



## Diagnostik und Therapie der Lupusnephritis – 2023

Balazs Odler · Marion J. Pollheimer · Andreas Kronbichler · Marcus D. Säemann · Martin Windpessl · Philipp Gauckler · Michael Rudnicki · Emanuel Zitt · Irmgard Neumann · Karl Lhotta · Kathrin Eller

Angenommen: 24. Juli 2023  
 © The Author(s) 2023

**Zusammenfassung** Das vorliegende Manuskript fasst die Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie zur Diagnose und Therapie der Lupusnephritis zusammen und erläutert die Hintergründe der entsprechenden Empfehlungen anhand der vorhandenen Literatur. Wir besprechen im Detail die immunsuppressive Therapie in proliferativen Stadien der Lupusnephritis (Stadium III und IV mit/ohne Stadium V) und in der Lupusnephritis im reinen Sta-

dium V mit großer Proteinurie. Zudem wird auch die konservative, supportive Therapie der Lupusnephritis detailliert besprochen. In den Abbildungen haben wir versucht, einen Leitfaden für die Praxis zur Therapie der Lupusnephritis zu erstellen.

**Schlüsselwörter** Immunsuppression · Lupusnephritis-Stadien · Proteinurie · Supportive Therapie

### Diagnostic and therapy of lupus nephritis – 2023

**Summary** The manuscript summarizes the consensus of the Austrian Society of Nephrology on the diagnosis and therapy of lupus nephritis, which is built on existing studies and literature. We discuss in detail the immunosuppressive treatment in proliferative forms of lupus nephritis (III and IV ± V) and in pure lupus nephritis V with nephrotic-range proteinuria. Furthermore, the supportive medication in lupus nephritis is summarized in the consensus. The figures were designed to provide the reader a guidance through the therapeutical approach in lupus nephritis for the daily practice.

**Keywords** Immunosuppression · Proliferative lupus nephritis · Proteinuria · Supportive therapy

### Einleitung

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die vorwiegend Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Interessanterweise weisen Männer mit SLE häufig einen schwereren Erkrankungsverlauf auf. Die meisten Patient\*innen mit SLE entwickeln mehrheitlich im frühen Krankheitsverlauf eine Nierenbeteiligung während ihrer SLE-Erkrankung. Eine klinisch relevante

B. Odler · K. Eller (✉)  
 Abteilung für Nephrologie, Innere Medizin, Medizinische  
 Universität Graz, Graz, Österreich  
[kathrin.eller@medunigraz.at](mailto:kathrin.eller@medunigraz.at)

M. J. Pollheimer  
 Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Graz,  
 Österreich

M. D. Säemann  
 6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie & Dialyse, Klinik  
 Ottakring, Wien, Österreich  
 Medizinische Fakultät, SFU, Wien, Österreich

M. Windpessl  
 Abteilung für Innere Medizin IV, Klinikum  
 Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich  
 Medizinische Fakultät, JKU, Linz, Österreich

A. Kronbichler · P. Gauckler · M. Rudnicki  
 Department Innere Medizin 4 (Nephrologie und  
 Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck,  
 Innsbruck, Österreich

E. Zitt · K. Lhotta  
 Abteilung für Innere Medizin III (Nephrologie, Dialyse und  
 Hypertensiologie), Akademisches Lehrkrankenhaus  
 Feldkirch, Feldkirch, Österreich

I. Neumann  
 Vasculitis.at, Wien, Österreich  
 Immunologiezentrum Zürich (IZZ), Zürich, Schweiz

Nierenerkrankung tritt bei mehr als 50% der Patient\*innen mit SLE auf, und etwa 10% der Patient\*innen mit Lupusnephritis (LN) entwickeln in Folge eine chronische Nierenerkrankung (CKD) bis zum Stadium 5. Patient\*innen, die aufgrund einer LN eine CKD im entwickeln, haben ein 3-fach erhöhtes Sterberisiko [1, 2]. Die Inzidenz der LN bei Patient\*innen mit SLE ist aufgrund der Ethnizität sehr unterschiedlich, da die Inzidenz von LN bei Patient\*innen mit schwarzer, hispanischer und asiatischer Herkunft deutlich höher als bei weißen Patient\*innen ist [2].

### Klinik und Diagnostik

Der SLE wird nach den Kriterien der European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) aus dem Jahr 2019 diagnostiziert [3]. Das Vorliegen einer LN sollte bei Patient\*innen mit bekanntem oder vermutetem SLE erwogen werden, die ein aktives Harnsediment und/oder Proteinurie oder Albuminurie entwickeln. Letztere werden mittels Urin-Protein/Kreatinin Ratio (UPCR) oder Albumin/Kreatinin Ratio (UACR) im Spontanharn bestimmt. Erhöhte Antikörper gegen doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA) und niedriges Komplement (C3 und/oder C4) sowie eine hohe Erythrozytensenkungsrate können auf einen aktiven SLE mit LN hinweisen. Wir empfehlen außerdem, Patient\*innen mit bekanntem SLE routinemäßig durch Harnsedimentanalyse sowie UPCR und UACR zu untersuchen. Bei Patient\*innen mit Verdacht auf LN (persistierende abnorme Proteinurie – UPCR >0,5g/g mit oder ohne aktivem Harnsediment (dysmorphe Erythrozyten (≥5 Zellen) und/oder Zylindern) und/oder eine verringerte oder abnehmende glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ohne zurechenbare Ursache) sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden, um die LN zu diagnostizieren und in Folge den histologischen Subtyp der LN und die Aktivität/Chronizität der LN zu bestimmen. Wie bei jedem invasiven Verfahren ist jedoch eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich. Eine erneute Nierenbiopsie sollte bei Verdacht auf ein LN-Rezidiv durchgeführt werden, das sich durch eine Zunahme der Proteinurie bzw. Albuminurie, ein aktives Harnsediment und/oder einen Anstieg des Serumkreatinins zeigt. Darüber hinaus kann bei Patient\*innen in klinischer Remission auch ein Ausschleichen oder ein Absetzen der Immunsuppression mittels Nierenbiopsie indiziert werden [2].

### Histopathologische Beurteilung

Die Nierenbiopsie mit Bewertung der histopathologischen Klasse ist nach wie vor der Goldstandard für die Diagnosestellung, die Bewertung der Krankheitsschwere und die Festlegung geeigneter therapeutischer Strategien bei LN [4]. Für eine zuverlässige histopathologische Diagnose und Klassifizierung der

LN sind eine angemessene Gewebeprobe, die mindestens 10 Glomeruli für lichtmikroskopische Analysen enthält, und geeignete histopathologische Techniken, unter anderem eine optimale Konservierung und Verarbeitung, unerlässlich [5, 6]. Histologisch ist die LN häufig durch eine erhebliche Heterogenität gekennzeichnet, die Glomeruli, peritubuläre Kapillaren, muskuläre Blutgefäße und das Interstitium betrifft. Eine Nierenpathologie ist oft durch eine mesangiale Hyperzellularität, eine verdickte glomeruläre Basalmembran, eine endokapilläre Hyperzellularität, glomeruläre Nekrose, Halbmondbildung, Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie sowie tubulointerstitielle Entzündung gekennzeichnet. Für eine vollständige histopathologische Abklärung ist die Durchführung spezieller Färbungen und Immunfluoreszenzanalysen für IgG-, IgA- und IgM-Isotypen, Kappa- und Lambda-Leichtketten sowie die Komplementkomponenten C3 und C1q nötig [6]. Glomeruläre Immunablagerungen enthalten dominantes polyklonales IgG, das als wesentlich für die Diagnose angesehen wird, in der Regel begleitet von IgM-, IgA-, C1q- und C3-Koablagerungen (Full House) [6]. Die Elektronenmikroskopie (EM) zeigt in der Regel elektronendichte Immunablagerungen in allen glomerulären Kompartimenten (Mesangium, subendothelial und subepithelial) und weist typischerweise ein Daumenabdruckmuster der Immunablagerungen auf [6, 7].

