

KDIGO 2024: Nová doporučení pro ANCA asociované vaskulitidy a lupusovou nefritidu

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesář, DrSc., FASN, FERA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Revidovaná doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) pro léčbu glomerulárních onemocnění jsou nyní pro možnost rychlejší reakce na aktuální poznatky publikována po jednotlivých kapitolách. V tomto článku jsou v přehledu shrnuta a komentována doporučení KDIGO z roku 2024 pro ANCA asociované vaskulitidy a lupusovou nefritidu. U ANCA asociované vaskulitidy je v indukční terapii doporučen cyklofosfamid nebo rituximab (popř. jejich kombinace) spolu s kortikosteroidy (v redukované dávce) nebo avacopanem. U závažnějšího postižení ledvin nebo u krvácení do plic s hypoxemií je možno zvážit přidání plazmaferézy. V udržovací terapii je využíván rituximab nebo azathioprin s kortikosteroidy. U proliferativní lupusové nefritidy třídy III a IV je doporučena terapie kortikosteroidy v kombinaci s jednou z následujících možností: s analogy kyseliny mykofenolové (mykofenolát mofetilem nebo mykofenolátem sodným, dále jen MPAA), s nízkodávkovaným cyklofosfamidem, s belimumabem spolu s MPAA nebo cyklofosfamidem, s inhibitory kalcineurinu spolu s MPAA. V udržovací terapii jsou na prvním místě MPAA, alternativy zahrnují azathioprin či pokračování v podávání belimumabu nebo inhibitorů kalcineurinu v kombinaci se standardní terapií. Všichni pacienti s lupusovou nefritidou by měli být léčeni hydroxychlorochinem a pozornost je třeba věnovat také běžným opatřením pro snížení rizika rozvoje komplikací samotného onemocnění i podané terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA: avacopan - belimumab - biopsie ledviny - cyklofosfamid - imunosupresivní léčba - kortikosteroidy - kyselina mykofenolová/mykofenolát - rituximab - voklosporin

Úvod

Cílem nezávislé neziskové organizace KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je vytvářet a implementovat do klinické praxe doporučení pro management a léčbu různých onemocnění ledvin v souladu s principy medicíny založené na důkazech.¹ Poslední verze doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění vyšla sice relativně nedávno (v roce 2021),²⁻⁴ ale díky rychlému vývoji poznatků jsou nyní revidovaná doporučení publikována po jednotlivých kapitolách, jejichž příprava nevyžaduje tolik času, a texty tak mohou pružněji reagovat na aktuální dění v dané oblasti.

Tento článek byl zpracován podle doporučení KDIGO publikovaných v roce 2024 a přináší základní přehled nejdůležitějších doporučených postupů u dvou sekundárních glomerulárních onemocnění, a to ANCA asociované vaskulitidy (resp. glomerulonefritidy)^{5,6} a lupusové nefritidy.^{7,8} Uveden bude vždy celkový souhrn a následně komentář

se zdůrazněním nejdůležitějších změn, které nová doporučení přinesla.

Stejně jako v roce 2021 obsahuje dokument KDIGO kromě několika málo vlastních „doporučení“ („recommendations“) formulovaných na základě dostatečných dostupných důkazů, plynoucích obvykle z výsledků randomizovaných studií, také mnoho „praktických bodů“ („practice points“), jež jsou spíše radami expertů pro situace, kde zcela jednoznačné doklady chybějí nebo jejich síla není dostatečná. „Doporučení“ („recommendations“) budou v textu zvýrazněna **tučnou kurzívou**, ve všech ostatních případech se jedná o „practice points“.

ANCA asociované vaskulitidy (AAV):

- **KDIGO 2024** – vybrané body (upraveno podle citace 5, zkráceno):
 - V případech klinických projevů kompatibilních s vaskulitidou malých cév v kombinaci s pozitivitou ANCA

protilátek namířených proti proteináze 3 (PR3-ANCA) nebo myeloperoxidáze (MPO-ANCA) by čekání na provedení nebo výsledek biopsie ledvin nemělo zdržet zahájení imunosupresivní terapie, zejména u pacientů, kteří se rychle zhoršují.

