

Novinky v léčbě proliferativní lupusové nefritidy

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Postižení ledvin je častou a závažnou komplikací systémového lupus erythematoses. Nová klasifikace lupusové nefritidy dle ISN/RPS (Weening et al., 2004) rozlišuje dva typy proliferativní lupusové nefritidy – fokální lupusovou nefritidu (třída III, proliferativní změny v méně než 50 % glomerulech) a difúzní lupusovou nefritidu (třída IV, proliferativní změny ve více než 50 % glomerulů). Prognóza neléčených pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou byla v polovině 20. století velmi špatná, střední doba přežití nepřesahovala dva roky (Cameron, 1999), ale v posledních 50 letech se v důsledku léčby výrazně zlepšila. Pětileté přežití pacientů s difúzní proliferativní nefritidou stoupl ze 17 % v letech 1953–1969 na 82 % v letech 1990–1995 (Cameron, 1999). Přesto stále asi u 25–30 % pacientů s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou dojde do 20 let k terminálnímu selhání ledvin, částečně jistě i v důsledku relapsů onemocnění, které se vyvinou do 10 let u 46 % pacientů (Moroni et al., 1996).

Proliferativní lupusová nefritida je velmi heterogenní onemocnění. Horší prognózu mají muži, pacienti černošského a hispánského původu, pacienti mladší než 24 let, s nižší socioekonomickou úrovní, s nízkou compliance k léčbě, pacienti se vstupně vyšší sérovou koncentrací kreatininu, s nefrotickým syndromem a nefritickým syndromem neodpovídajícím na léčbu, s těžkou anémií, hypertenzí, nízkými hodnotami komplementu, antifosfolipidovými protilátkami a vysokým indexem aktivity i chronicity v renální biopsii (Austin, 1995). Prognóza pochopitelně závisí také na typu a intenzitě léčby. Výsledky klinických studií provedené u různých populací pacientů nelze jednoduše srovnávat.

Léčba lupusové nefritidy se obvykle rozděluje na dvě fáze. Indukce je období (obvykle 3–6 měsíců) intenzivní léčby, jejímž cílem je dosáhnout u pacienta s aktivním onemocněním klinicky

významnou a pokud možno trvalou terapeutickou odpověď. Udržovací léčba je fáze méně intenzivní léčby navazující na indukci s cílem udržet remisi a zabránit vzniku relapsů, nebo alespoň snížit jejich výskyt.

Až do nedávna byly jedinou obecně akceptovanou indukční léčbou lupusové nefritidy pulsy cyklofosfamidu. Teprve nedávno se terapeutické armamentárium rozšířilo o mykofenolát mofetil, cyklosporin a biologickou léčbu zaměřenou na ovlivnění počtu a funkce B-lymfocytů.

Indukční léčba

Cyklofosfamid

Indukční léčba kortikosteroidy a cyklofosfamidem nepochybně dramaticky zlepšila prognózu pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou. Studie National Institute of Health prokázaly v 80. a 90. letech, že kombinovaná léčba cyklofosfamidem a kortikosteroidy zvyšuje ve srovnání s kortikosteroidy samotnými pravděpodobnost dosažení remise a snižuje riziko vývoje terminálního selhání ledvin, aniž by ale ovlivnila mortalitu pacientů (Flanc, 2004). Studie NIH měly, bohužel, mnoho zásadních nedostatků – srovnávané skupiny byly malé, zahrnovaly nejen pacienty s proliferativní, ale i membranózní lupusovou nefritidou, randomizace nebyla zaslepená, pacienti byli do studií nabíráni po velmi dlouhou dobu a v časně a pozdní fázi studie byly používány (a poté srovnávány) různé způsoby léčby (s různou dobou sledování). Používané, často extrémně vysoké (mnohem vyšší než dnes) dávky cyklofosfamidu vyvolávaly u velkého počtu pacientů závažné nežádoucí účinky, včetně život ohrožujících infekcí, hemoragické cystitidy, sterility a sekundárních malignit (Bargman, 2009). Přes tyto nedostatky byla léčba vysokými dávkami intravenózního pulsního cyklo-

