

Nierenbeteiligung bei Kollagenosen – Teil 1: Lupus-Nephritis

Renal Involvement in Connective Tissue Diseases – part 1: Lupus Nephritis

Autoren

Peter Oelzner¹, Kerstin Amann², Gunter Wolf³

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena
- 2 Abteilung Nephropathologie, Universitätsklinikum Erlangen
- 3 Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena

Schlüsselwörter

Lupus-Nephritis, Pathogenese, Therapie

Key words

Lupus nephritis, pathogenesis, therapy

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1117-2920>

Akt Rheumatol 2020; 45: 150–162

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Peter Oelzner

Klinik für Innere Medizin III

Universitätsklinikum Jena

Erlanger Allee 101

07740 Jena

Tel.: +49/3641/9324326, Fax: +49/3641/9326847

Peter.Oelzner@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Lupus-Nephritis (LN) tritt in Abhängigkeit von Ethnizität und Geschlecht in bis zu 50 % der Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) auf und ist die prognostisch entscheidende Organmanifestation bei SLE. Pathogenetisch wichtige Aspekte des SLE sind eine multifaktoriell bedingte Störung der Clearance von im Rahmen von Apoptose und NETose anfallendem Autoantigen, was in der Entwicklung einer Autoimmunreaktion resultiert, eine Amplifizierung der pathologischen Immunreaktion durch eine Überaktivierung des Typ-I-Interferon-Signalweges und eine Zytokinimbalance. An der Niere manifestiert sich der pathogenetische Prozess in Form einer Immunkomplexglomerulonephritis. Entscheidend für die Prognose der LN sind frühzeitige Diagnose und umgehende Therapieeinleitung. Die Auswahl der medikamentösen Therapie basiert grundsätzlich auf dem Befund der Nierenbiopsie. Bei

Vorliegen einer proliferativen LN (Klasse III und IV, auch in Kombination mit einer membranösen LN) erfolgt eine Remissionsinduktion mit einer intravenösen low-dose Cyclophosphamid (CYC) – Therapie (6 x 500 mg) oder mit Mycophenolatmofetil (MMF) kombiniert mit initial hoch dosierten Glukokortikoiden (GK), gefolgt von einer Remissionserhaltung mit Azathioprin oder MMF. Bei Therapie-refraktärer Situation erfolgt der Wechsel von CYC auf MMF und umgekehrt. Alternativ können auch Rituximab oder Calcineurin-Inhibitoren eingesetzt werden. Bei anderen Formen der LN wird das therapeutische Vorgehen wesentlich durch die Entwicklung der Nierenfunktion und das Ausmaß der Proteinurie bestimmt. Zusätzlich kommen supportive Massnahmen, wie der generelle Einsatz von Hydroxychloroquin, ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker in Abhängigkeit vom Ausmaß der Proteinurie und vom Blutdruck, sowie Maßnahmen zur Thromboembolie-, Osteoporose- und Infektionsprophylaxe zur Anwendung.

Ziele der Therapie sind eine möglichst komplette renale Remission, die Vermeidung chronischer Schäden und eine effektive Reduktion von GK. Eine komplette Remission, welche sich über den Erhalt einer normalen Nierenfunktion und eine effektive Reduktion der Proteinurie definiert, wird in ca. 50–60 % erreicht. Dies unterstreicht einerseits die Effektivität der aktuellen Therapie, beleuchtet aber auch die Notwendigkeit neuer Therapiestrategien, gerade auch in Anbetracht der hohen Rate chronischer Schäden.

Neue therapeutische Ansätze wie Multitarget-Therapie und neue Protokolle zur B-Zell-Depletion und -Neutralisation sowie weitgehend GK-freie Behandlungsprinzipien zielen auf eine noch effektivere und Nebenwirkungs-ärmere Therapie der LN.

ABSTRACT

Lupus nephritis (LN) occurs dependent on ethnicity and gender in up to 50 % of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and represents the prognostic most important organ manifestation in SLE. Pathogenetic important aspects of SLE are a multifactorial caused disturbance of the clearance of autoantigen released in the context of apoptosis and NETosis resulting in the development of autoimmune reaction, an amplification of the pathologic immune reaction by hyperactivation of type I-interferon signaling and cytokine imbalance. The pathogenetic process in the kidney results in immune complex glomerulonephritis.

Early diagnosis and initiation of therapy are of critical importance for the prognosis of LN. The selection of therapy is based principally on the findings in renal biopsy. In the case of proliferative LN (class III or IV, also in combination with membranous LN) a remission induction with low-dose cyclophosphamide (CYC)-pulse therapy (6 x 500 mg) or with mycophenolatofetil (MMF) in combination with initial high dose glucocorticoids (GC) is followed by a maintenance therapy with azathioprine or MMF. In refractory situations a switch from CYC to MMF or conversely is indicated. Alternatively rituximab or calcineurin inhibitors can also be used. In other forms of LN the therapeutic procedure is essentially determined by the course of renal function and the extent of proteinuria. In addition supportive procedures such as the general use of hydroxychloroquine, ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in dependence of

the extent of proteinuria and of blood pressure and prophylactic measures to prevent thromboembolism, osteoporosis and infections come into use. Aims of therapy are a preferably complete renal remission, prevention of chronic damage and an effective reduction of GC dose. A complete remission which is defined by the preservation of normal renal function and a substantial reduction of proteinuria is achieved in approximately 50–60%. This underlines the effectiveness of the current therapy on one hand but illuminates the need of new therapeutic strategies on the other, especially in view of the high rate of damage.

New therapeutic approaches such multitarget therapy, new protocols of B cell depletion and B cell neutralization and GC free treatment principles aim at a more effective and side effect poor therapy of LN.

Epidemiologische Aspekte bei SLE und Lupusnephritis

Sowohl Prävalenz und Inzidenz als auch Schwere und klinische Manifestationen des systemischen Lupus erythematoses (SLE) werden wesentlich durch ethnische Faktoren bestimmt [1]. So wird für Nordirland, Finnland und Dänemark eine Prävalenz von lediglich 25–28 pro 100 000 beschrieben, dagegen für Alaska bzw. Puerto Rico eine Prävalenz von 149 bzw. 159 pro 100 000 [1]. In Europa und den USA weist der SLE eine Prävalenz von 30–50 pro 100 000 Einwohner auf [1, 2]. Für Schwarze findet sich eine 5–9-fach erhöhte Inzidenz und eine 2–3-fach erhöhte Prävalenz. Menschen aus Süd- und Ostasien, Schwarze sowie Hispanier zeigen außerdem schwerere Verläufe mit einer größeren Zahl von betroffenen Organsystemen und mehr kumulativen irreversiblen Schäden.

Die kumulative Inzidenz der LN im Krankheitsverlauf wird ethnisch und durch das Geschlecht determiniert. In einer ethnisch gemischten Kohorte von 1827 SLE-Patienten wurde die Häufigkeit der LN mit 38,3% angegeben. Dabei waren Patienten hispanischer (49%), afrikanischer (40%) und asiatischer (37%) Abstammung häufiger betroffen als Kaukasier (21%) [3]. Innerhalb von 4,6 Jahren entwickelten 44% der betroffenen Männer, jedoch nur 29% der Frauen eine LN [3]. Bei ca. 80% der SLE-Patienten manifestierte sich die LN in den ersten 15 Monaten der Erkrankung. Trotz adäquater Therapie ist das Auftreten einer LN mit einer erhöhten Mortalität (HR 2,98, $p=0,002$) assoziiert. Die 10-Jahresinzidenz einer terminalen Niereninsuffizienz liegt bei 4,3% [3].

Pathogenetische Aspekte bei SLE und Lupusnephritis

Der Pathogenese des SLE liegen multiple Interaktionen zwischen genetischen Faktoren, welche Veränderungen des innaten und adaptiven Immunsystems bedingen, und Umweltfaktoren zugrunde. Zentrale Bedeutung haben eine defekte Clearance von bei Apoptose und Nekrose von Zellen anfallendem Autoantigen, einer Überaktivierung des Typ I-Interferon-Signalweges und einer Zytokinimbalance [4–7]. Exogene oder endogene Faktoren, welche als Trig-

ger von Erkrankungsschüben wirken bzw. die Manifestation eines SLE begünstigen, sind UV-Exposition, Virusinfektionen, Östrogene und Vitamin D-Mangel [6]. Antigene des Zellkerns, die bei Apoptose oder Nekrose freigesetzt werden und gegenüber denen das Immunsystem keine Möglichkeit hatte, eine Toleranz zu entwickeln, fungieren potenziell als Autoantigene. Normalerweise läuft Apoptose ohne Entzündungsreaktion oder Entwicklung von Autoimmunität ab, da bei Apoptose freigesetztes Antigen rasch durch Phagozytose beseitigt wird. Beim SLE ist dagegen die Clearance von apoptotischem Material gestört, was zu einer vermehrten und verlängerten Autoantigenexposition des Immunsystems mit dem resultierenden Risiko der Autoantikörperbildung führt [7].

