

¿Dónde estamos en el tratamiento de la nefropatía lúpica?: eficacia y seguridad de los nuevos esquemas terapéuticos

M.M. Díaz-Encarnación, J.A. Ballarín

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Universidad Autónoma de Barcelona.

Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):85-91

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11078

RESUMEN

En las últimas décadas, se ha conseguido disminuir significativamente la morbilidad y la mortalidad de la nefropatía lúpica. No obstante, cerca de un tercio de los pacientes no alcanzan la remisión con el tratamiento de inducción inicial o presentan recaídas después de haber conseguido una remisión. Muchos ensayos clínicos, revisiones y metanálisis tratan de valorar el papel de las nuevas terapias inmunosupresoras en la nefropatía lúpica. En este momento, 123 ensayos clínicos dirigidos al tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) activo, muchos de ellos dirigidos a la nefropatía lúpica, están incluyendo a pacientes. En los últimos 10 años, algunos fármacos no han alcanzado el objetivo primario de superioridad en los ensayos clínicos (micofenolato mofetilo [MMF], rituximab, infliximab, abetimus, ciclosporina A [CsA], tacrolimus, etc.). Por otra parte, en estudios prospectivos, retrospectivos, revisiones de casos y en algunos metanálisis, la mayoría de estos fármacos son altamente efectivos, en particular cuando se usan en pacientes refractarios al tratamiento convencional. En este trabajo revisaremos las aportaciones de la literatura en los últimos dos años. Esperamos que nos pueda servir para seleccionar la mejor alternativa terapéutica para nuestros pacientes.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Tratamiento. Micofenolato. Rituximab. Multitarget. Células progenitoras.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica compleja, que cursa alternando brotes y remisiones, con una gran heterogeneidad en cuanto a la gravedad de su pre-

What stage are we at for treating lupus nephritis? How effective and safe are new therapeutic schemes?

ABSTRACT

After many years of experience with the treatment of SLE and specially lupus nephritis there are almost a third of patients that do not achieve primary response or they have relapses of their condition. Many of original papers are trying to answer the question of what is the role of the new immunosuppressive therapy in lupus nephritis. At the moment 123 clinical trials are open to recruitment. The last 10 years a variety of useful agents fail to achieve end point in clinical trials (MMF, rituximab, infliximab, abetimus CSA, tacrolimus). In the other hand in prospective and retrospective studies in daily clinical care and review of cases most of these agents are highly effective, particularly in refractory or relapsing nephritis. Here we review the recent additions in the literature on how to select the best treatment options for our patient with lupus nephritis.

Keywords: *Lupus nephritis. Treatment. Mycophenolate. Rituximab. Multitarget. Stem cell.*

sentación y su progresión al daño orgánico terminal. Su evolución parece estar en relación con la duración y la gravedad de la actividad no controlada de la enfermedad.

La nefropatía lúpica (NL) es una de las manifestaciones más frecuentes. Se estima que más del 60% de los pacientes con LES la desarrollan. Es también una de las localizaciones de mayor gravedad y la que más peso tiene en el pronóstico global de la enfermedad, ya que está asociada a un incremento en la morbilidad y

Correspondencia: Montserrat M. Díaz-Encarnación
Servicio de Nefrología.
Fundación Puigvert. Universidad Autónoma de Barcelona.
Cartagena, 340-350. 08025 Barcelona.
mmdiaz@fundacio-puigvert.es

mortalidad¹. Su clasificación se basa en la histología. Recientemente, se han renovado los criterios de clasificación, redefiniendo algunas de las lesiones histológicas dentro de las distintas clases (clases I, II, III, IV, V y VI). El tratamiento inmunosupresor se reserva para las formas histológicas más graves, ya que los ensayos clínicos, y por lo tanto la evidencia, se ha obtenido en el tratamiento de las clases III y IV y, en menor grado, en la de la clase V².