fosfamidu obecně akceptována jako standardní léčba lupusové nefritidy. Již od počátku 90. let byl ale opakovaně navrhován pro evropskou (méně rizikovou) populaci flexibilní režim s výrazně nižšími dávkami cyklofosfamidu (Houssiau et al., 1991). Srovnatelná účinnost nižších dávek cyklofosfamidu (6 pulsů po 500 mg) ve srovnání se standardními dávkami (8 pulsů po 1 g) z hlediska navození remise lupusové nefritidy, s výrazně nižším rizikem infekcí a gonadální toxicity, byla pro evropskou populaci prokázána ve studii Euro-Lupus (Houssiau et al., 2002). Oba režimy cyklofosfamidu měly srovnatelnou desetiletou mortalitu a stejné desetileté riziko vývoje terminálního selhání ledvin a zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu (Houssiau et al., 2010). Vysoké dávky cyklofosfamidu nejsou tedy u evropské populace účinnější, mají jen více nežádoucích účinků. Nízké dávky pulsního cyklofosfamidu se tak staly u evropských pacientů nejčastěji užívaným léčebným režimem, účinnost tohoto režimu u populací s vyšším rizikem (Afroameričanů či Hispánců) ale nebyla nikdy studována, a tedy ani prokázána.

Azathioprin

Perorální léčba azathioprinem v dávce 2 mg/kg/den indukovala kompletní a alespoň parciální remisi u stejného počtu pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou jako pulsy cyklofosfamidu (750 mg/m²). Dlouhodobé sledování pacientů ale ukázalo, že pacienti v úvodu léčení azathioprinem měli ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem tendenci k vyššímu výskytu relapsů a vyšší výskyt herpes zoster. Opakované renální biopsie navíc prokázaly u pacientů léčených azathioprinem ve srovnání s cyklofosfamidem sice podobný pokles akutních zánětlivých změn (indexu aktivity), ale větší nárůst chronických sklerotických a fibrotických změn (indexu chronicity) (Grootscholten et al., 2007). Azathioprin tedy může být dnes doporučen jako indukční léčba proliferativní lupusové nefritidy pouze u mladých žen, které si velmi přejí otěhotnět a akceptují potenciálně vyšší riziko relapsů a vyšší riziko infekcí spojené s léčbou azathioprinem.

Mykofenolát mofetil

Studie z Hongkongu (Chan et al., 2000) ukázaly, že dlouhodobá (indukční i udržovací) léčba mykofenolát mofetilem je u asijských pacientů s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou z hlediska navození remise srovnatelně účinná jako indukční léčba cyklofosfamidem a udržovací léčba azathioprinem, má ale nižší mortalitu a nižší riziko amenorey a leukopenie při srovnatelném riziku relapsů (Chan et al., 2005). Tyto slibné výsledky byly potvrzeny i v americké studii u multietnické (vysokorizikové) populace s proliferativní lupusovou nefritidou (Ginzlerová et al., 2005). V této studii byla vysoká dávka mykofenolátu (3 g denně) dokonce z hlediska navození remise účinnější než léčba pulsy cyklofosfamidu (0,5–1,0 g/m²) v měsíčních intervalech, podobně jako v čínské studii s nižším rizikem závažných infekcí a hospitalizací.

Nedávno (Appel et al., 2009) byly publikovány výsledky indukční fáze zatím největší randomizované kontrolované studie (ALMS) u pacientů s lupusovou nefritidou. K indukční léčbě mykofenolátem (cílová dávka 3 g/den, střední dosažená dávka 2,6 g/den) nebo k šesti intravenózním pulsům cyklofosfamidu (0,5–1 g/m²) v měsíčních intervalech bylo randomizováno 370 pacientů různé etnicity s lupusovou nefritidou třídy III–V. Terapeutická odpověď (včetně poklesu extrarenální aktivity onemocnění) byla dosažena u srovnatelného (56 vs. 53 %) počtu pacientů léčených mykofenolátem a cyklofosfamidem. Kompletní remise bylo v obou větvích dosaženo jen u 8 % pacientů. Obě léčebné větve se nelišily ani

výskytem nežádoucích účinků včetně infekcí. Zatímco u bělošské a asijské populace byl mykofenolát a cyklofosamid srovnatelně účinný, mykofenolát byl významně účinnější u Afroameričanů a pacientů hispánského původu.

