

Rola mykofenolanu mofetilu w leczeniu nefropatii toczniowej

Nefropatia toczniowa jest częstą manifestacją narządową tocznia rumieniowatego układu. Pacjenci z klasą III, IV lub V (z towarzyszącym istotnym białkomoczem), ze względu na duże ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) i zgonu, wymagają intensywnego leczenia. Do niedawna podstawą terapii indukcyjnej był dożylny cyklofosamid (CY) podawany łącznie z glukokortykosteroidami, a terapii podtrzymującej azatiopryna. Ze względu na znaczną toksyczność CY, poszukując alternatywnego, skutecznego leczenia, przeprowadzono badania z zastosowaniem mykofenolanu mofetilu (MMF), które wykazały podobną skuteczność w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym, przy większym profilu bezpieczeństwa. (NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 72-75)

Mycophenolate mofetil in lupus nephritis

Kidney disease is common in systemic lupus erythematosus (SLE) and it remains the major predictor of poor prognosis. Patients with classes III, IV and V (with significant proteinuria), being at a higher risk of end-stage renal disease or death, require aggressive therapy. Until recently iv cyclophosphamide (CY) combined with glucocorticosteroids has been accepted as a treatment of choice for the induction therapy, followed by azathioprine in the maintenance phase. However, given the toxicity of this treatment, studies searching for alternative CY-free regimen were undertaken. During the last decade several randomized trials have shown mycophenolate mofetil (MMF), an immunosuppressive agent originally used in organ transplantation, provided at least similar efficacy as CY and tended to have a better safety profile for both the induction and maintenance therapy. (NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 72-75)

Nefropatia toczniowa jest jedną z cięższych manifestacji narządowych tocznia rumieniowatego układu (SLE – *systemic lupus erythematosus*). Dotyczy ona większości pacjentów z SLE, choć objawy kliniczne występują znacznie rzadziej i pojawiają się u 50-60% chorych. Podobnie jak SLE, nefropatia toczniowa może przebiegać pod postacią zaostrzeń i remisji, przy czym kolejne nawroty choroby mogą różnić się pod względem obrazu klinicznego, patomorfologicznego i nasilenia objawów. Remisje choroby mogą być całkowite lub częściowe (Tabela I) Każdy pacjent z SLE i zajęciem nerek wymaga systematycznej kontroli nefrologicznej, w celu odpowiednio wczesnego rozpoznania potencjalnie odwracalnych zaostrzeń choroby nerek.

Większość objawów sugerujących zajęcie nerek pojawia się wkrótce po rozpoznaniu SLE, średnio w czasie pierwszych 6-36 miesięcy choroby, a największe ryzyko rozwoju nefropatii toczniowej dotyczy osób młodych (>33 rż), szczególnie Afroamerykanów. Kliniczną manifestacją choroby mogą być: różnego stopnia białkomocz, aktywny osad moczu i niewydolność nerek (ostra lub przewlekła). Precyzyjne określenie ciężkości i rozległości zmian w nerkach jest możliwe wyłącznie na podstawie biopsji nerki. Obowiążająca od 2004 roku klasyfikacja ISN/RPS (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*) dzieli nefropatię toczniową na 6 klas (Tabela II) [17]. Najcięższymi z nich są postacie rozplamowe (klasa III i IV), oraz – przypadki nefropatii bioniestej (klasa V) przebiegające z istot-

nym białkomoczem, które wiążą się z dużym ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD - end stage renal disease). Natomiast, chorzy z klasą I i II zazwyczaj nie wymagają specjalnego leczenia, poza koniecznością kontroli objawów pozanerkowych. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych konieczne jest także uwzględnienie aktywności i przewlekłości zmian patomorfologicznych (Tabela III) oraz czynników ryzyka progresji choroby, do których – obok klasy III i IV – zalicza się: obecność półksiężyców i martwicy pętli naczyniowych w $\geq 40-50\%$ kłębuszków, włóknienie śródmiąższu, podwyższone stężenie kreatyniny w momencie rozpoznania, białkomocz nercycowy, rasę czarną i pochodzenie latynoskie.