El tratamiento estándar de las formas proliferativas de la NL incluye los corticoides y la ciclofosfamida (CYC). Este régimen ha demostrado mayor eficacia que los corticoides solos y se ha utilizado en tres esquemas diferentes:

1. CYC oral.
2. Pulsos mensuales (15 mg/kg) durante seis meses, seguidos por pulsos trimestrales de mantenimiento (esquema NHI).
3. Pulsos quincenales de 500 mg, durante tres a seis meses, seguidos de azatioprina (AZA) de mantenimiento, esquema Euro lupus².

Desde la introducción de estos esquemas, en las últimas décadas, el pronóstico de la NL ha mejorado notablemente. No obstante, del 20 al 33% de los pacientes son resistentes al tratamiento estándar de inducción, tienen nuevos brotes una vez conseguida la remisión o presentan efectos secundarios graves al tratamiento³. Por ello, es importante encontrar nuevas alternativas terapéuticas, tanto en la fase de inducción a la remisión como en la fase de mantenimiento.

En este trabajo presentamos los estudios más relevantes publicados sobre el tratamiento de la NL, entre diciembre de 2009 y enero de 2011.

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Diez años de Euro lupus

El seguimiento a largo plazo (más de 10 años) de los pacientes incluidos en el ensayo clínico Euro lupus, que comparaba bajas dosis con altas dosis de CYC intravenosa, ha confirmado que ambos regímenes son igual de efectivos a largo plazo, en todas las variables evaluadas (muerte, duplicación de creatinina e insuficiencia renal terminal). La mayoría de los pacientes están, a los 10 años, en tratamiento con corticoides, inmunosupresores o tratamiento antihipertensivo⁴.

Micofenolato mofetilo

El tratamiento estándar de la NL proliferativa clases III y IV, basado en CYC y corticoides, ha mejorado el pronóstico de

esta enfermedad. La supervivencia ha pasado de un 55%, en las décadas de los sesenta y setenta del pasado siglo, a un 80% en la actualidad⁵. A pesar de la mejoría en la mortalidad, hay un grupo de pacientes que no responden o que presentan efectos secundarios graves, por lo que es necesario encontrar nuevas alternativas terapéuticas. En los últimos años se han realizado ensayos clínicos con pocos pacientes que sugieren una superioridad del MMF con respecto a la CYC. En los años 2009 y 2010 se han publicado cuatro metanálisis, y los resultados de un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado, que comparan los resultados del tratamiento estándar con CYC más corticoides frente a MMF y corticoides. Los metanálisis, que sólo incluyeron ensayos clínicos controlados y aleatorizados con un número de pacientes tratados comprendido entre 618 y 847, demuestran una eficacia equivalente en ambos grupos de tratamiento con un riesgo relativo alto de remisión⁶⁻⁹, una seguridad similar, excepto en algunos efectos secundarios como la leucopenia^{7,9}, alopecia⁶ y amenorrea^{6,9}, que fueron más frecuentes en el grupo tratado con CYC. Con respecto a la incidencia de infecciones, de insuficiencia renal terminal y de muertes, los resultados fueron similares^{8,9}. Estos resultados se resumen en la tabla 1.

Del ensayo clínico ALM, que incluyó a 370 pacientes, 185 en el grupo tratado con CYC y 185 en el grupo de MMF, se han publicado tres artículos en los que se analizan los resultados de las primeras 24 semanas de tratamiento (fase de inducción). El primero, publicado en 2009¹, analiza los resultados globales. Los grupos de sujetos son multirraciales y multiétnicos y son homogéneos en las diferentes variables demográficas. El objetivo principal fue demostrar la superioridad de MMF tanto en efectividad como en seguridad, con respecto a CYC (esquema NHI). Este objetivo no se cumple a las 24 semanas de seguimiento. En este ensayo llama la atención la inclusión de más del 25% de los pacientes con insuficiencia renal, un tercio de ellos con enfermedad renal estadio 4 (filtrado glomerular inferior a 30 ml/min). En conjunto, el 33% presenta fibrosis en la biopsia renal. El nivel de respuesta global es cercano al 55% para ambos grupos, lo que podría estar en relación con la cronicidad de las lesiones renales. En cuanto a la seguridad, no se demuestran diferencias significativas con respecto a los efectos adversos, ni en el número de muertes.