Zu den Faktoren, welche eine gestörte Clearance von apoptotischem Material bedingen können, zählen Defizienzen von TAM-Rezeptoren, CrP und DNase I sowie Defekte früher Komplementkomponenten. TAM-Rezeptoren (Tyro3, Axl, Mer) sind Protein-Tyrosin-Kinasen, welche auf Phagozyten, Makrophagen und unreifen NK-Zellen exprimiert werden. Vermittelt über Brückenmoleküle wie Protein C oder Gas 6 können TAM-Rezeptoren an Phosphatidylserin der äußeren Schicht der Lipidmembran von apoptotischen Zellen binden [8]. Die Aktivierung von TAM-Rezeptoren führt nicht nur zur Phagozytose der apoptotischen Zellen sondern auch zu einer Hemmung von STAT1 und NF- κ B vermittelten Effekten. Dieser Mechanismus ist somit gegenüber der Entwicklung von Autoimmunität und Entzündung im Zusammenhang mit Apoptose protektiv. Mäuse ohne TAM-Rezeptoren erkranken an einer schweren lymphoproliferativen Erkrankung mit Bildung multipler Autoantikörper einschließlich von dsDNA-Antikörpern und Phospholipidantikörpern und entwickeln SLE-artige Manifestationen wie Arthritis, Vaskulitis und IgG-Deposition im Glomerulum [9]. Allerdings muss die Übertragbarkeit von Befunden aus Mausmodellen auf die humane Situation u. a. aufgrund von Differenzen in der Beziehung zwischen Genexpression und Entzündung zwischen Mensch und Maus kritisch gesehen werden.

Auch Pentraxine wie CrP und Serum Amyloid A können an nukleäre Antigene aus apoptotischem Material binden und dessen Immunogenität reduzieren. Die Assoziation von Homozygotie für das CRP4-Allel mit SLE und niedrigem CrP spricht für die Bedeutung

von CrP bei der physiologischen Clearance von apoptotischem Material [8]. Ein Mangel an DNase I, welche zur Degradation von löslichem Chromatin aus apoptotischen Zellen beiträgt und so dessen Zugänglichkeit zum Immunsystem reduziert, kann zur Manifestation eines SLE beitragen [10]. Da auch frühe Komplementkomponenten wichtig für die Phagozytose von apoptotischem Material sind, wird verständlich, weshalb Defekte von C1q und C4 mit dem Auftreten SLE-ähnlicher Krankheitsbilder assoziiert sind [6, 7].

Apoptotisches Material und Immunkomplexe (IK) werden von Toll-like-Rezeptoren (TLR) auf plasmocytoiden dendritischen Zellen (pDC) erkannt und induzieren die Sekretion von Typ I-Interferonen. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Polymorphismen von TLR7, TLR8 und TLR9 als auch von Komponenten der TLR-vermittelten Signaltransduktion in Abhängigkeit vom ethnischen Hintergrund mit dem Auftreten eines SLE assoziiert sind oder vor einer SLE-Manifestation schützen [5].

Eine Freisetzung nukleärer Antigene im proinflammatorischen Kontext erfolgt auch durch den Prozess der NETose. Hier wird durch neutrophile Granulozyten Chromatin in Verbindung mit antimikrobiellen Enzymen freigesetzt. Die entstehenden NETs tragen zur Immobilisation und Tötung von Bakterien bei [6, 11]. Bei SLE ist die spontane NET-Formation gesteigert. Ferner werden bedingt durch DNase I- oder C1q-Defizienz NETs nicht oder nicht ausreichend phagozytiert [11]. Durch Interaktion mit NETs wird wiederum in pDC die Sekretion von Typ I-Interferonen induziert [11].

Die Überaktivierung des Typ I-Interferon-Signalweges ist ein weiteres zentrales Element in der Pathogenese des SLE. Die klinische Beobachtung der Entwicklung eines medikamenteninduzierten Lupus infolge einer Therapie mit rekombinantem Interferon- α bei Hepatitis B und C war gefolgt von der Entdeckung der Assoziation verschiedener Genvarianten des Interferon- α -Signalweges mit dem SLE [6]. Eine Assoziation mit SLE konnte z. B. für Genvarianten von Interferon regulatory factor 5 (IRF5) nachgewiesen werden, einen Transkriptionsfaktor, welcher die Expression von Typ I-Interferonen als auch von IFN-regulierten Genen induziert [5]. In der Expressionsanalyse findet sich bei über 50% der SLE-Patienten eine Typ I-IFN-Signatur [12]. Die gesteigerte IFN-Typ I-Sekretion, welche auch in erhöhten Typ I-IFN-Spiegeln bei SLE-Schüben bzw. hoher Erkrankungsaktivität zum Ausdruck kommt, ist somit eine Folge einer Aktivierung von Typ I-IFN produzierenden pDC infolge einer reduzierten Clearance von apoptotischem Material und NETs einerseits und einer genetischen Veranlagung andererseits. Genetisch modifizierte Mäuse ohne Typ-I-IFN-Rezeptor sind gegenüber Lupus-ähnlichen Erkrankungen weitgehend resistent.

Im Hinblick auf Zytokinimbilanzen bei SLE ist u. a. B cell activating factor (BAFF, Synonym B-lymphocyte stimulator = BlyS) als Wachstums-, Differenzierungs- und Überlebensfaktor für B-Zellen von pathogenetischer Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass eine BAFF-Genvariante mit fehlender microRNA-Regulation und resultierender vermehrter BAFF-Produktion das Risiko erhöht, an SLE oder multipler Sklerose zu erkranken [13].

Auch eine IL-2-Defizienz mit konsekutiv reduzierter Zahl und Funktion von regulatorischen T-Zellen und eine Aktivierung der IL-23/IL-17 Achse scheinen beim SLE von pathogenetischer Bedeutung zu sein [6].

Im Hinblick auf die Entwicklung der LN ist neben einer passiven Ablagerung von IK eine direkte Autoantikörperbindung an glomeruläre zelluläre Antigene, wie Nukleosomen und Annexin II von Bedeutung [4]. DsDNA-AK können auch direkt an die glomeruläre Basalmembran und an mesangiale Matrixkomponenten binden. Auch die Bildung von NETs im Glomerulum kann vermittelt über Ablagerung von nukleärem Autoantigen an der Basalmembran zur lokalen IK-Formation beitragen. IK führen über Aktivierung von Fc-Rezeptoren auf renalen und immunkompetenten Zellen sowie durch Aktivierung des klassischen Weges des Komplementsystems zu einer Komplement- und Zytokin-getriebenen Entzündung. Ferner kann die Nukleinsäurekomponente von IK antivirale Pattern-Recognition-Rezeptoren in renalen Zellen aktivieren und zu einer Typ-I-Interferon getriggerten Entzündung beitragen. Eine zellulär vermittelte Autoimmunität mit Proliferation und Aktivierung intrarenaler B-Zellen sowie Akkumulation von IL-17- und Interferon- γ -produzierenden T-Zellen ist ebenfalls pathogenetisch bedeutsam.

Histologische Klassifikation der LN und Indikation zur Nierenbiopsie

Die Klassifikation der LN mittels Nierenbiopsie einschließlich der Bestimmung von Aktivitäts- und Chronizitäts-Index ist von entscheidender Bedeutung für Prognose und Wahl der Therapie. Bei den meisten LN-Patienten findet sich histologisch eine Immunkomplex-Glomerulonephritis, welche häufig mit tubulointerstitiellen Veränderungen mit oder ohne Immundepots assoziiert ist. Eine auf dem parallelen Einsatz von Lichtmikroskopie, Immunfluoreszenz und Elektronenmikroskopie basierende histologische Klassifikation der LN erfolgte 2004 unter Mitarbeit der International Society of Nephrology (ISN) und der Renal Pathology Society (RPS) [14] (► **Tab. 1**). Die Klassen I und II mit niedrigen Aktivitäts- und Chronizitätsindices sind als prognostisch günstig einzuschätzen, während die Klassen III und IV häufig im Hinblick auf eine Verschlechterung der renalen Funktion progressiv verlaufen. In einer aktuellen Revision der ISN/RPS-Klassifikation der LN wird unter anderem vorgeschlagen, die Bezeichnungen aktiv (A) und chronisch (C) bei der proliferativen LN durch den entsprechenden Aktivitäts- und Chronizitätsindex zu ersetzen [15]. Besondere Bedeutung wird dem Nachweis von fibrinoiden Nekrosen und Zylindern beigemessen (► **Tab. 2a und b**).

Typische histologische Bilder bei verschiedenen Klassen der LN sind in ► **Abb. 1** dargestellt.

Die Nierenbiopsie bei SLE-Patienten dient somit der Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Zuordnung der Nephritis im Rahmen der Lupusnephritis-Klassifikation.
2. Ermittlung des Ausmaßes der Nierenschädigung und Einschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses einer immunsuppressiven Therapie auf Basis der Beurteilung von Aktivität der LN und des Vorliegens chronischer irreversibler Veränderungen.
3. Auswahl der immunsuppressiven Therapie (siehe Therapieempfehlungen).
4. Reevaluierung und Therapiekontrolle, insbesondere bei klinischer Verschlechterung (z. B. ansteigende Retentionsparame-

► **Tab. 1** ISN/RPS-Klassifikation der Lupus-Nephritis.

