

Coinvolgimento renale nel LES

Nefropatie secondarie, interstiziali e vascolari

Marta Calatroni^{1,2}, Francesco Reggiani^{1,2}, Gabriella Moroni^{1,2}

1 Nephrology and Dialysis Division, IRCCS Humanitas Research Hospital, Via Manzoni 56, 20089 Rozzano, Milan, Italy

2 Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Via Rita Levi Montalcini 4, 20090 Pieve Emanuele, Milan, Italy



Marta Calatroni

Corrispondenza a:

Gabriella Moroni
Nephrology and Dialysis Division, IRCCS Humanitas Research Hospital
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano, Milan, Italy
Tel +393458721810
E-mail: gabriella.moroni@hunimed.eu

ABSTRACT

La nefrite lupica (NL) è una manifestazione frequente e severa di lupus eritematoso sistemico (LES). Clinicamente la NL può presentarsi con quadri clinici estremamente variabili, da anomalie urinarie isolate a quadri di glomerulonefrite rapidamente progressiva. La biopsia renale rimane il gold standard per la diagnosi di NL, in quanto non sempre la presentazione clinico-laboratoristica correla con il dato istologico. Il trattamento della NL prevede terapie di supporto e terapie immunosoppressive mirate con una fase di induzione, oggi chiamata terapia iniziale, e una fase di mantenimento, oggi chiamata terapia successiva. Accanto ai farmaci più utilizzati quali steroidi, micofenolato mofetile e ciclofosfamide, negli ultimi decenni sono stati introdotti nuovi farmaci quali gli inibitori delle calcineurine (voclosporina) e gli anticorpi monoclonali come belimumab, e rituximab. Sebbene il rischio di progressione a malattia renale terminale (End-Stage Kidney Disease, ESKD) e la sopravvivenza di questi pazienti siano significativamente migliorati dagli anni '70 ad oggi, la NL rimane un importante fattore prognostico negativo. Diagnosi precoce, protocolli terapeutici più mirati, migliore prevenzione e gestione delle complicanze sono tra i fattori più importanti per la prognosi di questi pazienti.

PAROLE CHIAVE: nefrite lupica, immunosoppressione, malattia renale cronica terminale, remissione

Introduzione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune sistemica, che colpisce maggiormente giovani donne, in età fertile, con un rapporto donne/uomini compreso tra 8:1 e 15:1, che scende a 4:3 in età pre-pubere e nei bambini [1, 2]. Il coinvolgimento renale in corso di LES è molto frequente ed è riscontrato in circa il 40% dei pazienti.

Sebbene la prognosi dei pazienti affetti da nefrite lupica (NL) sia migliorata negli ultimi decenni grazie a diagnosi precoci, all'uso di protocolli terapeutici mirati e a migliori terapie di supporto, la sopravvivenza di questi pazienti continua ad essere inferiore a quella dei pazienti affetti da LES senza interessamento renale [3]. Insieme a infezioni, neoplasie ed eventi cardiovascolari improvvisi, la NL rappresenta ancora oggi una delle più comuni cause di morte [4-8].

Hanly et al descrivono una coorte internazionale incidente di 1826 pazienti affetti da LES. La NL, diagnosticata in 700 pazienti (il 38,3%), è più frequente in pazienti giovani, di sesso maschile e di razza non caucasica; purtroppo però in questo studio solo il 56,4% dei pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale. Negli afroamericani la NL, oltre ad essere più frequente, si presenta più precocemente, con quadri più aggressivi e con una maggior incidenza di malattia proliferativa diffusa alla biopsia renale rispetto alle altre etnie [9, 10].

Manifestazioni cliniche

L'esordio clinico renale è molto spesso subdolo e asintomatico e la diagnosi di NL si basa su un complesso inquadramento clinico-patologico. Da ciò si evince l'importanza di uno stretto follow-up della funzione renale e dell'esame urine con rapida esecuzione di biopsia renale se presenti segni clinico-laboratoristici sospetti.

La maggior parte dei pazienti sviluppa interessamento renale nei primi 5 anni dalla diagnosi di LES anche se può manifestarsi come prima manifestazione di malattia [10]. L'interessamento renale in corso di LES è stato definito dai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1982 dalla presenza di proteinuria maggiore di 500 mg/die o 3+ al dipstick urine e/o di cilindri cellulari all'esame del sedimento urinario [11].

I criteri del 2012 del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) hanno confermato come criterio clinico di interessamento renale la proteinuria delle 24 ore > 500 mg/die (o rapporto proteinuria/creatininuria P/C > 500 mg/g su campione estemporaneo) e/o la presenza di cilindri ematici al sedimento urinario. Inoltre, la presenza di quadro istologico compatibile con LES alla biopsia renale, secondo la classificazione dell'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) [12], in associazione a positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA) o degli anti-double stranded (dsDNA), è sufficiente a porre diagnosi di LES anche in assenza di ulteriori criteri di malattia [13]. Negli ultimi criteri classificativi del 2019 dell'ACR e dell'European League Against Rheumatism (EULAR) è stata introdotta la positività degli ANA 1:80 quale criterio d'ingresso indispensabile per la diagnosi di LES e sottolineata l'importanza della biopsia renale; la presenza di NL classe III e IV alla biopsia renale, infatti, rappresenta l'unico criterio clinico/immunologico sufficiente da solo, insieme agli ANA positivi, a porre diagnosi di LES (Tabella1) [14].

Le manifestazioni cliniche renali variano da anomalie urinarie isolate (proteinuria subnefrosica e/o microematuria glomerulare in assenza di alterazione della funzione renale) a quadri più severi quali sindrome nefrosica, sindrome nefritica o forme di glomerulonefrite rapidamente progressiva con insufficienza renale.