El segundo artículo publicado es un subanálisis del ALMS¹⁰ que analiza la eficacia y la seguridad del MMF frente a la CYC en los diferentes grupos raciales y étnicos. Se demuestra una mayor eficacia del MMF en hispanos ($p < 0,011$). La respuesta es también significativamente mayor en los países latinoamericanos ($p < 0,003$) (figura 1). Estos resultados podrían deberse, sobre todo, a una falta de eficacia de la CYC en estos grupos raciales y étnicos, que ya se intuía en trabajos anteriores que demostraban un peor pronóstico en pacientes hispanos y afroamericanos⁵.

El tercer trabajo es otro subanálisis¹¹ en el que se analiza la eficacia en la inducción a la remisión de la actividad clínica extrarrenal, medida mediante el BILAG y el SELENA-SLEDAI. Ambos tratamientos son igual de eficaces en la inducción de la remisión, tanto renal como extrarrenal.

Rituximab

Un número creciente de terapias biológicas, dirigidas contra los linfocitos B y su activación, se perfilan como tratamientos de las enfermedades autoinmunes. Rituximab es el fármaco mejor estudiado y tiene indicación en el tratamiento de la artritis reumatoide, en caso de resistencia a los anti-TNFalfa¹². En la *ASN Renal Week* de Denver se han presentado los resultados, a la semana 52, del estudio LUNAR, ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado que incluye a 144 pacientes, divididos en dos grupos de tratamiento: grupo control de 72 pacientes tratados con MMF (3 g/día), prednisona y placebo y grupo de estudio de 72 pacientes con MMF (3 g/día), prednisona y rituximab (1.000 mg los días 1, 15, 168 y 182). Se han completado 52 semanas de observación y se han evaluado los resultados. La evaluación a las

78 semanas está pendiente. No se han detectado diferencias significativas en cuanto a eficacia en ambos grupos. En el grupo de rituximab se registraron un 56% de remisiones, el 26% de ellas fueron completas (figura 2)¹³.

Con respecto a la seguridad, no hubo diferencias en ambos grupos: un 32% de efectos adversos severos en el grupo de rituximab y un 40% en el grupo placebo. Con estos resultados podemos concluir que rituximab no ha demostrado que, tras 52 semanas de seguimiento, aporte beneficios añadidos al uso de MMF como tratamiento de inducción en la NL clases III y IV¹³.

Los resultados de este ensayo clínico no validan las observaciones de estudios no controlados que demuestran un alto índice de respuesta. En una reciente revisión sistemática se analizan 35 artículos, que incluyen 104 casos de NL: se observa una respuesta clínica en el 91% de los casos, con remisiones completas en el 65% y parciales en el 30%¹⁴. En otros trabajos, que incluyen a pacientes con NL refractaria o recidivante pertenecientes a diferentes grupos étnicos, se consiguen buenos resultados: un 77% de respuestas en 52 pacientes hispanos (13 de ellos con NL)¹⁵, un 100% de respuestas (tres re-

Tabla 1. Tratamiento de la nefropatía lúpica: micofenolato frente a ciclofosfamida

Estudio ALMS				
Estudio	Clase	Sujetos	Fármacos	Resultados
1. ALMS	ECA	370 (C147, A123, O100)	MMF frente a i.v. CYC 3g NHI	No hay diferencias
2. Eficacia Raza/étnico	Subanálisis	370 (C147, A123, O100)	MMF frente a i.v. CYC 3g NHI	Mejor para MMF
3. Eficacia extrarrenal	Subanálisis	370 (C147, A123, O100)	MMF frente a i.v. CYC 3g NHI	No hay diferencias
Metanálisis				
Autores	Clase	Sujetos	Fármacos	Resultados
1. Mak A, et al.	Metanálisis 10 ECA	847	MMF frente a i.v. CYC 8 MMF frente a CYC oral 2	Eficacia similar Seguridad favorece MMF
2. Lee YH, et al.	Metaanálisis 6 ECA	662	MMF frente a i.v. CYC 5 MMF frente a CYC oral 1	No hay diferencias
3. Kamanamool N, et al.	Metanálisis 5 ECA	638	MMF frente a i.v. CYC	No hay diferencias menos leucopenia
4. Toura Z, et al.	Metanálisis 4 ECA	618	MMF frente a i.v. CYC	No hay diferencias menos alopecia y amenorrea

Extraído de las referencias 1 y 5.