Leczenie

Leczenie nefropatii toczniowej zmieniło się istotnie na przestrzeni ostatnich 50 lat. Dołączenie do glukokortykosteroidów (GKS) - cyklofosfamidu (CY) w celu indukcji remisji i azatiopryny (AZA) dla jej podtrzymywania znacznie poprawiło rokowanie, ze znacznym wzrostem odsetka osiągniętych remisji, redukcją częstości występowania nawrotów choroby i jej progresji do ESRD i wydłużeniem przeżycia chorych. Jednocześnie, ze względu na wysoką toksyczność CY, poszukiwano bezpieczniejszej, a równie skutecznej terapii. W tym celu, na początku lat 90-tych rozpoczęto badania nad przydatnością w leczeniu nefropatii toczniowej mykofenolanu mofetilu (MMF), leku stosowanego dotychczas w transplantologii. MMF

Monika WIELICZKO

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych;
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- toczeń rumieniowaty układowy
- nefropatia toczniowa
- niewydolność nerek
- białkomocz
- mykofenolan mofetilu

Key words:

- systemic lupus erythematosus
- lupus nephritis
- end-stage renal disease
- proteinuria
- mycophenolate mofetil

Adres do korespondencji:

Dr n med. Monika Wieliczko
Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Tel: 22 5992658,
fax: 22 5991658;
e-mail: monfeb@wp.pl

jest prolekiem, hydrolizowanym do kwasu mykofenolowego, który będąc inhibitorem procesu powstawania nukleotydów purynowych w limfocytach B i T, odwracalnie hamuje ich proliferację, z redukcją syntezy przeciwciał, a także wywiera inne działania, prowadzące do ograniczenia reakcji immunologiczno-zapalnych [11]. Jednocześnie, MMF wykazuje mniejszą toksyczność niż CY, zwłaszcza w stosunku do szpiku i układu rozrodczego [10,16].

Liczne badania wykazały podobną skuteczność MMF w porównaniu z CY w terapii indukcyjnej u chorych z III, IV i V klasą (z białkomoczem ≥ 2 g/d) nefropatii toczniowej [1,2,6,15]. W amerykańskim badaniu z 2005 roku, przeprowadzonym u 140 pacjentów (56% Afroamerykanów), u osób otrzymujących MMF (średnia dawka 2,7 g/dobę) obserwowano większy odsetek remisji całkowitych (23% vs 5,8%) oraz mniejszą częstość występowania powikłań infekcyjnych i hospitalizacji w stosunku do CY, podawanego wg. zmodyfikowanego protokołu NIH (6 x 0,5-1g/m² iv w odstępach miesięcznych) [6]. Podobne wyniki uzyskali Tang i wsp., którzy badali chorych z toczniowym zapaleniem nerek z pólksiężycami [15]. W czasie rocznej obserwacji, przy podobnej częstości wszystkich remisji w obu badanych grupach, odsetek remisji całkowitych okazał się istotnie większy u chorych leczo-

nych MMF (54% vs 27%). W badaniu tym, aż 25% pacjentów w każdej grupie miało stężenie kreatyniny >3 mg/dl, co sugeruje, że MMF może być pomocny także w leczeniu pacjentów z niewydolnością nerek. Ostatnio opublikowane wyniki rozległej metaanalizy dotyczących przeprowadzonych badań randomizowanych, są również zachęcające [7]. Przy podobnej śmiertelności (RR 1.02; 95% CI, 0.52-1.98), częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek (RR 0.71; 95% CI, 0.27-1.84) oraz przy podobnej częstości uzyskiwanych, zarówno całkowitych remisji (RR 1.39; 95% CI, 0.99-1.95), jak i nawrotów choroby nerek (RR 0.97; 95% CI, 0.39-2.44), w grupie chorych leczonych za pomocą MMF obserwowano istotnie mniejsze ryzyko niewydolności jajników (RR 0.15; 95% CI, 0.03-0.80) oraz łysienia (RR 0.22; 95% CI, 0.06-0.86).