Criteri ACR del 1997*	Proteinuria persistente maggiore di 500 mg/24 ore o proteine > 3+ al dipstick urinario e/o Presenza di cilindri cellulari all'esame del sedimento urinario (ematici, granulari, tubulari o misti)
Criteri SLICC del 2012**	Proteinuria delle 24 ore > 500 mg/24 ore o rapporto P/C > 500 mg/g su campione urine estemporaneo e/o Presenza di cilindri ematici al sedimento urinario e/o Presenza di quadro istologico compatibile con LES alla biopsia renale (secondo la classificazione dell'ISN/RPS). Quest'ultima, in associazione a positività degli ANA o dei dsDNA, è sufficiente da sola a porre diagnosi di LES anche in assenza di ulteriori criteri di malattia
Criteri EULAR/ACR del 2019***	Proteinuria > 500 mg/24 ore o rapporto P/C equivalente su campione urine estemporaneo e/o Biopsia renale compatibile con nefrite lupica (secondo la classificazione dell'ISN/RPS). La presenza di NL classe III e IV alla biopsia renale rappresenta l'unico criterio clinico/immunologico sufficiente da solo, insieme agli ANA positivi, a porre diagnosi di LES.

Tabella 1: Criteri classificativi di interessamento renale nel LES [11-14].

ACR: American College of Rheumatology; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; P/C: proteinuria/creatininuria; LES: lupus eritematoso sistemico; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; ANA: anticorpi anti-nucleo; dsDNA, anti-double stranded; EULAR: European League Against Rheumatism.

***La classificazione ACR si basa su 11 criteri. La diagnosi di LES è possibile in presenza di almeno 4 degli 11 criteri classificativi.**

****La classificazione SLICC si basa su 17 criteri, divisi in clinici (tra cui l'interessamento renale) e immunologici. La diagnosi di LES è possibile in presenza di almeno 4 criteri, di cui almeno 1 clinico e 1 immunologico o in presenza di biopsia renale compatibile con nefrite lupica in associazione a positività degli ANA o dei ds-DNA, anche in assenza di altri criteri.**

*****I criteri EULAR/ACR richiedono la positività degli ANA 1:80 quale criterio d'ingresso indispensabile per la diagnosi di LES. I criteri aggiuntivi sono 7 clinici (tra cui l'interessamento renale) e 3 immunologici, ognuno dei quali ha un punteggio da 2 a 10. La diagnosi di LES è possibile in presenza di ANA positivi e almeno 10 punti.**

In una recente casistica italiana di 499 pazienti affetti da NL, il 40,7% dei pazienti presenta anomalie urinarie isolate al momento della diagnosi, il 34,9% sindrome nefrosica, il 18,4% sindrome nefritica acuta e il 9% insufficienza renale rapidamente progressiva.

Questi pazienti sono stati divisi in 3 gruppi in base all'anno in cui sono stati sottoposti a biopsia renale, con 106 pazienti nel gruppo dal 1970 al 1985, 158 pazienti dal 1986 al 2000 e 235 pazienti dal 2001 al 2016.

L'analisi dei tre gruppi ha mostrato significative differenze sia in termini epidemiologici che di presentazione clinico-laboratoristica. Dal 1970 al 2016 si è registrato, infatti, un progressivo aumento del numero di pazienti di sesso maschile (6,6% vs 12% vs 20%) e dell'età al momento della diagnosi (28,4 vs 28,9 vs 34,4).

Dal punto di vista clinico, dalla primo al terzo periodo, è stata riscontrata una significativa riduzione di sindromi nefritiche e delle forme rapidamente progressive (da 29% a 12% e da 13,3% a 3,3% rispettivamente) a fronte di un incremento delle anomalie urinarie isolate (da 27% a 49%). Questi ultimi dati sono verosimilmente legati a una diagnosi precoce di NL (Figura 1) [15].

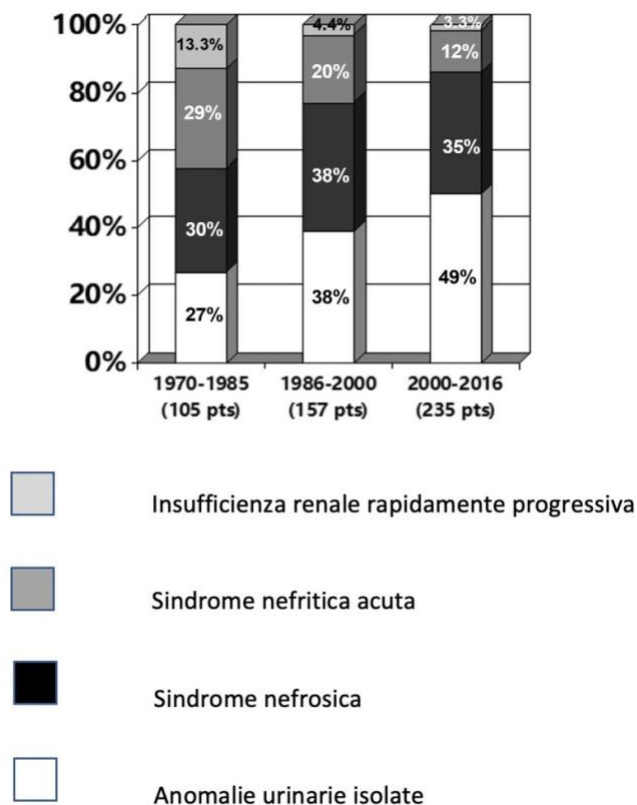


Figura 1: Presentazione clinica di 499 pazienti con nefrite lupica diagnosticata con biopsia renale e seguiti dal 1970 al 2016, divisi in 3 gruppi in base all'anno in cui sono stati sottoposti a biopsia renale, con 106 pazienti nel gruppo dal 1970 al 1985, 158 pazienti dal 1986 al 2000 e 235 pazienti dal 2001 al 2016.