LN	strukturelle Veränderung
Klasse I	minimale mesangiale Läsionen (Immundefekte in IF oder ELMI)
Klasse II	mesangioproliferative LN mit Verbreiterung des Mesangiums und/oder mesangialer Zellproliferation
Klasse III	fokal proliferative LN (<50% der Glomeruli betroffen)
III (A)	aktive Läsionen
III (A/C)	aktive und chronische Läsionen
III C	chronische Läsionen
Klasse IV	diffus proliferative LN (>50% der Glomeruli betroffen)
IV (A)	aktive Läsionen
IV (A/C)	aktive und chronische Läsionen
IV C	chronische Läsionen
Klasse V	membranöse LN mit oder ohne Koexistenz von Klasse III oder IV
Klasse VI	fortgeschrittene, sklerosierende LN (<90% der Glomeruli sklerosiert)

jeweils mit Angabe und Graduierung (mild, moderat, schwer), einer eventuellen Tubulusatrophie, interstitiellen Entzündung, Fibrose, Arteriosklerose oder anderer Gefäßveränderungen; Assoziation von Klasse V mit Klasse III oder IV möglich; LN = Lupusnephritis, IF = Immunfluoreszenz, ELMI = Elektronenmikroskopie.

► **Tab. 2a** Modifizierter NIH-Aktivitätsindex der LN.

Modifizierter NIH-Aktivitätsindex	
Histologische Merkmale	Score *
Endokapilläre Hyperzellularität	0–3
Neutrophile/Karyorrhixis	0–3
Fibrinoide Nekrose	(0–3) x 2
Hyaline Depots	0–3
Zelluläre/Fibrozelluläre Zylinder	(0–3) x 2
Interstitielle Entzündung	0–3
Gesamt-Score	0–24

* Vergabe von 1, 2 bzw. 3 Punkten wenn 25%, 25–50% bzw. >50% der Glomerula von o.g. histologischen Merkmalen betroffen sind.

ter, zunehmende Proteinurie) nach initialer Remission oder bei Ausbleiben einer Remission nach Remissionsinduktion

5. Differenzialdiagnostische Abklärung pathologischer Urinbefunde (z. B. Abgrenzung gegenüber diabetischer Nephropathie, Amyloidose usw.).

Indikationen zur Nierenbiopsie bei Kollagenosen sind in ► **Tab. 3** dargestellt.

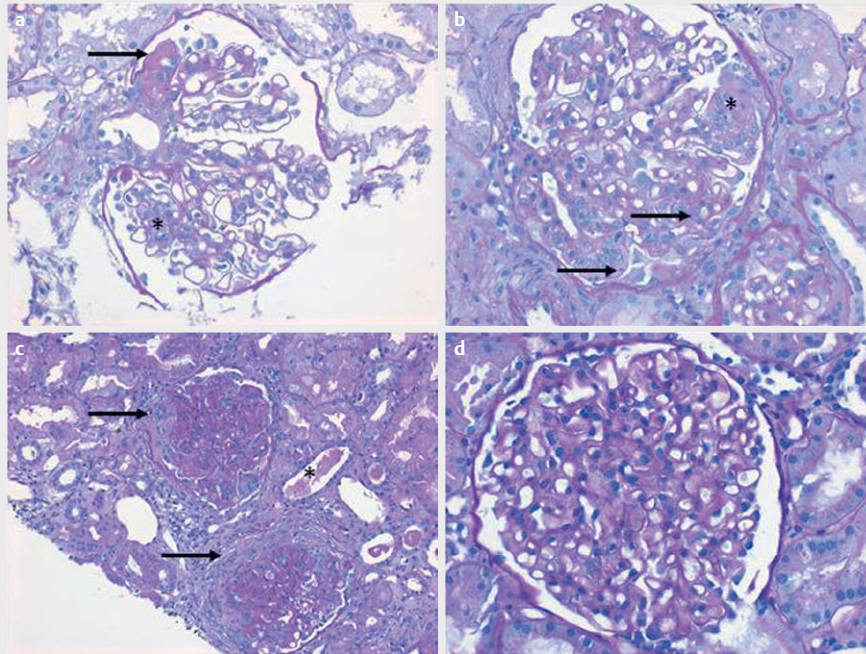
► **Tab. 2b** Modifizierter NIH-Chronizitätsindex der LN.

Modifizierter NIH-Chronizitätsindex	
Histologische Merkmale	Score
Totaler Glomulosklerose-Score	0–3 *
Fibröse Zylinder	0–3 *
Tubuläre Atrophie	0–3 +
Interstitielle Fibrose	0–3 °
Gesamt-Score	0–12

* Vergabe von 1, 2 bzw. 3 Punkten wenn 25%, 25–50% bzw. >50% der Glomerula von o.g. histologischen Merkmalen betroffen sind; + Vergabe von 1, 2 bzw. 3 Punkten wenn 25%, 25–50% bzw. >50% der corticalen Tubuli von o.g. histologischen Merkmalen betroffen sind; ° Vergabe von 1, 2 bzw. 3 Punkten wenn 25%, 25–50% bzw. >50% des Cortex von o.g. histologischen Merkmalen betroffen sind.

Bedeutung der Lupus-Nephritis im Rahmen der neuen Klassifikationskriterien des SLE

Aktuell wurden die neuen Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League against Rheumatism (EULAR) für den SLE publiziert [16]. Im Unterschied zu den ACR-Kriterien von 1982 und den SLICC-Klassifikationskriterien von 2012, in denen eine SLE-Manifestation in einem bestimmten Organsystem und immunologische Veränderungen jeweils mit einem Punkt bewertet werden, erfolgt in den aktuellen ACR/EULAR-Kriterien eine Wichtung der verschiedenen Manifestationen. Während in den ACR-Kriterien von 1982 die LN lediglich über Urinbefunde definiert wurde, erfuhr die LN in den SLICC-Kriterien bereits eine erhebliche Aufwertung dadurch, dass eine Klassifikation einer Kollagenose als SLE bereits dann vorgenommen werden konnte, wenn eine bioptisch gesicherte LN in Kombination mit positiven ANA oder anti-dsDNA-AK vorlag. Voraussetzung für die Klassifikation nach den ACR/EULAR-Kriterien von 2019 ist der Nachweis von ANA mit einem Titer von $\geq 1:80$ an Hep-2-Zellen bzw. eines entsprechend dem Referenzbereich des lokalen Labors erhöhten ANA-Titers mit einem äquivalenten Test. Anschließend erfolgt die Beurteilung von 7 klinischen Manifestationen (nicht anders erklärbares Fieber, cutane Manifestationen, Arthritis, neuropsychiatrische Manifestationen, Serositis, die renale Manifestation und hämatologische Veränderungen) sowie 3 immunologischen Befunden (Nachweis von Autoantikörpern mit hoher SLE-Spezifität, d. h. anti-dsDNA-AK oder Anti-Sm-AK, Nachweis von Phospholipid-AK und Komplementverbrauch, d. h. Reduktion von C3 und/oder C4). Die insgesamt 10 klinischen oder immunologischen Manifestationen bzw. Befunde umfassen 22 Kriterien (1 bis maximal 4 Kriterien pro klinische Manifestation bzw. immunologischen Befund), welche nach einem Punkte-Score gewichtet werden. Für eine Klassifikation als SLE müssen neben dem positiven ANA-Nachweis mindestens 10 Punkte erreicht werden, wobei pro Bereich nur das Kriterium mit dem höchsten Punktwert gezählt wird. Dabei werden bei der Nierenmanifestation des SLE für eine Proteinurie von $>0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ ledig-



► **Abb. 1** Morphologie der verschiedenen Klassen der Lupusnephritis nach ISN/RPS. **a** Mesangiale Lupusnephritis (Klasse II nach ISN/RPS) mit leichter mesangialer Zell- und Matrixvermehrung (*) und wenigen intrakapillären sog. hyalinen Thromben (). PAS, x 400. **b** Fokale Lupusnephritis (Klasse III nach ISN/RPS) mit mesangialer Zell- und Matrixvermehrung und segmentaler intrakapillärer Proliferation (*) sowie Nachweis von Apoptosekörperchen. PAS, x 400. **c** Diffus proliferative Lupusnephritis (Klasse IV nach ISN/RPS) mit intra- und extrakapillärer Proliferation (), periglomerulärer interstitieller Entzündung und akuter Tubulusepithelschädigung (*). PAS, x 200. **d** Membranöse Lupusnephritis (Klasse V nach ISN/RPS) mit deutlich verdickten und abschnittsweise starr imponierenden Basalmembranen. PAS, x 400.

► **Tab. 3** Indikation zur Nierenbiopsie bei SLE.