Ostatecznych dowodów skuteczności MMF w nefropatii toczniowej, dostarczyło największe z przeprowadzonych do tej pory, międzynarodowe randomizowane badanie ALMS (Aspreva Lupus Management Study) [1]. Objęło ono 370 chorych, u których porównywano skuteczność MMF (średnia dawka 2,6 g/dobę) i CY (wg zmodyfikowanego protokołu NIH) w skojarzeniu z GKS (60 mg/d) i wykazało podobny odsetek uzyskanych remisji całkowitych i częściowych (odpowiednio 56 i 53%). Co

niewiele zaskakujące, obie badane grupy nie różniły się także pod względem częstości występowania powikłań, zwłaszcza ciężkich zakażeń i ryzyka zgonu. Ciekawa jest również, wykonana później (post-hoc) analiza wyników badania ALMS, która wykazała większą skuteczność MMF pacjentów rasy czarnej i mieszanej oraz u Latynosów, czyli populacji, które uważane są za bardziej odporne na leczenie [12,13]. Wymaga to jednak wciąż potwierdzenia w kolejnych dużych próbach klinicznych.

Analogiczne badania prowadzono w odniesieniu do terapii podtrzymującej, w których porównywano skuteczność MMF, AZA i CY. Już w 2004 roku, Contreas i wsp., w 6-letniej obserwacji wykazali wyższą skuteczność MMF (0.5–3 g/d) i AZA (1–3 mg/kg/d) nad CY (0,5-1g/m² iv co kwartał), stosowanymi po indukcji za pomocą CY, w odniesieniu do łącznego punktu końcowego, obejmującego śmiertelność lub progresję PChN [4]. Ponadto, w grupie leczonej MMF stwierdzono mniejszą częstość występowania nawrotów (15% vs 32% dla AZA i 40% dla CY), hospitalizacji, a także powikłań, a zwłaszcza ciężkich zakażeń i przerwania miesiączkowania (amenorrhea). Jednakże, wyników tych nie można było odnosić do rasy kaukaskiej, gdyż biali stanowili jedynie 5% badanych! [4]. W kolejnym roku, przedstawiono interesujące wyniki badań przeprowadzonych w populacji azjatyckiej, w których porównywano skuteczność MMF w indukcji i leczeniu podtrzymującym z terapią sekwencyjną CY/AZA (indukcja/leczenie podtrzymujące) [3]. W ciągu 5 lat obserwowano podobną częstość remisji (97 i 99%), nawrotów (30 i 34%), jak i progresji PChN (13% w obu grupach), przy czym chorzy otrzymujący MMF mieli mniej ciężkich zakażeń (13 vs 40%) i epizodów leukopenii (0 vs 26%).

Przedstawione badania obejmowały jednak stosunkowo niewielkie grupy cho-

Tabela I

Definicje remisji w nefropatii toczniowej [wg. 9].
Remission definition in lupus nephropathy [acc. 9]

Remisja całkowita	Obniżenie się stężenia kreatyniny do poprzedniego poziomu + redukcja białkomoczu do <50 mg/d
Remisja częściowa	Stabilizacja ($\pm 25\%$) lub zmniejszenie stężenia kreatyniny + redukcja białkomoczu $\geq 50\%$ i < 3 g/d

Tabela II

Klasyfikacja patomorfologiczna nefropatii toczniowej według ISN/RPS 2004 [wg. 17].
Pathological classification for lupus nephropathy according ISN/RPS 2004 [acc. 17].