MMF: micofenolato mofetilo; CYC: ciclofosfamida; ECA: estudio controlado aleatorizado; i.v.: intravenoso; NHI: National Health Institute.

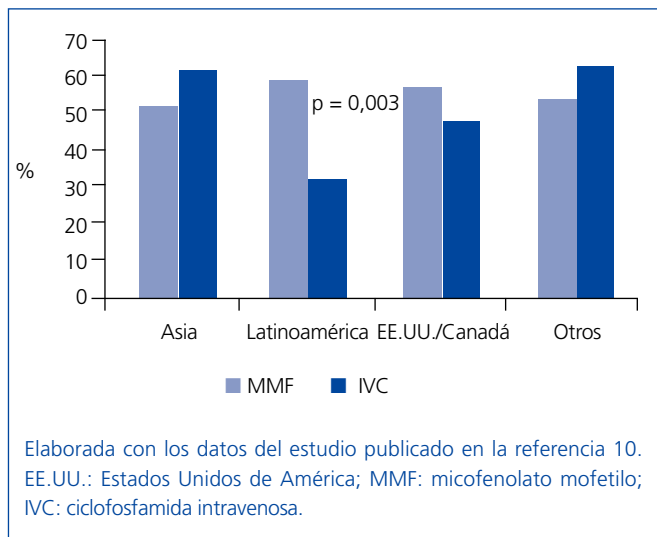


Figura 1. Estudio ALMS. Eficacia y seguridad del micofenolato mofetilo frente a ciclofosfamida según el grupo étnico.

misiones completas y cuatro remisiones parciales) en una cohorte de siete pacientes de Singapur¹⁶, un 66% de respuestas en un estudio francés³ y, finalmente, en un estudio de 11 pacientes con NL refractaria de un grupo inglés, se consigue una remisión en el 90% de los pacientes (cuatro remisiones completas y seis parciales)¹⁷.

Otros tratamientos biológicos

La mayoría de los ensayos con nuevos tratamientos biológicos en el LES no incluyen los pacientes con nefropatía. Actualmente, hay un ensayo clínico con abatacept en NL que está en fase de inclusión de pacientes.

ANTICALCINEURÍNICOS

Ciclosporina

Se han publicado los resultados de dos pequeños ensayos clínicos aleatorizados. El primero incluye a 42 pacientes con NL clase V y compara la eficacia y la seguridad de la prednisona, prednisona más CYC y prednisona más ciclosporina (CsA). La CYC y la CsA tienen la misma eficacia y ambas son superiores a la prednisona en monoterapia. Con la CsA se observa una alta tasa de remisión (87%), pero un mayor número de recaídas que con CYF (el 60 frente al 20%)¹⁸. El segundo ensayo incluye a 40 pacientes y compara el tratamiento con CYC con el tratamiento con CsA más prednisona. Al final del período de seguimiento no hay diferencias significativas, en cuanto a eficacia ni en cuanto a seguridad¹⁹.

También se ha utilizado la CsA en el tratamiento de la NL refractaria. Se observa una disminución de los brotes²⁰.

Tacrolimus

Con el tacrolimus se ha demostrado una alta incidencia de respuesta (90%) y de remisiones completas (52%), pero no es superior a la CYC en la fase de inducción (primeros seis meses). En un ensayo clínico aleatorizado y controlado, que incluye a 81 pacientes chinos con NL, el tacrolimus es tan efectivo como el tratamiento estándar para la inducción de la remisión y tiene un mejor perfil de seguridad²¹. También se ha utilizado como tratamiento alternativo en nueve pacientes con NL clase IV refractaria, al tratamiento estándar: un 78% responden (dos remisiones completas y cinco parciales)²².

