

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## Lupus nephritis, 2022

CZIROK Szabina, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, Nefrológia Osztály, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egyik leggyakoribb szervi manifesztációja a lupus nephritis (LN), amelynek kialakulása az SLE-s betegek magasabb morbiditásával és mortalitásával jár. A glükokortikoidok (GC), a ciklofoszfamid (CYC) és a mikofenolat-mofetil (MMF) alkalmazása, illetve a konzervatív nefroprotektív kezelés a betegség lefolyását ugyan jelentősen javította, de az elmúlt 20 évben a vesevégpontú adatok és halálozási rizikó ebben a betegcsoportban érdemben nem változott. Továbbá nem elhanyagolható a standard immunmoduláló terápia részeként alkalmazott gyógyszereink mellékhatása sem.

Számos belgyógyászati betegségben (például hypertonia, diabetes) a patomechanizmus jobb megismerése lehetőséget adott több támadáspontot célzó, hatékonyabb és kedvezőbb mellékhatásprofilú kezelések alkalmazására, kombinálására. Ezért hát nem meglepő, hogy az immunológia fejlődésével párhuzamosan, az SLE molekuláris mechanizmusának jobb megismerésével, új célzott, kombinált kezelési formák szélesíthetik a terápiás palettát. Az immunmoduláló kezelés mellett, a krónikus veseelégtelenség progressziójának lassítása céljából is új hatásmechanizmusú gyógyszer vált elérhetővé.

Jelen összefoglaló közleményünk célja, hogy a rendelkezésünkre álló új ismereteket röviden összegezve segítséget nyújtson a klinikusoknak a mindennapi gyakorlatban az LN-es betegek ellátásában, a hatékonyabb és egyénre szabott terápiás lehetőségek megválasztásában.

**Kulcsszavak:** lupus nephritis, autoimmunitás, patomechanizmus, standard terápia

## Lupus nephritis, 2022

Czirok Sz, Dolgos Sz.

**Summary** – The lupus nephritis (LN) is one of the most frequent manifestation of SLE which causes higher morbidity and mortality of the patients if it appears. Although the use of glucocorticoides, cyclophosphamide and mycophenolat mofetil and the protection of the kidney with conservative therapy has significantly improved the outcome of the disease, but the long-term renal outcome and risk of death from LN have not changes over the last 20 years. Furthermore, the side effect of our medications used as part of the standard immunomodulatory therapy are not negligible.

The better understanding of the pathomechanism of different medical conditions (hypertension, diabetes mellitus etc.) has helped to combine medications with different therapeutic targets which result more effective and favorable side-effect profile therapy. Therefore, it is not surprising that, in parallel with improvement of the immunology, with better knowledge about the pathomechanism of SLE can lead to the new combined, targeted treatments which have broadened the therapeutic options. In addition to the immunomodulatory therapy, a drug with new mechanism of action has become available to slow the progression of chronic kidney diseases.

The purpose of this summary is to briefly summarize the current knowledge available and assist clinicians in the daily practice of patients with LN to give suggestion for more effective and personalized therapeutic options.

**Keywords:** lupus nephritis, autoimmunity, pathomechanism, standard therapy

## Bevezetés

Az autoimmun betegségek egyik típusos formája a szisztémás lupus erythematosus (SLE), ahol az endogén nukleáris antigének iránti tolerancia elvesztésével számos, különböző szövetet célzó, kóros immunválasz alakul ki. Veseérintettség a betegek 20-60%-ában jelenik meg, amely ezáltal az egyik leggyakoribb szervi manifesztációt is jelenti lupusban (1, 2). Az autoimmun folyamat érintheti a vese

minden szövettani egységét (glomerulus, tubulus, vasculatura), de legáltalánosabb formája a hat különböző osztályba sorolt glomerulonephritis, a lupus nephritis (LN). Kialakulása az SLE-s betegek magasabb mortalitásával és morbiditásával jár együtt (1, 3).

Az SLE-s betegek jelentős részében az LN kialakulása a betegség diagnózisa után három-öt éven belül várható, de nem szokatlan a megjelenése ennél hosszabb betegségtartam után, illetve sok esetben az LN az SLE elsődleges manifesztációja (3, 4).

## Levelező szerzők:

Dr. Czirok Szabina,  
Szent Margit Kórház,  
Nefrológia Osztály;  
1032 Budapest, Bécsi út 132.  
E-mail: [szabina.czirok@gmail.com](mailto:szabina.czirok@gmail.com)

Dr. Dolgos Szilveszter,  
Szent Margit Kórház,  
Nefrológia Osztály;  
1032 Budapest, Bécsi út 132.  
E-mail: [dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu](mailto:dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.004>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(1):28-37.

Kialakulásának rizikófaktorai a fiatalabb életkor (juvenilis SLE-ben 60-82%, felnőttkori SLE-ben 34-53%), a férfi nem (férfiakban 27-75%, nőkben 16-52%) és a nem kaukázusi népcsoport-hoz tartozás (afroamerikaiakban 34-51%, hispán betegekben 31-49%, ázsiai populációban 33-82%, kaukázusi népcsoportban 14-23%) (3–6). Az afroamerikai és hispán betegeknél gyakoribb a súlyosabb lefolyás és a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) kialakulása, amelynek hátterében részben genetikai, részben szocioökonómiai faktorok játszhatnak szerepet (4).

A veseérintettség komplett remissziójának elérése a vese-funkció 10 éven belüli megőrzését 92%-ra, a részleges remisszó pedig 43%-ra javítja, a kezelésre nem reagáló betegeknél észlelhető 13%-ról (4).

Az elmúlt 45 év terápiás sikerei ellenére az utóbbi két évtizedben az LN-es betegekben a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) kialakulása érdemben nem változott (10-30%) és az öt éven belüli mortalitás (5-25%) is magasabb maradt (1, 3, 4, 7).

Ezen mutatók alapján az általános gyakorlatban alkalmazott gyógyszereink, mint a glükokortikoidok (GC), a ciklofoszfamid (CYC) és a mikofenolat-mofetil (MMF) nem minden esetben elég hatékonyak, vagy esetenként a kezdeti jó terápiás válasz után alakul ki fellángolás. Nem elhanyagolható a morbiditás és mortalitás szempontjából a kezeléshez társuló mellékhatások (infekció, osteoporosis stb.) szerepe sem (3).

Az immunológia fejlődésével, az autoimmun betegségek és köztük az LN genetikájának és patofiziológiájának jobb megismerésével új, célzott kezelési lehetőségek jelennek meg, amelyek alkalmazása hatékonyabb és egyénre szabott terápiára ad lehetőséget.

## Lupus nephritis patogenezise

Az LN egyike az SLE számos manifesztációjának, így a rizikófaktorai nagyrészt megegyeznek az SLE-rizikófaktorokkal.

A genetikai predispozíció jelentőségét támasztja alá, hogy az SLE-s betegek elsőfokú rokonainál nagyobb az SLE és egyéb autoimmun betegségek előfordulása. Egyes, főként a korai megjelenésű lupusos esetekben ugyan sikerült egy konkrét génnel kapcsolatba hozni a betegség kialakulását – DNS clearance (például DNase-I, DNase- $\gamma$ , DNase-III stb.), komplement útvonal (C1q és C4), FASL génjei –, de az esetek döntő többségében a betegség megjelenése poligenetikus hátterű (1, 3). Az SLE-ben – és általában az autoimmun megbetegedésekben – megfigyelt női dominancia magyarázata az X-kromoszómán megjelenő immunfunkciót szabályozó gének duplikálódása lehet.

Az immuntolerancia elvesztésében olyan környezeti faktorok szerepelnek, mint a dohányzás, ipari szennyezés, peszticidek, hormontartalmú gyógyszerek, UV-sugárzás és a fertőzések. Mint további nem genetikai faktor, a bélmikrobióta szerepéről számos vizsgálat van folyamatban (3, 8).