Gemäß der Klassifikation der *International Society of Nephrology (ISN) / Renal Pathology Society (RPS)* von 2003 weist eine LN der Klasse I lichtmikroskopisch normale Glomeruli, aber mittels Immunfluoreszenzanalyse nachweisbare mesangiale Immunkomplexablagerungen auf [4, 6]. Die LN der Klasse II zeigt eine mesangiale Hyperzellularität (definiert als drei oder mehr Mesangialzellen pro Mesangialfläche in einem 3 Mikrometer dicken Schnitt) in Verbindung mit mesangialen Immunablagerungen. In den Klassen III (fokal) und IV (diffus) werden glomeruläre Narben und/oder proliferative, nekrotisierende und sichelförmige Läsionen festgestellt, die weniger als 50% (III) oder mehr als 50% (IV) der Glomeruli betreffen [4, 6]. Diese Läsionen werden als aktiv (A), chronisch (C) oder beides (A/C) eingestuft. Aktive Läsionen umfassen das Vorhandensein von endokapillärer Hyperzellularität mit oder ohne Leukozyteninfiltration und mit erheblicher Luminalverkleinerung, Karyorrhexis, fibrinoider Nekrose, Ruptur der glomerulären Basalmembran, Halbmonden, zellulären oder fibrozellulären, subendothelialen Ablagerungen, die durch Lichtmikroskopie identifizierbar sind (Drahtschlingen), und intraluminalen Immunaggregaten (hyalinen Thromben). Zu den chronischen Läsionen gehören segmentale oder globale glomeruläre Sklerose, fibröse Adhäsionen und fibröse Halbmonde [6].

Im Jahr 2018 hat eine internationale Arbeitsgruppe führender Nephrologen Aktualisierungen des ISN/RPS-Klassifizierungssystems vorgeschlagen

**Tab. 1** Modifizierte histopathologische Klassifikation der Lupus-Glomerulonephritis gemäß der *International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS)*, modifiziert nach Bajema et al. [8]

Klasse	Diagnose	Definition
I	Minimale mesangiale LN	Normal bei Lichtmikroskopie (LM) mit mesangialen Ablagerungen bei Immunfluoreszenz (IF) oder Elektronenmikroskopie (EM)
II	Mesangial proliferative LN	Rein mesangiale Hyperzellularität bei LM mit mesangialen Ablagerungen bei IF; kann seltene subepitheliale oder subendotheliale Ablagerungen bei IF oder EM aufweisen (nicht bei LM)
III	Fokale LN	Aktive oder inaktive segmentale oder globale endokapilläre ± extrakapilläre GN bei LM in < 50 % der Glomeruli; gewöhnlich mit subendothelialen Ablagerungen
IV	Diffuse LN	Aktive oder inaktive segmentale oder globale endokapilläre extrakapilläre GN bei LM in ≥ 50 % der Glomeruli
V	Membranöse LN	Globale oder segmentale granuläre subepitheliale Ablagerungen entlang des GMB bei LM und IF oder EM; wenn Klasse III oder IV vorhanden ist, müssen bei > 50 % der Kapillaren von > 50 % der Glomeruli ± mesangialen Veränderungen auftreten
VI	Erweiterte Sklerose LN	≥ 90 % der glomerulären Sklerose ohne Restaktivität

**Tab. 2** Detaillierte Liste der Empfehlungen, die in der nach Bajema et al. geänderten Klassifikation der *International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS)* vorgeschlagen wurden [8]

Kategorie	Empfehlungen
Klasse II	Mesangiale Hyperzellularität: ≥ 4 Mesangialzellen = vollständig von Matrix umgebene Kerne im mesangialen Bereich, ohne Hilärregion
Klasse III und Klasse IV	Endokapilläre Proliferation ersetzt durch endokapilläre Hyperzellularität Sichel = bestehend aus ≥ 2 Zellschichten und extrakapillärer Hyperzellularität, mit einer variablen Mischung von Zellen. Fibrin und fibröse Matrix können vorhanden sein – Zelluläre Sichel: > 75 % Zellen und Fibrin, < 25 % fibröses Gewebe – Fibrozellulärer Halbmond: 25–75 % Zellen und Fibrin, Rest fibröse Matrix – Fibröser Halbmond: > 75 % fibröse Matrix, < 25 % Zellen und Fibrin  Adhäsion = Bereich isolierter Kontinuität des extrazellulären Matrixmaterials zwischen Tuft und Kapsel, selbst wenn das zugrunde liegende Segment keine Übersklerose aufweist Fibrinoidnekrose = Fibrin assoziiert mit einer Störung der glomerulären Basalmembran und/oder Lyse der Mesangialmatrix; Karyorrhexis nicht erforderlich Klasse IV: Eliminierung segmentaler und globaler Unterteilungen Einführung des NIH-Scoring-Systems für Aktivität und Chronizität anstelle der AC- und A/C-Parameter
Tubulo-interstitielle Läsionen	Geben Sie an, ob eine interstitielle Entzündung mit oder ohne interstitielle Fibrose auftritt

(siehe Tab. 1), um problematische Definitionen zu verbessern und die Beobachtervereinbarung zwischen Nephrologen weltweit auszubauen [8, 9]. Es wurden neue Definitionen für mesangiale Hyperzellularität, Adhäsion, fibrinoide Nekrose und für zelluläre, fibrozelluläre und fibröse Halbmonde fixiert [8]. Eine detaillierte Liste der im überarbeiteten ISN/RPS-Klassifizierungssystem vorgeschlagenen Änderungen und Empfehlungen ist in Tab. 2 aufgeführt. Auf der Grundlage des 1984 veröffentlichten Aktivitäts- und Chronifizierungsindex der National Institutes of Health (NIH) [10] wurde ein modifiziertes NIH-Scoring-System für die Aktivität und Chronifizierung von LN eingeführt (Tab. 3), um das Ausmaß der Gesamtaktivität und Chronifizierung semiquantitativ zu bewerten. Das Vorhandensein von endokapillärer Hyperzellularität, Neutrophilen/Karyorrhexis, fibrinöider Nekrose, hyalinen Ablagerungen, zellulären oder fibrozellulären Halbmonden innerhalb der Glomeruli sowie interstitieller Entzündungen innerhalb des Kortex wird je nach Prozentsatz der betroffenen Glomeruli mit Werten von 0 bis 3 bewertet. Die fibrinoide Nekrose wurde in eine eigenständige Kategorie umgewandelt, da die meisten Karyorrhexien durch den apoptotischen Zelltod von Neutrophilen verursacht werden [8]. Bei der Bewertung der Lupus-Chronizität wird der Begriff „globale Sklerose“

für Glomeruli verwendet, die vollständig sklerotisch sind, und jede andere Form der Glomerulosklerose sollte als Segmentsklerose betrachtet werden [8]. Die Entscheidung, ob global sklerotische Glomeruli durch Lupus oder durch eine nicht-lupusbedingte Schädigung, z.B. durch Arterionephrosklerose, entstanden sind, kann schwierig oder in einigen Fällen sogar unlösbar sein. Zu den histopathologischen Anzeichen in global sklerotischen Glomeruli, die auf LN hindeuten, gehören fragmentierter Tuft mit umliegender Fibrose und eine weitreichende Zerstörung der Bowman-Kapsel sowie Restablagerungen, die in der Immunfluoreszenzanalyse gefunden werden [8]. Die Einzelheiten des modifizierten NIH-Scoresystems für LN-Aktivität und Chronizität sind in Tab. 3 aufgeführt.

### Management

Die Endziele der LN-Behandlung sind die Prävention von CKD und Nierenerkrankungen im Endstadium (CKD G5), die Optimierung der Lebensqualität und die Verbesserung der Überlebensrate. Die Nierenbiopsie ist der Eckpfeiler der aktuellen Standardpraxis, basierend auf den prognostischen Werten der histopathologischen Befunde (d.h. histologische Klasse, Aktivitäts- und Chronizitätsindizes, Vorhandensein von Halbmondläsionen und/oder tubulointerstitiellen Läsionen).

**Tab. 3** Modifiziertes Scoring-System für Aktivität und Chronizität von Lupus Nephritis der National Institutes of Health (NIH), modifiziert nach Bajema et al. [8]

Modifizierter NIH-Aktivitätsindex	Definition	Score
Endokapilläre Hyperzellularität	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % Glomeruli	0–3
Neutrophile/Karyorrhexis	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % Glomeruli	0–3
Fibrinoidnekrose	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % Glomeruli	(0–3) × 2
Hyaline Ablagerungen	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % Glomeruli	0–3
Zelluläre/fibro-zelluläre Halbmonde	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % Glomeruli	(0–3) × 2
Interstitielle Entzündung	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % im Cortex	0–3
<i>Gesamt</i>		0–24
Modifizierter NIH-Chronizitätsindex	Definition	–
Globale und/oder segmentale Sklerose	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % Glomeruli	0–3
Fibröse Halbmonde	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % Glomeruli	0–3
Röhrenatrophie	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % im Cortex	0–3
Interstitielle Fibrose	1+: <25 %, 2+: 25–50 %, 3+: >50 % im Cortex	0–3
<i>Gesamt</i>		0–12

sionen), und die Behandlung variiert je nach Schweregrad der Erkrankung und Risiko für fortschreitende Nierenschäden. Patient\*innen mit aktiver, schwerer proliferativer oder membranöser LN (Klasse III, IV und V mit Proteinurie im nephrotischen Bereich) benötigen eine immunsuppressive Behandlung, um einen fortschreitenden und irreversiblen Nephronverlust zu vermeiden. Die Therapie gliedert sich in der Regel in eine Induktions- und eine Erhaltungstherapie und soll ein vollständiges klinisches Ansprechen erreichen. Im Gegensatz dazu basiert die Behandlung von Patient\*innen mit Klasse I/II (oder nicht-nephrotischer reiner LN der Klasse V) hauptsächlich auf konservativen Maßnahmen. Bei Patient\*innen mit LN der Klasse VI liegt eine ausgedehnte chronische histologische Schädigung oder CKD G5 vor, daher ist eine immunsuppressive Therapie nur bei ausgeprägter extrarenaler Aktivität indiziert. In diesem Abschnitt werden die Indikationen und Ziele der LN-Behandlung erörtert und aktuelle Behandlungsempfehlungen auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Literatur gegeben.