Klasa	Obraz mikroskopowy	Częstość występowania	Objawy kliniczne
I Minimalne mezangialne kzn	MŚ - bez zmian IF - złogi immunologiczne w mezangium ME - złogi immunologiczne w mezangium	10-25%	Brak
II Mezangialne rozplemowe kzn	MŚ - zwiększona komórkowość mezangium lub zwiększenie macierzy IF - złogi immunologiczne podśródbłonkowe lub podnabłonkowe ME - złogi immunologiczne podśródbłonkowe lub podnabłonkowe	10-20%	Krwinkomoczu i/lub białkomoczu ($< 3,5$ g/d)
III Ogniskowe rozplemowe kzn	MŚ - rozplem wewnątrz- i/lub zewnątrzwołniczkowy w $<50\%$ kłębuszków (IIIS – zmiany segmentalne = w $<50\%$ kłębuszka; IIIG - zmiany globalne = w $>50\%$ kłębuszka)* IF - złogi immunologiczne podśródbłonkowe i mezangialne ME - złogi immunologiczne podśródbłonkowe i mezangialne	20-35%	Krwinkomoczu i białkomoczu; (rzadko zespół nerczycowy – ok. 30%); nadciśnienie tętnicze i/lub niewydolność nerek
IV Rozlane rozplemowe kzn	MŚ - rozplem wewnątrz- i/lub zewnątrzwołniczkowy w $>50\%$ kłębuszków (IVS – zmiany segmentalne = w $<50\%$ kłębuszka; IVG - zmiany globalne = w $>50\%$ kłębuszka) * IF - złogi immunologiczne podśródbłonkowe i mezangialne ME - złogi immunologiczne podśródbłonkowe w kształcie pętli drutu i mezangialne	35-60%	Krwinkomoczu i białkomoczu; (zespół nerczycowy ok. 60%); nadciśnienie tętnicze i/lub niewydolność nerek
V Błoniaste kzn	MŚ - pogrubienie GBM IF - złogi podnabłonkowe ME - złogi podnabłonkowe	20%	Zespół nerczycowy \pm krwinkomoczu
VI Globalne stwardnienie	MŚ - $> 90\%$ kłębuszków stwardniałych; brak zmian aktywnych	4%	Niewydolność nerek; białkomoczu

MŚ – mikroskop świetlny; IF – immunofluorescencja; ME – mikroskop elektronowy, GBM – błona podstawna kłębuszka

*dodatkowe informacje obejmują % kłębuszków z martwicą i/lub pólksiężycami, zmianami w śródmiaższu i nieprawidłowościami naczyńnymi

Tabela III

Zmiany aktywne i przewlekłe w ocenie patomorfologicznej biopsji nerki w nefropatii toczniowej według ISN/RPS 2004 [wg. 17].

Active and chronic pathomorphological changes in biopsy samples of lupus nephropathy according ISN/RPS 2004 [acc. 17].

Zmiany aktywne	Rozplem wewnątrzwołniczkowy Zwiększenie komórkowości mezangium Nacieki leukocytarne Pętle drutu Martwica włóknikowata Rozpad jąder komórkowych Półksiężycy komórkowe Zapalenie śródmiąższowe
Zmiany przewlekłe	Stwardnienie kłębuszków Półksiężycy włókniste Zanik cewek Włóknienie tkanki śródmiąższowej

rych. Dopiero dwie międzynarodowe randomizowane próby, europejska MAINTAIN i międzykontynentalna ALMS-MT (ALMS-Maintenance Trial), potwierdziły ostatecznie podobną lub większą skuteczność MMF w terapii podtrzymującej w porównaniu do AZA [5, 8]. Badanie MAINTAIN objęło 105 chorych z III, IV i V grupą nefropatii toczniowej, którzy po okresie indukcji, przeprowadzonej za pomocą CY wg. protokołu Euro-Lupus (6 x 0,5 g iv w odstępach dwutygodniowych) razem z GKS, otrzymali albo MMF (dawka docelowa 2 g/d), albo AZA (dawka docelowa 2 mg/kg/d) [8]. Częstość występowania nawrotów nerkowych nie różniła się istotnie i wynosiła odpowiednio 19 i 25%. Leczenie okazało się porównywalne także pod względem czasu do wystąpienia nawrotu (zarówno nerkowego, jak i układowego) oraz podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy. W ciągu 3 lat, w obu badanych grupach obserwowano podobną poprawę pod względem białkomoczu, stężenia kreatyniny, albumin, hemoglobiny, składowej C3 dopełniacza i punktacji w klinicznych skalach aktywności choroby. Poza większą częstością cytopenii u chorych leczonych AZA nie obserwowano również różnic w zakresie występowania objawów ubocznych. Autorzy nie znaleźli więc przewagi MMF nad AZA w leczeniu podtrzymującym nefropatii toczniowej.