Classificazione istologica e correlazione clinico-patologica

La biopsia renale percutanea è elemento fondamentale per la diagnosi e la classificazione della NL. Già nel 1999 venne dimostrata l'importanza della biopsia renale, in quanto le manifestazioni cliniche non sempre correlano con il dato istologico e anomalie urinarie isolate possono associarsi a quadri proliferativi alla biopsia renale [16-18]. L'analisi istologica ci permette di differenziare la NL in classi istopatologiche, di classificare la gravità del coinvolgimento renale in termini di attività e cronicità del danno parenchimale e di escludere altre patologie renali quali la microangiopatia trombotica, altri tipi di glomerulonefrite (IgA nephropathy ad esempio), podocitopatie non da immunocomplessi e quadri di nefrite tubulointerstiziale o di necrosi tubulare acuta [19-21].

La biopsia renale è indicata in tutti i pazienti con proteinuria > 500 mg/24 ore o con P/C > 500 mg/g (50 mg/mmol), microematuria glomerulare con o senza cast eritrocitari o in presenza di alterazione della funzione renale non attribuibile ad altra causa specifica. Anche in presenza di leucocituria o piuria persistente, dopo un completo screening diagnostico, può essere utile l'esecuzione di biopsia renale [22-24]. La NL è divisa in sei classi istologiche in base alla presenza di specifiche lesioni microscopiche e alla distribuzione degli immunocomplessi (IC), secondo la classificazione istologica ISN/RPS del 2003 poi revisionata nel 2018. Al momento non esistono marcatori sierici o urinari in grado di predire la classe istologica [12, 25].

La classe I o minima mesangiale è rara, ha una prevalenza dell'1% e del 2,3% negli adulti e nei bambini rispettivamente in quanto questi pazienti tipicamente presentano minima proteinuria e funzione renale nella norma. All'immunofluorescenza (IF) e alla microscopia elettronica (ME) si

evidenziano immunodepositi mesangiali di C3 e di immunoglobuline (soprattutto IgG e IgM) in assenza di anomalie alla microscopia ottica (MO) [26]. La classe II o proliferativa mesangiale rappresenta il 7-22% di tutti i casi e si presenta clinicamente con microematuria glomerulare, proteinuria subnefrosica e funzione renale nella norma. Questa è caratterizzata da ipercellularità mesangiale ed espansione della matrice mesangiale alla MO, con immunodepositi mesangiali e pochi depositi subepiteliali e subendoteliali visibili unicamente all'IF o alla ME. La prognosi di questa classe istologica è buona e non richiede terapia specifica anche se il rischio di progressione a proliferativa diffusa può raggiungere il 47% [27]. Nella classe III o proliferativa focale < 50% dei glomeruli presenta alla MO ipercellularità endocapillare o extracapillare, segmentale o globale, ma depositi mesangiali e subendoteliali diffusi alla ME, positivi per IgG e C3 all'IF. La classe IV o proliferativa diffusa è la classe istologica più frequente (rappresenta 50% di tutte le biopsie). Istologicamente più del 50% dei glomeruli è coinvolto e presenta ipercellularità, lesioni necrotizzanti e anche in alcuni casi proliferazione extracapillare con formazione di semilune. All'IF ci sono depositi di immunoglobuline (specialmente di IgG) e complemento (soprattutto C3). La ME mostra depositi subendoteliali con o senza alterazioni mesangiali. Le classi proliferative si presentano tipicamente con microematuria glomerulare e proteinuria, anche se alcuni pazienti possono presentare sindrome nefrosica, sindrome nefritica, ipertensione arteriosa o riduzione del filtrato glomerulare con rapida progressione verso l'insufficienza renale. I pazienti hanno livelli di complementemia ridotti (specialmente C3) ed elevati livelli di ds-DNA soprattutto in corso di malattia attiva [28]. Le classi III e IV sono associate a prognosi peggiore, con maggior rischio di progressione a malattia renale cronica terminale (End-Stage Kidney Disease, ESKD) e necessitano di trattamento immunosoppressivo [29]. La classe V o nefropatia membranosa lupica rappresenta il 10-20% dei pazienti con interessamento renale [30, 31]. I pazienti presentano tipicamente sindrome nefrosica con quadro molto simile ai pazienti con nefropatia membranosa idiopatica. Dal punto di vista istologico è caratterizzata da ispessimento delle membrane basali glomerulari alla MO, immunodepositi subepiteliali con coinvolgimento segmentale o globale all'IF e alla ME. Può essere riscontrata in combinazione con le classi III o IV e in tal caso la diagnosi è mista; negli anni si è visto un aumento delle forme miste (III/IV+ V) (Tabella 2).

Classe I	Glomeruli normali alla Microscopia ottica e depositi mesangiali alla Immunofluorescenza e Microscopia elettronica
Classe II	Aumento della cellularità mesangiale e depositi mesangiali
Classe III	Proliferazione focale e segmentaria o globale estesa a meno del 50% dei glomeruli in fase attiva (A) o cronica (C) (A, AC, C)
Classe IV	Come la classe terza, ma coinvolge più del 50% dei glomeruli
Classe V	Glomerulonefrite membranosa con depositi subepiteliali a distribuzione globale o segmentaria
Classe VI	Lesioni sclerotiche estese a più del 90% dei glomeruli

Tabella 2: Classificazione istologica ISN/RPS nefrite lupica [25].

La classe V non presenta tipicamente manifestazioni cliniche o sierologiche tipiche del LES, con livelli di complementemia nella norma e autoimmunità negativa. La velocità di progressione a ESKD è lenta ma può associarsi a importanti complicanze correlate alla sindrome nefrosica quali eventi trombotici e infezioni [32]. La classe VI o di sclerosi avanzata è caratterizzata da glomerulosclerosi in più del 90% dei glomeruli, rappresenta lo stadio terminale dei processi infiammatori a carico dei glomeruli ed è associata a sedimento urinario inattivo, proteinuria di vario grado e progressione verso l'insufficienza renale [33].