- rasche Verschlechterung der Nierenfunktion
- Proteinurie $\geq 0,5$ g/Tag
- Nephritisches Sediment (Akanthozyten, Erythrozytenzylinder)
- Verdacht auf interstitielle Nephritis (Leukozytenzylinder, gesteigerte Ausscheidung von Mikroglobulinen)
- Änderung des klinischen Spektrums (z. B. Zunahme der Proteinurie)
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion zur Entscheidung, ob unter Abwägung von Risiko und Nutzen eine intensivere Immunsuppression noch sinnvoll ist
- Abklärung einer möglichen Nephrotoxizität von Medikamenten bei (Cyclosporin A, NSAR)

(Erwägung einer Rebiopsie bei Zunahme der Proteinurie und/oder Verschlechterung der Nierenfunktion trotz fortgesetzter Immunsuppression und bei Verdacht auf Klassenwechsel einer Lupus-Nephritis bei SLE, falls sich eine andere therapeutische Konsequenz ergeben könnte sowie bei fehlendem bzw. nicht ausreichendem Ansprechen auf die Therapie).

lich 4 Punkte, für den bioptischen Nachweis einer LN Klasse II oder V 8 Punkte und für den bioptischen Nachweis einer proliferativen LN (Klasse III oder IV) mit 10 Punkten die höchste Punktzahl aller Kriterien vergeben. Es ist somit möglich, die Klassifikation als SLE bereits bei Vorliegen von ANA in Kombination mit dem histologischen Nachweis einer proliferativen LN vorzunehmen, dagegen müssen ohne histologischen Nachweis bei Vorliegen einer Proteinurie von $>0,5$ g/24 h weitere Kriterien für eine Klassifikation als SLE mit renaler Beteiligung erfüllt sein.

Die aktuell revidierten Kriterien zielen darauf, Differentialdiagnosen mit SLE-ähnlicher Symptomatik auszuschließen und frühzeitig die Diagnose zu ermöglichen. Für die aktuellen Kriterien konnte eine Sensitivität von 96,1 % (SLICC-Kriterien: 96,7 %, ACR-Kriterien von 1982: 82,8 %) und eine Spezifität von 93,4 % (SLICC-Kriterien: 83,7 %, ACR-Kriterien von 1982: 93,4 %) ermittelt werden [16].

► **Tab. 4** Definitionen unterschiedlicher Remissionsgrade bei SLE.

	Klinische Remission unter Therapie	Komplette Remission unter Therapie	Klinische Remission ohne Therapie *	Komplette Remission ohne Therapie *
Klinischer SLEDAI	0	0	0	0
PGA (Arzturteil)	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5
Prednisolon	≤ 5 mg/d	≤ 5 mg/d	0	0
Immunsuppression	möglich	möglich	keine	keine
Serologie	positiv	negativ	positiv	negativ

* Antimalariamittel möglich; Wilhelm et al. 2017 [18].

► **Tab. 5** Definition von kompletter Remission und partieller Remission bei LN nach EULAR- und ECS-Kriterien.

Kriterien	Definition CR und PR
EULAR	CR: annähernd normale Nierenfunktion (GFR weicht nicht mehr als 10 % von der Norm ab), PKR ≤ 50 mg/mmol PR: annähernd normale Nierenfunktion, Reduktion der Proteinurie um ≥ 50 % unter den nephrotischen Bereich in 6–12 Monaten
ECS	CR: stabile Nierenfunktion, Proteinurie ≤ 200 mg/d, inaktives Sediment PR: stabile Nierenfunktion, Proteinurie ≤ 500 mg/d, inaktives Sediment

(EULAR = European League against Rheumatism, ECS = European Consensus Statement, CR = Komplette Remission, PR = Partielle Remission, PKR = Protein-Kreatinin-Ratio im Urin).

Therapieziele und Remissionskriterien bei SLE und Lupusnephritis

Therapieziele bei SLE im allgemeinen und bei LN im besonderen sind Remission, Erhalt von Erwerbsfähigkeit und Lebensqualität sowie die Verhinderung chronischer irreversibler Schäden. Das Erreichen einer Remission ist auch daher von wesentlicher Bedeutung, weil anhaltende geringe Erkrankungsaktivität oder Remission mit einer geringeren Rate chronischer Schäden assoziiert ist [2]. Da chronische Schäden wesentlich auch durch den langfristigen Einsatz höherer Glukokortikoid-(GK)-Dosen bedingt sind, beinhalten Kriterien einer geringen Erkrankungsaktivität als auch Remissionskriterien eine Reduktion der täglichen GK-Dosis unter bestimmte Grenzdosen.

Eine geringe Erkrankungsaktivität bei SLE ist definiert als ein klinischer SLEDAI von ≤ 4 und ein Physician global assessment (PGA) von ≤ 1 bei GK-Dosen von ≤ 7,5 mg Prednisolonäquivalent/d, stabiler und gut verträglicher Immunsuppression sowie Fehlen von Aktivität in Hauptorgansystemen (renal, ZNS, kardiopulmonal, gastrointestinal), Fehlen von Vaskulitis und Fieber ohne neue Lupus-Manifestation im Vergleich zur Voruntersuchung [17]. Für eine Remission des SLE werden gefordert: klinischer SLEDAI von 0, PGA < 0,5 bei GK-Dosen von ≤ 5 mg Prednisolonäquivalent/d [18]. In Abhängigkeit von der zum Zeitpunkt der Beurteilung des Remissionsstatus bestehenden Therapie sowie den aktuellen serologischen Befunden werden Remissionen mit und ohne Therapie sowie eine komplette Remission exakt definiert (► **Tab. 4**). Für die Einord-

nung als komplette Remission ist es notwendig, daß nicht nur die o.g. Kriterien einer fehlenden klinisch nachweisbaren Aktivität erfüllt sind, sondern auch keine serologische Aktivität (kein Nachweis anti-dsDNA-AK und/oder Komplementverbrauch) vorhanden ist. Von einer Remission ohne Therapie wird gesprochen, wenn die Remission (klinisch oder komplett, d. h. klinisch und serologisch) ohne Immunsuppression und ohne Glukokortikoide besteht. Patienten, die ausschließlich Antimalariamittel erhalten, können ebenfalls als in Remission ohne Therapie eingeordnet werden. Erhalten die in Remission befindlichen Patienten eine stabile Immunsuppression und/oder Glukokortikoide bis maximal 5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag, so wird dies als Remission unter Therapie bezeichnet.

Remissionskriterien, welche sich speziell auf die LN beziehen, wurden im Rahmen des European consensus statement (ECS) on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis [19] als auch von der EULAR in Kooperation mit der European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) [20] vorgeschlagen. Um einen Patienten als in Remission befindlich einzuordnen, ist nach beiden Kriterien der Erhalt einer annähernd normalen Nierenfunktion erforderlich. Eine annähernd normale Nierenfunktion vorausgesetzt, basiert die Einordnung als komplette bzw. partielle Remission auf dem Ausmass und/oder einer definierten Reduktion der Proteinurie (► **Tab. 5**).

Therapie der Lupusnephritis

Standardtherapie

Allgemeine Bemerkungen

Die Therapie der LN basiert auf dem Befund der Nierenbiopsie und klinischen Kriterien. Auch extrarenale SLE-Manifestationen müssen in die Therapieplanung einbezogen werden. In der Therapie der proliferativen LN wird eine relativ kurze Phase der Remissions-Induktion von einer längeren Phase der Remissions-Erhaltung unterschieden [20–22]. Adjuvante Therapiemaßnahmen haben eine weitere Verbesserung der Prognose zum Ziel und adressieren auch Komorbiditäten.

Wichtige und in wesentlichen Aspekten identische Empfehlungen zur Therapie der verschiedenen Formen der LN und insbesondere bei der proliferativen LN (Klasse III und Klasse IV) werden in den Leitlinien des ACR [21] und den Empfehlungen der EULAR/RA-EDTA [20] gegeben. Im aktuellen Update zum Management des SLE werden die o.g. Empfehlungen bestätigt und es wird explizit auf die Notwendigkeit einer frühzeitigen Erkennung der LN hingewiesen [23]. Daher werden bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer LN (Männer, Patienten mit Beginn des SLE im Kinder- oder Jugendalter, serologisch aktive Patienten einschliesslich von jenen mit C1q-Antikörpern) engmaschige Kontrollen mindestens alle 3 Monate gefordert.

Remissionsinduktion

Die Remissionsinduktion bei proliferativer LN stützt sich im wesentlichen auf die Ergebnisse des Euro-Lupus Nephritis Trials einschliesslich der Langzeitdaten dieser Studie [24, 25] sowie auf verschiedene Studien, welche den Vergleich von Sicherheit und Effektivität von Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit verschiedenen Regimen von intravenösem Puls-Cyclophosphamid (CYC) zum Ziel hatten [26–28].

Der Euro-Lupus Nephritis Trial [24] mit insgesamt 90 randomisierten Patienten zeigte für die low-dose-CYC-Puls-Therapie (500 mg CYC i. v. unabhängig von Gewicht bzw. Körperoberfläche alle 2 Wochen für insgesamt 3 Monate entsprechend einer Gesamtdosis von 3 g) im Vergleich zur hoch dosierten CYC-Therapie (0,75–1,0 g/m² i. v. alle 4 Wochen über 6 Monate gefolgt von 2 weiteren Pulsen vierteljährlich) ein besseres Effektivitäts-Toxizitäts-Verhältnis mit signifikant mehr erfolgreichen Schwangerschaften und einer Reduktion schwerer Infektionen um ca. 50 % unter low-dose-CYC-Puls-Therapie bei vergleichbarer Zahl renaler Remissionen und vergleichbarem Langzeit-Outcome der Nierenfunktion. Im europäischen Raum wurde daher die low-dose-CYC-Puls-Therapie in Kombination mit GK als Therapie der Wahl in der Remissionsinduktion der proliferativen LN etabliert. MMF zeigte bei LN in 2 Studien mit 140 bzw. 370 Patienten Nichtunterlegenheit gegenüber i. v.-CYC in einer Dosis von 0,5–1,0 g/m² [26, 27] und eine mit der low-dose CYC-Puls-Therapie vergleichbare Effektivität (komplette renale Remission in 50 % unter low-dose-CYC und in 54 % unter MMF) [28].