- ▮ Pacienti s AAV by měli být léčeni v centrech s dostatečnými zkušenostmi s péčí o tato onemocnění.
- ▮ Perzistující pozitivita ANCA protilátek, vzestup hodnoty ANCA či změna z negativity na pozitivitu ANCA mohou předpovídat budoucí relaps a nálezy by měly být zváženy při rozhodování o terapii onemocnění.
- ▮ **Doporučujeme, aby jako iniciační terapie nově diagnostikované AAV byly použity kortikosteroidy v kombinaci s rituximabem nebo cyklofosfamidem.**
- ▮ U pacientů s výrazně sníženou nebo rychle klesající glomerulární filtrací (S-kreatinin > 354 $\mu\text{mol/l}$) jsou pouze omezená data podporující rituximab a kortikosteroidy. Zvážit v těchto případech lze jak cyklofosfamid a kortikosteroidy, tak kombinaci rituximabu s cyklofosfamidem.
- ▮ Rituximab může být preferován např. u dětí a adolescentů, premenopauzálních žen a mužů v riziku gonadotoxicity cyklofosfamidu, křehkých starších pacientů, relabujícího onemocnění, PR3-ANCA asociované choroby. Cyklofosfamid může být preferován v případě nedostupnosti rituximabu, u závažné glomerulonefritidy (S-kreatinin > 354 $\mu\text{mol/l}$) – kde ale může být zvážena kombinace dvou pulsů cyklofosfamidu a rituximabu.
- ▮ U pacientů, kteří zůstávají na dialýze a nemají extrarenální projevy onemocnění, ukončete imunosupresivní terapii po třech měsících.
- ▮ Doporučena je „redukováná“ dávka kortikosteroidů podle studie PEXIVAS⁹ se zahájením podávání prednisonu ve zvyklé dávce 1 mg/kg/den, ale s rychlou detakcí na přibližně polovinu vstupní dávky již v druhém týdnu.
- ▮ Avacopan může být využit jako alternativa ke kortikosteroidům. Největší benefit avacopanu může být očekáván u pacientů se zvýšeným rizikem toxicity kortikosteroidů a u pacientů s nižší glomerulární filtrací, kde může dojít k vyššímu vzestupu glomerulární filtrace po léčbě.
- ▮ Zvažte plazmaferézy u pacientů s koncentrací S-kreatininu > 300 $\mu\text{mol/l}$ u těch, kteří vyžadují dialýzu nebo mají rychle stoupající hodnotu S-kreatininu, nebo u pacientů s difúzním alveolárním krvácením, kteří mají hypoxemii.
- ▮ Přidejte plazmaferézy u pacientů, kteří mají overlap AAV a anti-GBM (glomerulární bazální membrána) choroby.
- ▮ **Po navození remise doporučujeme udržovací terapii buď rituximabem, nebo azathioprinem a nízkodávkovanými kortikosteroidy.**
- ▮ Po indukční terapii rituximabem by většina pacientů měla dostat udržovací terapii.

- ▮ Optimální délka udržovací imunosupresivní terapie je mezi 18 měsíci a čtyřmi roky po navození remise.
- ▮ Při zvažování vysazení udržovací imunosuprese by mělo být posouzeno riziko relapsu a pacienti by měli být informováni o nutnosti okamžité kontroly, pokud se navrátí symptomy.
- ▮ Zvažte mykofenolát mofetil nebo methotrexát jako udržovací terapii pro pacienty netolerující azathioprin. Methotrexát by neměl být používán při glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m².
- ▮ Rituximab může být preferován např. u relabujícího onemocnění, PR3-ANCA choroby či křehkých starších pacientů. Naopak azathioprin může být preferován při nízké vstupní koncentraci imunoglobulinu G (IgG) (pod 3 g/l) či omezené dostupnosti rituximabu.
- ▮ Pacientům s relapsem by měla být podána znovu indukční terapie, optimálně rituximab.
- ▮ Refrakterní onemocnění může být léčeno navýšením dávky kortikosteroidů, přidáním rituximabu k cyklofosfamidu nebo obráceně. Zvážena může být plazmaferéza.
- ▮ Oddalte transplantaci do doby trvání klinické remise po aspoň šest měsíců. Perzistující pozitivita ANCA by neměla zdržet transplantaci.

