen der Therapie in beiden Gruppen mit Azathioprin. Nach 12 Monaten zeigten sich in beiden Behandlungsarmen ähnliche Raten an kompletter und partieller Remission. In der

Cyclophosphamid-Gruppe wurden mehr Infekte registriert (Unterschied nicht signifikant); in 23 % trat eine Amenorrhoe im Vergleich zu 0 % in der Mycophenolsäure-Gruppe auf. Hier ist kritisch zu betrachten, dass die orale Cyclophosphamid-Therapie zu einer höheren kumulativen Dosis als die heute eigentlich standardgemäß eingesetzte i.v.-Therapie führt. Die Verlaufsdaten nach im Durchschnitt ca. 3 Jahren ergaben signifikant mehr Rezidive in der mit Mycophenolsäure behandelten Gruppe. Daraufhin wurde das Therapieprotokoll gering verändert. Die Patienten erhielten eine etwas höher dosierte und längere Mycophenolsäure-Therapie (insgesamt mind. 1 ½ Jahre). Darunter hatten sich die Rezidivzahlen zwischen beiden Behandlungsarmen nach etwa 5 Jahren wieder angenähert [23]. Eine terminale Niereninsuffizienz entwickelten 2 Patienten der CYC-AZA- und keiner der MMF-Gruppe. Todesfälle waren nur in der mit CYC behandelten Gruppe aufgetreten (n=2: Miliartuberkulose, zerebrale Blutung; p=0.062). Signifikant war die geringere Rate an Infekten (p=0.013) und infektbedingten Hospitalisierungen (p=0.014) unter der MMF-Therapie.

Eine andere randomisierte Studie zu MMF im Vergleich mit einer i.v. Cyclophosphamid-Therapie bei einem hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schwere der Nierenveränderungen zusammenpassenden Kollektiv zeigte nach 6 Monaten ein besseres Ansprechen der mit MMF-behandelten Patienten. Auch der Aktivitätsindex in der MMF-Gruppe war deutlich gebessert. Ein Nachteil dieser Studie ist der erst sehr kurze Beobachtungszeitraum [24]

Eine von der FDA gesponserte, randomisierte, kontrollierte, prospektive, ungeblindete multizentrische Studie aus den USA zur Therapie der Lupusnephritis mit MMF oder i.v. Cyclophosphamid über 24 Wochen wurde Ende 2005 publiziert [25]. 140 SLE-Patienten mit histologisch gesicherter Glomerulonephritis wurden mit MMF (wöchentliche Steigerung bis 3 x 1 g/d) oder Cyclophosphamid (CYC) (monatliche i.v. Pulse nach dem NIH-Protokoll) und zusätzlich Prednisolon (1 mg/kg KG initial) behandelt. Die Basisparameter (24h-Proteinurie, Retentionswerte, immunologische Aktivitätsparameter) waren zwischen beiden Armen vergleichbar. 22,5 % in der MMF-Gruppe und 5,8 % der CYC-Patienten erreichten eine Vollremission (p<0.005). Eine Teilremission wiesen 29,6% der mit MMF und 24,6% der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten auf (p=0.51). Therapieversager waren 47,9% der mit MMF und 69,6% der mit CYC behandelten Lupuspatienten (p=0.01). Die Änderungen hinsichtlich Anti-DNA-Autoantikörper-Spiegel, Komplement, Proteinurie und Erythrozyturie waren in beiden Gruppen nach 6 Monaten vergleichbar.

Schwere Infektionen traten in 6/75 CYC-behandelten und in 1/83 MMF-behandelten Patienten auf. In der CYC-Gruppe kam es häufiger zu Therapie-Abbrüchen, 2 Patienten verstarben. Im Beobachtungszeitraum bis zu 37±17 Monate nach Studienende hatten in beiden Behandlungsgruppen je 8 Patienten ein Nephritis-Rezidiv; 4 in der MMF- und 7 in der CYC-Gruppe wurden terminal niereninsuffizient.

- Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis

In der 2004 publizierten offenen Studie von *Contreras* wurden 59 Patienten mit Lupusnephritis (WHO III, IV und Va) nach maximal 7 monatlichen Zyklen i.v. Cyclophosphamid randomisiert. Die Patienten erhielten entweder weiterhin i.v. Cyclophosphamid (in dreimonatlichen Abständen) oder Azathioprin oder MMF [26]. Die Basischarakteristika der Gruppen unterschieden sich nach Randomisierung nicht signifikant. Der zusammengefasste Endpunkt (Tod und chronische Niereninsuffizienz) trat in der Cyclophosphamid-Gruppe signifikant häufiger als in der MMF bzw. Azathioprin-Gruppe ein. Insgesamt verstarben 5 Patienten (4 in der Cyclophosphamid-, 1 in der MMF-Gruppe). Zu chronischem Nierenversagen kam es bei 5 Patienten (3 in der Cyclophosphamid-, je 1 in der MMF- und AZA-Gruppe). Nach 72 Monaten war die Anzahl der Patienten mit stabiler Nierenfunktion vergleichbar (MMF-Gruppe 94 % vs. 80 % in der AZA und 74 % in der Cyclophosphamid-Gruppe). In der MMF-Gruppe kam es zu

signifikant weniger Rezidiven ($p=0.02$). In der Cyclophosphamid-Gruppe waren deutlich mehr Hospitalisationen, Infektionen und Amenorrhoe zu verzeichnen.

Kritikpunkte dieser Studie waren die fehlende globale Übertragbarkeit (95 % kaukasische Patienten), der zusammengesetzte Studien-Endpunkt, der möglicherweise die Vorteile von Mycophenolsäure bzw. Azathioprin überschätzt und die eher ungewöhnlich hohe Rate an Infektionen unter Cyclophosphamid (Steroideffekt?). Die Ergebnisse zeigen aber, dass Mycophenolsäure eine effektive Alternative in der Erhaltungstherapie ist.

Dosierung und Verträglichkeit von Mycophenolsäure

Bei Nierentransplantation zeigte sich unter einer Mycophenolsäure -Dosis von 2 bzw. 3 g/Tag zumindest bei kaukasischen Patienten eine ähnliche Effektivität hinsichtlich der Transplantatabstossungsrate. Allerdings kam es dosisabhängig zu mehr klinischen CMV-Infektionen und zu gastrointestinalen Unverträglichkeiten. Bei SLE wurde zur Induktions- und Erhaltungstherapie unterschiedliche Dosierungen eingesetzt. Initial wurden meistens Dosen zwischen 0,5-2 g/Tag bzw. Erhaltungsdosen zwischen 1,5 und 2 g/Tag verordnet. In der von *Ginzler* publizierte Studie betrug die mittlere maximal tolerierte Dosis 2.7 g/Tag; 64 % der Patienten tolerierte die angestrebte Dosis von 3 g/Tag. *Contreras* setzte 1.5 – max. 2 g/Tag über 6 Monate ein, dann erfolgte eine Reduktion auf 250 bis 500 mg/Tag. Eine eventuell zu niedrige Dosis bzw. zu frühe Reduktion führte in der *Chan*-Studie möglicherweise zu mehr Rezidiven. Die bisherige Erfahrung mit dem Einsatz von Mycophenolsäure bei SLE geht dahin, dass die Substanz in der Regel gut vertragen wird und üblicherweise nicht mit schweren, ersten Nebenwirkungen einhergeht [20, 21, 24]. Hauptnebenwirkungen sind Infektionen (16-24%, meist Harnwegsinfekte, Infekte der oberen Atemwege, Herpes Zoster). In 2,7% wurde eine Tuberkulose angegeben. Bei einer Dosierung von unter 2 g/Tag kam es nicht zu schweren Infektionen. Daneben kommt es häufiger zu Unverträglichkeiten im Bereich des Magen-Darm-Traktes (10-40 %; Diarrhöe, Nausea, Erbrechen). Seltener waren eine Verstärkung der Körperbehaarung (6,7%), Leukopenie (1-3%) und vorübergehende Erhöhungen der SGPT (2,7%). Mycophenolsäure wurde in den Studien überwiegend mit Glukokortikoiden kombiniert. Die meisten unerwünschten Wirkungen traten innerhalb der ersten 2-3 Monate auf. Eine Dosisreduktion führte oft zu einem Sistieren der Beschwerden, so dass etwa 70 % der Patienten auch noch nach über 12 Monaten mit Mycophenolsäure therapiert wurden. Nur in bis zu 16 % wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt.