La revisione della classificazione del 2018 ha introdotto un indice di attività e cronicità di malattia in sostituzione delle precedenti lesioni attive e croniche delle classi proliferative e ha eliminato la precedente distinzione tra segmentale (S) e globale (G) delle classi III e IV [25]. È stato sostituito il termine 'proliferativo' con 'ipercellularità' e sono state introdotte definizioni di caratteristiche istologiche tipiche, quali la definizione di podocitopatia, intesa come presenza di fusione pedicellare alla ME anche in pazienti con lesioni minime alla MO, con o senza IC; quest'ultima si presenta con sindrome nefrosica ed è più facilmente associata a progressione a ESKD [34].

Nella casistica italiana di 499 pazienti sopracitata, il 53,7 % dei pazienti presentava una glomerulonefrite proliferativa diffusa (classe IV) alla biopsia renale, il 22,8% una glomerulonefrite proliferativa focale (classe III), il 17,2% una nefropatia membranosa lupica (classe V) e il 4,4% una proliferativa mesangiale (classe II) (Figura 2). L'analisi istologica nei gruppi non ha mostrato differenze in termini di classi istologiche e di attività di malattia nei tre periodi, ma si è riscontrata una significativa progressiva riduzione dell'indice di cronicità nei pazienti sottoposti a biopsia dal primo al terzo. Quest'ultimo dato, unito al fatto che i pazienti biopsiati dal 2001 al 2016 presentavano più frequentemente anomalie urinarie isolate al momento della biopsia, conferma l'importanza della diagnosi precoce in termini prognostici [15].

Una seconda biopsia renale è indicata in caso di peggioramento della funzione renale, importante aumento della proteinuria o comparsa di sedimento urinario attivo oltre che in caso di non risposta al trattamento [35]. In un recente studio l'indicazione alla rivalutazione istologica potrebbe essere utile per guidare la sospensione della terapia immunosoppressiva [36].

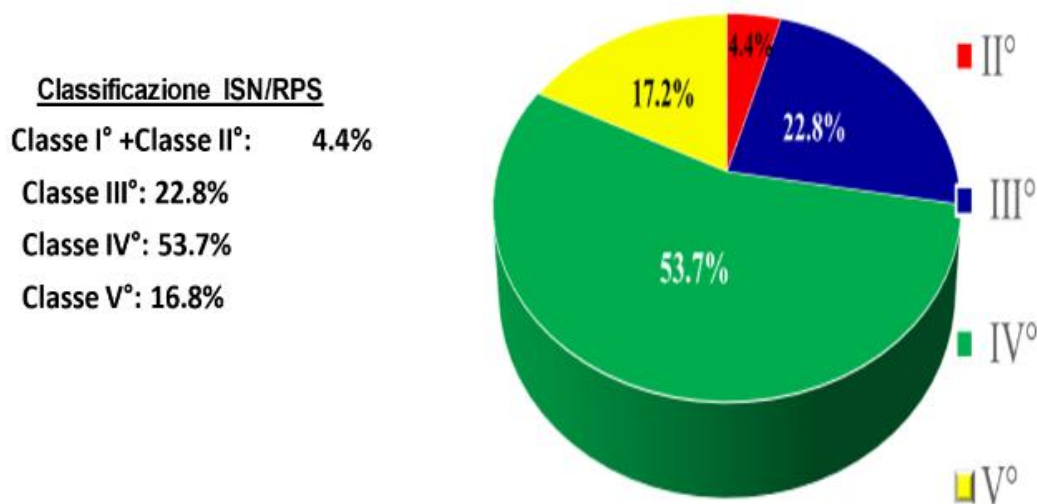


Figura 2: Classe istologica alla biopsia renale dei 499 pazienti con nefrite lupica, diagnosticati tra il 1970 e il 2016.

Trattamento

L'approccio terapeutico nella NL è guidato dai dati clinico-istologici, in particolare non solo dalla classe istologica ma anche dal grado di attività o cronicità di malattia (activity index) e dalla presenza di lesioni alla biopsia renale, quali l'interessamento tubulo-interstiziale o microangiopatia trombotica.

In accordo con le ultime raccomandazioni EULAR, l'obiettivo della terapia della NL è preservare la funzione renale, ridurre le recidive, controllare le comorbidità e migliorare così la mortalità dei pazienti. Inoltre, è fondamentale prevenire le tossicità iatrogene, in particolare preservare la fertilità [18, 24]. In tutti i pazienti affetti da NL è raccomandata un'adeguata terapia di supporto volta a

ridurre il rischio cardiovascolare (controllo delle dislipidemie, sospensione del fumo, controllo del peso corporeo), migliorare i valori di proteinuria (controllo della pressione arteriosa, inibizione del sistema renina angiotensina aldosterone (RAAS)), ridurre il rischio infettivo (di vaccinazioni, profilassi farmacologica per infezioni opportunistiche) e prevenire i danni farmacologici legati a trattamenti prolungati (controllo osteoporosi, screening oncologici e percorsi per preservare la fertilità) [37]. Nelle classi proliferative (III e IV) e nella classe V, accanto alla terapia di supporto, è necessario un trattamento immunosoppressivo. Da decenni l'utilizzo di protocolli terapeutici sempre più mirati, ha migliorato la prognosi di questi pazienti.