W przeciwieństwie do badania MAINTAIN, w ALMS-MT wykazano większą skuteczność MMF w zapobieganiu nawrotom w porównaniu do AZA [5]. Badanie to w pierwszym etapie (patrz wyżej) objęło 370 chorych z 20 krajów i 5 kontynentów, z czego po zakończeniu 6-miesięcznej fazy indukcji (MMF lub CY), 227 badanych zostało ponownie zrandomizowanych (II etap) do grup otrzymujących przewlekłe MMF (2g/d) lub AZA (2 mg/kg/d). W ciągu 3 lat, u chorych leczonych za pomocą MMF stwierdzono istotnie dłuższy czas do wystąpienia nawrotu i mniejszą częstość nawrotów (16 vs 32%; p=0.003). Ryzyko występowania objawów ubocznych było podobne, aczkolwiek w grupie AZA, więcej chorych zakończyło z ich powodu badanie. Na tej podstawie Autorzy uznali MMF za lek skuteczniejszy w stosunku do AZA w leczeniu podtrzymującym u chorych z klasą III, IV i V (z istotnym białkomoczem) nefropatii toczniowej. Warto wspomnieć, że w omówionych badaniach, glukokortykoste-

roidy stosowano wg podobnego schematu: po podaniu 3 pulsów z metylprednizolonu, stosowano prednizon we wstępnej dawce 1mg/kg mc, którą następnie stopniowo zmniejszano w ciągu 6-12 miesięcy, zależnie od odpowiedzi klinicznej.

Istotną przewagą ALMS-MT, poza zastosowaniem podwójnie ślepej próby, była większa liczba badanych i złożony punkt końcowy, co znacznie zwiększyło moc badania [5]. W badaniu MAINTAIN, gdzie liczba leczonych chorych była o połowę mniejsza, w grupie otrzymującej MMF również odnotowano mniej nerkowych nawrotów choroby, jednakże różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej [8]. Nie można więc wykluczyć, że zwiększenie liczby badanych w badaniu MAINTAIN, mogłoby pozwolić na uwidocznienie przewagi MMF. Różnica w ocenie skuteczności leczenia pomiędzy badaniami mogła też wynikać z różnic pomiędzy badanymi populacjami. Po pierwsze, w porównaniu z badaniem MAINTAIN, w którym 79% badanych było rasy kaukaskiej, a jedynie 12% - rasy czarnej, populacja badana w ALMS-MT była bardzo zróżnicowana pod względem rasy (44% biali, 34% Azjaci, 10% czarni) i przynależności etnicznej (34% Latynosi). Po drugie do badania ALMS-MT kwalifikowano wyłącznie chorych, u których uzyskano przynajmniej przejściową remisję w czasie 6 miesięcy leczenia indukcyjnego, co oznacza, że z badania tego wykluczono osoby z trudniejszą do leczenia, bardziej oporną chorobą (w tym m.in. połowę chorych rasy czarnej). Wszystkie te niejasności wymagają kolejnych badań, zwłaszcza w odrębnych grupach, stworzonych wg różnych kryteriów: rasy i etniczności, obrazu patomorfologicznego i klinicznego.