### Definition des Therapie-Ansprechens

Es wurden mehrere nationale und internationale Leitliniendefinitionen veröffentlicht, die sich auf die Behandlung der LN beziehen [11–15]. Da ein signifikanter Anteil der LN-Patient\*innen innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnose eine CKD im Stadium 5 entwickelt [16], ist die Identifizierung klinischer Prädiktoren

für das langfristige renale Ergebnis von wesentlicher Bedeutung. In den meisten klinischen Studien wurden der Serumkreatininspiegel, die Proteinausscheidung im Urin und das Vorliegen einer glomerulären Hämaturie zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie herangezogen.

Daten aus den Studien Euro-Lupus Nephritis (ELNT) und MAINTAIN ergaben, dass ein Grenzwert für die Proteinurie von <0,8 bzw. <0,7 g/Tag nach 12 Monaten mit dem besten langfristigen Nierenergebnis assoziiert ist (d.h. Serumkreatinin <1,0 mg/dl nach 7 Jahren) [17, 18]. Diese Beobachtung wird auch durch weitere Daten aus klinischen Studien gestützt [19], während diese Ergebnisse größtenteils mit den Daten aus der realen Beobachtung von Patient\*innen mit schwerer LN in ethnisch unterschiedlichen Gruppen übereinstimmen [20–23]. Allerdings spiegelt das Ausmaß der Proteinurie nicht immer die histologische Aktivität wider und kann auf irreversible interstitielle Veränderungen ohne Krankheitsaktivität hinweisen [24, 25]. Trotz der Bedeutung der glomerulären Hämaturie als diagnostischem Surrogatmarker führte ihre Umsetzung in die Vorhersagemodelle nicht zu einer besseren Vorhersage der Progredienz der Grunderkrankung [17, 21, 26]. Der Einsatz wiederholter per-Protocol-Nierenbiopsien bei der Therapiebeurteilung wird in der wissenschaftlichen Gemeinschaft intensiv diskutiert und prospektive Studien laufen derzeit [27, 28].

In der aktuellen klinischen Praxis sollte das Ansprechen auf die Behandlung als vollständig (CR), partiell (PR) und kein Ansprechen definiert werden, das 6–12 Monate nach Behandlungsbeginn in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Proteinurie im nephrotischen Bereich beurteilt wird.

Wir empfehlen die Anwendung der folgenden Kriterien für das klinische Ansprechen auf der Grundlage der Empfehlungen von EULAR/European Renal Association (ERA) [13]. Im Gegensatz zu diesen Empfehlungen sind wir der Ansicht, dass die UPCR oder UACR ausreicht, um das klinische Ansprechen zu ermitteln, und dass sie für die klinische Routine besser geeignet ist als die Messung der 24 h-Proteinurie:

- Vollständiges klinisches Ansprechen: UPCR <0,5–0,7 g/g bis 12 Monate nach Therapiebeginn
- Partielles klinisches Ansprechen: Verbesserte Proteinurie-Werte innerhalb von 3 Monaten und eine 50%ige Reduktion der Proteinurie innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn
- Kein Ansprechen: Keine CR oder PR erreicht

Da sich die Proteinurie bei Patient\*innen mit einer Proteinurie im nephrotischen Bereich zu Beginn der Therapie langsamer erholen kann, sind bei dieser Patientenpopulation weitere 6–12 Monate zur Beurteilung des klinischen Ansprechens erforderlich [29].



### Behandlung von nicht-proliferativen Formen der LN

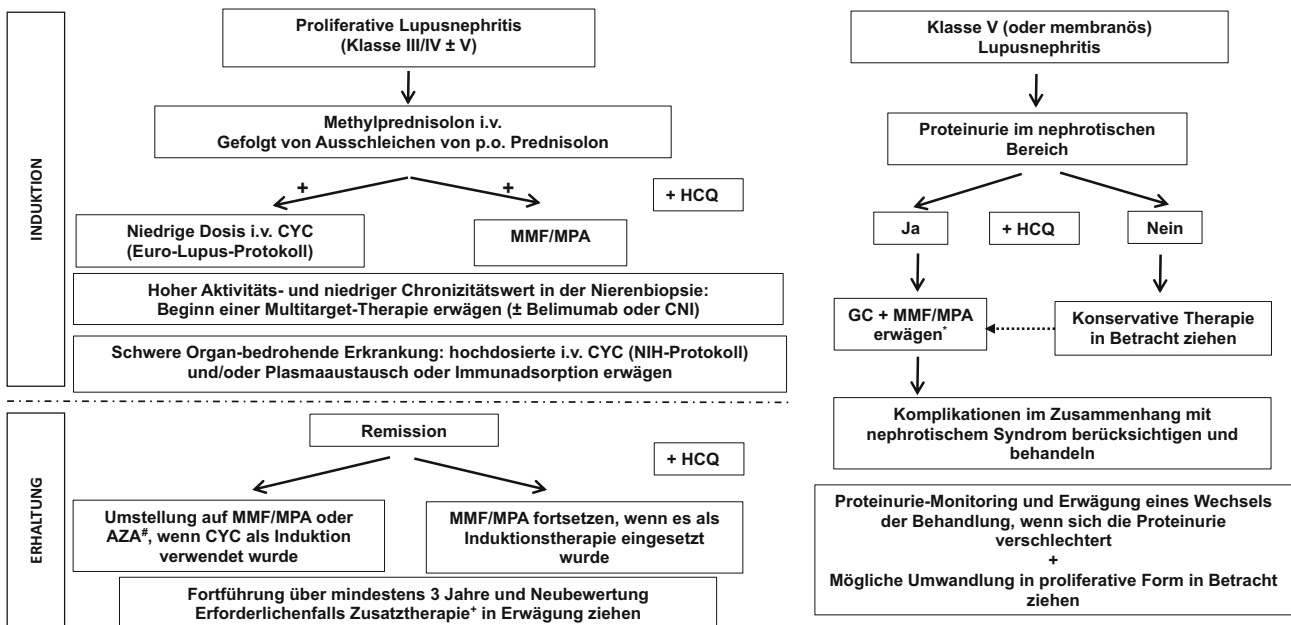
Die Behandlung von Patient\*innen mit LN der Klassen I/II (wenn keine Lupus-Podozytopathie vorliegt) und V mit Proteinurie im subnephrotischen Bereich und normaler GFR konzentriert sich im Allgemeinen auf konservative Maßnahmen, einschließlich Blutdruckkontrolle (d. h. Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems – RAS) und Immunmodulation mit Malariamitteln (d. h. Hydroxychloroquin – HCQ). Die immunsuppressive Behandlung wird angewendet, um extrarenale Manifestationen zu kontrollieren. In diesem Abschnitt werden der Einsatz von Antimalariamitteln und die Behandlung von LN der Klasse V näher erläutert (siehe auch Abb. 1), während zusätzliche konservative Behandlungsmöglichkeiten an anderer Stelle zusammengefasst werden.

#### Malariamittel

Unter den Malariamitteln ist HCQ (auch bekannt als Hydroxychloroquinsulfat) ein etabliertes und weit verbreitetes immunmodulierendes Medikament in der

Behandlung des SLE [30]. In der LN haben mehrere Beobachtungsstudien einen Nutzen in der Verbesserung der renalen Ansprechrate, der Verringerung des Risikos eines Rezidivs und der Verhinderung des Fortschreitens einer CKD gezeigt, allerdings ist die Datenlage begrenzt [19]. Die Anwendung von HCQ bei Patient\*innen mit LN (jeder Klasse, außer wenn kontraindiziert) wird für alle LN-Patient\*innen empfohlen. Die Dosierung wird entsprechend den Empfehlungen des Herstellers empfohlen. In einer retrospektiven Analyse wurde festgestellt, dass ein HCQ-Mindestblutspiegel von 0,6mg/l mit einer geringeren Rate von renalen Rezidiven einhergeht und dazu beiträgt, Patient\*innen mit mangelnder Therapiecompliance zu erkennen [31]. Daher kann eine Überwachung des HCQ-Blutspiegels nützlich sein, sofern verfügbar.