Per le classi I e II le attuali raccomandazioni non includono terapia con immunosoppressori ma sola terapia di supporto. Nelle classi III e IV i protocolli terapeutici prevedono una fase di induzione e una fase di mantenimento, oggi definite terapia iniziale e terapia successiva rispettivamente. La terapia iniziale dura 3-6 mesi, ha l'obiettivo di ottenere la remissione della malattia infiammatoria renale acuta ed è basata sull'uso corticosteroidi in associazione a farmaci immunosoppressori. Al fine di ridurre la dose cumulativa dello steroide e degli effetti collaterali ad esso correlati, è raccomandata la somministrazione di steroidi ev ad alte dosi (boli di metilprednisolone con dose cumulativa compresa tra 500 e 2500 mg, suddivisi in 3 boli in 3 giorni consecutivi) seguita da terapia per os (prednisone 0,3-0,5 mg/kg/die), da ridurre a $\leq 7,5$ mg/die in 3-6 mesi. L'utilizzo di prednisone per os (prednisone 1 mg/kg/die) non preceduto dai boli, è indicato in pazienti con bassa severità di malattia. I farmaci immunosoppressori raccomandati come prima linea nella terapia iniziale rimangono la ciclofosfamide (CYC) ev a bassa dose (500 mg ogni 2 settimane per un totale di 6 dosi) o il micofenolato mofetile (MMF) (dose target 2-3 g/die o acido micofenolico allo stesso dosaggio per 6 mesi) [38].

Già dagli anni '80 Austin et al (del National Institute of Health, NIH) hanno dimostrato che l'introduzione della CYC ev ad alta dose in aggiunta alla terapia steroidea è associata a un miglior outcome renale rispetto alla sola terapia steroidea. Successivamente Houssiau et al, al fine di ridurre il dosaggio cumulativo della CYC e la tossicità ad essa legata, hanno confrontato un gruppo di pazienti trattati con CYC a bassa dose (schema Euro-Lupus Nephritis Trial, ELNT, 6 boli da 500 mg ogni 14 giorni) con i pazienti trattati con CYC ev ad alta dose (schema del NIH 8 boli 0,75g/m² ogni mese) e evidenziando una minor incidenza di eventi avversi, in particolare di infezioni severe, nel gruppo di pazienti trattati con CYC a bassa dose [39-41]. Questo studio mostra anche che non ci sono differenze significative in termini di risposta al trattamento nei due schemi, seppur i pazienti dell'NIH presentassero un quadro clinico più severo rispetto ai pazienti dell'ELNT. Pertanto, alte dosi di CYC (0,5-0,7 g/m² mensilmente per 6 mesi) sono consigliate solo nelle forme più gravi che si presentano con insufficienza renale, necrosi fibrinoide o semilune alla biopsia e quindi con elevato rischio di progressione a ESKD. La CYC può essere somministrata anche per via orale al dosaggio di 1-1,5 mg/kg/die con dose massima di 150 g/die per 2-4 mesi [42]. L'alternativa alla CYC è il MMF, che nelle ultime decadi risulta il farmaco più utilizzato. Lo studio multicentrico Aspreva Lupus Management Study (ALMS) ha dimostrato, infatti, una non inferiorità del MMF se utilizzato al dosaggio di 3 g/die, con pari effetti collaterali ma minor tossicità gonadica rispetto alla CYC; inoltre, il MMF si associa a miglior risposta terapeutica nei pazienti di razza africana e ispanica, sottolineando l'importanza dell'etnia in termini di risposta al trattamento [43]. Le attuali raccomandazioni suggeriscono in caso di non risposta al MMF di avviare trattamento con CYC e viceversa. Nei pazienti non-responder o refrattari alla terapia, il rituximab (RTX), anticorpo monoclonale anti-CD20, rappresenta un'alternativa per la terapia iniziale, pur essendo ancora off-label. Sebbene lo studio LUNAR (Lupus Nephritis Assessment With Rituximab Study), trial clinico randomizzato prospettico, non abbia dimostrato un miglioramento dell'outcome nei pazienti trattati con RTX in associazione a terapia di induzione standard (MMF o CYC) rispetto al placebo, altri studi retrospettivi/osservazionali hanno mostrato come la terapia con RTX si associa a significativa riduzione dell'attività di malattia e della

proteinuria; inoltre, è stato dimostrato che possa essere utilizzato come steroid-sparing. Il dosaggio consigliato è di 1000 mg nei giorni 0 e 14 [44-49].

Gli inibitori delle calcineurine (CNI), soprattutto il tacrolimus (TAC), in associazione al MMF (1-2 g/die) costituiscono un'altra alternativa per la terapia iniziale e sono raccomandati principalmente nei pazienti con proteinuria in range nefrosico. Sono controindicati in presenza di malattia renale cronica, di alto indice di cronicità alla biopsia renale e di scarso controllo pressorio. In diversi studi i CNI determinano una remissione completa simile alla CYC ev e al MMF; inoltre, in uno studio randomizzato cinese di 362 pazienti, la combinazione di CNI e MMF, definita terapia multi-target, si è dimostrata superiore rispetto alla CYC nel breve termine. Non essendo ancora studiata nelle diverse etnie, la terapia multi-target non risulta ancora tra i farmaci raccomandati come prima linea [50, 51].

Nel gennaio '21 la US Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo di voclosporina in aggiunta a steroidi e MMF per il trattamento dei pazienti con NL attiva. La voclosporina è un CNI di nuova generazione con una differenza aminoacidica rispetto alla ciclosporina A (CyA) che la rende 4 volte più efficace; presenta un'eliminazione più rapida dei metaboliti e conseguente minor esposizione agli effetti collaterali soprattutto in termini di tossicità renale e miglior controllo lipidico e glucidico rispetto a CyA e TAC rispettivamente [52]. Nello studio randomizzato di fase II AURA-LV su 265 pazienti l'utilizzo di voclosporina, in aggiunta a MMF e steroide, confrontato al placebo dimostrava maggior efficacia in termini di risposta completa a 6 mesi anche se associato a maggior incidenza di eventi avversi [53]. Nello studio successivo, uno studio randomizzato di fase III, controllato in doppio-cieco, sono stati studiati 357 pazienti affetti da NL attiva, di diverse etnie, sottoposti a terapia orale con voclosporina o placebo in associazione a MMF e steroide per os a basso dosaggio e con rapido decalage. I pazienti trattati con voclosporina hanno raggiunto la remissione completa in numero più significativo senza differenze di riduzione della funzione renale, aumento della pressione arteriosa o scarso controllo glicemico e lipidico [54]. Questo studio dimostra come voclosporina a basse dosi in associazione alla terapia immunosoppressiva standard può migliorare la prognosi dei pazienti con NL; i limiti di questo studio sono l'esclusione di pazienti con GFR < 45 ml/min e un breve follow-up per la valutazione della nefrotossicità [55]. Anche l'ocrelizumab, anticorpo umanizzato anti CD20, è stato studiato nella NL nello studio BELONG. Lo studio è stato però interrotto per comparsa di un numero significativo di infezioni severe nel gruppo trattato con l'anticorpo monoclonale rispetto al placebo anche se si associava a miglioramento dei livelli di complemento e di ds-DNA [56].