A fenti tényezők a veseszűletett és az adaptív immunválasz zavarát okozva járulnak hozzá a lupusbetegség patogeneziséhez. Jellemzően antitestek képződnek nukleáris és celluláris antigének ellen, amelyek a vesében immunkomplexek kialakulásához és felhalmozódásához vezetnek. Az immunkomplexek lerakódhatnak a keringésből vagy képződnek in situ a glomerulusban, ha az antitest célpontja primeren glomerularis antigén (például annexin 2) vagy apoptózis során felszabaduló, nem megfelelően eltakarított sejttermék (például kromatin).

Az intraglomerularis immunkomplexek a komplementrendszer és a leukocyták Fc-receptor közvetítette aktivációjával hozták létre a gyulladást és károsodást a vesében.

Az aktivált T- és B-sejtek interakciójával esetlegesen autoreaktív antitesteket termelő interstitialis plazmasejtek halmozódhatnak fel a vese tubulointerstitiumában. A vese-specifikus autoimmunitást fokozza a plazmasejtek által termelt interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) és az interstitiumban található residuális macrophagok aktivációja, amelynek következtében a vese nemcsak elszenvedője az autoimmunitásnak, hanem aktív tényezőjévé is válik annak fenntartásában (4, 8).

Az autoantitest-termelés oka a B-sejt-tolerancia károsodása. Élettani helyzetben a humán regulátoros T-sejtek kontrollálják a veseszűletett és az adaptív immunrendszer működését, és ezáltal a B-sejtek autoantitest-termelését. SLE-ben a regulátoros T-sejtek mennyisége és funkciója csökkent.

Az autoreaktív B-sejtek saját antigéneket dolgoznak fel és mutatnak be a T-sejteknek, elősegítve ezzel a proinflammatorikus citokinprofil ( $T_H1$ -citokinek) kialakulását.  $T_H1$  típusú citokinek (például IL-2, IFN- $\gamma$ ) jelentős mennyiségben expresszálódnak az LN-es vesében és fokozzák a gyulladásos folyamatot a macrophagok, a komplement és az Fc-receptorok aktivációjával.

Az autoreaktív C1q és C3b elleni autoantitestek és az alacsony affinitású Fc $\gamma$ -receptorok kifejeződése, a leukocyták által biztosított immunkomplex-eltávolítás károsodását okozzák.

Az immunkomplexek kapcsolódása az alacsony affinitású Fc $\gamma$ -receptorokon aktiválja a leukocytákat. Az aktivált neutrophilek és macrophagok direkt károsítják a vesét oxigén-szabadgyökök és proteolitikus enzimek felszabadításával.

Az apoptotikus neutrophilekből felszabaduló kromatinállomány hálózatot képez (neutrophil extracellular net – NET). A NET autoantigéneket köt meg és stimulálja a dendritikus sejtek IFN- $\alpha$ -szekrécióját, felerősítve ezzel a vesében zajló autoimmun folyamatokat (1, 3, 4, 9).

Az LN kialakulását és a vesében zajló autoimmun folyamatok egyszerűsített sémáját mutatja be az 1. és 2. ábra.

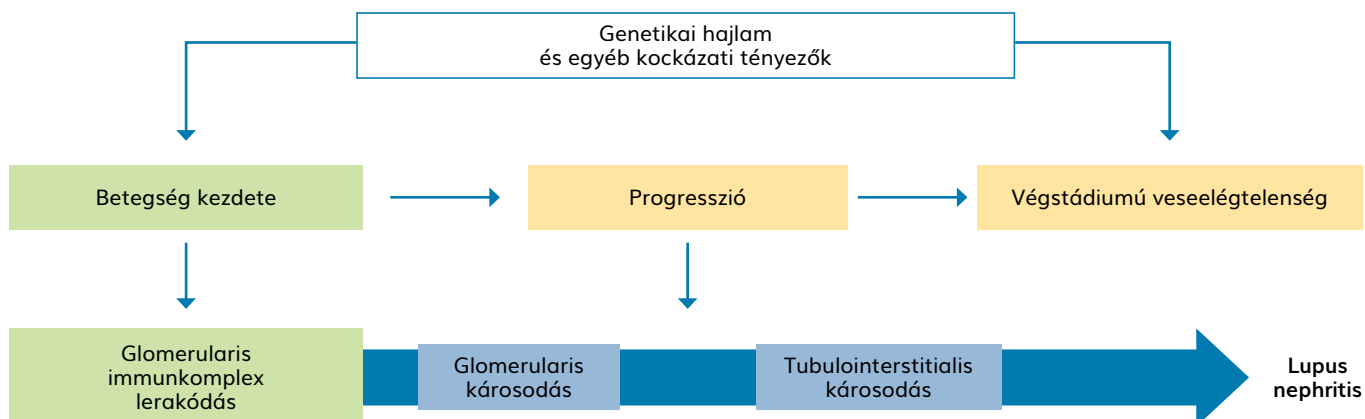
## Diagnózis

Az LN klinikai megjelenése és az észlelt laboratóriumi eltérések a vesebetegségek bármely formáját magukra ölthetik a tünetmentes „silent” LN-től (normális vizeletüledék és vese-funkció, proteinuria hiánya) a súlyos proteinuriával és nephrosisszindrómával (3,5 g feletti proteinuria) vagy nephritiszindrómával járó formákon keresztül az akut veseelégtelenséggel járó rapidan progrediáló glomerulonephritis (RPGN) szindrómáig. A leggyakoribb azonban mégis az enyhe proteinuriával és/vagy haematuriával, illetve esetenként leukocyturiával jelentkező veseérintettség. A vizeletüledék lehet „aktív”, amely megjelölés acantocyták vagy vörösvértest-cilinderek jelenlétére utal. Esetenként pedig előfordulhat, hogy a beteget már csak az előrehaladott vesebetegséggel vagy hypertóniával észleljük, mint elsődleges LN-manifesztáció (3).

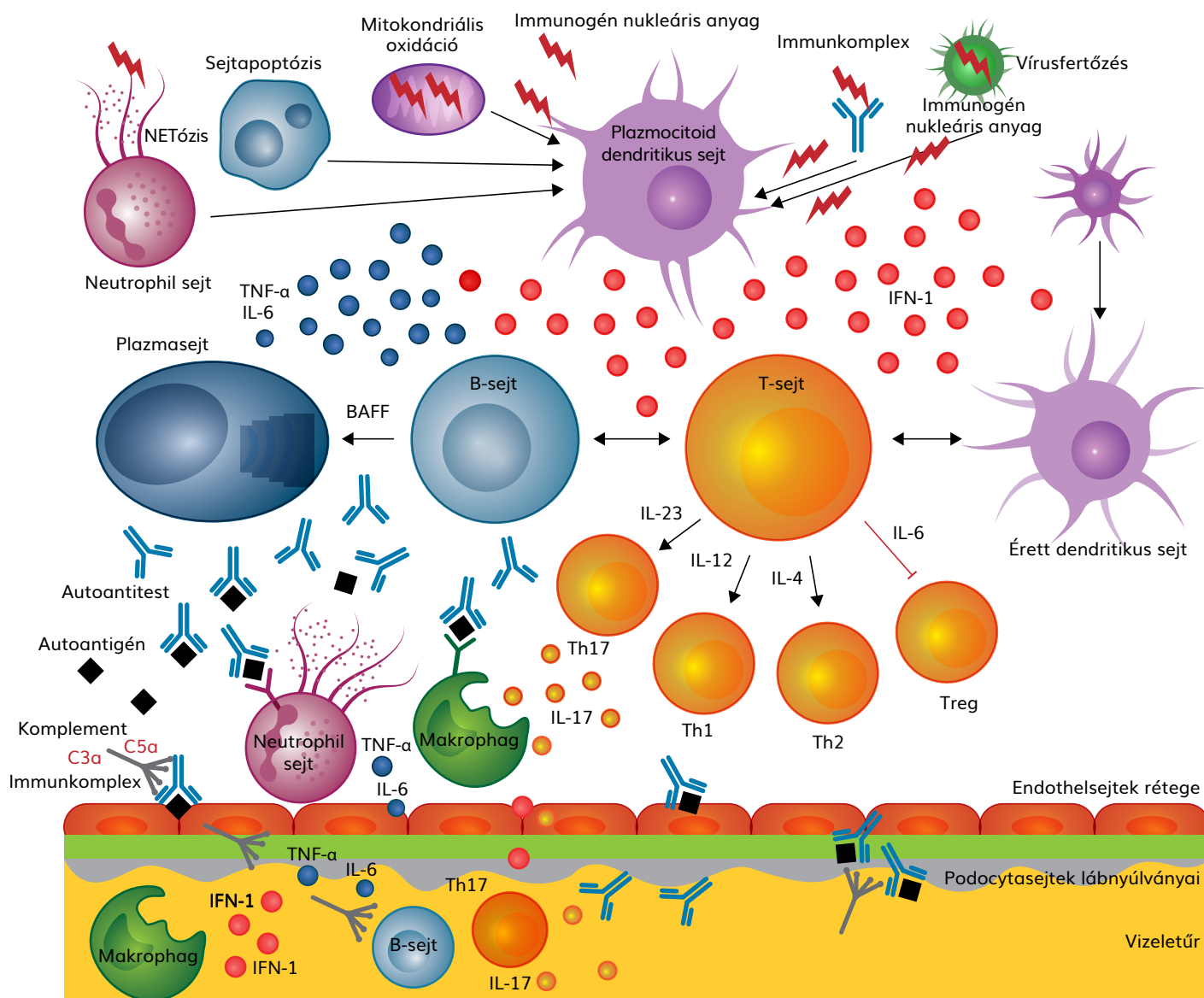
A klinikai megjelenés széles spektruma miatt kell rendszeresen szűrni a lupusos betegeket a veseérintettség kialakulása irányába.