Netzhauttoxizität ist eine bekannte Nebenwirkung der Langzeitanwendung von HCQ [32]. Daher sollten sich die Patient\*innen einer Ausgangsuntersuchung und einer regelmäßigen (5 Jahren nach Therapiebeginn und in weiterer Folge jährlichen) augenärztlichen Untersuchung unterziehen.



Empfohlene Dosis und Erwägungen zu den verschiedenen Induktions- und Erhaltungstherapieoptionen:  
 Euro-Lupus-Protokoll: CYC 6 x 500 mg im Abstand von zwei Wochen; MMF-Induktionsdosis: 2–3 g/Tag (oder MPA in äquivalenter Dosis); MMF-Erhaltungsdosis: 1–2 g/Tag (oder MPA in äquivalenter Dosis); AZA-Erhaltungsdosis: 2 mg/kg/Tag; HCQ-Anfangsdosis: 200 mg/Tag (maximale Dosis: 5 mg/kg/Tag oder 400 mg/Tag)  
 \*Zweitlinienoptionen (z. B. CYC oder CNI) in Betracht ziehen, wenn MPA nicht anwendbar ist, oder MPA und CNI kombinieren  
 #AZA verwenden, wenn MPA nicht anwendbar ist (z.B. Unverträglichkeit) und/oder eine Schwangerschaft in Betracht gezogen wird; MMF/MPA bei Patient\*innen mit afrikanischer, asiatischer oder hispanischer Abstammung bevorzugen  
 \*zusätzliche Therapieoptionen: RTX, Belimumab, CNI, Obinutuzumab, Plasmapherese, Immunadsorption, i.v. Immunglobuline

**Abb. 1** Induktions- und Erhaltungstherapieoptionen bei Patient\*innen mit proliferativer und reiner Lupusnephritis der Klasse V (LN). Die Immunsuppression sollte auf die individuellen Bedürfnisse der Patient\*innen zugeschnitten sein und extrarenale Manifestationen berücksichtigen. Die Wahl der Immunsuppressiva muss auf die Charakteristika und Präferenzen der Patient\*innen abgestimmt werden, insbesondere auf die ethnische Zugehörigkeit, frühere Medikamentenexposition, das Unfruchtbarkeitsrisiko und die Medikamentenadhä-

renz. Es ist zu beachten, dass HCQ auch nach Absetzen der Erhaltungstherapie fortgeführt werden sollte. Als schwere Organmanifestation ist insbes. eine kardiale oder neurologische Beteiligung zu werten. Bzgl. Definitionen und Therapieansätze der LN-Klassen I, II und VI verweisen wir auf den Text im Artikel. Detaillierte Angaben zur Glukokortikoid-Dosierung und zum Therapieansatz bei Patient\*innen mit refraktärer Erkrankung finden sich an anderer Stelle

Behandlung der reinen Klasse-V-LN

Klasse V (auch als membranöse LN bezeichnet) ist eine besondere Form der LN, die durch subepitheliale Immunkomplexablagerungen gekennzeichnet ist. Neuere internationale Behandlungsempfehlungen beruhen weitgehend auf Daten aus Beobachtungsstudien oder kleinen RCTs, die häufig Patient\*innen mit gemischt proliferativen Fällen einschlossen [33, 34]. Die Analyse klassenspezifischer und langfristiger Nachbeobachtungsdaten aus neueren RCTs ist noch nicht abgeschlossen und wird weiterführende Informationen über spezifischere Behandlungsoptionen für diese Patientengruppe liefern [34].

Die Erstbehandlung richtet sich nach dem Ausmaß der Proteinurie. Patient\*innen mit Proteinurie im subnephrotischen Bereich haben häufig einen gutartigen Krankheitsverlauf und benötigen unter Umständen keine spezifische immunsuppressive Therapie im Hinblick auf die Nierenbeteiligung. Andererseits profitieren Patient\*innen mit Proteinurie im nephrotischen Bereich (> 3 g/g) von einer immunsuppressiven Therapie [33, 35, 36]. Die immunsuppressive Medikation sollte auf die individuellen Bedürfnisse der Patient\*innen unter Berücksichtigung der extrarenalen Manifestationen abgestimmt werden. Die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil (MMF), Cyclosporin und Cyclophosphamid (CYC) ist weitgehend belegt [37, 38], während Rituximab (RTX) und Tacrolimus (TAC) ebenfalls zur Verringerung der Proteinurie in Betracht gezogen werden können [39–42]. Glukokortikoide (GC) sollten zu jedem dieser therapeutischen Szenarien hinzugefügt werden (siehe Abb. 1). Unabhängig vom Ausmaß der Proteinurie sollten allen Patient\*innen konservative Interventionen angeboten werden (d.h. Blutdruckkontrolle, Prävention und Behandlung von Komorbiditäten), und Komplikationen im Zusammenhang mit einer Proteinurie im nephrotischen Bereich (d.h. Thrombose, Dyslipidämie, Ödem) müssen beachtet werden. Im Gegensatz dazu müssen Patient\*innen mit einer proliferativen Komponente (gemischt proliferative und membranöse Fälle) entsprechend den Empfehlungen für proliferative LN behandelt werden, wie im nächsten Abschnitt beschrieben. Der therapeutische Ansatz bei Patient\*innen mit reiner Klasse-V-LN ist in Abb. 1 zusammengefasst.

Proliferative LN: Induktionsbehandlung mit Immunsuppressiva

Proliferative Formen von LN (Klasse III/IV ± Klasse V) erfordern eine immunsuppressive Therapie, da unerwünschte renale Ereignisse in diesen Patientengruppen am häufigsten auftreten. Ziel der Induktionstherapie ist die sofortige Abschwächung der Inflammation im Gewebe und die Unterdrückung von Autoimmunprozessen [43, 44]. Das Behandlungsziel ist, in-

Tab. 4 Unterschiedliche Dosisschemata der Steroidausschleichung gemäß der KDIGO-Leitlinie für Glomerulonephritis [12] Empfohlen wird iR des ÖGN Konsensus, wenn möglich das verringerte Kortisonschema zu verwenden

	Standard	Mäßig	Verringert
Methylprednisolon i. v. (pulsieren)	Null oder 0,25–0,5 g/Tag <sup>a</sup>	0,25–0,5 g/Tag <sup>a</sup>	<b>0,25–0,5 g/Tag<sup>a</sup></b>
<i>Prednisonäquivalent zum Einnehmen</i>			
Woche 1–2	0,8–1,0 mg/kg <sup>b</sup>	0,6–0,7 mg/kg <sup>c</sup>	<b>0,5–0,6 mg/kg<sup>d</sup></b>
Woche 3–4	0,6–0,7 mg/kg	0,5–0,6 mg/kg	<b>0,3–0,4 mg/kg</b>
Woche 5–6	30 mg	20 mg	<b>15 mg</b>
Woche 7–8	25 mg	15 mg	<b>10 mg</b>
Woche 9–10	20 mg	12,5 mg	<b>7,5 mg</b>
Woche 11–12	15 mg	10 mg	<b>5 mg</b>
Woche 13–14	12,5 mg	7,5 mg	<b>2,5 mg</b>
Woche 15–16	10 mg	7,5 mg	<b>2,5 mg</b>
Woche 17–20	7,5 mg	5 mg	<b>2,5 mg</b>
Woche 21–24	5 mg	< 5 mg	<b>2,5 mg</b>
> 25 Wochen	< 5 mg	< 5 mg	<b>2,5 mg</b>
> 52 Wochen	Absetzen erwägen, wenn keine renale und extrarenale Aktivität vorhanden ist		
<sup>a</sup> Gepulste i. v. Methylprednisolon-Dosen bis zu 3 Tage; orale GC basierend auf täglicher Anwendung <sup>b</sup> Maximal 80 mg <sup>c</sup> Maximal 50 mg <sup>d</sup> Maximal 40 mg			

nerhalb von 3 bis 6 Monaten nach Therapiebeginn eine Remission zu erreichen.

Intravenöse Glukokortikoide (GC) (0,25–0,5 g über 1–3 Tage), gefolgt von einer möglichst niedrigen Anfangsdosis von oralem Prednison sind die Eckpfeiler der Induktionstherapie (siehe Tab. 4). Da neuere Studien darauf hinweisen, dass eine reduzierte GC-Exposition eine zuverlässige Option ist, um eine Remission mit weniger therapiebedingten Nebenwirkungen zu erreichen [34], empfehlen wir nach Möglichkeit niedrig dosierte GC-Schemata.