Dle mého názoru by měl být mykofenolát mofetil na základě dostupných dat používán jako indukční léčba zejména u těch pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou, kteří nedostatečně odpovídají na cyklofosamid nebo cyklofosamid netolerují, u pacientů s vysokou kumulativní dávkou cyklofosfamidu a u mladých žen, které plánují graviditu (mykofenolát je ale nutno vysadit před otěhotněním a nelze jej užívat v graviditě).

Relativně nízké procento pacientů v remisi po šesti měsících indukční léčby ukazuje, že současná léčba stále nedokáže dostatečně, resp. zejména ne dostatečně rychle potlačit aktivitu lupusové nefritidy. Tento pomalý nástup remise může být jednou z příčin ireverzibilních změn, které mohou po mnoha letech vyústit do vývoje terminálního selhání ledvin. Je tedy zřejmé, že je stále třeba hledat další způsoby indukční léčby, které by dokázaly navodit remisi u většího počtu pacientů a za kratší dobu.

Cyklosporin

Schopnost cyklosporinu navodit remisi a snížit histologickou aktivitu proliferativní lupusové nefritidy byla ukázána v několika malých nekontrolovaných prospektivních (Dostál et al., 1998) a retrospektivních studiích (Moroni et al., 2009).

V nedávno publikované malé randomizované kontrolované studii (Závada et al., 2010) byli pacienti s proliferativní lupusovou nefritidou randomizováni k indukční a udržovací léčbě založené buď na pulsech cyklofosfamidu, nebo na perorálním cyklosporinu. Remise byla navozena u stejného počtu pacientů v obou terapeutických větvích a nebyl zaznamenán rozdíl ani v počtu pacientů v remisi na konci doby sledování, ani v délce přežití bez relapsu nefritidy. Léčba cyklosporinem byla spojena s přechodným vzestupem krevního tlaku a reverzibilním poklesem glomerulární filtrace bez rozdílu v zastoupení infekčních komplikací.

Cyklosporin lze tak dle našeho názoru použít místo cyklofosfamidu v indukční léčbě vybraných pacientů (bělošské populace) s proliferativní lupusovou nefritidou za pečlivé monitorace krevního tlaku a renální funkce. Vzhledem k riziku chronické nefrotoxicity by léčba cyklosporinem neměla být delší než dva roky.

Udržovací léčba

Vzhledem k vysokému riziku relapsů musejí být pacienti s lupusovou nefritidou léčeni dlouhodobě udržovací léčbou, která relapsy zcela neeliminuje, ale snižuje jejich riziko minimálně o 50 % (Mok et al., 2004). Vysazení udržovací léčby je i po velmi dlouhé době (více než šesti letech) spojeno se zvýšeným rizikem relapsů a progresu do terminálního selhání ledvin (Illei et al., 2002). Minimální délka udržovací léčby není dobře definována, obvykle se ale soudí, že by pacienti měli být v době vysazení udržovací léčby léčeni minimálně pět let a v trvalé remisi minimálně dva roky, vysazení by mělo být prováděno velmi opatrně za častých kontrol klinických i laboratorních parametrů (Grootscholten et al., 2006).

Studie NIH zavedly jako „standardní“ udržovací léčbu buď pulsy cyklofosfamidu v prodloužených (obvykle tříměsíčních) intervalech, nebo perorální azathioprin. Italská randomizovaná studie (Moroni et al., 2006) ukázala, že nízké dávky cyklosporinu (3,5 mg/kg/den) jsou jako udržovací léčba difúzní proliferativní lupusové nefritidy srovnatelně účinné jako perorální azathioprin (1,6 mg/kg/den) se stejným rizikem relapsů a srovnatelnou clearance kreatininu na konci čtyřletého sledování.