COMBINACIONES DE INMUNOSUPRESORES

Multitarget (tacrolimus, prednisona más micofenolato mofetilo)

Tras el pequeño ensayo clínico publicado en el 2008²³, que comunicó un mayor índice de respuesta con esta combinación de inmunosupresores que con el tratamiento estándar, se están llevando a cabo dos estudios multicéntricos, controlados y aleatorizados que incluyen a 350 y 150 pacientes, respectivamente, y que comparan la respuesta a esta asociación y el

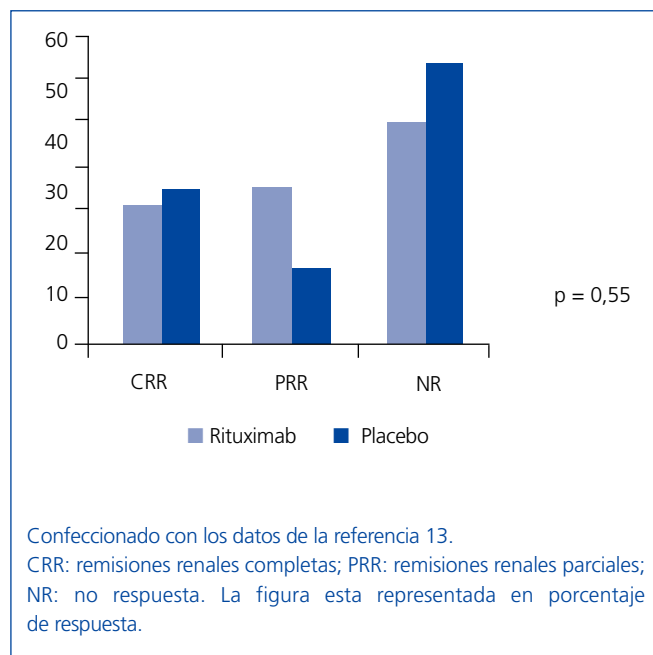


Figura 2. Estudio LUNAR. Eficacia y seguridad del tratamiento de la nefritis lúpica con rituximab frente a placebo.

tratamiento estándar a los 12 y 27 meses, respectivamente. También se ha utilizado esta combinación, añadiendo tacrolimus a pacientes refractarios al tratamiento con MMF más prednisona, observándose, en una cohorte de 17 pacientes, una respuesta en el 70% de los pacientes tratados²⁴.

Rituximab, ciclofosfamida, prednisona

Esta combinación se ha utilizado como tratamiento de inducción en un ensayo clínico aleatorizado, que incluye a 19 pacientes, y se ha comparado a la asociación de rituximab más prednisona. Añadir CYC a rituximab no aporta ningún beneficio²⁵.

Rituximab, micofenolato

Esta combinación se ha empleado en un estudio prospectivo, que incluye 10 pacientes con brote de NL diagnosticada por biopsia durante el tratamiento de mantenimiento con MMF o AZA. Seis de 10 pacientes alcanzan una remisión completa sin presentar efectos adversos graves²⁶.

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS

Recientemente, se han publicado dos revisiones sobre los progresos en el trasplante de células progenitoras, en pacientes con lupus con manifestaciones clínicas severas y resistentes a múltiples terapias inmunosupresoras, muchos de ellos con manifestaciones renales. El trasplante de células progenitoras hematológicas, alogénicas o autólogas, ha sido, hasta ahora, la primera línea de terapia celular en pacientes con enfermedades autoinmunes refractarias. Este procedimiento no está exento de complicaciones, por el alto riesgo de infecciones durante la fase de acondicionamiento. Sólo se han publicado los resultados de un ensayo no controlado en EE.UU., que incluye a 50 pacientes, y un estudio retrospectivo europeo (base de datos EBMT/EULAR) que incluye a 53 pacientes. En ambos estudios, la eficacia es superior al 60%, con una supervivencia del 50% (pacientes libres de enfermedad a los cinco años)²⁷. Recientemente, en una revisión de 145 pacientes, de origen asiático con LES, que han recibido un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 29 pacientes respondieron progresivamente, 26 de ellos con remisión completa a los seis meses. Tras un año de seguimiento 15 estaban sin tratamiento inmunosupresor²⁸.