Mycophenolsäure bei extrarenalen Organmanifestationen

Da die mit der Lymphozytenaktivierung einhergehenden Autoimmunprozesse zu den unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen beim SLE beitragen können, erscheint es plausibel, dass eine Substanz, die bei der Nephritis wirksam ist, auch andere Krankheitsmanifestationen positiv beeinflussen kann. Dafür sprechen der kasuistisch erfolgreiche Einsatz von Mycophenolsäure bei SLE-assoziiertes Thrombozytopenie bzw. autoimmunhämolytischer Anämie und SCLE [27-33]. Zum Einsatz bei Hautveränderungen gibt es eine Publikation, die keinen positiven Effekt zeigte [30]. Dies ist vergleichbar mit anderen Immunsuppressiva.

Mycophenolsäure zur Prävention von Krankheitsschüben

Bijl et al behandelten SLE-Patienten ohne klinische Hinweise auf eine Krankheitsaktivität, die aber mit einem Anstieg der Anti-DNA-Antikörper um 25 % innerhalb von 4 Monaten auffielen, mit Mycophenolsäure, um eine klinische Exazerbation zu verhindern [34]. Die Autoren verglichen die Ergebnisse mit einer historischen Kontrollgruppe, die unter ähnlichen Voraussetzungen nicht behandelt wurde. Bei dieser Kontrollgruppe kam es bei über der Hälfte der Patienten zu einer klinischen Aktivitätszunahme. Bei den mit Mycophenolsäure behandelten Patienten ($n=10$) wurde ein Abfall der Anti-DNA-Antikörper und des SLEDAI registriert; nach 6 Monaten hatte kein

Patient einen klinischen Schub entwickelt. Diese Daten sind als Hinweis zu interpretieren, dass der Einsatz von Mycophenolsäure das Auftreten von Schüben verhindern kann.

Zusammenfassende Beurteilung

Basierend auf den zur Verfügung stehenden Studiendaten kann festgestellt werden, dass Mycophenolsäure eine Alternative zur gegenwärtigen Standardtherapie (IV-CYC) bei der schweren Lupus-Nephritis (Induktion und Erhaltung) darstellt. Mycophenolsäure ist zudem bei therapierefraktärer aktiver Erkrankung (gemessen an Aktivitätsscores, Reduktion der Anti-DNA-Antikörper, Komplementnormalisierung und Einsparung von Glukokortikoiden) effektiv. Neuere Daten zeigen bis zu 3 Jahre nach der Induktionstherapie einen (allerdings statistisch nicht signifikanten) Vorteil von MMF gegenüber Cyclophosphamid nicht nur in der Wirkung (Remissionsinduktion), sondern auch und vor allem in selteneren und weniger schweren Nebenwirkungen. Wegen des geringeren Risikoprofils in bezug auf Toxizität und Tolerabilität, insbesondere wegen der fehlenden Kanzerogenität und der geringeren Schädigung der Ovarien, ist der Einsatz von MMF in den genannten Indikationen beim Abwägen von Nutzen und Risiko dem Standard Cyclophosphamid überlegen. Unbeantwortet sind Fragen nach der optimalen Dosis, beispielsweise ob eine unterschiedliche Dosierung für Induktion bzw. Erhaltungstherapie erforderlich ist und ob eine Reduktion bei Remission möglich ist. Auch die Dauer der Erhaltungstherapie ist unklar. Dies trifft jedoch auf alle Immunsuppressiva beim SLE zu.

Es besteht weitgehende Einigkeit, dass Mycophenolatmofetil zu den Substanzen gehört, die für die Behandlung der Lupus-Nephritis in großen, prospektiven, randomisierten klinischen Studien mit einer ausreichend langen Nachbeobachtungsphase geprüft werden sollten.

Indikationen für den Einsatz von Mycophenolsäure beim SLE

Die Indikationsstellung für eine immunsuppressive Therapie beim SLE sollte von einem mit diesem Krankheitsbild erfahrenen Arzt (in der Regel von einem Rheumatologen oder Nephrologen) erfolgen, Obwohl aufgrund der fehlenden Langzeitdaten der Einsatz von Mycophenolsäure als erstes Medikament („first-line-drug“) zur Therapie der Lupus-Nephritis (noch) nicht empfohlen werden kann, ist bei folgenden Situationen der Einsatz von Mycophenolsäure beim SLE indiziert:

1. bei Patienten mit schwerer Lupusnephritis oder einer anderen schweren Organmanifestation, die unter i.v. Cyclophosphamid nach 6 Monaten nicht ausreichend angesprochen haben.
2. bei Patienten, bei denen i.v. Cyclophosphamid wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss.
3. bei Patienten mit einer Indikation für die i.v. Cyclophosphamidtherapie, die jedoch wegen Kontraindikationen nicht begonnen werden kann.
4. bei Patienten, bei denen eine Indikation zu einer Immunsuppression mit Azathioprin besteht, dieses aber nicht ausreichend wirkt bzw. wegen Nebenwirkungen beendet werden muss

Literatur

1. Flanc, R.S., et al., *Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(2): p. 197-208.
2. Illei, G.G., et al., *Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis*. Ann Intern Med, 2001. **135**(4): p. 248-57.
3. Illei, G.G., et al., *Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(4): p. 995-1002.
4. Boumpas, D.T., et al., *Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy*. Ann Intern Med, 1993. **119**(5): p. 366-9.
5. Huang du, L., et al., *Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients*. J Rheumatol, 2002. **29**(12): p. 2571-6.
6. Houssiau, F.A., et al., *Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study*. Lupus, 1991. **1**(1): p. 31-5.
7. Sollinger, H.W., *Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients*. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation, 1995. **60**(3): p. 225-32.
8. *Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection*. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Lancet, 1995. **345**(8961): p. 1321-5.
9. *A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation*. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation, 1996. **61**(7): p. 1029-37.
10. Budde, K., et al., *Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study*. Am J Transplant, 2004. **4**(2): p. 237-43.
11. Salvadori, M., et al., *Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients*. Am J Transplant, 2004. **4**(2): p. 231-6.
12. Allison, A.C., et al., *In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and an ester pro-drug, RS-61443*. Transplant Proc, 1991. **23**(2 Suppl 2): p. 10-4.
13. Allison, A.C. and E.M. Eugui, *Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection*. Transplantation, 2005. **80**(2 Suppl): p. S181-90.
14. Corna, D., et al., *Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease*. Kidney Int, 1997. **51**(5): p. 1583-9.
15. Dooley, M.A., et al., *Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(4): p. 833-9.
16. Gaubitz, M., et al., *Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial*. Lupus, 1999. **8**(9): p. 731-6.
17. Glicklich, D. and A. Acharya, *Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide*. Am J Kidney Dis, 1998. **32**(2): p. 318-22.
18. Briggs, W.A., M.J. Choi, and P.J. Scheel, Jr., *Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease*. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(2): p. 213-7.
19. Kingdon, E.J., et al., *The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study*. Lupus, 2001. **10**(9): p. 606-11.
20. Pisoni, C.N., et al., *Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients*. J Rheumatol, 2005. **32**(6): p. 1047-52.
21. Riskalla, M.M., et al., *Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2003. **30**(7): p. 1508-12.
22. Chan, T.M., et al., *Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis*. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med, 2000. **343**(16): p. 1156-62.
23. Chan, T.M., *Lupus nephritis: induction therapy*. Lupus, 2005. **14** Suppl 1: p. s27-32.
24. Li, L., et al., *Mycophenolate mofetil treatment for diffuse proliferative lupus nephritis: a multicenter clinical trial in China*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2002. **41**(7): p. 476-9.

25. Ginzler, E.M., et al., *Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis*. N Engl J Med, 2005. **353**(21): p. 2219-28.
26. Contreras, G., et al., *Sequential therapies for proliferative lupus nephritis*. N Engl J Med, 2004. **350**(10): p. 971-80.
27. Alba, P., M.Y. Karim, and B.J. Hunt, *Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2003. **12**(8): p. 633-5.
28. Chang, H.K., *Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus*. J Korean Med Sci, 2005. **20**(5): p. 883-5.
29. Mak, A. and C.C. Mok, *Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2005. **14**(10): p. 856-8.
30. Pisoni, C.N., et al., *Skin manifestations of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatment modalities: poor results with mycophenolate mofetil*. Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(3): p. 393-6.
31. Schanz, S., et al., *Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil*. Br J Dermatol, 2002. **147**(1): p. 174-8.
32. Vasoo, S., J. Thumboo, and K.Y. Fong, *Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil*. Lupus, 2003. **12**(8): p. 630-2.
33. Karim, M.Y., et al., *Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(8): p. 876-82.
34. Bijl, M., et al., *Mycophenolate mofetil prevents a clinical relapse in patients with systemic lupus erythematosus at risk*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(6): p. 534-9.