Remissionserhaltung

Nach dem gegenwärtigen Standard erfolgt die Remissionserhaltung bei LN mit Azathioprin (AZA) oder MMF, häufig in Kombination mit einer low-dose-GK-Therapie. Verschiedene prospektive Studien verglichen Wirksamkeit und Sicherheit von AZA (2 mg/kg/d) und MMF (2 g/d) in der Remissionserhaltung.

Im MAINTAIN Nephritis Trial wurden 105 Patienten mit proliferativer LN nach Remissionsinduktion mit initialer Methylprednisolon-Puls-Therapie mit low-dose CYC ab Woche 12 mit 2 mg/kg/d AZA oder 2 g/d MMF behandelt. Sowohl nach 48 Monaten (10 bzw. 13 renale Rezidive unter MMF bzw. AZA) als auch nach 10 Jahren (19 bzw. 22 renale Rezidive unter MMF bzw. AZA, keine Unterschiede in Mortalität und Prozentsatz der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz) ergab sich kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen beiden Therapiearmen [29].

Dooley et al. untersuchten bei 227 Patienten mit LN der Klassen III, IV und V den Effekt von 2 mg/kg/d AZA oder 2 g/d MMF über 36 Monate nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit i. v.-Cyc oder MMF [30]. Therapieversagen (16,4 % unter MMF und 32,4 % unter AZA; $p < 0,003$) sowie renale Rezidive (12 % unter MMF und 23,4 % unter AZA; $p < 0,03$) traten unter MMF signifikant seltener auf.

Zwei Metaanalysen von 4 randomisierten Studien und einer Langzeitstudie [31] bzw. 7 randomisierten Studien [32] ergaben zwischen MMF und AZA in der Erhaltungstherapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität, Relaps-Rate, Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.

Allerdings musste MMF seltener als AZA wegen Nebenwirkungen beendet werden [31] und unter MMF zeigten sich signifikant geringere Raten von Leukopenie (RR 0,16; $p = 0,0001$) und Amenorrhoe (RR 0,12; $p = 0,002$) [32].

MMF sollte daher in der Remissionserhaltung bei AZA-Unverträglichkeit oder bei zunehmender Erkrankungsaktivität unter AZA zum Einsatz kommen. Bei geplanter Schwangerschaft ist aufgrund der teratogenen Effekte von MMF die Umstellung auf AZA erforderlich [20].

Der Einsatz von MMF bei LN ist eine off-label-Therapie, allerdings hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) am 11.04.2017 positiv zum Einsatz von MMF bei verschiedenen Formen der LN positioniert. So kann laut GBA bei LN der Klassen III und IV MMF (2–3 g/d) alternativ zu CYC in der Remissionsinduktion sowie alternativ zu AZA in der Remissionserhaltung (1–2 g/d für mindestens 36 Monate nach Erreichen der Remission) eingesetzt werden. Bei LN der Klasse V wird MMF als bevorzugtes Immunsuppressivum eingestuft.

Alternative und in Erprobung befindliche Therapien bei Lupusnephritis

Calcineurin-Inhibitoren bei LN

Calcineurin-Inhibitoren (CNI) blockieren die T-Zell-Aktivierung durch Suppression der Kalzium- und Calmodulin-abhängigen Phosphatase Calcineurin. Sie stabilisieren Podozyten und wirken protektiv hinsichtlich Podozytopathie und Proteinurie. Obwohl CNI neben Rituximab für die Therapie-refraktäre proliferative LN für eine Dauer von 6 Monaten empfohlen wird, wird ihr Einsatz durch Nebenwirkungen wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Gingiva-Hyperplasie, erhöhtes Infektionsrisiko und Hirsutismus sowie die Nephro- und Neurotoxizität begrenzt [2]. Aufgrund des geringeren vasokonstriktiven und fibrogenen Potenzials ist die chronische Nephrotoxizität von Tacrolimus (TAC) gegenüber Cyclosporin A geringer ausgeprägt.

TAC zeigte im Vergleich zu MMF in der Remissionsinduktion bei 150 Patienten mit proliferativer LN eine vergleichbare Rate kompletter renaler Remissionen nach 6 Monaten (62 % unter TAC und 59 % unter MMF), nach 5 Jahren Remissionserhaltung mit AZA allerdings einen Trend zu mehr renalen Rezidiven (54 % nach TAC, 38 % nach MMF) [33]. Die kumulative Inzidenz eines kombinierten Endpunktes, welcher eine Abnahme der GFR um $\geq 30\%$, die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 4 oder 5 und den Tod umfasste, war zwischen beiden Therapiearmen nicht different (22 % unter TAC; 21 % unter MMF).

Multitarget-Therapie mit konventionellen Immunsuppressiva

Die noch nicht befriedigende Situation hinsichtlich der Remissionsraten bei LN haben zur Etablierung einer Multitarget-Therapie-Strategie bei LN beigetragen. Die Multitarget-Therapie zielt auch darauf, für die einzelne Substanz die Dosis zu reduzieren. Bei 368 Patienten mit bioptisch gesicherter LN der Klassen III, IV, V, III + V und IV + V wurde eine Kombination von TAC in einer Dosierung von 4 mg/d mit MMF in einer Dosierung von 1 g/d mit CYC (Dosis 0,75 (0,5–1,0) g/m² monatlich für 6 Monate) verglichen [34]. In beiden Armen kamen initial eine Methylprednisolon-Puls-Therapie und ein identisches Steroid-Reduktionsschema zum Einsatz. Unter der Kombinationstherapie mit TAC und MMF waren sowohl eine komplette renale Remission (45,9 vs. 25,6%; $p < 0,001$) als auch ein Therapieansprechen insgesamt (83,5 vs. 63,0%; $p < 0,001$) signifikant häufiger zu beobachten als unter CYC. Die Rate unerwünschter Ereignisse war in beiden Armen der Studie vergleichbar (50,3 % unter TAC + MMF, 52,5 % unter CYC). Allerdings traten schwere Infektionen wie Pneumonie und Herpes zoster in der Multitarget-Gruppe häufiger auf. Die Remissionserhaltung erfolgte bei Respondern der Studie im CYC-Arm mit AZA in einer Dosierung von 2 mg/kg/d sowie 10 mg Prednisolon. Im Multitarget-Arm wurde die Kombination TAC + MMF in reduzierter Dosis fortgesetzt. Die Patienten erhielten eine Therapie mit TAC in einer Dosis von 2–3 mg/d, MMF in einer Dosis von 0,5–0,75 g/d sowie 10 mg Prednisolon [35]. Beide Therapiearme unterschieden sich nicht hinsichtlich der Rezidivrate (5,47 % unter MMF + TAC und 7,62 % unter AZA). Unerwünschte Ereignisse traten unter AZA mit 44,4 % signifikant häufiger auf als unter Multitarget-Therapie mit 16,4 % ($p < 0,01$). Die Therapie mit AZA musste signifikant häufiger als die Multitarget-Therapie wegen unerwünschter Ereignisse beendet werden (8,9 vs. 1,7 %, $p = 0,02$). Die Effektivität einer Kombination von TAC mit MMF wurde auch bei 62 Patienten mit LN der Klassen III, IV und V nachgewiesen, welche unzureichend auf TAC- oder MMF-Monotherapie ansprachen [36].

In einer randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase II-Studie wurde der neu entwickelte CNI Voclosporin bei 265 Patienten mit aktiver LN der Klassen II, IV oder V in 2 verschiedenen Dosen (23,7 mg oder 39,5 mg 2 x täglich) mit Placebo in der Remissionsinduktion verglichen [37]. Alle Patienten erhielten zusätzlich 2 g/d MMF und orale GK, welche rasch reduziert wurden [37]. Eine komplette renale Remission in Woche 24 wurde bei 32,6 % der low-dose-Voclosporin-Gruppe, in 27,3 % der high-dose-Voclosporin-Gruppe und in 19,3 % der Placebo-Gruppe beobachtet (HR = 2,03 zugunsten low-dose-Voclosporin vs. Placebo). Allerdings wurden unter Voclosporin mehr unerwünschte Ereignisse

beobachtet. In der low-dose-Voclosporin-Gruppe fand sich mit 11,2 % auch eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Placebo (1,1 %) oder hoch dosiertem Voclosporin (2,3 %).

Biologika bei Lupusnephritis

B-Zell-gerichtete Therapien

B-Zellen, Plasmablasten und Plasmazellen als Quelle von Autoantikörpern sind ein attraktives Pathogenese-basiertes therapeutisches Target bei SLE im allgemeinen und LN im besonderen.