Als tragende Säule der Therapie wird die zusätzliche Gabe von oralem MMF (2–3 g/Tag oder Mycophenolsäure [MPA] in einer äquivalenten Dosis über 6 Monate) oder niedrig dosiertem intravenösem CYC (Euro-Lupus-Schema: 6 Mal 500 mg alle 2 Wochen) zu GC empfohlen. Selbstverständlich muss die Wahl des Immunsuppressivums auf die Merkmale und Präferenzen der Patient\*innen abgestimmt werden, insbesondere auf die ethnische Zugehörigkeit (MMF/MPA wird bei Patient\*innen mit afrikanischen, asiatischen und hispanischen Abstammungen bevorzugt), frühere Medikamentenexposition (z. B. CYC), schwere, organbedrohende Erkrankungen (hochdosiertes intravenöses CYC gemäß NIH-Protokoll – siehe Abb. 1), Risiko für Unfruchtbarkeit und Medikamentenadhärenz. Eine Kombinationstherapie mit GC, MMF/MPA oder CYC in Kombination mit CNI oder Belimumab sollte insbesondere bei Patient\*innen mit einer hohen Aktivität/niedrigen Chronizität in der Nierenbiopsie (Abb. 1) in Betracht gezogen werden, da dieser Ansatz zu höheren Remissionsraten führt [45].

Diese Überlegungen beruhen auf Daten aus kürzlich durchgeführten randomisierten klinischen Studien, in denen neue therapeutische Wirkstoffe getestet wurden, die in Zukunft als zusätzliche Erstlinienbehandlung in Frage kommen könnten. Voclosporin (ein oraler CNI der neuen Generation – zweimal täglich 23,7 mg) in Kombination mit MMF und GC in reduzierter Dosierung zeigte signifikant verbesserte Remissionsraten (basierend auf Veränderungen im Ausmaß der Proteinurie) im Vergleich zur Standardtherapie (GC+MMF) bei Patient\*innen mit aktiver proliferativer LN (AURORA 1-Studie). Der gleiche Nutzen von Voclosporin wurde auch bei LN-Patient\*innen beobachtet, deren Erkrankung mehr als sechs Monate vor Therapiebeginn auftrat, sowie bei Patient\*innen mit schwerer LN (definiert als UPCR >3/g zu Studienbeginn) [46]. Um die B-Zell-Reaktionen bei LN-Patient\*innen zu beeinflussen, bildet die Hemmung des B-Lymphozyten-Stimulators (Blys) die Grundlage der Therapie mit Belimumab. Der Einsatz dieses Wirkstoffs führte zu höheren Ansprechraten (definiert als PCR <0,7g/g, eine eGFR, die nicht schlechter als 20% unter dem Ausgangswert lag oder mindestens 60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> betrug, und kein Therapieversagen) im Vergleich zu Placebo, wenn er zur Standardtherapie hinzugefügt wurde [47].

B-Zell-depletierende Wirkstoffe mittels anti-CD20-Antikörpern sind bei der Behandlung von LN umfassend untersucht worden [48]. Die LUNAR-Studien waren die größten randomisierten kontrollierten Rituximab-RTX-Studien (RCT) und haben den primären Endpunkt des Nierenansprechens in Woche 52 bei LN leider nicht erreicht [49, 50]. Dennoch zeigten Daten aus Praxisstudien, dass bestimmte Patientengruppen (d.h. Patient\*innen mit refraktärer oder rezidivierender Erkrankung) von der Anwendung von RTX (entweder allein oder in Kombination) profitieren könnten [13, 14]. Darüber hinaus zeigte eine Post-hoc-Analyse der LUNAR-Studie eine höhere renale Ansprechrate bei LN-Patient\*innen, die bis 365 Tage nach Therapiebeginn eine vollständige CD19-Zelldepletion erreicht hatten [51]. Daher wird bei Verwendung von RTX eine Analyse der CD19-Zellen empfohlen. Der Einsatz des humanisierten monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab führte in einer Phase-II-Studie (NOBILITY, NCT02550652) im Vergleich zum Kontrollarm zu einer höheren Ansprechrate der LN bis Woche 52 ohne signifikante Sicherheitssignale in Bezug auf infektiöse Komplikationen [52]. Zusammengefasst kann eine B-Zell-Depletion mittels eines anti-CD20-Antikörpers insbesondere als Zusatzstrategie bei Patient\*innen mit refraktärer LN herangezogen werden (Abb. 2).

Bei LN-Patient\*innen mit schwerer organbedrohender Erkrankung kann eine hochdosierte CYC-Behandlung nach dem NIH-Protokoll (0,5–1 g/m<sup>2</sup> monatlich über 6 Monate) und zusätzlich ein Plasmaaustausch oder eine Immunadsorption in Betracht gezogen werden. Ein Überblick über die empfohlene

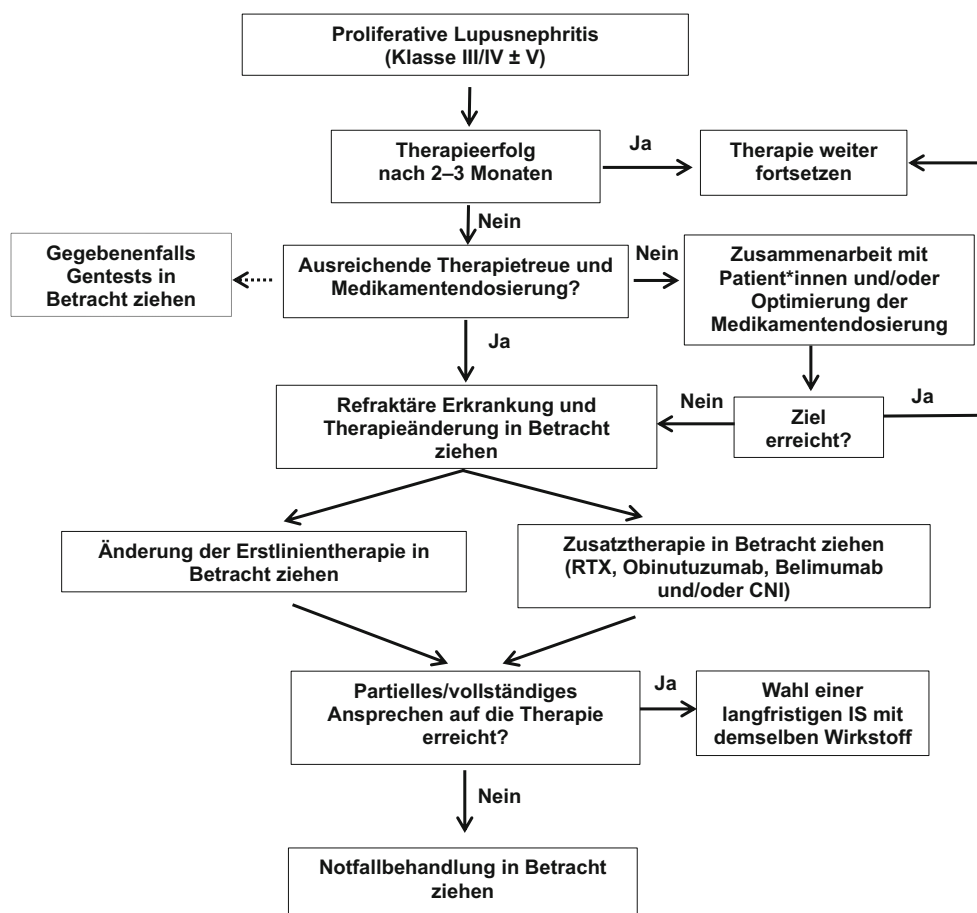
Induktionstherapie bei proliferativer LN ist in Abb. 1 dargestellt.

Ziel der Erhaltungstherapie ist es, dass nach der Induktionsphase erreichte Ansprechen zu konsolidieren. Optimale Erhaltungstherapien zur Remissionserhaltung sollten auf individuellen patientenbezogenen Faktoren und Präferenzen basieren, z. B. vorangegangene Therapien, Komorbiditäten, ethnische Zugehörigkeit, Unfruchtbarkeitsrisiko oder Therapieadhärenz. Im Allgemeinen sollte MMF/MPA die Grundlage der Erhaltungstherapie bilden, während Azathioprin (AZA) und CNI bei Vorliegen von Kontraindikationen eingesetzt werden können.

