

Novosti u liječenju sustavnoga eritemskog lupusa

Branimir Anić, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

SAŽETAK Sustavni eritemski lupus (SLE) kronična je sustavna upalna reumatska bolest te se liječenje temelji na primjeni protuupalnih/imunosupresivnih lijekova. Osnovni lijekovi u terapiji SLE-a su glukokortikoidi i antimalarici. U pojedinim se skupinama bolesnika sa zahvaćanjem pojedinih organa primjenjuju različiti citostatički/imunomodulatorni lijekovi poput ciklofosfamida, azatioprina, mifenolat-mofetila ili ciklosporina A. Sredstva koja primarno djeluju na limfocite B vjerojatno će imati znatnu ulogu. Liječenje bolesnika sa SLE-om ima protuupalnu i simptomatsku komponentu. Protuupalno liječenje uvijek ima induksijsku fazu kojom se nastoji postići remisija upale. Nakon smirenja upale slijedi održavajuća faza liječenja kojom se održava postignuti učinak. Simptomatskom se terapijom liječi zahvaćanje pojedinih organa te se liječe i preveniraju nuspojave protuupalnih lijekova.

KLJUČNE RIJEČI sustavni eritemski lupus, liječenje

Sustavni eritemski lupus (SLE) je autoimunosna upalna reumatska bolest. SLE je tipičan primjer sustavne bolesti sa širokom lepezom kliničkih očitovanja i nizom različitih kliničkih slika kojima se može očitovati.^{1,2} Raznolikost kliničke slike očituje se i u starim i u novim klasifikacijskim kriterijima koji se u praksi često primjenjuju kao pomoć u dijagnostici bolesti.^{3,4} Uz to, varijabilnost kliničke slike i nemogućnost formiranja homogenih skupina bolesnika, otežavaju provođenje dobro kontroliranih studija etiologije, patogeneze ili terapije bolesti. Zbog toga dugo nije ni bilo novih lijekova za liječenje SLE-a, kao primjerice u liječenju upalnih (spondilo)artropatija. Većina novih dostignuća temelji se na primjeni od ranije poznatih lijekova na novi način (prema novim protokolima).^{5,6} Pojava belimumaba (prvi novi lijek registriran za liječenje SLE-a nakon više od 50 godina)⁷ učinila se obećavajućom, no početni je entuzijazam brzo sveden na razumnu razinu. Najveći dio stručnih preporuka za liječenje pojedinih kliničkih očitovanja SLE-a još se uvijek temelji na konsenzusu stručnjaka, a ne na rezultatima kontroliranih studija.^{5,6}

U ovom su članku pregledno prikazani aktualni i prevladavajući stavovi o liječenju sustavnoga lupusa i pojedinih kliničkih očitovanja lupusa.

LIJEČENJE KOŽNIH OČITOVANJA SLE-a

Temelj liječenja svih kožnih promjena u SLE-u jest dosljedno provođenje fotoprotekcije. Fotosenzitivnost je jedno od vrlo specifičnih obilježja lupusa bez obzira na to je li riječ o dominantno kožnom ili o sustavnom obliku bolesti. Osnova fotoprotekcije jest izbjegavanje insolacije te dosljedna primjena zaštitnih sredstava (fi-

zička i kemijska). Uz primjerenu odjeću i pokrivala za glavu koji štite kožu od sunca, bolesnici s fotosenzitivnom kožom trebaju trajno primjenjivati sredstva s visokim zaštitnim faktorom, a osobito ljeti te u blizini vodenih površina (more, rijeka, bazen) ili na snijegu (ledu). Najčešći razlog zbog čega fotoprotektivne mjere ne uspijevaju jest njihovo neprovođenje ili nedosljedno provođenje. Upoznavanje bolesnika s važnošću fotoprotekcije (edukacija), stoga je nezaobilazna mjera u liječenju i prevenciji u svih bolesnika, a ne samo u onih s dominantno kožnim oblikom bolesti.

Topična primjena glukokortikoida (kreme) često se preporučuje, a dokazana je i korist njihove primjene. U bolesnika s diskoidnim i subakutnim kožnim lupusom pokušana je primjena nekih drugih sredstava topično, no to još uvijek nije u širokoj primjeni (npr. takrolimus).^{1,5,6}

U bolesnika u kojih ne pomaže topična primjena lijekova, najčešće se propisuju antimalarici (klorokin, hidroksiklorokin) u standardnoj oralnoj dozi. U bolesnika s rezistentnim kožnim promjenama može se pokušati sustavna primjena glukokortikoida u malim dozama. U posljednjem je desetljeću pokušana primjena brojnih lijekova (azatioprin, metotreksat, mikofenolat-mofetil, dapson), ali samo je talidomid pokazao koliko-toliko dosljednu učinkovitost, no uz visok rizik za razvoj nuspojave (toksičnosti).^{1,5,8,9}

LIJEČENJE ZGLOBNIH OČITOVANJA SLE-a

Lupusni artritis (LA) je vrlo česta pojava, no za razliku od reumatoidnoga nije erozivne naravi. To znači da nakon smirenja LA-a uglavnom nema trajnih posljedica na prethodno zahvaćenim zglobovima (nema erozija).