Un estudio chino, que incluye a 15 pacientes con LES refractario, todos ellos con NL de gravedad variable, presenta los resultados del trasplante de células progenitoras alogénicas mesenquimales procedentes de médula ósea. El trasplante se realizó sin terapia mieloablativa, pero con tratamiento inmunosupresor (prednisona y CYC en los dos-tres primeros me-

ses). Se observa una disminución significativa de la proteinuria y una mejoría de la función renal en la mayoría de los casos. También disminuyen los títulos de anti-ADN, sin llegar a normalizarse²⁹.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Se han presentado los resultados del estudio MAINTAIN que evalúa la eficacia de MMF y la compara a la de la AZA, en el tratamiento de mantenimiento de la remisión en la NL inducida por los pulsos de CYC (6 x 500 mg). Llama la atención que la proteinuria media basal es de rango nefrótico y la albúmina plasmática era cercana a 30 g/dl en ambos grupos, lo que indica que un gran número de los pacientes no estaban en remisión en el momento de iniciar el tratamiento de mantenimiento. Ambos fármacos fueron efectivos en reducir significativamente la proteinuria, aunque no era un objetivo del estudio, y el número de brotes fue similar en ambos grupos. Se puede concluir que ambos fármacos son igual de efectivos en el mantenimiento de la remisión en la NL. En la discusión de este mismo estudio, los autores nos avanzan que en la fase de mantenimiento del estudio ALMS, donde aleatorizaron sólo a los pacientes que tras seis meses de tratamiento de inducción han alcanzado la remisión, se ha conseguido el objetivo principal: demostrar la superioridad del MMF sobre la AZA en retrasar el tiempo de fracaso del tratamiento. Tenemos que esperar el análisis completo para analizar la superioridad de MMF; de momento, tenemos que concluir que tanto el MMF como AZA son efectivos en el tratamiento de mantenimiento de la NL³⁰.

CONCLUSIONES

Tras analizar la literatura de los últimos dos años sobre el tratamiento de la NL, podemos concluir que la evidencia aportada por los ensayos clínicos no apoya el uso de los fármacos del nuevo arsenal terapéutico, ya que ninguno ha demostrado superioridad en cuanto a eficacia con respecto al tratamiento estándar y, salvo algún efecto secundario (alopecia, amenorrea y leucopenia), el perfil de seguridad a corto plazo es muy similar.

En el caso de MMF hay una mayor eficacia que la CYC en algunos grupos de población, como en los hispanos y los pacientes de raza negra. Parece que esta efectividad no viene dada por un mayor índice de respuesta al tratamiento con MMF en esta población, sino porque no responden al tratamiento con CYC. Esta falta de respuesta al esquema estándar podría explicar el peor pronóstico de la NL en estos grupos raciales y étnicos. Aunque con los resultados actuales del estudio ALM es muy difícil que se apruebe su uso en la NL, este fármaco ha demostrado una eficacia similar al esquema estándar actual y tiene un mejor perfil de seguridad, por lo que podría usarse como alter-

nativa válida al tratamiento estándar, ya que se trata de una población en edad fértil y no existe el riesgo de infertilidad o menopausia precoz por toxicidad ovárica.

En el caso del rituximab, tampoco hay diferencias en cuanto a eficacia en el tratamiento de inducción con MMF y parece que, añadido al tratamiento estándar, no aporta más beneficios. En esta revisión hay datos que apoyan su uso en pacientes refractarios al tratamiento convencional, por lo que se debería reservar como tratamiento de rescate en estas situaciones.