Komentář

V porovnání s verzí doporučení KDIGO pro AAV z roku 2021² je hlavní změnou v současném doporučeném terapeutickém algoritmu přidání avacopanu, inhibitoru receptoru C5a jako alternativy k terapii kortikosteroidy, a ještě větší důraz je kladen na snížení a rychlejší redukci dávky kortikosteroidů (KS).⁶ Doporučení se tak ve svém hlavním vyznění stran terapie více přiblížila nedávno publikovaným evropským revmatologickým doporučením,¹⁰ která si ale pochopitelně více všímají i extrarenálních projevů onemocnění. Spíše posíleno je také postavení plazmaferéz, které mohou být dle doporučení KDIGO 2024 zváženy již při koncentraci S-kreatininu vyšší než 300 $\mu\text{mol/l}$ nebo u pacientů s krvácením do plic a přítomnou hypoxemií.

Specifikem závažného postižení ledvin, zejména s vyšší koncentrací S-kreatininu, zůstává obava z využití samotného rituximabu (RTX) s KS z důvodu jeho možného pomalejšího nástupu účinku a také proto, že tento způsob nebyl u závažné glomerulonefritidy přímo testován v randomizovaných studiích. Kromě možnosti využít cyklofosfamid (CYC) a KS guidelines KDIGO 2024 oficiálně doporučují rovněž kombinaci RTX + dva pulsy CYC + redukováná dávka KS, což představuje léčbu, která se stává u závažné ANCA asociované glomerulonefritidy stále populárnější.

Diskusi o využití a přesné indikaci plazmaferéz v léčbě AAV spustily výsledky studie PEXIVAS,⁹ v níž u pacientů se závažnou AAV přidání plazmaferézy ke standardní terapii nemělo v porovnání s pacienty léčenými bez plazmaferézy vliv na výskyt sdruženého cílového parametru, kterým bylo úmrtí nebo selhání ledvin. Někteří odborníci

následně plazmaferézy až úplně odmítli,¹¹ zatímco jiní byli ve formulacích opatrnější a stále je spíše obhajovali.¹² Důležitá pak byla publikace výsledků metaanalýzy všech studií, které se otázkou plazmaferézy u AAV zabývaly, se závěrem, že plazmaferézy u AAV zřejmě opravdu nemají vliv na celkovou mortalitu, ale snižují výskyt selhání ledvin ve 12 měsících při současném zvýšení rizika závažných infekcí.¹³ Dnes je zřejmé, že při zvažování indikace k plazmaferézám u AAV je třeba postupovat individuálně, ale dle KDIGO 2024 své místo u tohoto onemocnění mají nadále, a to nejen u pacientů s těžkým nebo rychle progredujícím postižením ledvin, ale i u těch se závažnějším krvácením do plic, a nadále pochopitelně u všech, kteří mají zároveň pozitivitu anti-GBM protilátek.

Účinnost a bezpečnost redukované dávky KS (začínající na zvyklé dávce prednisonu 1 mg/kg/den, ale rychle klesající na přibližně polovinu dávky hned od druhého týdne) byly ověřeny ve studii PEXIVAS⁹ a byly publikovány již v doporučeních z roku 2021. Ve studii PEXIVAS nesnížila tato redukce dávky KS celkovou účinnost, ale snížen byl výskyt závažných infekcí. Nově jsou dostupná i data z asijské studie LoVAS, v níž byli pacienti s (převážně MPO-) ANCA asociovanou vaskulitidou randomizováni buď k redukované dávce (0,5 mg/kg/den), nebo k vysoké dávce KS (1 mg/kg/den) podávané vždy spolu s rituximabem. Výskyt relapsů se mezi skupinami nelišil, ale pacienti s nízkou dávkou KS měli významně nižší výskyt závažných nežádoucích účinků a infekcí¹⁴ a přes omezenou aplikovatelnost výsledků na PR3-ANCA asociovanou vaskulitidu data podpořila předchozí nálezy ze studie PEXIVAS.

Původně opakované dogma o pauciimunitním charakteru ANCA asociované glomerulonefritidy a z něj vyplývající neúčasti komplementu v její patogenezi bylo zpochybněno v roce 2009,¹⁵ kdy se objevily práce prokazující nepochybný podíl receptoru pro C5a na patogenetických mechanismech u ANCA asociované glomerulonefritidy. Jen s malým zpožděním následovaly úspěšné experimentální modely¹⁶ a později i klinické studie s inhibitory receptoru C5a, který dostal jméno avacopan. U AAV byl tento přípravek testován ve dvou studiích fáze 2^{17,18} a v jedné studii fáze 3,¹⁹ na jejichž podkladě byl schválen americkými i evropskými regulačními úřady pro využití u AAV. Ukázalo se, že avacopan může při zachování přinejmenším stejné účinnosti v léčbě AAV zcela nahradit kortikosteroidy. Největší výhodu lze hledat u pacientů v nejvyšším riziku toxicity kortikosteroidů (obézní pacienti, pacienti s diabetes mellitus, osteoporózou, s dřívější expozicí vysokým dávkám KS apod.). Kromě kortikosteroid-šetřícího efektu se ukázalo, že avacopan může mít i lepší vliv na obnovu renální funkce u pacientů se vstupně významnou sníženou glomerulární filtrací,²⁰ a právě tito pacienti tedy mohou patřit mezi vhodné adepty pro terapii avacopanem. V době tvorby tohoto textu (květen 2024) není avacopan zatím stále na českém trhu dostupný, ale snad se brzy i pro naše pacienty tyto možnosti otevrou.