Patient\*innen, die eine MMF/MPA-Induktionstherapie erhalten haben, sollten weiterhin denselben Wirkstoff in einer Dosierung von 1–2 g/Tag (oder MPA in äquivalenter Dosis) als Erhaltungsdosis erhalten. Wenn CYC als Induktionstherapie angewendet wurde, wird eine Umstellung auf MMF/MPA oder AZA (2 mg/kg/Tag) empfohlen. Zu beachten ist, dass AZA bei Patientinnen als Erstlinientherapie empfohlen wird, wenn MMF/MPA kontraindiziert ist oder eine Schwangerschaft vorliegt bzw. geplant wird (Abb. 1). Im Allgemeinen sollte die Dauer der immunsuppressiven Erhaltungstherapie mindestens drei Jahre lang beibehalten werden, bevor ein langsames und schrittweises Absetzen in Erwägung gezogen und individuell angepasst wird [53]. Wenn Belimumab oder CNI zur Induktion einer Remission eingesetzt wurden, könnten sie als Teil der Erhaltungstherapie zur Remissionserhaltung in Betracht gezogen werden. Es fehlen jedoch Daten über den langfristigen Einsatz von Belimumab als Erhaltungstherapie. Demgegenüber zeigte die AURORA-2-Fortsetzungsstudie zu Voclosporin eine stabile eGFR und Proteinurie sowie ein geringeres Risiko für Relapse der Lupusnephritis drei Jahre nach Therapiebeginn (Teng Y.K. et al., vorgestellt auf dem 59th European Renal Association (ERA) Congress 2022, Paris. Abstract FC 054). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Belimumab das Risiko eines Krankheitsschubs reduziert, während CNI in erster Linie antiproteinurische Eigenschaften aufweist und daher beide Wirkstoffe das Fortschreiten der CKD bei LN verlangsamen könnten [34, 46, 47, 54]. Die Empfehlung zur Erhaltungstherapie zur Remissionserhaltung ist in Abb. 1 dargestellt.

Eine Reduktion der Kortikosteroiddosis auf die „niedrigstmögliche Dosis“ sollte angestrebt werden. Zudem kann auch ein Absetzen der Kortikosteroide je nach renaler und extrarenaler SLE Aktivität in Betracht gezogen werden [12]. Sollte eine längere Anwendung erforderlich sein, ist eine Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag mit einem geringen Risiko für Folgekomplikationen (d.h. Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Osteoporose und Stoffwechselveränderungen) assoziiert und wird empfohlen [55]. Bestimmte Therapiestrategien, wie die ergänzende Therapie mit Belimumab, CNI oder CD20-depletierenden monoklonalen Anti-

**Abb. 2** Diagnose und Entscheidung der immunsuppressive Therapie bei Lupusnephritis-Patient\*innen mit refraktärer Erkrankung



**Definitionen und Empfehlungen:**

- Therapieansprechen: Stabile oder verbesserte eGFR und partielles klinisches Ansprechen (siehe Text)
- Beurteilung des Therapieansprechens im Abstand von 4 Wochen nach Beginn der Therapie
- Abwägung des individuellen Infektionsrisikos erforderlich vor geplanter B-Zell-Depletion
- Optionen für die Notfallbehandlung: Anti-CD38-Therapie, gefolgt von RTX oder Belimumab, Leflunomid, i.v. Immunglobuline, Plasmaaustausch, Immunadsorption, autologe Stammzelltransplantation, CAR-T-Therapie, Anti-Komplement-Therapie, Interleukin-2-Therapie [63, 64].

körpern, können ein schnelleres Ausschleichen und Absetzen von GC ermöglichen [47, 52, 56, 57].

**Behandlung von nicht ansprechender und refraktärer Erkrankung**

Eine refraktäre Erkrankung (RD) ist definiert als ein Ausbleiben des klinischen Ansprechens nach geeigneter Induktionstherapie, es gibt jedoch keine genaue globale Definition [58]. Spezifische Empfehlungen zur Beurteilung des klinischen Ansprechens sind bereits im Abschnitt „Definition von Ansprechen auf die Therapie“ aufgeführt. Der Zeithorizont, um eine RD nach Induktionstherapie in Betracht zu ziehen, variiert zwischen den EULAR/ERA- und den ACR-Leitlinien [13, 14]. Wir empfehlen, alle 4 Wochen eine klinische Bewertung vorzunehmen, und bei einem Therapieversagen kann bereits 6 Monate nach Therapiebeginn eine RD in Betracht gezogen werden. Im Allgemeinen können alle Erstlinienmedikamente zur Behandlung

einer RD eingesetzt werden. Darüber hinaus könnten bestimmte Notfalltherapien (insbesondere RTX, Voclosporin, Belimumab oder Obinutuzumab ± GCs) zu einer Verringerung der Krankheitsaktivität führen, es fehlt jedoch eine umfassende Evidenz zur Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bei einer RD. Wenn alle diese Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind, liegen nur begrenzte Daten zu weiteren Substanzen (siehe Abb. 2) vor, die an anderer Stelle nachgelesen werden können [58, 59]. Wichtig ist, dass insbesondere mangelnde Therapietreue und eine angemessene Dosierung der laufenden Therapie überprüft und bedacht werden müssen, da diese Faktoren häufig auftreten und zu einem insuffizienten Ansprechen auf die Therapie führen. In diesen Fällen kann eine Messung der Wirkstoffspiegel oder eine Bewertung der biologischen Wirkungen der Immunsuppressiva (falls zutreffend) hilfreich sein. In einigen klinischen Szenarien können wiederholte Nierenbiopsien dazu beitragen, Patient\*innen mit Progressionsrisiko



**Tab. 5** Empfehlungen zu konservativen Therapieoptionen und zur Abklärung und Behandlung von Komorbiditäten bei LN

Schwerpunkt	Beschreibung	Empfehlungen
Unterstützende Therapieoptionen und allgemeine Empfehlungen	Allen LN-Patient*innen sollten zusätzlich zur IS-Therapie diese allgemeinen Behandlungsoptionen angeboten werden. Bei der Behandlung von Patient*innen mit LN Klasse II und subnephrotischer Proteinurie und normaler GFR der Klasse II (ohne das Vorliegen einer Lupus-Podozytopathie) und bei der LN Klasse V ohne große Proteinurie liegt der Schwerpunkt im Allgemeinen auf konservativen Interventionen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alle Patient*innen sollten zu allgemeinen Maßnahmen zum Schutz der Nieren aufgeklärt werden</li> <li>2. Aufgrund ihrer antiproteinurischen und antihypertensiven Wirkung wird bei allen nicht schwangeren LN-Patientinnen eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems empfohlen</li> <li>3. Alle Patient*innen sollten Malariamittel (d. h. HCQ) erhalten</li> </ol>
Infektionen	Personen mit LN haben ein höheres Erkrankungs- und therapiebedingtes Infektionsrisiko. Nierenbeteiligung, systemische Therapien, Krankheitsaktivität und schwere Leukopenie gelten als unabhängige Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Infektionsrisiko sollte vor Beginn der systemischen Therapie beurteilt und während der Behandlung aktiv überwacht werden</li> <li>2. Alle Patient*innen sollten vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie auf latente Tuberkulose, HBV und HCV untersucht werden</li> <li>3. Eine prophylaktische Anwendung von niedrig dosiertem TMP/SMX oder eine alternative Anwendung von Atovaquon oder monatlicher aerosolierter Pentamidin-Behandlung zur Vermeidung einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (oder Harnwegs- und anderen Atemwegsinfektionen) kann nach einer tiefgreifenden Risiko-Nutzen-Stratifizierung bei Patient*innen mit hohem Infektionsrisiko (d. h. bei Patient*innen, die hochdosierte Kortikosteroide erhalten) individuell in Betracht gezogen werden</li> <li>4. Die Anwendung von GC sollte minimiert werden, um schwere infektiöse Komplikationen zu vermeiden</li> <li>5. Eine Impfung sollte nach Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen durchgeführt werden, vor allem die jährliche Grippeimpfung und Impfung gegen Pneumokokken gemäß nationalen Empfehlungen. Die Häufigkeit der COVID-19-Impfung muss bestimmt werden. Abgeschwächte Lebendimpfstoffe sollten generell vermieden werden (in Einzelfällen kann eine Herpes-zoster-Impfung erwogen werden)</li> </ol>
aPL-Positivität/APS	aPL-Positivität und APS bei LN sind schlechte prognostische Faktoren, die mit einem höheren Risiko für thrombotische Komplikationen (d. h. Nierenarterien-/Venenthrombose, thrombotische Mikroangiopathie-Läsionen in Nierenbiopsien oder Allotransplantatthrombose nach Nierentransplantation) und einem schlechten renalen Ergebnis verbunden sind	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bei LN-Patient*innen mit aPL-positiver Einstellung nach einer Beurteilung des Blutungsrisikos könnte eine niedrig dosierte Acetylsalicylsäure in Betracht gezogen werden, wobei empfohlen wird, während der Schwangerschaft vor der 16. Schwangerschaftswoche zu beginnen</li> <li>2. Eine zusätzliche Antikoagulation-Behandlung (d. h. niedermolekulares Heparin) kann bei LN-Patient*innen mit aPL-positiver Wirkung oder APS während der Schwangerschaft oder postoperativ oder bei Patient*innen mit aPL-Profil mit hohem Risiko in Betracht gezogen werden</li> <li>3. Bei LN-Patient*innen mit APS, die ein Nierentransplantat erhalten haben, wird eine Antikoagulationsbehandlung (d. h. niedermolekulares Heparin) empfohlen</li> </ol>
Kardiovaskuläre Risiken	Personen mit LN haben ein höheres Risiko für Herz-/Kreislauferkrankungen als die Allgemeinbevölkerung. Die Krankheit selbst, unterschiedliche Therapieformen und klassische Risikofaktoren tragen zu diesem Risiko bei	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ein Screening auf Hyperlipidämie wird empfohlen; die üblichen Leitlinien zur Prävention und Behandlung sollten befolgt werden</li> <li>2. Ein Screening auf arterielle Hypertonie wird empfohlen; die üblichen Leitlinien zur Prävention und Behandlung sollten befolgt werden</li> <li>3. Ein Screening auf Prädiabetes und manifesten DM wird empfohlen; die üblichen Leitlinien zur Prävention und Behandlung sollten befolgt werden</li> <li>4. Eine Raucherentwöhnung und regelmäßige körperliche Betätigung wird empfohlen</li> <li>5. Die Anwendung von GC sollte bei Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf ein Minimum beschränkt werden</li> <li>6. Die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine CKD vorliegt und keine Kontraindikationen vorliegen. Zulassungsüberschreitende Anwendung; die üblichen CKD-Richtlinien sollten befolgt werden</li> </ol>
Osteoporose	Personen mit LN haben ein höheres Osteoporose-Risiko, das sowohl durch krankheitsbedingte als auch durch nicht krankheitsbedingte Faktoren verursacht wird	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Allen Patient*innen, die eine GC-Behandlung beginnen oder langfristig erhalten, wird eine Beurteilung des Frakturrisikos mit Messung der BMD und Verwendung des FRAX-Risikorechners empfohlen</li> <li>2. Alle Patient*innen, die eine GC-Behandlung beginnen oder langfristig erhalten, sollten über Strategien zur Verbesserung der Ernährung (d. h. Vitamin-D- und Kalziumaufnahme), zur Verringerung des Sturzrisikos und zu anderen Änderungen der Lebensweise beraten werden. Bezüglich der Prävention sind die üblichen Leitlinien zu befolgen</li> <li>3. Alle Patient*innen mit erhöhtem Frakturrisiko sollten eine geeignete pharmakologische Behandlung erhalten. Bezüglich der Behandlung sind die üblichen Leitlinien zu befolgen. Östrogenhaltige Substanzen sollten vermieden werden, insbesondere bei Patient*innen mit aPL-positiver Wirkung und Krankheitsaktivität</li> <li>4. Zur Vermeidung von Knochenschwund sollte die Anwendung von GC auf ein Minimum reduziert werden</li> </ol>