Az SLE-s betegek betegségaktivitásának felméréséhez használt Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) alapján veseérintettséget mutat, ha a vizeletüledékben szemcsés vagy vörösvértest-cilinderek láthatók, vagy egyéb

### 1. ábra. Lupus nephritis kialakulása



## 2. ábra. A lupus nephritis patogenezise



okkal (például vesekő, infekció) nem magyarázható  $\geq 5$ /HPF vörsvértest vagy  $\geq 5$ /HPF fehérvérsejt jelenik meg, illetve a napi fehérjeürítés a 0,5 g-ot meghaladja. Ez utóbbi mérésére a 24 órás vizeletgyűjtés mellett, praktikussági szempontok miatt, több központban már a reggeli első vagy random vizeletből meghatározott fehérje-kreatinin hányadost alkalmazzák.

Amennyiben a veseérintettség felmerül, vesebiopszia elvégzése szükséges (10). Ennek fontosságát hangsúlyozza a 2019-ben megjelent European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR SLE klasszifikációs kritériumrendszer, amelyben a pozitív ANA-szűrés, mint alapkritérium teljesítése esetén a biopsziával igazolt proliferatív LN (2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society [ISN/RPS] klasszifikáció alapján III. vagy IV. osztályú) önmagában elég az SLE-klasszifikációhoz (3, 11).

## Vesebiopszia

Az LN diagnózisának az „aranystandardja” a szövettani értékelés. Jelenleg csak ez alapján kaphatunk képet az észlelt klinikai szindróma (proteinuria és/vagy vizeletüledék-eltérés) hátterében zajló patológiai folyamatról, a gyulladásos aktivitás kiterjedéséről és a már irreverzibilis károsodás mértékéről. Az így nyert információ alapvetően meghatározza az SLE-irányú terápiás döntést,

illetve segít kizárni vagy azonosítani egyéb, nem lupushoz kapcsolódó, de LN klinikai képét utánzó betegségeket, mint az IgA-nephropathia, diabeteses nephropathia, antifoszfolipid (aPL) antitest asszociált nephropathia, hipertenzív nephrosclerosis és vékony bazálmembrán betegség (3).

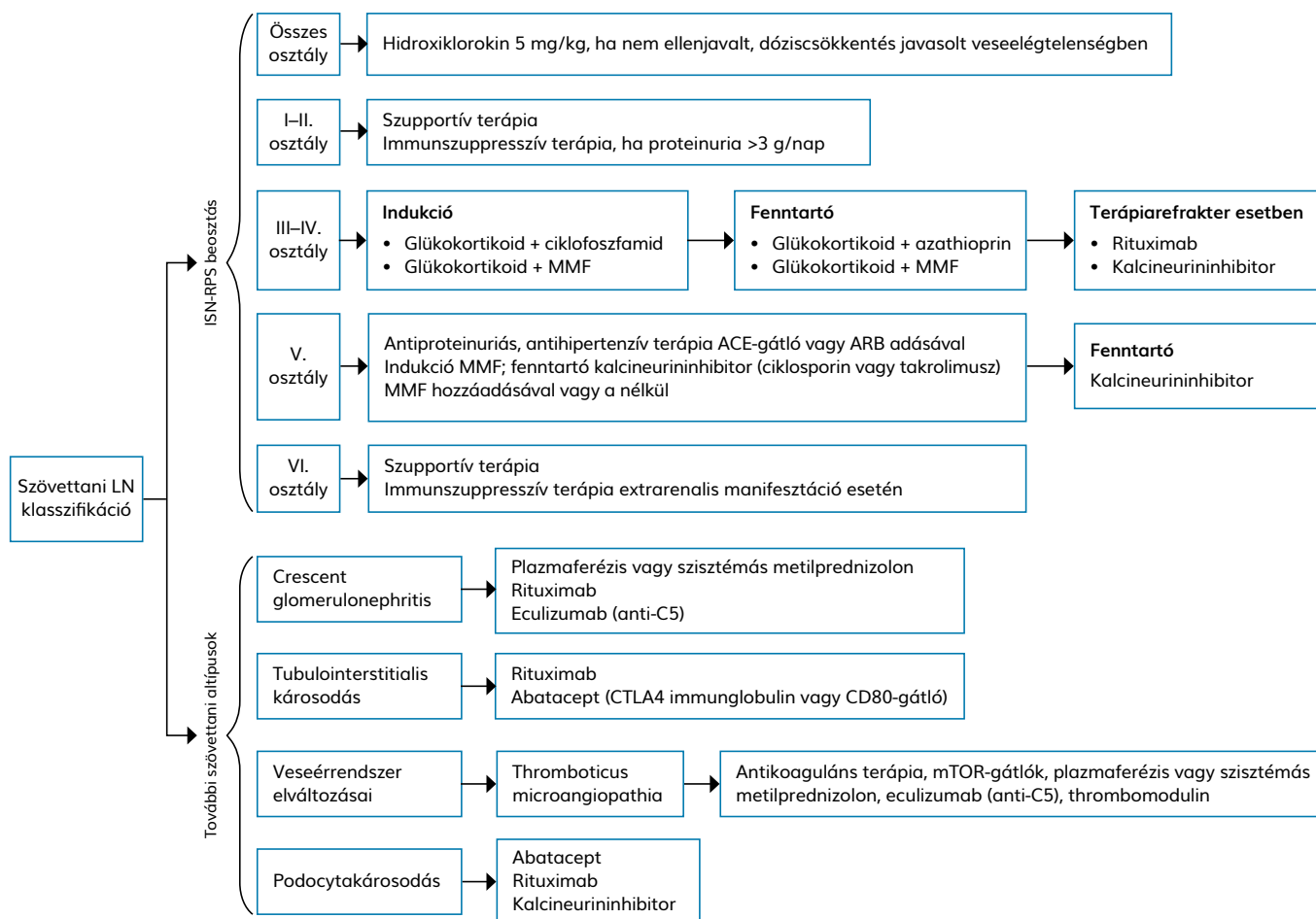
Bár LN a vese bármely egységét és egészét (pan-nephritis) érintheti, de a betegség klasszifikációja jelenleg a glomerularis eltéréseket veszi alapul. A napjainkban legelterjedtebben alkalmazott 2003-as ISN/RPS klasszifikáció is állást foglal amellett, hogy a glomerularis eltéréshez társuló tubularis atrophia mértékét, az interstitialis gyulladást és fibrosist, az atherosclerosis és egyéb vascularis laesiókat is értékelni kell.

A 2003 ISN/RPS klasszifikáció 2018-ban történt revíziója új fogalmak bevezetését és a US National Institute of Health (NIH) aktivitás- és krónicitási index átvételét javasolta, elősegítve ezzel a kezelés egyénre szabását és a vesebiopszia prognosztikus értékének javítását (3, 12–14) (3. ábra).