Rituximab (4 Dosen von je 1 g an den Tagen 1, 15, 168 und 182) zeigte im Rahmen des LUNAR Trials vor dem Hintergrund einer Standardimmunsuppression mit initialem Methylprednisolon-Puls gefolgt von MMF und GK im Vergleich zu Placebo bei 144 Patienten mit proliferativer LN (Klassen III und IV, teils in Kombination mit Klasse V) ein lediglich um 12 % häufigeres Therapieansprechen (45,8 % unter Placebo und 56,9 % unter RTX) bei vergleichbarer Rate schwerer Infektionen [38].

Weitgehend identische Ergebnisse zeigten sich für Ocrelizumab, einen humanen CD20-Antikörper, welcher im Rahmen des BELONG-Trials bei 223 Patienten mit proliferativer LN, teilweise in Kombination mit Klasse V im Vergleich zu Placebo vor dem Hintergrund einer Immunsuppression mit CYC oder MMF untersucht wurde [39]. Obwohl die Studie aufgrund einer Häufung schwerer Infektionen im Ocrelizumab-Arm abgebrochen werden musste, erreichten 148 Patienten mindestens Woche 23 mit einer um 12 % besseren renalen Ansprechrate unter Ocrelizumab. Sowohl unter Rituximab [38] als auch unter Ocrelizumab [39] zeigte sich eine signifikante Verbesserung der immunologischen Parameter Komplement und dsDNA-AK.

Mehrere Ursachen werden im Hinblick auf die enttäuschenden Ergebnisse der kontrollierten Studien zur B-Zell-Depletion diskutiert. Dazu zählen das Studien-Design mit intensiver Immunsuppression als Hintergrundtherapie, eine eventuell zu kurze Studiendauer, um signifikante Effekte herauszuarbeiten, die fehlende Möglichkeit, im Rahmen der Studien den Effekt der Therapie auf B-Zellen im Gewebe zu untersuchen und der fehlende Effekt einer B-Zell-Depletion auf Autoantikörper produzierende langlebige Plasmazellen [40].

Subgruppenanalysen der beiden o.g. Studien weisen allerdings auf einen möglichen Steroid-sparenden Effekt einer B-Zell-Depletion bei LN hin. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse eines weitgehend Steroid-freien Remissionsinduktionsregimes gestützt. Bei 50 Patienten konnte unter 2 x 1000 mg RTX und 500 mg Methylprednisolon an den Tagen 1 und 15 in Kombination mit MMF (Steigerung bis 3 g/Tag) sowie ACE-Hemmern und AT1-Blockern in höchster tolerierter Dosis nach 52 Monaten in über 80 % eine renale Remission erreicht werden [41].

Es finden sich Hinweise für einen guten Effekt von RTX bei refraktärer LN. Eine Analyse von 300 Fällen zeigte in Abhängigkeit von der histologischen Klasse ein Therapieansprechen unter RTX in 67–87 % [42]. Für die Effektivität von RTX bei LN sprechen auch Daten aus Japan bei refraktärer LN [43] sowie Daten aus dem italienischen Rituximab-Register [44]. In der italienischen Kohorte von 145 Patienten unter denen sich in 68 % Patienten mit LN befanden wurde unter RTX in 94 % ein renales Therapieansprechen beobachtet.

tet, die Proteinurie nahm von initial $4,1 \pm 2,9$ auf $1,1 \pm 1,9$ g/d in 12 Monaten ab. Allerdings müssen Registerdaten im Vergleich zu den Ergebnissen kontrollierter Studien kritisch betrachtet werden.

Auf eine B-Zell-Neutralisation zielt die Hemmung B-Zell-stimulierender Faktoren wie BAFF und APRIL. Belimumab (BEL) bindet als humaner monoklonaler Antikörper die lösliche Form von BAFF. Die Ergebnisse von 2 randomisierten kontrollierten Studien (BLISS-52 und BLISS-78) mit je mehr als 800 Patienten pro Studie belegten einen Zusatznutzen von BEL ad on zur Standardimmunsuppression (Erreichen des primären Endpunktes in 50,6% unter BEL im Vergleich zu Placebo (46,2%; $p < 0,0001$) und resultierten in der Zulassung von BEL bei trotz Standardtherapie aktivem Antikörper-positivem SLE. Da Patienten mit aktiver LN und ZNS-Beteiligung nicht in die Studien aufgenommen wurden, wird gegenwärtig nicht empfohlen, eine aktive LN mit BEL zu behandeln. Andererseits weist eine post-hoc Subgruppenanalyse der BLISS-Trials von 267 Patienten mit initialer renaler Beteiligung auf potenzielle Vorteile von BEL bei LN hin. Patienten mit renaler Beteiligung zeigten unter BEL im Vergleich zu Placebo numerisch weniger renale Rezidive, eine teilweise signifikant ausgeprägtere Reduktion der Proteinurie und einen Trend zu häufigerer renaler Remission bei einer initialen Proteinurie von > 1 g/d. MMF-behandelte Patienten profitierten besonders von der additiven Gabe von BEL [45]. Die Ergebnisse der BLISS-LN-Studie bei der BEL additiv zur Standard-Immunsuppression bei LN eingesetzt wird, stehen aktuell noch aus und werden für 2020 erwartet.

Eine Placebo-kontrollierte Phase II/III-Studie mit Atacicept, einem humanen rekombinanten Fusionsprotein, welches die membrangebundenen Formen von BAFF und APRIL hemmt, mußte wegen Häufung von Infektionen und IgG-Mangel abgebrochen werden [46], eine weitere Studie zeigte unter Atacicept eine erhöhte Mortalität [40].

Blisibimod bindet die lösliche und membrangebundene Form von BAFF. Die Substanz wurde in einer Phase II/III-Studie bei 547 Patienten mit moderatem bis schwerem SLE gegen Placebo getestet. Patienten mit einer initialen Protein-Kreatinin-Ratio von 1–6 g/g zeigten unter Blisibimod eine signifikant ausgeprägtere Reduktion der Proteinurie. Ferner kam es unter Blisibimod im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion von anti-dsDNA-AK und B-Zellen und zu einem signifikanten Anstieg der Komplementkomponenten C3 und C4. Andererseits zeigte der SLE-Response-Index 5 keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen [47].

Es wurde beobachtet, dass es nach B-Zell-Depletion mit RTX zu einem erheblichen Anstieg der Serum-BAFF-Spiegel kommt und dass Rezidive bei RTX-behandelten Patienten mit einem signifikanten BAFF-Anstieg nach B-Zell-Repopulation assoziiert sind. Dies hat zu der Überlegung geführt, sequentiell Rituximab und BEL einzusetzen [40]. Aktuell wird im Rahmen des CALIBRATE Trials der Effekt der additiven BEL-Gabe zu GK nach initialer kombinierter Gabe von 2 Dosen 1 g Rituximab und 750 mg CYC im Abstand von 15 Tagen untersucht [40].

Kostimulationsblockade

Ein weiterer Pathogenese-basierter Therapieansatz ist eine Blockade des kostimulatorischen Signals zwischen Antigen-präsentierender Zelle (APC) und T-Zelle durch Abatacept. Abatacept ist ein Fu-

sionsprotein aus dem Fc-Anteil von humanem IgG1 und der extrazellulären Domäne von CTLA-4. Durch die Bindung von CTLA-4 an CD80 und CD86 der APC wird die Kostimulation der T-Zelle durch die APC unterbunden. Abatacept wurde add on zur Standardimmunsuppression in 2 doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien bei proliferativer LN untersucht. Sowohl vor dem Hintergrund einer Immunsuppression mit MMF und GK bei 298 Patienten [48] als auch vor dem Hintergrund einer Remissionsinduktion mit low-dose-i. v.-CYC und Erhaltungstherapie mit AZA bei 134 Patienten [49] zeigte Abatacept keinen signifikanten Effekt auf das renale Outcome. Ähnlich wie im LUNAR-Trial unter RTX war unter Abatacept ein deutlicherer Effekt auf die immunologische Aktivität (Rückgang der dsDNA-AK und Anstieg der Komplementfaktoren C3 und C4) sowie auf die Proteinurie (um 20–30% ausgeprägtere Reduktion der Proteinurie bei initial nephrotischen Patienten) zu verzeichnen.