Tra le alternative terapeutiche recentemente approvate nel LES c'è il belimumab, un anticorpo monoclonale umano che si lega al 'B-cell activating factor', BAFF, citochina coinvolta nella maturazione dei linfociti B. Questo farmaco è stato registrato per il trattamento del LES in associazione alla terapia standard grazie a una serie di studi controllati. Nel BLISS-LN 448 pazienti con NL attiva sono stati trattati con belimumab (10 mg/kg) o placebo come terapia di induzione in associazione a MMF o CyC ev a bassa dose. Lo studio ha mostrato una risposta renale significativamente superiore nei pazienti trattati con belimumab rispetto al placebo; nei sottogruppi la significatività veniva raggiunta solo nei pazienti trattati con MMF, ma si manteneva nelle diverse etnie coinvolte. Il belimumab è il primo farmaco biologico che ha ottenuto risultati in termini di outcome primari e secondari. Esso può essere considerato in aggiunta alla terapia standard come steroid-sparing per ridurre le riacutizzazioni e come miglior controllo delle manifestazioni extrarenali [57-59]. Dopo un'adeguata terapia iniziale, è raccomandata la terapia di mantenimento o terapia successiva, che ha l'obiettivo di ridurre le recidive e consolidare la risposta terapeutica evitando le tossicità farmacologiche. Essa si basa sull'uso di steroidi per via orale a basso dosaggio (< 5-7,5 mg/die) in associazione a MMF come prima scelta (1-2 g/die o acido micofenolico 720-1440 mg/die)

o AZA (1,5-2 mg/kg/die con dose massima di 150-200 mg/die) per 3-5 anni dopo la remissione completa. Nello studio MANTAIN non ci sono state differenze tra Aza e MMF in pazienti caucasici affetti da NL; nello studio ALMS condotto su diverse etnie il MMF si è dimostrato superiore rispetto ad AZA in termini di mortalità, progressione a ESKD, flares e necessità di terapia rescue. In alternativa a MMF e AZA, anche nella terapia di mantenimento sono indicati i CNI, in particolare nei pazienti con persistenza di elevati valori di proteinuria (TAC 4-6 ng/ml o CyA 60-100 nl/ml). Uno studio italiano randomizzato ha mostrato uguale efficacia di AZA e CyA come terapia di mantenimento nel prevenire le recidive in 75 pazienti con NL proliferativa trattati con boli di steroide e CYC per os come terapia di induzione e poi randomizzati a CyA o AZA per due anni; lo studio non ha mostrato differenze significative di funzione renale e controllo pressorio nei due gruppi. L'uso di CYC ev non è consigliato nel mantenimento in quanto meno efficace e più tossica [43, 60-66].

La durata ottimale della terapia immunosoppressiva non è ancora chiara; le linee guida suggeriscono una durata di almeno 36 mesi di trattamento nei pazienti affetti da NL e almeno 1 anno di remissione completa renale in assenza di manifestazioni extrarenali per poter sospendere la terapia immunosoppressiva [24, 37]. Una terapia di mantenimento più prolungata è consigliata in pazienti di sesso maschile, di etnia africana e ispanica, con glomerulonefrite con semilune o microangiopatia trombotica alla biopsia renale e in pazienti con ds-DNA ad alto titolo. La sospensione della terapia immunosoppressiva deve essere graduale e prevede l'eliminazione in primis della terapia steroidea, quindi dell'immunosoppressore; essendo una malattia sistemica, la terapia va stabilita anche in base alle manifestazioni extrarenali [24].

In tutti i pazienti in classe V è consigliata un'adeguata terapia di supporto al fine di evitare possibili complicanze quali trombosi e dislipidemia. Solo nei pazienti con proteinuria > 1 g nonostante la terapia con inibitori del RAAS o con sindrome nefrosica è raccomandata la terapia immunosoppressiva. Le linee guida indicano come prima linea il MMF (3 g/die o acido micofenolico equivalente per 6 mesi) in associazione a steroide ev seguito da terapia steroidea per os (0,5 mg/kg/die); CYC ev e CNI (soprattutto TAC) sono indicati come alternative. I CNI possono essere somministrati in monoterapia o in associazione al MMF soprattutto nei pazienti con sindrome nefrosica. Il RTX può essere considerato nei pazienti non responder [24, 37, 67-69]. Se in associazione a classe III o IV, la nefropatia membranosa lupica va trattata come le classi proliferative.

La classe VI non richiede alcun trattamento immunosoppressivo, ma l'avvio al follow-up della malattia renale cronica.

L'idrossiclorochina (HCQ), antimalarico, è indicata in tutti i pazienti affetti da LES, se non controindicato, al dosaggio di ≤ 5 mg/kg aggiustato nei pazienti con GFR < 30 ml/min; a essa, infatti, si associa minor rischio di sviluppare NL nei pazienti con LES e in associazione alle terapie immunosoppressive riduce le recidive, rallenta la progressione a ESKD, aumentando così la sopravvivenza di questi pazienti. Può essere utilizzata anche in gravidanza.