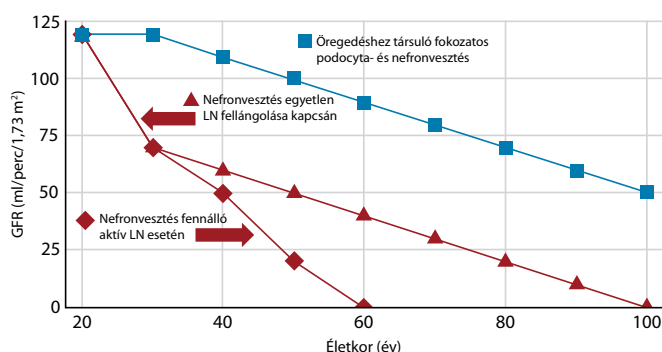
## Lupus nephritis kezelése

Az LN kezelésének célja, hogy aktív betegség esetén gyors remissziót érjünk el, megelőzzük az LN fellángolását és ezzel együtt a krónikus veseelégtelenség (CKD) kialakulását, minimalizáljuk a kezeléshez társuló toxicitást és megőrizzük a fertilitást (4. ábra).

3. ábra. A lupus nephritis szövettani klasszifikációjához illesztett terápiás algoritmus (12)



#### 4. ábra. Nefronvesztés üteme lupus nephritisben (3)



Az elmúlt két évben megjelent EULAR/ERA-EDTA 2019 és KDIGO 2020 irányelvek áttekinthető, egységes iránymutatást adnak, hogy a szövettani lelet birtokában, a lupus nephritis betegeinket az SLE egyéb szervi manifesztációit is figyelembe véve, egyénre szabott módon tudjuk kezelni és gondozni. Az immunológiai és nefrológiai adatok felhasználásával készült összefoglalók ismeretanyaga gyakorlati segítséget nyújt, hogy a megfelelő gyógyszert, a megfelelő indikációval, a megfelelő dózisban, a megfelelő ideig alkalmazzuk, ezáltal minimalizálva a betegség közvetlen és kezeléshez köthető szövődményeinek veszélyét.

A gyógyszeres kezelés, a szövettani klasszifikációtól függően, az immunosuppresszív gyógyszerek adását és az adjuváns terápiát jelenti. Immunosuppresszív kezelést elsősorban a III. és IV. osztályú (proliferatív) LN-esetekben alkalmazunk, egy intenzív, rendszerint három-hat hónapig tartó „indukciós fázis” és egy kevésbé agresszív, elhúzódó „fenntartó” kezelés formájában. Az adjuváns terápiának a CKD-irányú progresszió, továbbá az SLE, a CKD és immunosuppresszív terápia miatti komorbiditások csökkentésében van alapvető jelentősége (2–4, 15).

Az LN proliferatív formáinak terápiás sikerét jelenti, hogyha hat, maximum 12 hónap kezelést követően elérjük a vesefunkció javulását, illetve megőrzését és a proteinuria csökkentését. A terápiás válasz értékelésére a KDIGO meghatározza a komplett remisszió és a parciális/részleges remisszió fogalmát.

Komplett remisszióról beszélhetünk, ha az eGFR normalizálódik vagy stabilizálódik (a betegséget megelőző értékhez képest  $\pm 10$ –15% értéken) és a proteinuria  $<0,5$  g/24 óra értékre csökken.

Részleges a remisszió, ha az eGFR normalizálódik vagy stabilizálódik és a proteinuria a kezdeti érték 50%-ára csökken, illetve  $<3$  g/24 óra értéken stabilizálódik, amennyiben a kezdeti fehérjeürítés jelentős volt (10, 15).

Abban az esetben, ha az alkalmazott terápiával a fenti célokat nem tudjuk biztosítani, terápiás sikertelenségről beszélünk. Ilyenkor újra kell értékelnünk a diagnózist és a választott kezelést, továbbá ki kell zárni olyan, az immunbetegség mellett potenciálisan vesefunkció-romlást okozó tényezőket, mint például az alkalmazott gyógyszerek lehetséges mellékhatása, a vesevéna-trombózis, a fertőzés megjelenése, a rosszul kontrollált hypertonia és a nonadherencia (3).

#### Antimaláriás gyógyszerek szerepe

Minden SLE-s betegnél javasolt az antimaláriás gyógyszerek (klorokin, hidroxiklorokin [HCQ]) alkalmazása, amennyiben ennek nincs kontraindikációja. A jobb mellékhatásprofil miatt lehe-

tőség szerint preferált a HCQ adása, amelynek dózisa 5 mg/ttkg. (Az általános gyakorlatban napi 200 mg-ot szoktunk javasolni.)

Alkalmazása SLE-ben csökkenti az LN kialakulásának valószínűségét. LN-es betegekben növeli a remisszió esélyét, csökkenti a relapsus és az ESRD kialakulásának valószínűségét és növeli a túlélést. A gyógyszer alkalmazható terhességben és kifejezetten javasolt, amennyiben antifoszfolipid-szindróma (APS) is fennáll (3, 4, 15–17).

Amennyiben szemészeti társbetegség nincs és a vese-, illetve a májfunkció is rendben van, a szemészeti mellékhatások irányába szükséges szűrést elég a kezelés megkezdését követő öt év múlva elkezdni. Ellenkező esetben a retinotoxicitás veszélye miatt, a látótérvizsgálattal egybekötött szemészeti szakvizsgálat ennél korábban javasolt. Ritka, hosszú távú mellékhatás lehet a Fábrý-kórhoz hasonló eltérés kialakulása, amely fokozódó proteinuria képével jelentkezik. Az elváltozás rendszerint a gyógyszer felfüggesztésével reverzibilis (3, 15).

#### Adjuváns terápia

A KDIGO és EULAR/ERA-EDTA irányelvek egyaránt meghatározzák azokat a terápiákat, amelyekkel megpróbálhatjuk csökkenteni az LN és annak kezelésével járó szövődményeket.

Összefoglalva ezek a valamennyi vesebetegségben általánosságban szükséges javaslatok: testsúly csökkentése és fizikai aktivitás növelése, dohányzás elhagyása, nefrotoxikus gyógyszerek kerülése, szoros vérnyomáskontroll, proteinuria csökkentése renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS) blokkoló terápiával, infekciós kockázat csökkentése, osteoporosis-prevenció stb.

Ezekhez a konvencionális kezelésekhez kapcsolódik 2020 óta az SGLT-2-gátlók adása, amelynek a CKD progresszióra kifejtett előnyös hatását igazolta a DAPA-CKD vizsgálat (18).

#### I. és II. osztályú lupus nephritis kezelése

Az I. és II. osztályú LN-es betegeknél a vesefunkció jellemzően megtartott, és ha fehérjeürítés megjelenik, az jellemzően inkább mérsékelt (subnephroticus) fokú. A vizeletüledékben az esetek egy részében mikroszkópos haematuria észlelhető. Ezeknél a betegeknél a vese szempontjából nem szükséges módosítani az SLE miatt egyébként alkalmazott immunosuppresszív terápiát.

Minden proteinuriás betegnek, az általános nefrológiai irányelveket figyelembe véve, javasolt a RAAS-gátló terápia adása.

Amennyiben I. vagy II. osztályú LN-ben nephroticus mértékű proteinuria vagy nephrosisszindróma (NS) észlelhető, felmerül az elektronmikroszkópos kép alapján azonosítható, nemrég definiált entitás, a „lupus podocytopathia” lehetősége. Lupus podocytopathia esetén a szövettani és a klinikai kép a minimal change nephropathiához hasonló és a kórkép kezelését is ennek megfelelően javasolja az irányelv.

Első vonalban 1 mg/ttkg prednizolon (maximum 80 mg/nap) javasolt 4–16 hétig, majd 24 hét alatt ennek fokozatos leépítése. A betegségnek a szteroidleépítés kapcsán tapasztalható magas relapsusrátája miatt érdemes a kezdeti kezelést kis dózisú szteroiddal és valamilyen szteroidspóroló ágenssel (mikofenolát-mofetil [MMF], azathioprin [AZA], kalcineurinh inhibitor [CNI]) folytatni. A minimális laesióval járó podocytopathiákban rituximab (RTX) jó hatékonyságáról folyamatosan jelennek meg irodalmi adatok. A fenntartó terápia optimális időtartamáról azonban nincs információnk (3, 10, 15).