Přes velké pokroky, které byly v terapii ANCA asociované glomerulonefritidy učiněny v posledních letech, se

stále jedná o závažné onemocnění se zvýšenou mortalitou i morbiditou, kde zůstává otevřený prostor pro nové studie. Při interpretaci dat z randomizovaných studií je vždy třeba mít na paměti, že nejtěžší pacienti do studií nebývají zařazeni, efekt se může po přechodném zlepšení vytratit nebo se může až s odstupem projevit dlouhodobá toxicita. Velmi důležitá tak budou data z reálného života či data z dlouhodobých sledování. I novější léky včetně biologické terapie mají své specifické nežádoucí účinky (např. riziko permanentní hypogamaglobulinemie po rituximabu) a každou volbu terapeutického postupu je nutno individuálně zvažovat. V neposlední řadě nám stále chybějí dostatečně spolehlivé, ideálně neinvazivní biomarkery, které by nám napomáhaly včas detektovat relaps nebo vybrat tu správnou terapii pro každého pacienta.

Lupusová nefritida (LN)

I KDIGO 2024 – vybrané body (upraveno podle citace 7, zkráceno)

- ▮ Postižení ledvin u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) lze diagnostikovat pomocí renální biopsie, kterou je doporučeno zvážit v případě proteinurie ≥ 500 mg/den (protein/kreatinin v moči ≥ 50 mg/mmol) \pm abnormálního nálezu v močovém sedimentu a/nebo snížené nebo klesající glomerulární filtrace bez jiné známé příčiny.
- ▮ **Doporučujeme, aby pacienti se SLE, včetně těch s lupusovou nefritidou (LN), byli léčeni hydroxychloroquine (HCQ), pokud není kontraindikován.**
- ▮ U všech pacientů by měla být zvážena podpůrná terapie a opatření ke snížení výskytu komplikací onemocnění i jeho terapie, např. ovlivnění kardiovaskulárního rizika; renoprotektivní terapie; screening (virových) infekcí, vakcinace, popř. profylaxe; prevence a terapie osteoporózy; snížení expozice UV záření; screening malignit apod.
- ▮ V případě nízké proteinurie u LN třídy I a II se imunosupresivní terapie řídí extrarenálním postižením. Kortikosteroidy nebo kombinovanou imunosupresi může vyžadovat LN I a II s nefrotickým syndromem.
- ▮ **Doporučujeme, aby pacienti s aktivní LN třídy III nebo IV (\pm V) byli vstupně léčeni kortikosteroidy a buď: a) analogy kyseliny mykofenolové (MPAA), nebo b) nízkodávkovaným cyklofosfamidem (LD-CYC), nebo c) belimumabem spolu s MPAA nebo s LD-CYC, nebo d) MPAA a inhibitory kalcineurinu (CNI), pokud není glomerulární filtrace snížena ≤ 45 ml/min/1,73 m².**
- ▮ Po krátké sérii pulsů methylprednisolonu může být v indukční léčbě LN zvážena redukováná dávka kortikosteroidů, pokud se renální i extrarenální projevy SLE zlepšují.
- ▮ Intravenózní CYC může být využit u pacientů, kde jsou obavy, zda bude pravidelně užívána perorální medikace. MPAA jsou preferovanou možností u pa-

cientů s vysokým rizikem infertility (např. u pacientů s předchozí expozicí CYC). Belimumab s kortikosteroidy a MPAA nebo LD-CYC může být zvolen u pacientů s opakovanými relapsy. Kombinace s CNI (voklosporin, takrolimus, cyklosporin) může být doporučena zejména u pacientů se zachovanou renální funkcí a proteinurií v nefrotickém rozmezí.