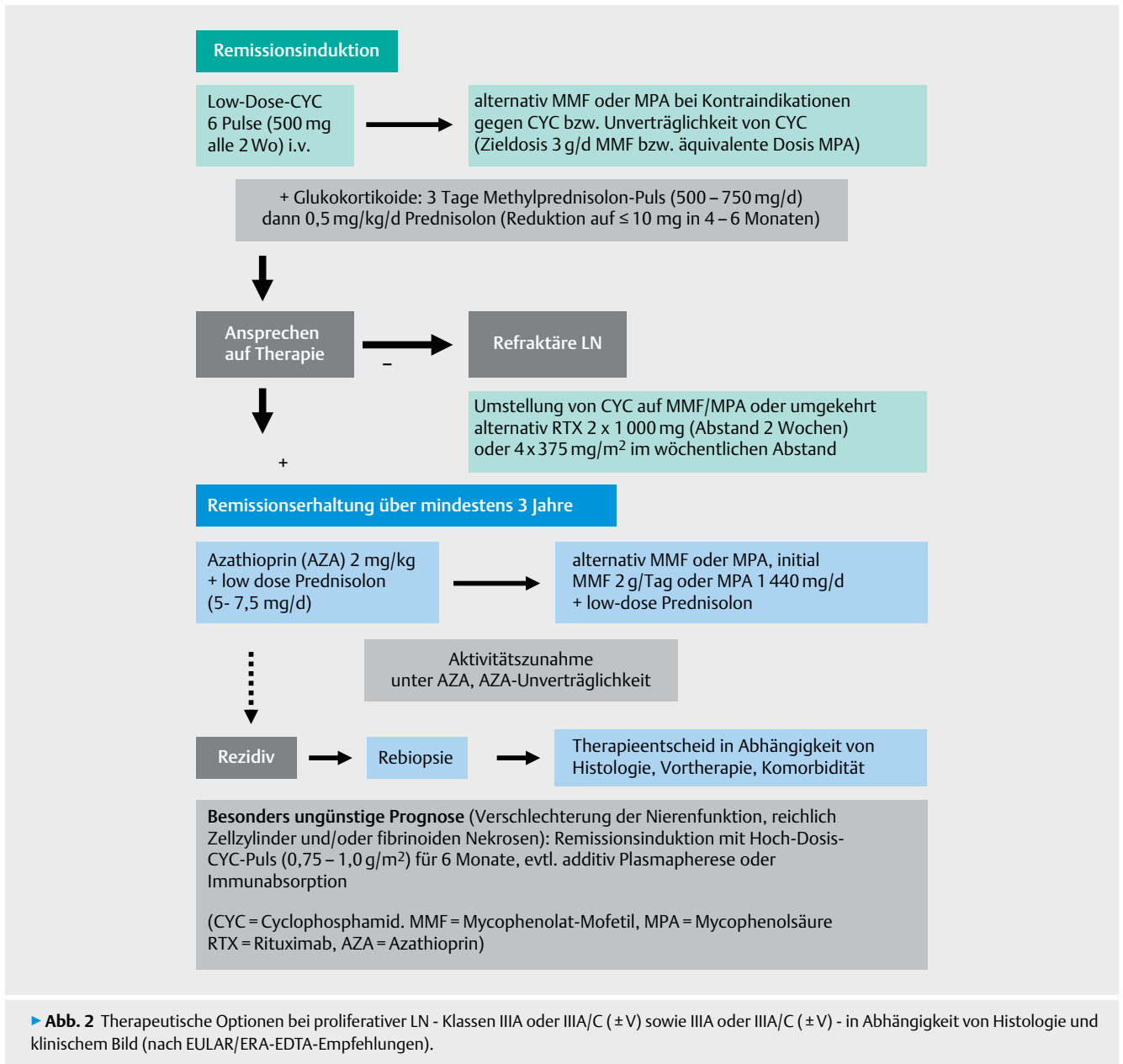
EULAR/ERA-EDTA-Empfehlungen zur Therapie der Lupus-Nephritis

Bei Verdacht auf LN sollte eine großzügige Indikation zur Nierenbiopsie als Voraussetzung für eine Histologie-basierte Therapieplanung gestellt werden, da sich die histologischen Veränderungen in der Regel nicht durch Laboruntersuchungen oder serologische Befunde voraussagen lassen.

Grundlegende Empfehlungen zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei proliferativer LN, d. h. LN der histologischen Klassen IIIA oder IIIA/C sowie IVA oder IVA/C (auch bei Kombination mit Klasse V) lassen sich wie folgt zusammenfassen [20]:

1. Induktionstherapie mit low-dose-i. v.-CYC oder MMF (Zieldosis 3 g über 6 Monate) in Kombination mit GK (initial Methylprednisolon-Puls mit 500–750 mg über 3 Tage, anschließend 0,5 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag für 4 Wochen, innerhalb von 4–6 Monaten Reduktion auf ≤ 10 mg Prednisolon/Tag). Ob eine initiale Methylprednisolon-Puls-Therapie in o.g. Dosierung erforderlich ist, muss individuell auf Basis der Schwere der LN und der Dynamik einer eventuellen Verschlechterung der Nierenfunktion entschieden werden [23]. Häufig erlaubt eine initiale Methylprednisolon-Puls-Therapie auch eine geringere sich unmittelbar anschließende Prednisolondosierung und eine schnellere Reduktion der Glukokortikoide [23].
2. Alternativ intensivierte Induktionstherapie mit monatlichen Gaben von hochdosiertem CYC ($0,75\text{--}1$ g/m²) über 6 Monate bei Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren (rasche Verschlechterung der Nierenfunktion, Nachweis von zellulären Zylindern und/oder fibrinoiden Nekrosen).
3. Erhaltungstherapie mit AZA (2 mg/kg/Tag) oder MMF (2 g/Tag) kombiniert mit low-dose-Prednisolon (5–7,5 mg/Tag) über mindestens 3 Jahre (schrittweises Dosisreduktion und Absetzen der Therapie, beginnend mit dem GK möglich).
4. Bei erfolgreicher Remissionsinduktion mit MMF sollte diese Therapie in der Remissionserhaltung beibehalten werden. Umstellung auf AZA bei geplanter Schwangerschaft mindestens 3 Monate vor Konzeption.

Bei unter o. g. Standardtherapie refraktärer LN oder Unverträglichkeit der initialen Therapie wird die Umstellung von CYC auf MMF oder bei initialer Therapie mit MMF auf CYC empfohlen. Alternativ kommt auch die Gabe von RTX in Betracht. Auch Plasmapherese



oder Immunabsorption können bei refraktärer LN eingesetzt werden. Allerdings haben beide Verfahren keinen festen Stellenwert in der Behandlung der LN. Das therapeutische Vorgehen bei proliferativer LN ist in ► **Abb. 2** zusammengefasst.

Im Gegensatz zur eher standardisierten Therapie bei proliferativer LN wird das Vorgehen bei LN der Klassen I und II sowie rein membranöser LN, bei denen eine Immunsuppression nicht generell empfohlen wird, noch mehr von individuellen Faktoren wie Entwicklung der Nierenfunktion, bestimmten histologischen Veränderungen und dem Ausmaß der Proteinurie sowie extrarenalen SLE-Manifestationen bestimmt (► **Abb. 3**).

Die Therapie der LN wird durch adjuvante Therapiemaßnahmen flankiert:

1. Gabe von Hydroxychloroquin (maximal 5 mg/kg/d) bei Fehlen von Kontraindikationen bei allen Patienten mit SLE und ibs. auch

bei LN (Reduktion der Häufigkeit renaler Rezidive, von renalen und kardiovaskulären Schäden, Thromboembolien und Infektionen).

2. Generell Gabe von Vitamin D3 (z. B. 20 000 E einmal pro Woche bzw. Dosierung in Abhängigkeit vom Vitamin D-Spiegel) sowie möglichst Auffrischung des Impfstatus (keine Lebendvaccination) zur Vermeidung von Komorbiditäten.
3. Einsatz von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern bei Proteinurie mit einer UPKR > 50 mg/mmol oder arterieller Hypertonie.
4. Statine bei persistierendem LDL von > 2,58 mmol/l (100 mg/dl).
5. Low-dose-ASS (100 mg/d) bei Patienten mit Phospholipid-Antikörpern in einer immunologischen Hochrisikokonstellation für Thromboembolien (Nachweis von Lupus-Antikoagulanz, Triple-Positivität für Lupus-Antikoagulanz, Cardiolipin- und

LN Klasse I und Klasse II

- Keine generelle Empfehlung zur Immunsuppression, Entscheidung in Abhängigkeit von Ausmass der Proteinurie, Entwicklung der Nierenfunktion, speziellen histologischen Veränderungen und extrarenalen SLE-Manifestationen
- Klasse II-Nephritis mit Proteinurie > 1 g/24 h, insbesondere bei glomerulärer Erythrocyturie: Prednisolon 0,25–0,5 mg/kg + Immunsuppression, z.B. Azathioprin 2 mg/kg/d
- Klasse I-Nephritis mit Podocytopathie in der Elektronenmikroskopie: Prednisolon + Immunsuppression

LN reine Klasse V (Membranöse LN ohne proliferative Veränderungen)

- Indikation zur Immunsuppression bei Proteinurie > 1 g/Tag trotz RAAS-Blockade: MMF 3 g/d bzw. äquivalente Dosis MPA + 0,5 mg/kg Prednisolon alternativ zu MMF/MPA oder bei ausbleibendem bzw. nicht ausreichendem Therapie-Ansprechen: Immunsuppression mit CYC, Calcineurin-Inhibitoren oder Rituximab (Erhaltungstherapie wie bei proliferativer LN)

(CYC = Cyclophosphamid. MMF = Mycophenolat-Mofetil. MPA = Mycophenolsäure)

► **Abb. 3** Therapeutische Optionen bei nichtproliferativer LN in Abhängigkeit von Histologie und klinischem Bild (nach EULAR/ERA-EDTA-Empfehlungen).

β₂-Glykoprotein-AK, persistierend hohe oder mittlere Titer von Cardiolipin-AK), evtl. orale Antikoagulation bei nephrotischem Syndrom mit einem Serumalbumin von < 20 g/l, insbesondere bei Vorhandensein von Phospholipid-Antikörpern.