### III. és IV. osztályú lupus nephritis kezelése

Az LN proliferatív, akut gyulladásos formáiban, a diagnózisban, illetve a terápia megkezdésében történő késlekedés a vese és a beteg túlélési esélyének romlásával jár. Ezért a diagnózis felállításkor az aktív betegség gyors kontrolljának a megvalósítására indukciós kezelést alkalmazunk, amely jelenleg első vonalban szteroid és ciklofoszfamid (CYC) vagy MMF kombinációját jelenti.

A javasolt terápiás algoritmusok (nagy dózisu intravénás CYC [NIH-protokoll], csökkentett dózisu intravénás CYC [Euro-Lupus protokoll], per os alkalmazott CYC, MMF) hatékonyságát számos vizsgálat támasztotta alá. A személyre szabott kezelési séma megválasztásánál egyéni (nem, életkor, társbetegségek, várható adherencia), finansiális és gyakorlati (ellátóhelyhez szükséges eljutás lehetősége) szempontokat kell figyelembe venni. Illetve jellemzően első vonalban maradt a NIH magas dózisu CYC protokoll a súlyos, szervet veszélyeztető LN-ben (RPGN, félholdképződés és fibrinoid necrosis a vesebiopátumban).

Az MMF a CYC-nál jobb terápiás választ ért el afroamerikai és hispán betegekben, és CYC-vel megegyező hatékonyságú volt a kaukázusi és ázsiai populációban.

A kalcineurinh inhibitorok (ciklosporin, takrolimus) önálló alkalmazása proliferatív LN-ekben, a kezelés kapcsán észlelt magasabb relapsusráta miatt, főként másodvonalbeli kezelésként merülhet fel.

A CNI adása mellett szól, hogy az immunológiai hatásukon túl nem immunológiai mechanizmussal is befolyásolják a vese túlélését. A CNI az aktin citoskeleton stabilizálásával javítja a podocytafunkciót és az apoptózis gátlásával fokozza a podocyta túlélést. Ezen túlmenően direkt hemodinamikai hatással (artéria afferens szűkítésével csökkenti az intraglomerularis nyomást) mérsékli a proteinuriát (2, 3, 10, 15).

Egyedi elbírálás alapján, indukciós kezelés másod-, illetve harmadvonalbeli terápiájaként, főként anyagi megfontolások alapján felmerülhet a szteroid kombinációja AZA-val vagy a pirimidinszintézis gátló leflunomiddal (3, 10, 15).

Kihangsúlyozandó a több támadáspontú („multitarget”) terápiában rejlő lehetőség. Ennek elméleti alátámasztását adja az a felismerés, hogy az LN kialakulásában és fenntartásában több, egymással szoros kapcsolatban álló immunológiai mechanizmus vesz részt (19).

Jó hatásosságát igazolták a szteroid mellett adott csökkentett dózisu MMF és CNI (takrolimus, ciklosporin), illetve az MMF mellett alkalmazott, B-sejt-vonalon ható újabb terápiák (anti-CD20 és B-sejt-aktiváló faktort [BAFF] gátlók) kombinációjának (3).

A biológiai terápiáknak mostanáig főként az LN kezelés-refrakter eseteiben volt szerepük, de a sikeres III. fázisú vizsgálatot záró BAFF-gátlóval, a már Magyarországon is az OGYEI által befogadott belimumabbal újabb gyógyszer került az általánosan használt terápiás lehetőségeink közé.

Amennyiben proliferatív LN-formákban sikerült a remissziót elérni, a beteg kezelését fenntartó terápiára kell váltani, amely a kezelés folytatását jelenti valamely immunosuppresszív terápiával és alacsony dózisu szteroiddal vagy szteroid elhagyásával. A fenntartó terápia jelentősége abban áll, hogy a klinikailag elért remisszió ellenére a vesében észlelhető gyulladásos aktivitás rendszerint még perzisztál. A szubklinikus gyulladás fokozott relapsuskockázattal és ezáltal CKD-, illetve ESRD-kockázattal jár.

Az immunosuppresszív gyógyszerek közül a leggyakrabban alkalmazott fenntartó kezelés az AZA vagy az MMF. Ezek intoleranciája esetén önmagában, illetve speciális esetekben MMF-fel kombinációban javasolt a CNI-k alkalmazása. Másod-, illetve harmadvonalban az imidazol nukleozid, mizoribin alkalmazása merül fel.

A kortikoszteroid adása gyorsan és hatékonyan kontrollálja a gyulladásos folyamatot, azonban számos nem kívánt mellékhatása van (osteoporosis, glaucoma, hypertonia, inzulinrezisztencia stb.). A mellékhatások kialakulása idő- és dózisfüggő. Ezért a kortikoszteroiddózist a renalis és extrarenalis tünetek kontrollálásához szükséges legkisebb dózisra (lehetőség szerint <7,5 mg/nap prednizolon) javasolt csökkenteni és amennyiben lehetséges (12 hónapja remisszióban lévő betegnél) meg kell próbálni elhagyni (2–4, 15, 16).

A remisszióba került LN aktiválódása leggyakrabban a kezelés megkezdését követően öt-hat éven belül jelentkezik (2). A KDIGO-irányelv alapján a komplett remisszióba került betegeknél, amennyiben extrarenalis SLE-tüneteik nincsenek, a fenntartó terápiát minimum 36 hónapig javasolt folytatni (5. ábra) (15).

### V. osztályú lupus nephritis kezelése

A proteinuria mértékétől függetlenül minden betegnek javasolt adjuváns terápia a proteinuria csökkentésére, illetve a hypertonia és társbetegségek kontrollálására. Ellentétben a primer membranous nephropathiával, az V. osztályú LN esetében nem várható spontán remisszió. Ezért a proteinuriához köthető szövődmények (vesefunkció-romlás, cardiovascularis morbiditás, thrombosisz rizikó) megelőzésére immunosuppresszív kezelés javasolt nephroticus mértékű proteinuria és/vagy nephrosisszindróma esetén, illetve, ha optimális, legalább három hónapig tartó RAAS-gátló terápia ellenére a proteinuria >1 g/nap felett perzisztál. Immunosuppresszív kezelés céljából glükokortikoid (indukcióként nagy dózisu intravénás metilprednizolon (500–2500 mg a betegség súlyosságától függően), amelyet 0,25–0,5 mg per os prednizolondózissal javasolt folytatni (folyamatos, három hónap alatt történő leépítéssel) és szteroidspóroló ágensként MMF, CNI, MMF és CNI kombináció vagy kis dózisu CYC adása javasolt. Alternatívaként szóba jöhet a rituximab és AZA adása (2–4, 10, 15).

### Új terápiás lehetőségek

A glükokortikoidok, a CYC és az MMF alkalmazásával az LN-es betegek kezelésében jelentős eredményeket sikerült elérni. Azonban ezek a terápiák nem minden betegnél egyformán hatékonyak, és a remissziót elérő betegekben is, az esetek 20–39%-ában, három-öt éven belül fellángol a betegség. Fontos kihangsúlyozni az immunbetegség kontrollálására alkalmazott gyógyszerek toxicitásával összefüggő társbetegségek jelentőségét (3, 15, 20).

A molekuláris mechanizmusok pontosabb megismerése igazolta, hogy az LN olyan heterogén betegségcsoport, amelyet számos immunfolyamat diszregulációja alakíthat ki és tarthat fenn.

Az új terápiás célpontokkal történő sikeres vizsgálatok segítenek, hogy egyes betegeknél a standard kezelés sikertelensége esetén, egyénre szabottan módosítsuk vagy kiegészítsük a terápiát (1, 4) (6. ábra).

### 5. ábra. Immunszuppresszív terápia III. és IV. osztályú lupus nephritisben

#### • Indukciós terápia (időtartama 3-6 hónap)

Az indukciós terápia mikofenolát-mofetil (MMF) vagy intravénás ciklofoszfamid (alacsony vagy nagy dózisú) adását jelenti glükokortikoidokkal és antimaláriás szerekkel együtt.