Malá americká studie (Contreras et al., 2004) prokázala u multi-etnické populace zejména černošských a hispánských pacientů, že mykofenolát mofetil je jako udržovací léčba proliferativní lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako azathioprin a účinnější (6leté přežití bez chronického selhání ledvin, přežití bez relapsu) než čtvrtletní pulsy cyklofosfamidu. Srovnatelná účinnost perorálního mykofenolátu (2 g/den) a azathioprinu (2 mg/kg/den) v udržovací léčbě proliferativní lupusové nefritidy byla nedávno prokázána i pro evropskou populaci (studie MAINTAIN – Houssiau et al., 2009). U pacientů léčených azathioprinem byl zjištěn vyšší výskyt leukopenie než u pacientů léčených mykofenolátem.

Nedávno prezentovaná data z udržovací fáze výše zmíněné studie ALMS (Wofsy et al., 2010) prokázala v udržovací léčbě lupusové nefritidy superioritu mykofenolátu (v dávce 2 g/den) ve srovnání s azathioprinem (2 mg/kg/den) vzhledem k primárnímu sledovanému parametru – času do selhání léčby (které bylo definováno jako smrt, terminální selhání ledvin, trvalé zdvojnásobení sérového kreatininu, proteinurický nebo nefritický relaps nebo nutnost změny terapie pro zhoršení renální funkce nebo exacerbaci lupusové nefritidy), a to bez ohledu na druh indukční léčby (mykofenolát nebo cyklofosfamid). Výskyt nežádoucích účinků vyžadujících léčbu (včetně infekcí) byl v obou větvích srovnatelný.

U pacientů s celoživotním onemocněním, jakým je proliferativní lupusová nefritida, potřebujeme pro indukční i udržovací léčbu více léků, které lze v průběhu léčby dle tolerance a účinnosti střídat. U bělošské populace lze zřejmě v udržovací léčbě používat se srovnatelnou účinností azathioprin a cyklosporin. Další analýza dat z udržovací fáze studie ALMS (data jsou zatím dostupná pouze ve formě abstraktu) ukáže, zda platí superiorita mykofenolátu ve vztahu k azathioprinu i pro evropskou populaci s nízkým rizikem.

Další léky testované v léčbě lupusové nefritidy

U pacientů s lupusovou nefritidou (obvykle, ale ne výhradně refrakterních na standardní léčbu) byla v malých (obvykle nekontrolovaných) studiích zkoušena celá řada dalších léčiv, např. tacrolimus, mizoribin, leflunomid či fludarabin. V experimentálních modelech byla ukázána schopnost dalších látek (např. bortezomibu, imatinibu či irinotecanu) snížit aktivitu lupusové nefritidy. Perspektivní může být i kombinace několika imunosupresiv. Kombinace mykofenolátu a tacrolimu byla účinnější než pulsní cyklofosfamid u vysoce rizikové populace pacientů s kombinací proliferativní a membranózní lupusové nefritidy (Bao et al., 2008).

U pacientů s lupusovou nefritidou a perzistující proteinurií (> 1 g/den) přes ústup aktivity lupusové nefritidy lze dosáhnout dalšího poklesu proteinurie také inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (Tse et al., 2005).

I u systémového lupus erythematoses a lupusové nefritidy jsou velké naděje vkládány do biologické léčby cíleně zasahující do imunopatogeneze onemocnění.