- ▮ Rituximab může být zvážen u pacientů s trvalou aktivitou onemocnění nebo s nedostatečnou odpovědí na standardní terapii.
- ▮ **Doporučujeme, aby po dokončení indukční terapie byla u LN třídy III a IV zahájena udržovací terapie MPAA.**
- ▮ Alternativou k MPAA pro pacienty, kteří je netolerují, nemají je dostupné nebo plánují těhotenství, je azathioprin.
- ▮ Kortikosteroidy by měly být sníženy na nejnižší možnou dávku, pokud nejsou nutné pro extrarenální projevy SLE. Vysazení KS může být zváženo po ≥ 12 měsících kompletní renální odpovědi.
- ▮ Celková délka imunosupresivní terapie proliferativní LN by měla být ≥ 36 měsíců.
- ▮ Pacienti léčení belimumabem nebo CNI (v kombinaci s KS a MPAA nebo LD-CYC) mohou i v udržovací fázi pokračovat v této léčbě.
- ▮ Pacienti s LN třídy V a nízkou až střední proteinurií by měli být léčeni blokátory renin-angiotenzinového systému (RAS), HCQ a imunosupresivní terapií podle extrarenálních projevů. Pacienti s nefrotickou proteinurií by měli být léčeni blokátory RAS, HCQ a kombinovanou imunosupresivní terapií KS + např. MPAA, CYC, CNI, rituximabem nebo azathioprinem.
- ▮ Kompletní odpověď je definována jako dosažení proteinurie $< 0,5$ g/den a aspoň stabilizace renální funkce během 6–12 měsíců od zahájení terapie. Parciální odpověď je definována jako pokles proteinurie o aspoň 50 % a zároveň pod 3 g/den a stabilizace renální funkce během šesti až dvanácti měsíců od zahájení terapie.
- ▮ V případě neuspokojivé odpovědi na terapii se doporučuje ověřit compliance, popř. změřit koncentrace léčiv, zvážit rebiopsii, zvážit přechod na jinou alternativu indukční terapie, u refrakterních pacientů lze zvážit přidání rituximabu nebo prodloužení terapie i.v. CYC.
- ▮ Po dosažení kompletní nebo parciální odpovědi by relaps LN měl být léčen stejným postupem jako na počátku nebo jinou alternativou z doporučených možností.
- ▮ Těhotenství se doporučuje až po ≥ 6 měsících neaktivní LN. Během těhotenství by se mělo pokračovat v léčbě HCQ a do 16. týdne by mělo být zahájeno podávání kyseliny acetylsalicylové. Za bezpečné v těhotenství se dále považují kortikosteroidy, azathioprin, takrolimus a cyklosporin.

- ▮ Pacienti s LN, kteří dospějí k nutnosti náhrady funkce ledvin, mohou být léčeni hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo transplantací. Transplantace je preferována před dlouhodobou dialýzou.

Komentář

Zásadní změnou proti doporučením pro léčbu LN z roku 2021² je v KDIGO 2024 vyjmenování kombinované terapie s belimumabem a kombinované terapie s inhibitory kalcineurinu (včetně voklosporinu) mezi standardními možnostmi vstupní terapie proliferativní LN (kromě již dříve zmiňovaných MPAA a cyklofosfamidu). Obě možnosti byly naznačeny již v předchozí verzi KDIGO, ale oficiální schválení regulatorními úřady následovalo až po jejich publikaci, a proto byla právě tato kapitola KDIGO revidována jako první. Jinak byla ale doporučení hodně ponechána v původním znění s tím, že pokud pacient využije některou z trojkombinačních možností terapie, je v ní možno pokračovat dlouhodoběji, i v době tzv. udržovací fáze terapie, na jejímž počátku mnoho pacientů s LN ještě nedosáhlo dostatečné odpovědi na terapii (efekt se i dle doporučení hodnotí až po šesti až dvanácti měsících).

Na českém trhu je t. č. (květen 2024) z novějších léčiv dostupný pouze belimumab, ale dostupnost voklosporinu se očekává v nejbližších týdnech. Samozřejmě jsou ale obě tyto terapie nákladnější než standardní volby CYC i MPAA, a logicky se tak nabízí otázka, zda vůbec, popř. pro koho by tato terapie měla být zvážena již jako první volba, neboť náklady na terapii nelze v reálném životě opomenout. Hlavní problém v reálném životě pak nespochívá ani tak v nízké celkové efektivitě terapie MPAA s KS nebo CYC s KS (i když stoprocentní určitě ani jedna není), ale v tom, že nelze dopředu identifikovat pacienty, kteří odpovědi málo nebo vůbec, a u nichž by proto byla terapie v kombinaci s některým z novějších léčiv nejpřínosnější.