Im aktuellen update der Empfehlungen zur Behandlung des SLE werden die EULAR/ERA-EDTA-Empfehlungen bestätigt und durch einzelne Aspekte ergänzt [23]. Das Therapieziel ist eine möglichst komplette, aber zumindest eine partielle renale Remission, wie oben beschrieben. Bei stabiler Nierenfunktion, aber persistierender Proteinurie von > 0,8–1 g/d nach 12 Monaten Immunsuppression sollte eine erneute Nierenbiopsie erfolgen, um zwischen chronischen und aktiven, einer Immunsuppression zugänglichen renalen Veränderungen zu unterscheiden und ggf. eine Reinduktion einzuleiten [23].

Basierend auf o.g. Studien zur Multitarget-Therapie wird ferner auf die Möglichkeit verwiesen, bei schwerem nephrotischem Syndrom oder inkomplettem Therapieansprechen eine Kombination von MMF mit niedrigen Dosen eines Calcineurininhibitors einzusetzen. Eine derartige Therapie sollte allerdings bei unkontrollierter Hypertonie, reduzierter GFR oder hohem Chronizitätsindex in der Nierenbiopsie vermieden werden.

Prognose der LN

Eine initiale Remission der LN wird in Abhängigkeit von der Definition der Remissionskriterien (stabile Nierenfunktion und Reduk-

tion der Proteinurie unter 0,5 g/Tag bzw. entsprechende Reduktion der Protein-Kreatinin-Ratio im Urin, siehe ► **Tab. 5**) unter der aktuellen Standardtherapie bei ca. 50–80 % der Patienten erreicht. In bis zu 50–60 % sind komplette renale Remissionen (Definition siehe ► **Tab. 5**) zu erreichen [28, 29, 33, 41]. Als prognostisch ungünstige Faktoren im Langzeitverlauf der LN werden häufig genannt: Eingeschränkte Nierenfunktion vor Beginn der Induktionstherapie, Nichterreichen einer kompletten renalen Remission nach Induktionstherapie, insbesondere das Ausbleiben einer Reduktion der Proteinurie auf < 0,7–0,8 g/Tag 12 Monate nach Beginn der Remissionsinduktion, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, hoher Chronizitätsindex in der Nierenbiopsie und ein hoher Aktivitätsindex in einer zweiten Nierenbiopsie 12 Monate nach Beginn der Remissionsinduktion [50].

Ausgewählte neuere Pathogenese-basierte Therapieansätze bei SLE

Während es aktuell nicht möglich ist, eine Rekonstitution der gestörten Clearance-Mechanismen zu erreichen, bieten sich verschiedene Zytokine als Ziele für eine Pathogenese-basierte Therapie des SLE an. Belimumab als Antikörper gegen lösliches BAFF wurde bereits bei gegenüber der Standardtherapie refraktärem aktivem SLE zugelassen. Rekombinantes IL-2, Ustekinumab (anti-IL-12/IL-23), Anifrolumab (Antikörper gegen Typ I-IFN-Rezeptor) und der JAK1/2-Inhibitor Baricitinib, welcher u. a. die Signaltransduktion von Typ I- und Typ III-IFN, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23 und GM-CSF hemmt,

► **Tab. 6** Ausgewählte aktuelle Placebo-kontrollierte Studien bei SLE.

Substanz	Wirkprinzip	Ergebnis	Referenz
Anifrolumab	Humaner monoklonaler Antikörper gegen Typ1-Interferon-Rezeptor	Kombinierter Endpunkt erreicht: Anifrolumab 47,8% Placebo 31,5% (p = 0,001)	Morand et al. N Engl J Med 2019 [51]
Ustekinumab	Anti-IL-12/23	SRI-4-Response Ustekinumab: 62% Placebo: 33% (p = 0,006)	Van Vollenhoven et al. Arthritis Rheumatol 2019 [52]
Baricitinib	JAK1/2-Inhibition	Ergebnisse für 2021 erwartet	Clinical Trials.gov
Obinutuzumab	CD20-AK der 2. Generation	Signifikant höhere CR-Rate in Woche 76 bei proliferativer LN Obinutuzumab 40% Placebo 18% (p = 0,007)	Pressemitteilung 11.11.2019

CR = komplette renale Remission.

befinden sich in Erprobung. Teilweise liegen bereits ermutigende Ergebnisse vor, einige Studien sind noch nicht abgeschlossen. Eine kurze Übersicht gibt ► **Tab. 6**. Da in den genannten Studien Patienten mit aktiver LN nicht aufgenommen wurden, kann derzeit keine Aussage über die Wirksamkeit bei LN getroffen werden. Dagegen konnte für den CD20-Antikörper Obinutuzumab, welcher in einer Phase II-Studie bei proliferativer LN vor dem Hintergrund einer Standardimmunsuppression mit MMF bzw. MPA und Glukokortikoiden mit Placebo verglichen wurde, eine signifikant häufigere komplette renale Remission nachgewiesen werden (► **Tab. 6**).

Interessenkonflikt

Peter Oelzner hat Referentenhonorare von BMS und GSK sowie Reiseunterstützung von Janssen-Cilag erhalten.

Literatur

- [1] Lewis MJ, Jawad AS. The SLE review series: working for a better standard of care. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2017; 56: i67–i77
- [2] Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019; 393: 2344–2358
- [3] Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis. Results from an international inception cohort study. *Rheumatology* 2016; 55: 252–262
- [4] Lorenz G, Desai J, Anders HJ. Lupus Nephritis: update on mechanisms of systemic autoimmunity and kidney immunopathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 211–217
- [5] Janivani A, Ashrfa-Ganjouei A, Aslani S et al. Exploring the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: a genetic perspective. *Immunogenetics* 2019; 71: 283–297
- [6] Finzel S, Schaffer S, Rizzi M et al. Pathogenese des systemischen Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2018; 77: 789–798
- [7] Tenbrock K. Pathogenese und neue Therapieansätze beim systemischen Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2014; 73: 890–896
- [8] Jung Y, Suh CH. Incomplete clearance of apoptotic cells in systemic lupus erythematosus. Pathogenetic role and potential biomarker. *Int J Rheumatol* 2015; 18: 294–303
- [9] Lu Q, Lemke G. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro 3 family. *Science* 2001; 293: 306–311
- [10] Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P et al. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 716–730
- [11] Mistry P, Kaplan MJ. Cell Death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin Immunol* 2017; 185: 59–73
- [12] Thorlacius GE, Wahren-Herlenius M, Ronnblom L. An update on the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus and Sjogren’s syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 471–481
- [13] Steri M, Orru V, Idda ML et al. Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk. *N Engl J Med* 2017; 376: 1615–1626
- [14] Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM et al. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530
- [15] Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE 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: 789–796
- [16] Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151–1159
- [17] Franklyn K, Lau CS, Navarra SV et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1615–1621
- [18] Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 547–553
- [19] Gordon C, Jayne D, Pusey C et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18: 257–263
- [20] Bertels GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1171–1178

- [21] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797–808
- [22] Bertias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 464–472
- [23] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736–745
- [24] Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in Lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121–2131
- [25] Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D et al. The 10-year follow up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61–64
- [26] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219–2228
- [27] Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. and the Aspreva Lupus Management Study Group Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103–1112
- [28] Rathi M, Goyal A, Jaryal A et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2016; 89: 235–242
- [29] Tamirou F, D’Cruz D, Sangle S et al. and the MAINTAIN Nephritis Trial Group. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 526–531
- [30] Dooley MA, Jayen D, Ginzler EM et al. ALMS Group Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886–1895
- [31] Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2014; 53: 834–838
- [32] Deng J, Xie H, Zhu L et al. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. *Clin Nephrol* 2019; 91: 172–179
- [33] Mok CC, Ying KY, Yim CW et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomized controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 30–36
- [34] 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
- [35] Zhang H, Liu Z, Zhou M et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 3671–3678
- [36] Park DJ, Kang JH, Lee KE et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil and tacrolimus combination therapy in patients with lupus nephritis: a nationwide multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 89–96
- [37] Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF et al. 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
- [38] Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. LUNAR Investigator Group Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215–1226
- [39] Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2368–2379
- [40] Almaani S, Rovin BH. B cell therapy in lupus nephritis: an overview. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 22–29
- [41] Condon MB, Ashby D, Pepper RJ et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280–1286
- [42] Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 106–111
- [43] Iwata S, Saito K, Hirata S et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 802–811
- [44] Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 449–456
- [45] Dooley MA, Houssiau F, Aranow C et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013; 22: 63–72
- [46] Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroid in lupus nephritis. Results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther* 2012. doi: 10.1186/ar3738
- [47] Furie RA, Leon G, Thomas M et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1667–1675
- [48] Furie R, Niccholls K, Cheng TT et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 379–389
- [49] Askanase AD, Byron M, Keyes-Elstein LL et al. ACCESS Trial Group Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3096–3104
- [50] Davidson A, Aranow C, Mackay M. Lupus nephritis: challenges and progress. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 682–688
- [51] Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
- [52] Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC et al. Maintenance of efficacy and safety of ustekinumab through 1 year in a randomized phase II trial of patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019. doi: 10.1002/art.41179