ACEI Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, aPL Antiphospholipid, APS Antiphospholipid-Syndrom, AZA Azathioprin, BMD Knochenmineraldichte, CKD Chronische Nierenerkrankung, KVE Kardiovaskuläre Erkrankung, DM Diabetes mellitus, GC Glukokortikoid, HBV Hepatitis-B-Virus, HCV Hepatitis-C-Virus, HCQ Hydroxychloroquin-Immunsuppression, SGLT2 Natrium-Glucose-Transportprotein 2, TMP/SMX Trimethoprim-Sulfamethoxazol

zu identifizieren, sowie solche, die eine Anpassung der Therapie benötigen. Dennoch sollten alle Patient\*innen, die nach einer geeigneten immunsuppressiven Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, an ein Fachzentrum überwiesen werden. Die Empfehlung zur Diagnose und Behandlung einer RD ist in Abb. 2 zusammengefasst.

### *Konservative Therapie und Behandlung von Komorbiditäten*

Trotz erheblicher Verbesserungen in der Therapie, die zu einer besseren Kontrolle der Krankheit geführt haben, sind Patient\*innen mit LN nach wie vor einem hohen Mortalitätsrisiko ausgesetzt, das insbesondere durch kardiovaskuläre und infektiöse Komplikationen sowie durch Malignome bedingt ist [60–62]. Die Prävention von Organschäden und eine angemessene Behandlung von Komorbiditäten sind unerlässlich, um die durch die Krankheit und immunsuppressive Therapie bedingte Mortalität in dieser Patientengruppe zu minimieren. Die Strategien zur Kontrolle von Komorbiditäten und therapiebedingten Komplikationen sind in Tab. 5 zusammengefasst.

### *Behandlung terminaler Nierenerkrankung bei Patient\*innen mit LN*

Trotz wirksamer immunmodulatorischer Mittel entwickelt sich bei einem erheblichen Anteil der LN-Patient\*innen eine CKD Stadium 5, die eine Nierenersatztherapie erfordert [2]. Dialysierte SLE-Patient\*innen haben unabhängig von der Dialyseart eine vergleichbare Gesamtmortalität wie Patient\*innen, die aufgrund von Nierenversagen anderer Ursachen eine Nierenersatztherapie erhalten [63, 64]. Frühe Daten deuten auf eine schlechtere Gesamtmortalitätsrate bei Patient\*innen unter Peritonealdialyse (PD) im Vergleich zu Patient\*innen mit Hämodialyse (HD) hin, die hauptsächlich auf technisches Versagen und infektiöse Komplikationen zurückzuführen war [65]. Eine neuere Metaanalyse, bei der Beobachtungsdaten verglichen wurden, ergab jedoch bessere kardiovaskuläre Ergebnisse bei SLE-Patient\*innen, die mit PD behandelt wurden [66]. Wichtig ist, dass Patient\*innen, die mit Antiphospholipid-Antikörpern behandelt werden, ein höheres Risiko haben, eine Thrombose des Gefäßzugangs zu entwickeln [16] und eine Antikoagulationstherapie erhalten sollten. Wir empfehlen, dass die Modalität der Nierenersatztherapie auf einer individualisierten Abwägung von Nutzen und Risiken basieren sollte.

Bei SLE-Patient\*innen, die eine Nierenersatztherapie erhalten, scheint sich die Krankheitsaktivität nach Beginn der Nierenersatztherapie trotz fortbestehender serologischer Anomalien zu bessern [63, 67]. Trotzdem gibt es Unterschiede im klinischen Verlauf nach Einleitung der Nierenersatztherapie [68]. Kommt es zu einem Krankheitsschub, wird eine geeignete immu-

suppressive Therapie empfohlen. Bei fehlender klinischer Aktivität kann eine Nierentransplantation angeboten werden, wie im nächsten Abschnitt erörtert.

### **Nierentransplantation**

Eine Nierentransplantation ist eine der besten Therapieoptionen für Patient\*innen mit CKD Stadium 5. Es gibt keine evidenzbasierten Richtlinien, wie lange Patient\*innen mit einer CKD Stadium 5 aufgrund einer LN bis zur Nierentransplantation warten sollten. Da das Vorliegen einer serologischen Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Transplantation nicht mit Transplantationsergebnissen korreliert [69], empfehlen wir, eine Nierentransplantation bei stabilen Patient\*innen mit CKD Stadium 5 aufgrund einer LN so früh wie möglich durchzuführen. Induktions- und Erhaltungstherapie nach einer Nierentransplantation entsprechen der bei anderen Nieren-transplantierten Patient\*innen. Im Rahmen einer Nierentransplantation bei Patient\*innen mit einer CKD Stadium 5 aufgrund einer LN sollten steroidsparende Behandlungsschemata mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle eines Antiphospholipid-Syndroms (APS) sollten die Patient\*innen während und nach der Transplantation mit Antikoagulanzen behandelt werden.

Die Rezidivrate der LN im Nierentransplantat liegt zwischen 2 und 11 %, und der Transplantatverlust aufgrund einer relapsierten LN ist sehr gering (2–4 % über 5–10 Jahre). Ebenso ist die SLE Relaps-Rate sehr gering (etwa 6 %), wahrscheinlich aufgrund der kontinuierlichen Immunsuppression, die nach Transplantation nötig ist [70, 71]. Die Diagnose einer relapsierten LN wird entsprechend der Vorgehensweise zur Diagnose einer LN in nativen Nieren durchgeführt. Die Behandlungsoptionen ähneln den in den Abschnitten zur Therapie beschriebenen immunsuppressiven Therapien. Die Patient\*innen sollten an spezialisierte Zentren überwiesen werden, um die jeweilige Behandlung und Nachsorge durchzuführen.