Největší pozornost se zatím soustředila na ovlivnění počtu a funkce B-lymfocytů, o nichž se předpokládá, že hrají důležitou roli v patogenezi systémového lupus erythematoses. Depleci B-lymfocytů lze navodit monoklonálními protilátkami proti jejich povrchovému antigenu CD20 (rituximab, ocrelizumab) nebo CD22 (epratuzumab), funkci B-lymfocytů lze inhibovat blokádou působení faktoru aktivujícího B-lymfocyty (BLyS, BAFF) monoklonální protilátkou (belimumab) nebo solubilním receptorem (atacept). Účinnost a bezpečnost rituximabu byla hodnocena v několika (obvykle malých) nekontrolovaných observačních

studiích u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) včetně pacientů s lupusovou nefritidou, obvykle refrakterních ke standardní léčbě nebo tuto léčbu netolerujících. Rituximab navodil kompletní nebo parciální remisi u 93 % pacientů s lupusovou nefritidou (Ramos-Casals et al., 2009) a u 60–80 % pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou (Melander et al., 2009), obvykle ve vztahu k depleci B-lymfocytů a vzestupu regulačních T-buněk. Relapsy byly časté, ale dobře odpovídaly na opakovanou léčbu rituximabem. Tolerance léčby byla dobrá, z nežádoucích účinků se vyskytovaly nejčastěji infekce (u 19 % pacientů) a infuzní reakce. Účinnost a toleranci léčby ale může ovlivnit vývoj protilátek proti rituximabu (HACA) a při indikaci léčby je nutno myslet na velmi malé, ale existující riziko závažných virových infekcí (progresivní multifokální leukoencefalopatie – PML).

V nedávno dokončené randomizované kontrolované studii (LUNAR) nevedlo přidání rituximabu ke kortikosteroidům a mykofenolátu u pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou k předpokládanému vzestupu kompletních remisí o 30 % (kompletní a parciální remisi dosáhlo 57 % pacientů v rituximabové větvi a 46 % pacientů v kontrolní větvi) (Furie et al., 2009). Další studie u pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou (BELONG) s plně humanizovanou anti-CD20 protilátkou (ocrelizumabem) byla nedávno zastavena pro vyšší než očekávaný výskyt infekčních komplikací.

Diskrepanci mezi vysokou účinností rituximabu v retrospektivních hodnoceních léčby obvykle refrakterních pacientů s lupusovou nefritidou a nedostatečným efektem v randomizované kontrolované studii lze částečně vysvětlit etnickými rozdíly, nedostatečným počtem hodnocených pacientů a relativně krátkou dobou sledování. Relativně malý účinek rituximabu u pacientů masivně předléčených kombinací kortikosteroidů s vysokou dávkou mykofenolátu, často s nízkou aktivitou onemocnění (ve studii LUNAR), také není příliš překvapivý. Nedávno prezentovaný příznivý účinek protilátky proti BAFF, belimumabu, u pacientů se SLE (Dall'Era a Wofsy, 2010) ukazuje na principiální účinnost postupů zaměřených na inhibici funkce B-lymfocytů. Na základě dostupných údajů není jisté deplece B-lymfocytů indikována k léčbě mírných forem SLE či lupusové nefritidy. Měla by být ale dostupná ve vybraných centrech pro pacienty se SLE a lupusovou nefritidou refrakterní na současnou standardní léčbu.

Je možné již nyní léčbu pacientů s lupusovou nefritidou individualizovat?

Lupusová nefritida je velmi heterogenní onemocnění, často s nespokojivou terapeutickou odpovědí jak z hlediska účinnosti, tak toxicity. Nedostatečná léčba může vyústit ve zvýšené riziko ireverzibilního poškození, včetně vývoje terminálního selhání ledvin, příliš agresivní léčba je na druhé straně spojena s vysokým rizikem závažných nežádoucích účinků. Konečným cílem je jisté individualizovaná léčba přizpůsobená aktivitě a prognóze pacientů. Při zvažování agresivity a druhu léčby by jistě měla být vzata v úvahu rasa a etnicita (výrazně horší prognóza u Afroameričanů a Hispánců), do budoucna jistě i řada genetických faktorů ovlivňujících intenzitu imunitní reakce, riziko vývoje terminálního selhání ledvin a také (event. již nyní) metabolismus používaných léčiv.