W związku z pojawieniem się omówionych wyżej wyników badań ALMS i MAINTAIN, międzynarodowa fundacja KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), zajmująca się tworzeniem globalnych wytycznych i wdrażaniem ich do praktyki klinicznej, w opublikowanych w 2012 roku rekomendacjach wprowadziła MMF jako lek pierwszego rzutu do podawania razem z GKS: zarówno w fazie indukcyjnej terapii (alternatywnie do CY), jak i w fazie podtrzymującej (alternatywnie do AZA), przez minimum 12 mcy) u chorych z klasą III i IV nefropatii toczniowej [9]. Jednocześnie, biorąc pod uwagę fakt, że kwalifikowani do obu badań pacjenci mieli ogólnie rzecz

biorąc lżejszy przebieg choroby w stosunku do chorych w niektórych badaniach dotyczących CY, sugeruje się, aby – przynajmniej do uzyskania kolejnych wyników badań - w najcięższych przypadkach nefropatii rozplemowej rozważyć rozpoczęcie leczenia – jak dawniej - od CY. U chorych opornych na w/w leczenie należy rozważyć podanie rituksymabu [9].

U pacjentów z klasą V nefropatii toczniowej i nerczycowym białkomoczem, rola MMF pozostaje niejasna. Dlatego grupa KDIGO sugeruje stosowanie GKS wraz z CY lub inhibitorem kalcyneuryny lub MMF lub AZA, a w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek i białkomoczem nienerczycowym - jedynie terapię antyproteinyriyczną hipotensyjną lekami hamującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron i leczenie objawowe. (remisje w 30-50% przypadków).

Podsumowując, wydaje się, że MMF na trwałe wpisał się do leczenia indukcyjnego i podtrzymującego postaci rozplemowych nefropatii toczniowej, jako lek skuteczny i względnie bezpieczny. Stąd jest on chętnie stosowany u osób młodych. Jednakże należy podkreślić, że stosunkowo krótkie obserwacje badanych chorych nie pozwalają na ocenę odległych wyników. Szczególnie ważny będzie tu wpływ leku na postęp niewydolności nerek oraz ujawniające się w późniejszym okresie objawy uboczne (nowotwory, wpływ na układ rozrodczy). Dodatkowo, niedostatecznie jasno sprecyzowana definicja tzw. ciężkich przypadków nefropatii toczniowej w wymienionych badaniach może być źródłem zafałszowania wielu wyników [14]. Dlatego, przynajmniej do czasu uzyskania wyników kolejnych dużych randomizowanych badań klinicznych, w najcięższych postaciach choroby lekiem pierwszego rzutu pozostaje cyklofosfamid.

Piśmiennictwo

1. Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A. et al.: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 1103.
2. Chan T.N., Li F.K., Tang C.S. et al.: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, 1156.
3. Chan T.M., Tse K.C., Tang C.S. et al.: Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1076.
4. Contreras G., Pardo V., Leclercq B. et al.: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 971.
5. Dooley M.A., Jayne D., Ginzler E.M. et al.: Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 1886.
6. Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C. et al.: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, 2219.
7. Henderson L.K., Masson P., Craig J.C., et al.: Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2013, 61, 74.
8. Houssiau F.A., D'Cruz D., Sangle S. et al.: Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69, 2083.
9. KDIGO Group: Lupus nephritis. *Kidney Int.* 2012, 2(Suppl.), 221.

10. **Kamanamool N., McEvoy M., Attia J. et al.:** Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2010, 89, 227.
11. **Klinger M., Durlik M.:** Miejsce mykofenolanu mofetilu w leczeniu wtórnych glomerulopatii. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 41.
12. **Isenberg D., Appel G.B., Contreras G., et al.:** Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010, 49, 128.
13. **Korbet S.M., Schwartz M.M., Evans J. et al.:** Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 244.
14. **Rovin B.H., Parikh S.V., Hebert L.A. et al.:** Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis - should MMF be considered the drug of choice? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013, 8, 147.
15. **Tang Z., Yang G., Yu C. et al.:** Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrology* 2008, 13, 702.
16. **Walsh M., James M., Jayne D. et al.:** Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, 968.
17. **Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M. et al.:** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004, 65, 521.