#### • Immunszuppresszív szerek

**Első vonalbeli terápia** MMF napi kétszeri adása 750-1500 mg dózisban, etnikai hovatartozás függvényében. Afroamerikai és spanyol betegeknél mindenképpen ez a preferált terápia.

**Másodvonalbeli terápia** az Euro-Lupus irányelv alapján adott alacsony dózisú intravénás ciklofoszfamid két hetente hat teljes dózisban, majd azathioprin napi 2 mg/ttkg.

**Harmadvonalbeli terápia** az NIH (National Institute of Health; Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete) ajánlás szerinti egyszeri nagy dózisú ciklofoszfamid, kúraszerű adása havonta egyszer, 6 hónapig, elsősorban rapidan progrediáló glomerulonephritis vagy emelkedett szérumkreatinin-szint (3,0 mg/dl = 265,26 µmol/l) esetén.

#### • Glükokortikoidok

Kevésbé súlyos LN esetén javasolt a kezelés indítása orális prednizolon terápiával, 0,5-1 mg/ttkg/nap dózisban néhány héten keresztül, majd ajánlott a dózis fokozatos csökkentése napi 10 mg-ra a kezelés 6 hónapjára.

Súlyos esetben, naponta intravénás metilprednizolon terápia (250-100 mg) javasolt 2-3 napon keresztül, a fenti orális prednizolon terápia folytatása mellett.

#### • Maláriaellenes szerek

Minden LN-betegnek hidroxiklorokint (maximum napi 5 mg/ttkg) kell adni, kivéve, ha ellenjavallt.

#### Terápia kiértékelése

- Ha a betegek nem megfelelően reagálnak a kezdeti indukciós terápiára, akkor az alábbi terápiaváltás javasolt.

- Ha az indukció MMF-vel történt, és gyorsan progrediáló glomerulonephritis vagy emelkedett szérumkreatinin-szint észlelhető, akkor ciklofoszfamid adása javasolt NIH-protokoll alapján. Kevésbé súlyos esetben Euro-Lupus protokoll szerinti alacsonyabb ciklofoszfamid bevezetése ajánlott.
- Ha az indukció Euro-Lupus irányelv szerint történt, akkor MMF-re történő átváltás javasolt, de mérlegelendő NIH szerinti havonkénti ciklofoszfamid vénás adása azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az orális szerekkel kapcsolatban a nem megfelelő gyógyszeradherencia.
- Ha az indukció, havonkénti egyszeri dózisú ciklofoszfamidkezeléssel történt, az NIH-ajánlásnak megfelelően, akkor MMF-re történő átváltás javasolt.
- Illetve felmerül a takrolimusz adása önmagában vagy MMF-vel történő kombinációban, valamint ha a beteg továbbra is terápiarefrakter, akkor mérlegelendő rituximab, azathioprin és leflunomid adása.
- Ha az indukciós kezelés hatására teljes vagy részleges terápiás válasz érhető el, akkor fenntartó terápiára váltás javasolt.

#### Fenntartó terápia (legalább 3 év)

- A fenntartó terápia MMF-fel vagy azathioprinral történő gyógyszeres kezelést jelent, glükokortikoid és maláriaellenes szerekkel együtt.
- **Immunszuppresszív szerek** Azok a betegek, akik MMF-indukcióban részesültek, továbbra is kapjanak MMF-terápiát, míg a ciklofoszfamidot kapó betegek átváltathatóak akár MMF-re, akár azathioprinre napi 2 mg/ttkg (maximális adag 150-200 mg/nap).
- **Glükokortikoidok** A prednizolon dózisa (10 mg/napról) fokozatosan, olyan minimálisra csökkenthető, mely az extrarenális lupus tünetek egyensúlyban tartásához szükséges. Ha a beteg tünetmentes, akkor a prednizolon teljesen leállítható.
- **Maláriaellenes szerek** Hidroxiklorokint, maximum napi 5 mg/ttkg dózisban (hogy megakadályozzuk a retinakárosodást) folyamatosan tovább kell adni.

A jelenlegi klinikai gyakorlatban szerepet kapott vagy vizsgálat alatt álló molekuláris célpontokat feloszthatjuk gyulladásos mediátorokat (IFN, IL-6, IL-12, IL-17A, IL-23) blokkoló, kostimulátor (CD80/86:CD28 és CD40L:CD4) blokádot képező, B-sejt-túléléshez szükséges faktort gátló (BAFF, APRIL), direkt B-sejt vagy plazmasejt-depléciót okozó és komplementgátló terápiákra. Bár ezek közül többről (még) nem sikerült igazolni, hogy a kimenetelt előnyösen befolyásolják, az utóbbi években számos pozitív vizsgálat is lezárult, amelyek paradigmaváltást hozhatnak az LN kezelésében.

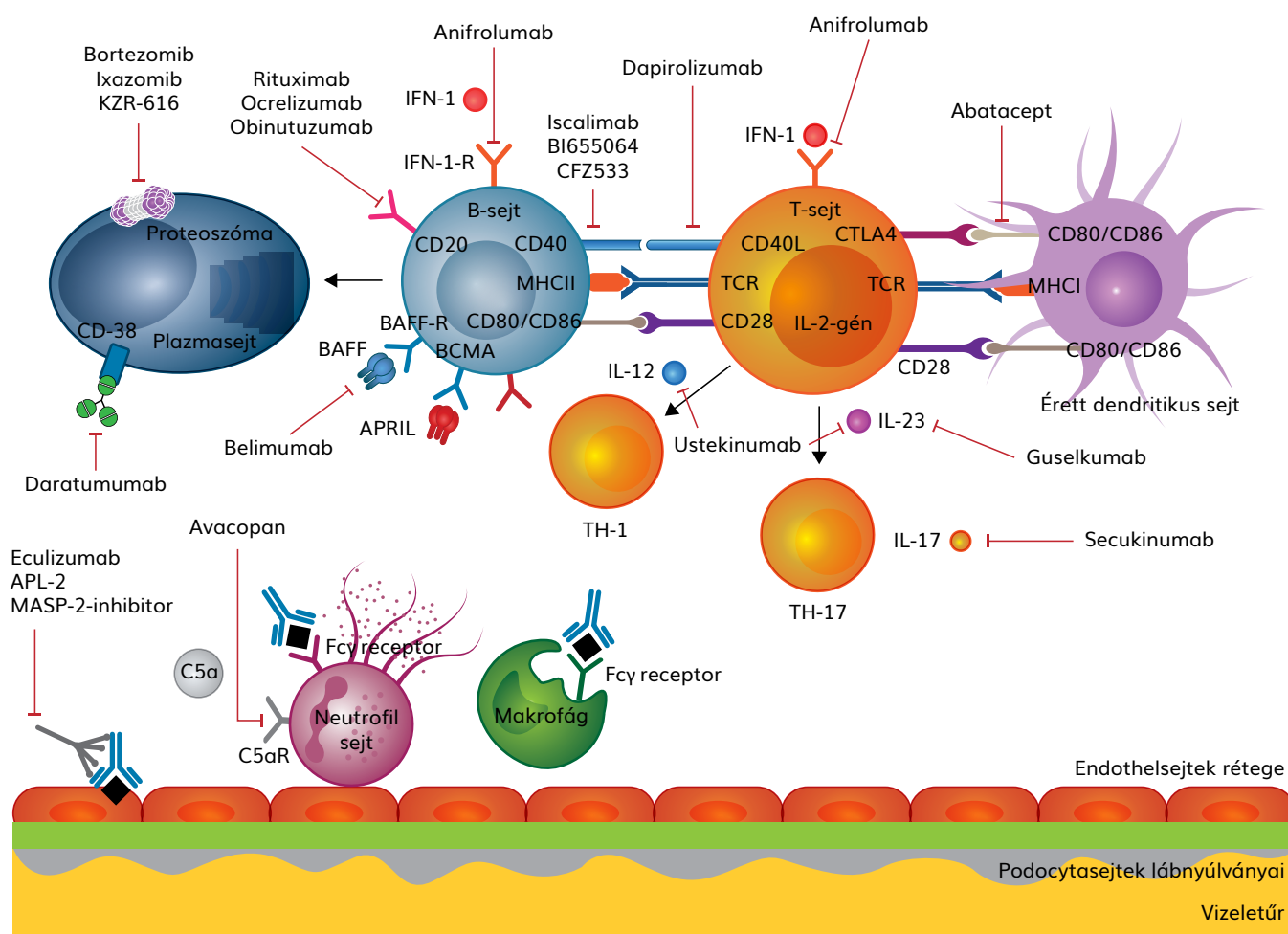
Bár a CD20 elleni kiméra monoklonális antitest, a *rituximab* az LN kezelésére tervezett LUNAR vizsgálatban nem bizonyított rövid távon járulékos pozitív hatást, azonban a kisebb esetszámú vizsgálatok pozitív eredményei és esetileg észlelt hatékonysága miatt javasolt kezelés a terápiarefrakter LN-esetekben (2, 9, 15). Alkalmazása különösen előnyös lehet, ha az SLE-hez szinkunder APS is társul (17).