Belimumab je monoklonální protilátka proti faktoru stimulujícímu B lymfocyty (BAFF), která moduluje účinek B lymfocytů. Jako přídatná terapie ke standardní léčbě byla testována a následně schválena pro léčbu SLE²¹ a později i pro léčbu LN.²² Má velmi dobrý efekt na extrarenální projevy SLE a zřejmě snižuje frekvenci relapsů LN.⁸ Co se týče renální indikace, účinek belimumabu byl ve studii vyšší u pacientů s proteinurií nižší než 3 g/den a u pacientů se současnou terapií MPAA.²² *Post hoc* analýzy studie BLISS-LN s belimumabem u LN také ukázaly, že belimumab může proti standardní terapii snižovat rychlost poklesu glomerulární filtrace,²³ a mohl by tedy být využit právě u pacientů s již sníženou renální funkcí.⁸

Voklosporin je inhibitor kalcineurinu (CNI) novější generace, který byl (v kombinaci s MPAA a KS) testován a následně schválen v léčbě LN.^{24,25} CNI je obecně výhodné využít zejména u pacientů s LN se zachovanou renální funkcí, kde dominuje proteinurie a v biopsii není příliš vyjádřena chronicita (sklerotizace, fibróza).⁸ Koncept kombinace CNI (konkrétně takrolimu) a MPAA byl ale využit již dříve úspěšně zejména asijskými autory,²⁶ a není tedy

pro voklosporin jedinečný. Autoři studie s voklosporinem zdůrazňují, že jeho výhodou je, že není nutné monitorovat koncentrace léčiva,²⁴ ale přesné místo voklosporinu v léčbě LN v reálném životě (zejména v porovnání s ostatními CNI) asi ukáže až budoucnost.

Pro mnoha letů vesměs neúspěšných klinických studií u LN, které nenaplnily své primární cíle, je povzbudivé, že se tyto problémy (které asi mnohdy souvisely spíše s uspořádáním studií a heterogenním charakterem léčené populace) podařilo překonat a naše terapeutické možnosti

se v posledních letech přece jen rozšířily. Snad ještě více než u AAV ale zůstává u LN část pacientů, u kterých se dlouhodobě nedaří dosáhnout žádané odpovědi, situace je navíc mnohdy komplikována extrarenálními projevy, a pacienti se SLE jsou tak často vystaveni prakticky trvalé imunosupresivní terapii s mnoha nežádoucími účinky a snížením kvality života. Stejně jako u AAV také velmi postrádáme více biomarkerů, které by nám napomohly uzpůsobit terapii pro jednotlivé pacienty a individualizovat tak naše léčebné postupy.

LITERATURA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Dostupné online z <https://kdigo.org/>. Navštíveno: 3. 6. 2024.
- 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.
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:753–779.
- Hrušková Z, Tesař V. Nová doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění. *Postgrad Nefrol* 2021;19(4):3–7.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3S):S71–S116. Erratum in: *Kidney Int* 2024 May 8; PMID: 38388102.
- Floege J, Jayne DRW, Sanders JF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105:447–449. Erratum in: *Kidney Int* 2024 May 8; PMID: 38388147.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 2024;105(1S):S1–S69.
- Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int* 2024;105:31–34.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al.; PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–631.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:30–47.
- Specks U, Fussner LA, Cartin-Ceba R, et al. Plasma exchange for the management of ANCA-associated vasculitis: the con position. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:231–236.
- Kronbichler A, Shin JI, Wang CS, et al. Plasma exchange in ANCA-associated vasculitis: the pro position. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:227–231.
- Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e064604.
- Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al.; LoVAS collaborators. Reduced-dose versus high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: predefined 2-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2024;83:96–102.
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289–298.
- Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225–231.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al.; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756–2767.
- Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al.; CLASSIC Investigators. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:662–671.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599–609.
- Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, ADVOCATE Study Group. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep* 2023;8:860–870.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–731.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–1128.
- Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 2022;101:403–413.
- Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al.; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95:219–231.
- Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, 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;397:2070–2080.
- Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18–26.