Léčba musí být významně modifikována při snížené renální funkci. V důsledku snížené clearance cyklofosfamidu musí být dávka cyklofosfamidu snížena u pacientů se sníženou clearance kreatininu o 25–50 %. Zkušenost s léčbou pacientů s lupusovou nefritidou a výrazně sníženou renální funkcí je zatím nedostatečná a léčba cyklosporinem by měla být používána velmi opatrně i u pacientů s jen lehce sníženou renální funkcí.

Délka a intenzita léčby by měla být přizpůsobena vstupnímu poklesu proteinurie (akcentována nebo změněna u pacientů, u nichž nedojde během 3–6 měsíců k dostatečnému poklesu proteinurie).

Největším problémem optimální individualizace léčby lupusové nefritidy je nedostatek adekvátních biomarkerů. Z běžně vyšetřovaných autoprotilátek jsou antifosfolipidové protilátky spojeny se zvýšeným rizikem vývoje chronické renální insuficience a vzestup anti-C1q protilátek se zvýšeným rizikem relapsu lupusové nefritidy.

Některé nedávno identifikované možné markery aktivity (hepcidin, TWEAK, NGAL, MCP-1, transferin) či nepříznivé prognózy (L-FABP) lupusové nefritidy musejí být nejprve validovány na dostatečně velkých prospektivně sledovaných souborech pacientů.

Závěry

V současné době dostupná („standardní“) léčba dramaticky zlepšila prognózu pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou, odpověď pacientů na současnou indukční léčbu je ale velmi pomalá, relapsy na současnou udržovací léčbě jsou časté, léčba je často komplikována závažnými nežádoucími účinky a podstatná část pacientů přes léčbu pomalu progreduje do terminálního selhání ledvin. Nové léky jak pro indukční, tak udržovací fázi onemocnění jsou velmi potřebné. Kromě zavedení mykofenolát mofetilu do standardní léčby lupusové nefritidy lze očekávat i širší použití cílené biologické léčby u refrakterních pacientů. Identifikace spolehlivých markerů aktivity a prognózy a širší spektrum dostupných léčiv by mělo do budoucna umožnit výrazně větší individualizaci léčby.

Literatura

Appel GB, Contreras G, Dooley MA. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–1112.

Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620–1628.

Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class V + IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001–2010.

Bargman JM. How did cyclophosphamide become the drug of choice for lupus nephritis? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:381–384.

Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–424.

Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.

Dall'Era M, Wofsy D. Belimumab for systemic lupus erythematosus: breaking through? *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:124–125.

Dostal C, Tesar V, Rychlik I, et al. Effect of one year cyclosporine A on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 1998;7:29–36.

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197–208.

Furie R, Looney R, Rovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study (abstract no. 1149). American College of Rheumatology National Meeting 2009; 2009 Oct 17–21; Philadelphia (PA).

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–2228.

Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924–937.

Houssiau FA, D'Cruz DP, Haga H-J, et al. Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study. *Lupus* 1991;1:31–35.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–2131.

Houssiau F, D'Cruz DP, Shirish R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for maintenance immunosuppression of proliferative lupus nephritis: results of a randomized trial (MAINTAIN). *Arthritis Rheum* 2009;60:S429 (abstr. 1150).

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61–64.

Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156–1162.

Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–1084.

Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2002;46:995–1002.

Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579–587.

Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2259–2268.

Moroni G, Quaglini S, Maccario M, et al. „Nephritic flares“ are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996;50:2047–2053.

Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:925–932.

Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:15–20.

Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767–776.

Tse KC, Li FK, Tang S, et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005;14:947–952.

Weening JJ, D'Agati V, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–250.

Wofsy D, Appel GB, Dooley MA, et al. Aspreva Lupus Management Study maintenance results. *Lupus* 2010, 19 (Abstr. Suppl.): 27 (abstract CS12.5).

Zavada J, Pesickova SS, Rysava R, et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010; Jul 6 [Epub ahead of print].