A LUNAR vizsgálat eredménye visszavetette az LN kezelésében a CD20+ sejtek depléciójába vetett kezdeti bizalmat, azonban a belimumabbal és obinutuzumabbal folytatott vizsgálatok már publikált pozitív adatai alátámasztják a humorális immunitás blokádjának klinikai jelentőségét (1).

A *belimumab* (Benlysta) egy B-sejt-aktiváló faktort (BAFF) gátló rekombináns humán IgG1λ monoklonális antitest, amelynek hatékonyságát a nem renális lupusban számos vizsgálat igazolta. Az LN irányú BLISS LN vizsgálat bizonyította, hogy az MMF-hez adott belimumab javítja a remissziós rátát és alacsonyabb szteroiddózis alkalmazását teszi lehetővé. Az FDA, majd 2021-ben az EMA is befogadta az LN-ben alkalmazható terápiák közé. Előnyös hatása kevésbé volt kifejezett V. osztályú LN-ben és az afrikai populációban (21).

Az *obinutuzumab* (Gazyvaro), egy IgG<sub>1</sub>-alosztályba tartozó, 2-es típusú, humanizált, CD20-ellenes monoklonális antitest, amely a rituximabnál nagyobb affinitással kötődik a CD20-hoz

6. ábra. Lehetséges támadáspontok lupus nephritisben



és jobban penetrál a szövetekbe. NOBILITY fázis II vizsgálat eredményei alapján az első és 14. héten intravénásan adott, majd hat hónap után ismételt, MMF és glükokortikoid mellé adott obinutuzumab, hatékonyabb volt a standard terápiához képest, a komplett renális válasz elérésben 12 és 18 hónappal a terápia alkalmazása után (1).

A myeloma multiplex kezelésére törzskönyvezett *daratumumab* plazmasejt-depleciót okozó CD38-ellenes humán monoklonális antitest, amelynek jó hatásáról két, életet veszélyeztető lupusos esetben közöltek adatot. Ez alapján a plazmasejt-depletáló daratumumab vagy a proteasómagátlók (bortezomib, ixazomib) alkalmazása is eredményes lehet LN-ben (1).

A *voklosporin*, egy új generációs kalcineurininhibitor, amely a ciklosporinnál négyszer hatékonyabban gátolja a kalcineurint, kedvezőbb farmakodinámiás hatással bír, gyorsabb a metabolitok eliminációja és kevesebb a lipid-, illetve a glükózmétabolizmusra kifejtett hatása. Az AURORA 1 vizsgálat bizonyította, hogy komplett remisszió indukálásában, a voklosporin MMF-fel és alacsony dózisú szteroid adásával kombinálva jobb hatékonyságot és hasonló biztonságossági profilt mutat, mint az MMF és alacsony dózisú szteroidkezelés. Ez az eredményesség etnikai csoporttól független és V. osztályú LN-ben is megfigyelhető (22). Az FDA 2021. januárban befogadta a voklosporint (Lupkynis™) LN-ben alkalmazható terápiaként.

Az IFN-szignál gátlásával hat az I-es típusú IFN-receptor-1 alegységét gátló monoklonális antitest, az *anifrolumab*, amely közepes és súlyos SLE-s betegekben bizonyított jó hatékonyságot. A vesevégepontokban a TULIP-LN1 vizsgálat ugyan nem hozta a várt pozitív eredményt (ennek hátterében farmakokinetikai tényezők merülnek fel), de egyéb SLE-irányú előnyös hatásai miatt speciális esetekben felmerülhet az alkalmazása (23).

A komplementútvonalon ható terápiákkal jelenleg elsősorban a szteroiddózis csökkentése/szteroidadás kiváltása irányába zajlanak vizsgálatok. Érdekes közülük kiemelni az ANCA-vasculitisekben már elfogadott C5aR-gátló *avacopant* és az *iptacopant*, amellyel idén kezdődnek LN-t célzó vizsgálatok (24).

Amennyiben az LN terápia-refrakter vagy az SLE egyéb, például hematológiai manifesztációja korlátozza az immunszuppresszív terápiák alkalmazását, illetve az alkalmazott terápia mellett szeptikus szövődmény jelentkezik, vagy a tervezett biológiai terápia beadása nem javasolt (járványügyi helyzet, várandósság), akkor csakúgy, mint más súlyos autoimmun kórképek esetében, az *intravénás immunglobulin* adásával stabilizálhatjuk a beteg állapotát és időt nyerhetünk egy megfelelő báziskezelés felépítéséhez (25, 26).

Egyedi mérlegelés alapján, mint ultimum refugium, felmerülhet az *autológ őssejt-transzplantáció* (ASCT). Autológ őssejt-transzplantáció 50% felett biztosít öt éves betegségmentes túlélést, a relapsus aránya 27%. Azonban a beavatkozáshoz



köthető magas morbiditás és halálozás miatt ez a kezelés olyan speciális esetekben, például immunhiányos állapot, overlap autoimmun szindrómák merül fel, ahol a társbetegség megoldása az egyik elsődleges célja a kezelésnek (1).

A terápiás plazmaferézis (PEX) szintén egyedi elbírálás alapján, életet veszélyeztető autoimmun szindrómákkal (például katasztrófa-APS, TTP/HUS) történő átfedés esetén merül fel LN-es betegnél (27, 28). A 7. ábra a LN-ben új, már elfogadott alkalmazású, illetve néhány még vizsgálat alatt álló gyógyszerrel ad áttekintést.

## Lupus nephritis betegek gondozása

Az LN kialakulása és relapsusa SLE-s betegekben rosszabb hosszú távú kimenetellel jár, ezért fontos, hogy szűrjük és próbáljuk előre jelezni a veseérintettség megjelenését, illetve a relapsus lehetőségét. Számos új lupus nephritist előre jelző és aktivitást felmérő biomarker irányába történnek vizsgálatok, de ezek még nem kerültek be a klinikai gyakorlatba, így a betegség szűrésére és követésére indirekt markereink vannak.

SLE-s beteg gondozása során a betegeknek három-hat havonta, minden vizit során vizsgálni kell a volumenstatuszt, mérni kell a vérnyomást, vizelet- és szérumvizsgálatokat kell végezni. A kreatininszint változása és a vizeletben megjelenő fehérje, illetve vizeletüledék-eltérés jelezheti LN megjelenését.

SLE-ben fokozott LN kialakulási kockázatot jelent az alacsony szérum albumin/globulin hányados (amely a nagyobb keringő immunglobulin hányadra utal), az alacsony komplement 3 (C3), a magas anti-ds-DNS At, a magas anti-Sm At titer, az anti-C1q és a fiatalabb életkorban jelentkező SLE (3, 29).

Jelenleg az LN-fellángolás előrejelzésében nincsen jobb biokémiai markerünk a C3 és komplement 4 (C4), illetve a ds-DNS mérésénél. A ds-DNS At titer emelkedése és a komplement csökkenése jellemzően LN-aktivitás-fokozódást jelez.

Minden SLE-s, LN-es beteget szűrni kell antifoszfolipid antitestekre és lupus-antikoagulánsra, amelyeknek a vese szempontjából azért is kiemelt a jelentőségük, mert ezek jelenléte esetén gyakoribb a thromboticus vesebetegségek és az ESRD előfordulása (3).