### **Schwangerschaft**

Bevor SLE-Patientinnen versuchen, schwanger zu werden, sollte der SLE sechs Monate lang unter schwangerschaftsverträglichen Medikamenten in Remission sein. Ein aktiver SLE zum Zeitpunkt der Empfängnis ist ein starker Prädiktor für unerwünschte Schwangerschaftsausgänge. Wichtig ist, dass MMF mindestens 6 Monate vor der Empfängnis abgesetzt werden muss. HCQ, AZA, Cyclosporin A, TAC sowie Steroide sind Optionen zur Behandlung von Patientinnen mit SLE während der Schwangerschaft. CD20-depletierende Therapien können in sorgfältiger Risikostratifizierung auch während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Da SLE-Schübe und Präeklampsie bei schwangeren SLE-Patientinnen häufig auftreten, müssen sie in einer Klinik, die für die Behandlung von Hochrisikoschwangerschaften spezialisiert ist,

sorgfältig und multidisziplinär kontrolliert werden [2]. Wir empfehlen, schwangere SLE-Patientinnen vor der 16. Schwangerschaftswoche mit Aspirin 100 bis 150 mg/Tag zu behandeln, um eine Präeklampsie zu verhindern. Im Falle eines APS kann eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin erforderlich sein. Darüber hinaus wird eine regelmäßige Bestimmung der Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-Antikörper empfohlen, da das Vorhandensein dieser Antikörper mit einem höheren Risiko für kongenitale und neonatale Komplikationen verbunden ist [72].

### Schlussfolgerungen und künftige Orientierungen

Insgesamt haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des SLE in den letzten Jahren deutlich verbessert und bieten nun mehr Optionen für die Behandlung von LN-Patient\*innen. Die Nierenbiopsie mit Aktivitäts- und Chronifizierungsscoring ist entscheidend für eine angemessene Therapie. Während die LN-Klassen I und II meist nur eine konservative Therapie benötigen, ist bei den LN-Klassen III und IV und teilweise bei Klasse V eine immunsuppressive Behandlung erforderlich. Die immunsuppressive Induktionstherapie umfasst MMF oder niedrig dosiertes CYC sowie eine Steroidbehandlung (in möglichst niedriger Dosis). Bei hohen Aktivitätswerten in der Nierenbiopsie kann zusätzlich eine CNI- oder Belimumab-Therapie in Betracht gezogen werden. CD20-depletierende Wirkstoffe bieten zusätzliche Alternativen bei therapieresistenter LN. Dennoch werden derzeit weitere Biologika bei LN-Patient\*innen getestet, die in Zukunft eingesetzt werden könnten.

**Funding** Open access funding provided by Medical University of Graz.

**Interessenkonflikt** B. Odler, M.J. Pollheimer, A. Kronbichler, M.D. Säemann, M. Windpessl, P. Gauckler, M. Rudnicki, E. Zitt, I. Neumann, K. Lhotta und K. Eller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825–35.
- Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265–81.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–12.
- Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):138–45.
- Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol*. 1988;8(2):85–9.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241–50.
- Herrera GA, Russell WJ, Isaac J, Turbat-Herrera EA, Tagouri YM, Sanders PW, et al. Glomerulopathic light chain-mesangial cell interactions modulate in vitro extracellular matrix remodeling and reproduce mesangiopathic findings documented in vivo. *Ultrastruct Pathol*. 1999;23(2):107–26.
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789–96.
- Umeda R, Ogata S, Hara S, Takahashi K, Inaguma D, Hasegawa M, et al. Comparison of the 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):260.
- Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Ballow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*. 1984;25(4):689–95.
- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jimenez Alonso J, Praga M, Pallares L, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic autoimmune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*. 2012;32(Suppl 1):1–35.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713–23.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797–808.
- van Tellingen A, Voskuyl AE, Vervloet MG, Bijl M, de Sevaux RG, Berger SP, et al. Dutch guidelines for diagnosis

- and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med*. 2012;70(4):199–207.
16. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7.
  17. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1305–13.
  18. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. 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(3):526–31.
  19. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertias G, Jayne D, et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open*. 2020;6:2.
  20. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e213.
  21. Collado MV, Dorado E, Rausch S, Gomez G, Khoury M, Zazzetti F, et al. Long-term outcome of lupus nephritis class II in Argentine patients: an open retrospective analysis. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(6):299–306.
  22. Fung WA, Su J, Touma Z. Predictors of good long-term renal outcomes in lupus nephritis: results from a single lupus cohort. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5312960.
  23. Mackay M, Dall'Era M, Fishbein J, Kalunian K, Lesser M, Sanchez-Guerrero J, et al. Establishing surrogate kidney end points for lupus nephritis clinical trials: development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(3):411–9.
  24. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1338–44.
  25. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e18.
  26. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e123.
  27. Parodis I, Adamichou C, Aydin S, Gomez A, Demoulin N, Weinmann-Menke J, et al. Per-protocol repeat kidney biopsy portends relapse and long-term outcome in incident cases of proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3424–34.
  28. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e389.
  29. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol*. 2014;41(4):688–97.
  30. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–45.
  31. Cunha C, Alexander S, Ashby D, Lee J, Chusney G, Cairns TD, et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1604–10.
  32. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453–60.
  33. Anders HJ, Loutan J, Bruchfeld A, Juarez GMF, Floege J, Goumenos D, et al. The management of lupus nephritis as proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;2021 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab351>.
  34. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdige KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):753–79.
  35. Farinha F, Pepper RJ, Oliveira DG, McDonnell T, Isenberg DA, Rahman A. Outcomes of membranous and proliferative lupus nephritis—analysis of a single-centre cohort with more than 30 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3314–23.
  36. Sun HO, Hu WX, Xie HL, Zhang HT, Chen HP, Zeng CH, et al. Long-term outcome of Chinese patients with membranous lupus nephropathy. *Lupus*. 2008;17(1):56–61.
  37. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):901–11.
  38. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int*. 2010;77(2):152–60.
  39. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, Caudwell V, Mercadal L, Sacchi A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7429.
  40. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):235–44.
  41. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, 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(8):1280–6.
  42. Yap DY, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(4):352–7.
  43. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;90(3):493–501.
  44. Parikh SV, Rovin BH. Current and emerging therapies for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):2929–39.
  45. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multi-target therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18–26.
  46. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2070–80.
  47. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117–28.



48. Parodis I, Stockfelt M, Sjowall C. B cell therapy in systemic lupus erythematosus: from rationale to clinical practice. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:316.
49. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222–33.
50. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215–26.
51. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall’Era M, et al. Peripheral blood B cell depletion after Rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502–9.
52. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):100–7.
53. Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, Loundou A, Bouillet L, Burtsey S, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(10):1420–7.
54. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008;14(9):931–8.
55. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutoledo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952–7.
56. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3717–23.
57. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment—Clinical response compared to literature and immunological reassessment. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1123–30.
58. Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):510–8.
59. Arora S, Rovin BH. Expert perspective: an approach to refractory lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(6):915–26.
60. Luo W, Farinha F, Isenberg DA, Rahman A. Survival analysis of mortality and development of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus up to 40-years of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac218>.
61. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, Su J, Urowitz M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971–2013). *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):802–6.
62. Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam ME, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(8):3248–54.
63. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, Tapia L, Sullivan JF, Stubbord W, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis*. 1990;16(3):189–95.
64. Derner O, Kramer A, Hruskova Z, Arici M, Collart F, Finne P, et al. Incidence of kidney replacement therapy and subsequent outcomes among patients with systemic lupus erythematosus: findings from the ERA registry. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(5):635–45.
65. Rietveld A, Berden JH. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3056–60.
66. Swai J, Zhao X, Noube JR, Ming G. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes comparison between different initial dialysis modalities in end-stage renal disease patients due to lupus nephritis prior to renal transplantation. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):156.
67. Mattos P, Santiago MB. Disease activity in systemic lupus erythematosus patients with end-stage renal disease: systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2012;31(6):897–905.
68. Krane NK, Burjak K, Archie M, O’Donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):872–9.
69. Yap KS, Urowitz MB, Mahood Q, Medina-Rosas J, Sabapathy A, Lawson D, et al. The utility of lupus serology in predicting outcomes of renal transplantation in lupus patients: Systematic literature review and analysis of the Toronto lupus cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):791–7.
70. Clark WF, Jevnikar AM. Renal transplantation for end-stage renal disease caused by systemic lupus erythematosus nephritis. *Semin Nephrol*. 1999;19(1):77–85.
71. Goral S, Ynares C, Shappell SB, Snyder S, Feurer ID, Kazancioglu R, et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare. *Transplantation*. 2003;75(5):651–6.
72. Dao KH, Bermas BL. Systemic lupus erythematosus management in pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022;14:199–211.

**Hinweis des Verlags** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.