Risposta alla terapia e 'flare' di malattia

La risposta renale al trattamento viene valutata in termini di remissione completa (RC), intesa come riduzione della proteinuria a 0,5-0,7 g/die entro 12 mesi dall'inizio del trattamento e remissione parziale (RP) con proteinuria ridotta di almeno il 50% entro 6 mesi, entrambe in presenza di stabilità della funzione renale. Nei pazienti con proteinuria in range nefrosico il tempo per valutare la risposta arriva sino a 12 mesi. La proteinuria a un anno dall'inizio del trattamento rappresenta, infatti, il miglior predittore di outcome renale a lungo termine [17, 40, 62, 70-71].

Le recidive sono molto frequenti nei pazienti affetti da NL e si associano a peggior outcome renale.

Per 'flare' o recidiva di malattia si intende un incremento di attività di malattia che richiede una modifica terapeutica. I flares sono classificati in proteinurici e nefritici e severi e non severi. I principali fattori di rischio correlati alla comparsa di recidive sono giovane età < 30 anni alla diagnosi, sesso maschile, etnia afro-americana, ritardo diagnostico-terapeutico, bassi livelli di C4, risposta parziale, rialzo dei ds-DNA, ipertensione arteriosa, bassa dose di immunosoppressione e manifestazioni extrarenali di LES severe quali coinvolgimento del sistema nervoso centrale [72-74].

Outcome e conclusioni

Negli ultimi 50 anni la prognosi dei pazienti affetti da NL è significativamente migliorata, con un aumento del tempo di progressione a insufficienza renale e una riduzione della mortalità. In una metanalisi sul rischio di ESKD in pazienti di diverse etnie affetti da NL dal 1970 al 2015, Teckidou et al descrivono un significativo miglioramento dagli anni '70 agli anni '90, legato all'introduzione della ciclofosfamide, con una successiva stabilizzazione della progressione a ESKD e della sopravvivenza negli ultimi decenni [17]. Nella coorte italiana di 499 pazienti sopradescritta, principalmente costituita da pazienti caucasici, lo sviluppo di malattia renale cronica e ESKD si è significativamente ridotto negli anni (dal 7,9% e 24,8% dei pazienti del periodo 1970-1985 contro il 4,5% e l'1,3% del periodo 2001-2016 rispettivamente), con un ESKD-free survival a 10 e 20 anni del 87% e 80% nel primo gruppo, del 94% e 90% nel secondo gruppo e del 99% nel terzo gruppo. Allo stesso modo nei pazienti diagnosticati e trattati negli ultimi anni è stato registrato un incremento significativo della remissione completa (ottenuta nel 58% dei pazienti con diagnosi dal 2001 al 2016 contro il 49,6% nel primo periodo). Anche la riduzione della mortalità nell'ultimo lasso di tempo rispetto agli altri è statisticamente significativa [15]. I fattori demografici che influenzano negativamente l'outcome renale sono il sesso maschile e l'etnia, con un miglior outcome nei caucasici rispetto agli africani e agli asiatici; i fattori clinici includono la presenza di proteinuria nefrosica, di anemia, di insufficienza renale e giovane età al momento della biopsia renale e di ipertensione arteriosa non controllata e aumentato rischio cardiovascolare durante il follow-up; infine, dal punto di vista istologico le classi istologiche proliferative III e IV sono quelle caratterizzate da decorso clinico più aggressivo e peggior prognosi.

In conclusione, pur essendo migliorata la prognosi di questi pazienti, la NL rimane un importante fattore prognostico negativo nei pazienti affetti da LES e diagnosi precoci, terapia immunosoppressive mirate, adeguate terapie di supporto con prevenzione e miglior gestione delle complicanze sono fondamentali nel determinare la prognosi di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:604892. <https://doi.org/10.1155/2012/604892>
2. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus- are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am* 2010 Feb;36(1):53-80, vii-viii. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.012>
3. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B et al. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus*. 2013 Jul;22(8):810-8. <https://doi.org/10.1177/0961203313492576>
4. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM* 1999; Apr;92(4):211-8. <https://doi.org/10.1093/qjmed/92.4.211>
5. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006 Aug;119(8):700-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.11.034>
6. Hanly JG, O’Keefe AG, Su L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology* 2016 Aug;68(8):1932-44. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev311>
7. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003 Sep;82(5):299-308. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>
8. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a southern European population: data from the community-based lupus Registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis* 2017 Dec;76(12):1992-2000. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211206>
9. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1620–1628, 1995
10. John G. Hanly, Li Su, Murray B. Urowitz et al. A Longitudinal Analysis of Outcomes of Lupus Nephritis in an International Inception Cohort Using a Multistate Model Approach. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1932-44. <https://doi.org/10.1002/art.39674>
11. Eng M.Tan, Alan S. Cohen, James F. Fries, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. <https://doi.org/10.1002/art.1780251101>
12. Jan J Weening, Vivette D D’Agati, Melvin M Schwartz et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):241-50. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
13. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
14. 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;78:1151–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
15. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1318–25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212732>
16. Cameron JS. Lupus nephritis. *JASN* 1999 Feb;10(2):413-24. <https://doi.org/10.1681/ASN.V102413>
17. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432–41. <https://doi.org/10.1002/art.39594>
18. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007;34:332–5
19. Samir V Parikh, Salem Almaani, Sergey Brodsky, Brad H Rovin. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *m J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265-281. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2019.10.017>
20. Haładyj E, Cervera R. Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? *Reumatologia* 2016;2:61–6 <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60214>
21. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol* 2013; 38:253–66. <https://doi.org/10.1159/000354390>