### 7. ábra. Elfogadott alkalmazású, illetve néhány vizsgálat alatt álló gyógyszer LN-ben

Terápia	Terápiás célpont	Vizsgálati fázis	Hatásmechanizmus	Korábbi vizsgálati eredmények
Mesenchymalis őssejt terápia	immunsejt-modulálás	II.	többféle immunmoduláló hatás	hatásosságát állatmodellekben és kis esetszámú humán vizsgálatokban igazolták
Takrolimusz és MMF	immunsejtgátlás	IV.	kombinációjuk additív vagy szinergikus hatású	javította a remisszió, de több mellékhatást észleltek
Voklosporin	kalcineurin	II.	hatékonyabb, de kevésbé toxikus a többi CNI-hoz képest	fázis III vizsgálatban MMF-hez hozzáadva nagyobb remissziós arány volt elérhető a standard terápiához képest
KZR-616	immun-proteozóma	I.	proinflammatorikus citokingátlás, anélkül, hogy befolyásolná a normális T-sejt-választ	Ib fázisú dóziseszkálációs vizsgálat igazolta a biztonságosságát és tolerálhatóságát SLE-ben
Obinituzumab	CD20	II.	humán anti-CD20 ellenanyag, amely a rituximabnál kifejezettebb B-sejt-gátlást okoz	a standard terápiához hozzáadva, fázis II vizsgálatban jobb remisszióarány volt elérhető; megkapta az FDA „áttörést jelentő” terápia kijelölését fázis III vizsgálatokhoz való továbblépéshez
BMS-986165	TYK2	II.	JAK családdhoz tartozó TYK2-gátlás, amely gátolja az IL-12, IL-23 és az I-es típusú interferon utat	hatásosságát psoriasisban, fázis II vizsgálatban igazolták
Anifrolumab	I-es típusú interferon	II.	IFN-receptor elleni monoklonális antitest	két SLE-ben történt fázis II vizsgálat közül egy esetben pozitív eredmény
Belimumab	BAFF	III.	B-sejt-túlélés-gátlás	fázis III lupus nephritis vizsgálatban, az elsődleges és minden lényeges másodlagos végpontban pozitív eredmény
Eculizumab	CS-gátló	NA	C5-ellenes monoklonális ellenanyag, amely gátolja a terminális komplement utat	terápiarefrakter LN és thromboticus microangiopathiában off-label alkalmazható
Mizoribin	nukleotid-anyagcsere	III.	IMP- és GMP-gátlás	Japánban széles körben alkalmazott terápia LN-ben, de egyelőre nagyszabású, randomizált, kontrollált vizsgálat nem volt
Iguratimob	NF-κB	II.	NF-κB-gátlás	Kelet-Ázsiában RA kezelésében jóváhagyott terápia; LN-ben való alkalmazása sikeres állatvizsgálatokon és refrakter LN megfigyelhető előzetes eredményeken alapul
Szekukinumab	IL-17	II.	IL-17-gátlás	egyéb szisztémás, gyulladásos megbetegedésben elért pozitív eredmények és LN-ben a vesékben megfigyelt Th17 sejt jelenléte alapján vizsgálják alkalmazhatóságát

## LN és terhesség

Az LN-es betegeknek stabil, legalább hat hónapja remisszióba került betegség esetén javasolt a gyermekvállalás. Prekonceptuálisan és a várandósság során javasolt a kortikoszteroidot a legkisebb szükséges dózisra csökkenteni és lehetőség szerint kerülni a 20 mg prednizolon, illetve az ezzel ekvivalens dózisok meghaladását.

A terhesség teljes ideje alatt a hidroxiklorokin adásának folytatása javasolt. A preeclampsia megelőzésére alacsony dózisu aszpirin bevezetése indokolt egészen a terhesség 32. hetéig fenntartva.

Várandósság során alkalmazható immunszuppresszív gyógyszerek az azathioprin és a ciklosporin vagy takrolimus, fellángolás kezelésére pedig a szteroid mellett egyedi engedéllyel intravénás immunglobulin adása mérlegelendő. A methotrexát, az MMF, a RAAS-gátlók, a warfarin és a ciklofoszfamid szigorúan ellenjavallottak.

A rituximab adását a fogantatást megelőzően javasolt felfüggeszteni, tekintettel arra, hogy átjutva a placentán magzati B-sejt-depleciót okozhat. Azonban életet veszélyeztető immunaktivitás esetén nincs abszolút kontraindikációja (2, 3).

## Összefoglalás

Egyre szélesebb terápiás arzenál áll rendelkezésünkre az SLE/LN betegek kezelésében, hála az immunmoduláló kezelés fejlődésének. Miközben az immunszuppresszív terápia szükségességéhez nem férhet kétség és nagy a várakozás az új célzott terápiákkal kapcsolatban, fontos azt is kihangsúlyozni, hogy az SLE optimális kezelése messze túlmutat az immunrendszerre ható gyógyszeres kezeléseken. Fontos lenne multidiszciplináris csapatban, együtt gondozni a lupusos betegeket és kellő figyelmet fordítani a betegek komplex kezelése során a társbetegségekre, családtervezésre és az életminőségre.

## Irodalom

- Obrisch B, Sorohan B, Tuță L, Ismail G. Advances in Lupus Nephritis Pathogenesis: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2021;22(7):3766. PMID: 33916456; PMCID: PMC8038540. <https://doi.org/10.3390/ijms22073766>
- Fanouriakis A, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713-23. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220834. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>
- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):7. PMID: 31974366. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
- Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;76(2):265-81. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220510. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
- Maningding E, Dall'Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence and Time to Onset of Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):622-9. PMID: 31115180; PMCID: PMC6872905. <https://doi.org/10.1002/acr.23887>
- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112(9):726-9. PMID: 12079714. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01118-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01118-x)
- Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1424-30. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21415024. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker101>
- Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus: from diagnosis to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(5):255-67. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32203285. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0401-9>
- Rheumatology and the Kidney. (Oxford Clinical Nephrology Series) 2nd Edition 2012. Edited by Dwomoa Adu, Paul Emery, Michael Madaio.
- Anders HJ, et al. The management of lupus nephritis as proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO 2021. *Nephrol Dial Transplant* 2021;gfab351. Epub ahead of print. PMID: 34888694. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab351>
- Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019;393(10188):2344-58. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31180031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X)
- Bajema IM, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018;93(4):789-96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29459092.
- Krassanairawong K, Charoenpitakchai M, Supasindh O, Satirapoj B. Revised ISN/RPS 2018 classification of lupus renal pathology predict clinical remission. *Int Urol Nephrol* 2021;53(7):1391-8. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33682052. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02732-3>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276. PMID: 34556256. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-45. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30926722. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Tektonidou MG, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296-304. Epub 2019 May 15. PMID: 31092409. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
- Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- An Y, Zhang H, Liu Z. Individualizing Therapy in Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep*. 2019;4(10):1366-72. PMID: 31701046; PMCID: PMC6829184. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.08.005>
- Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(6):1432-41. PMID: 26815601; PMCID: PMC5071782. <https://doi.org/10.1002/art.39594>
- Furie R, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-28. PMID: 32937045. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001180>
- Rovin BH, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10289):2070-80. Epub 2021 May 7. Erratum in: *Lancet* 2021;397(10289):2048. PMID: 33971155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)
- Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglund A, Tummala R; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382(3):211-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>
- Jayne D. Lessons learned from complement inhibition in ANCA vasculitis. *Lupus Science & Medicine* 2021;8. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-la.26>
- Wenderfer SE, Thacker T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. *Autoimmune Dis* 2012;2012:589359. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23056926; PMCID: PMC3465901. <https://doi.org/10.1155/2012/589359>
- Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(16):e86. PMID: 25310743; PMCID: PMC4616295. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000086>
- Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(3):367-86. PMID: 8704102. <https://doi.org/10.1681/ASN.V73367>
- Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005;14(11):871-7. PMID: 16335578. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2174rr>
- Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25(8):873-7. PMID: 27252264; PMCID: PMC7523495. <https://doi.org/10.1177/0961203316645205>