Los anticalcineurínicos (CsA y tacrolimus) han sido utilizados en pacientes con NL como tratamiento de inducción y de mantenimiento; han presentado un alto índice de respuesta, ha disminuido la proteinuria a valores indetectables y han demostrado su efectividad en evitar los brotes. De momento, no hay suficiente evidencia para que pueda ser autorizado su uso como alternativa al tratamiento estándar y su utilización a largo plazo se ve limitada por su nefrotoxicidad.

El tratamiento combinado de inmunosupresores se plantea con la esperanza que haya un efecto aditivo de sus efectos biológicos. Se han utilizado diferentes combinaciones. La más prometedora es el *Multitarget* (MMF + tacrolimus + prednisona), aunque tenemos que esperar que se publiquen los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando.

El trasplante de células progenitoras alogénicas o autólogas mesenquimales o de origen hematopoyético es una alternativa que se plantea en casos graves y refractarios a las terapias de las que disponemos. Cuatro ensayos clínicos están en fase de selección de pacientes en este momento y las experiencias publicadas hasta ahora son prometedoras, aunque la mayoría de los procedimientos propuestos son caros y el índice de remisión a largo plazo no es mayor del 50%.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, en el estudio MAINTAIN, el MMF no demuestra ventajas frente a la AZA, en cuanto a eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo y en la prevención de los brotes. Se está analizando la fase de mantenimiento del estudio ALMS y parece que hay diferencias con respecto a la eficacia en el mantenimiento de la remisión, aunque tenemos que esperar al análisis definitivo y su publicación. De momento, sólo podemos decir que ambos fármacos son igual de efectivos en el tratamiento de mantenimiento.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
2. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;2:2028-35.
3. Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, 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.
4. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10 year follow-up data of Euro-Lupus Nephritis trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.
5. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;69:1846-51.
6. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene B. Mycophenolate Mofetil for induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 2011;38(1):69-78.
7. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J. Efficacy and adverse events of Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89(4):227-35.
8. Lee YH, Woo J-H, Choi SJ. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010;19:703-10.
9. Pak A, Cheak AAC, Tan JYS, Su HC, Ho RCM. Mycophenolate Mofetil is as efficacious as but safer than, Cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology* 2009;48:944-52.
10. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010; 49:128-40.
11. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA, et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2010;62 (1):211-21.
12. Levesque MC. Translational mini-review series on B cell-directed therapies: recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders *Clin Exp Immunol* 2009;157:198-208.
13. Hogan M. Lupus Nephritis: As add-on therapy, Rituximab no better than placebo. *Nephrology Times (ASN Renal Week)* 2009;6-8.
14. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-76.
15. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 hispanic patients. *Lupus* 2010;19:213-19.
16. Lateef A, Lahiri M, Teng GG, Vasoo S. Use of Rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus* 2010; 19:765-70.

17. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Traspl* 2010;25(11):3586-92.
18. Austin III HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisona cyclophosphamide and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):901-11.
19. Závada J, Pesicková SS, Rysavá R. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010;19:1281-9.
20. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 2010;19:162-9.
21. Chen W, Tang X, Liu Q. Short-term outcome 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.
22. Lee T, Oh K-H, Joo KW, Kim YS. Tacrolimus in an alternative therapeutic option for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:974-80.
23. Bao H, Liu Z-H, Xie H-L. Successful treatment of class V IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-10.
24. Cortez-Hernández J, Torres-Salido MT, Segarra Medrano AS, Tarrés MV, Ordi-Ros J. Long-term outcomes- mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Traspl* 2010;25:3939-48.
25. Li EK, Tam L-S, Zhu TY. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis. *Rheumatology* 2009;48:892-8.
26. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, Lionaki SS, Iniotaki A, Sfikakis PP. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Traspl* 2009;24:2157-60.
27. Tyndall A. Cellular therapy of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:387-93.
28. Sun L. Stem Cell transplantation: progress in Asia. *Lupus* 2010;19:1468-73.
29. Liang J, Zhang H, Hua B. Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1423-29.
30. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: result from the MAINTAIN nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.