22. Ding JYC, Ibañez D, Gladman DD, et al. Isolated hematuria and sterile pyuria may indicate systemic lupus erythematosus activity. *J Rheumatol* 2015;42:437–40. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140415>
23. Rahman P, Gladman DD, Ibanez D, et al. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:418–23. <https://doi.org/10.1191/096120301678646164>
24. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K. 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;79:713–23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>
25. 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: 789–96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>
26. Mok C, Cheung T, Lo W. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2010;39:181–9. <https://doi.org/10.3109/03009740903456300>
27. Collado MV, Dorado E, Rausch S et al. Long-term Outcome of Lupus Nephritis Class II in Argentine patients: an open retrospective analysis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2016; 22:299–306. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000395>
28. Lloyd W, Schur PH. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine (Baltimore)*. 1981;60(3):208. <https://doi.org/10.1097/00005792-198105000-00004>
29. Wang H, Ren Y, Chang J et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol* 2018;33:17–25. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6127>
30. Donadio JV Jr, Burgess JH, Holley KE. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(6):527. <https://doi.org/10.1097/00005792-197711000-00007>
31. Moroni G, Quaglini S, Gravellone L et al. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long- term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:642–51. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.08.002>
32. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, Borok RZ. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(2):299. <https://doi.org/10.1681/ASN.V72299>
33. Descombes E, Droz D, Drouet L et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(5):355. <https://doi.org/10.1097/00005792-199709000-00003>
34. Hu W, Chen Y, Wang S et al. Clinical–morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:585–92. <https://doi.org/10.2215/CJN.06720615>
35. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:530–9. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(99\)70082-x](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70082-x)
36. De rosa M, Azzato F, Toblli JE et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):788-794. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.021>
37. Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4):753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
38. Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1103-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
39. Austin HA, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *Engl J Med*. 1986 Mar 6;314(10):614-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603063141004>
40. 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;69:61–4. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102533>
41. Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, Misra DP, Negi VS. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. *Rheumatol Int*. 2018 Apr;38(4):557-568. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-3995-3>
42. Ward M. Recent clinical trials in lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Aug;40(3):519-35, ix. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.05.001>
43. David Isenberg, Gerald B Appel, Gabriel Contreras, et al. Influence of race/ethnicity on

- response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):128-40.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep346>
44. Weidenbusch M, Römmele C, Schrötle A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:106-11
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfs285>
 45. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26.
<https://doi.org/10.1002/art.34359>
 46. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014; 53:1570-7.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket462>
 47. 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;72:1280-6.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202844>
 48. Melander C, Sallée M, Trolliet P et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-87.
<https://doi.org/10.2215/CJN.04030808>
 49. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen. *Rheumatology* 2012; 51:476-81.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker337>
 50. Min Yang, Min Li, Wei He, Bin Wang, Yong Gu. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Jun;7(6):1663-1670.
<https://doi.org/10.3892/etm.2014.1669>
 51. Lui Z, Zhang H, Liu Z et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162 (1):18-26. <https://doi.org/10.7326/M14-1030>
 52. Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Old and New Calcineurin Inhibitors in Lupus Nephritis. *J Clin Med*. 2021 Oct 21;10(21):4832.
<https://doi.org/10.3390/jcm10214832>
 53. 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 (1):219-231.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>
 54. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomize, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 0(0).
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)
 55. Moroni G, Ponticelli C. AURORA 1 reports efficacy of voclosporin in lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology* volume 17, pages 637–638 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00460-0>
 56. 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 Sep;65(9):2368-79.
<https://doi.org/10.1002/art.38037>
 57. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
 58. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2021 Sep 22;S0085-2538(21)00862-0.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.027>
 59. Binda V, Trezzi B, Del Papa N. et al. Belimumab may decrease flare rate and allow glucocorticoid withdrawal in lupus nephritis (including dialysis and transplanted patient). *Journal of Nephrol*. 2020 Oct;33(5):1019-1025
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00706-3>
 60. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A Randomized Pilot Trial Comparing Cyclosporine and Azathioprine for Maintenance Therapy in Diffuse Lupus Nephritis over Four Years. *CJASN* September 2006, 1 (5) 925-932; <https://doi.org/10.2215/CJN.02271205>
 61. Argolini L, Frontini G, Elefante E et al. Multicentric study comparing cyclosporine, mycophenolate mofetil and azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis: 8 years follow up. *J Nephrol* 2021 Apr;34(2):389-398.
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00753-w>
 62. Suetonia C Palmer, David J Tunnicliffe, Davinder Singh-Grewal et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):324-336.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.008>
 63. Frédéric A Houssiau, David D'Cruz, Shirish Sangle, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum*

- Dis. 2010 Dec;69(12):2083-9.
<https://doi.org/10.1136/ard.2010.131995>
64. Moroni G, Gatto M, Raffiotta F et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? An expert debate. *Autoimmun Rev*. 2018 Jan;17(1):11-18. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.003>
65. MA Cassia, F Alberici, RB Jones et al. Rituximab as Maintenance Treatment for Systemic Lupus Erythematosus: A Multicenter Observational Study of 147 Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct;71(10):1670-1680.
<https://doi.org/10.1002/art.40932>
66. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1541–8.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfk073>
67. Wang S, Li X, Qu L, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012;21:1025–35.
<https://doi.org/10.1177/0961203312448105>
68. Yap DYH, Yu X, Chen X-M, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology* 2012;17:352–7.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x>
69. Gabriella Moroni, Silvana Quaglini, Luciana Gravellone et al. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Apr;41(5):642-51.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.08.002>
70. Dall’Era M, Stone D, Levesque V, et al. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res* 2011;63:351–7.
<https://doi.org/10.1002/acr.20397>
71. Dall’Era M, Levesque V, Solomons N, et al. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000089.
<https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000089>
72. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C. “Nephritic flares” are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996;50: 2047–53.
<https://doi.org/10.1038/ki.1996.528>
73. Gordon C, Jayne D, Pusey C et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18:257–63.
<https://doi.org/10.1177/0961203308100481>
74. Gabriella Moroni, Mariele Gatto, Francesco Tamborini et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):1077-1083.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216965>