Upravo je zato liječenje lupusnog artritisa simptomatske naravi. Uz nesteroidne antireumatike sustavno se primjenjuju male doze glukokortikoida (u prosjeku 0,25 mg/kg) te antimalarici (klorokin, hidroksiklorokin). U bolesnika s težim oblikom LA-a te u onih u kojih se uoče erozije, lijek izbora jest metotreksat.^{1,5,8}

LIJEČENJE BUBREŽNIH OČITOVANJA SLE-a

Zahvaćanje bubrega (lupusni nefritis, LN) dugo je bio jedini i glavni čimbenik koji je određivao kratkoročno i dugoročno preživljenje bolesnika. LN se razvija u otprilike 60% oboljelih, a unatoč napretku medicine od 5 do 22% bolesnika s LN-om razvija terminalni stadij kronične bubrežne bolesti unutar 15 godina od postavljanja dijagnoze SLE-a. U posljednjih nekoliko desetaka godina upravo je na polju liječenja LN-a postignut najveći napredak koji je rezultirao znatnim produljenjem prosječnog očekivanog trajanja života u lupusnih bolesnika. Napredak je postignut zbog primjene boljih, učinkovitijih i manje toksičnih lijekova i kombiniranih protokola, ali i na polju potpornog liječenja i nadomještanja bubrežne funkcije. Čitatelje upućujemo na dva recentna pregleda dostupna na hrvatskom jeziku koji su objavljeni ove godine, a obrađuju područje farmakoterapije LN-a¹⁰ i transplantacije bubrega u bolesnika s lupusom.¹¹

Izbor optimalne terapije za LN ovisi o histološkom nalazu bioptičkog uzorka bubrega – zapravo je riječ o kombiniranom nalazu histologije, imunofluorescencije i elektronske mikroskopije. Terapija svih oblika LN-a dijeli se na indukcijsku i održavajuću.¹²⁻¹⁷ U liječenju LN-a tipa 3 i 4 (fokalnoga i difuznoga proliferativnog LN-a) prvi veliki pomak učinjen je uvođenjem tzv. NIH-protokola koji se sastoji od intravenske primjene ukupno 3 grama metilprednizolona podijeljena u 3 doze, a koju slijedi intravenska primjena 1 grama ciklofosfamida u mjesečnim razmacima tijekom 6 mjeseci.¹⁴ U bolesnika u kojih se postigne povoljan odgovor na parametre bubrežne funkcije, nastavlja se parenteralna primjena ciklofosfamida u tromjesečnim razmacima. Taj se protokol u nas primjenjuje više od 20 godina.¹⁸ Druga mogućnost održavanja odgovora postignutog NIH-protokolom jest primjena azatioprina u dozi od 1–3 mg/kg na dan. Zbog relativno visoke stope nuspojava izazvanih toksičnošću NIH-protokola provedene su druge studije. Protokol EuroLupus (skr. ELN) podrazumijeva primjenu 6 pulseva ciklofosfamida po 500 mg u dvotjednim razmacima (tzv. mini pulsevi) nakon što su prethodno primijenjena 3 pulsa po 750 mg metilprednizolona.¹⁵ Nakon postizanja remisije nastavlja se održavajuća terapija primjenom azatioprina u dozi 2 mg/kg na dan ili mikofenolat-mofetila u dozi od 2 grama na dan tijekom dviju godina. Potreba za redukcijom toksičnosti uz isti učinak rezultirala je studijama u kojima se prvo remisija održavala, a potom i inducirala primjenom mikofenolat-mofetila koji se pokazao uspješnim u indukciji i održavanju remisije lupusnog nefritisa.^{16,17} U bolesnika koji iz različitih razloga ne mogu uzimati ciklofosamid ili

mikofenolat-mofetil može se pokušati primjena azatioprina ili leflunomida. Rituksimab se u novije vrijeme često primjenjuje u liječenju refraktornih oblika LN-a tipa 3 i 4. No, opisivani dobri učinci u pojedinačnim izvješćima nisu potvrđeni u kontroliranim studijama, što je navelo neke autore na tvrdnju da rituksimab ima dobre praktične/kliničke, a loše studijske rezultate.^{19,20}

U liječenju bolesnika s membranskim LN-om (LN tip 5) danas se poglavito preporučuje primjena mikofenolat-mofetila u dozi 2–3 grama na dan. Prema publiciranim rezultatima studija tim je lijekom moguće postići remisiju u otprilike 40% bolesnika.²¹ Drugi lijek za primjenu u LN-u tipa 5 jest ciklosporin A.²²

Nadomještanje bubrežne funkcije dugo se nije preporučivalo bolesnicima sa zatajivanjem bubrega zbog lupusnoga nefritisa. No, bolja tehnika nadomještanja bubrežne funkcije dodatno je poboljšala preživljenje bolesnika s lupusnim nefritisom.^{5,11,23,24} Bolesnici s lupusom koji su liječeni hemodijalizom i peritonejskom dijalizom imaju otprilike jednako petogodišnje i desetogodišnje preživljenje uz znatno višu stopu infektivnih komplikacija u bolesnika na peritonejskoj dijalizi.²³ Isto je istraživanje pokazalo da je transplantacija bubrega kao oblik liječenja kroničnoga bubrežnog zatajivanja bolja metoda. Danas se smatra da transplantacija bubrega omogućuje bolje preživljenje i veću kvalitetu života, uz manju aktivnost SLE-a zbog popratne imunosupresivne terapije.^{5,11,23,24}

Prva uspješna transplantacija bubrega u bolesnika s LN-om izvedena je 1965. godine, no tek je desetak godina poslije zaključeno da je preživljenje lupusnih bolesnika s transplantiranim bubregom usporedivo s drugim skupinama bolesnika s transplantiranim bubrežima. Smatra se da su ishodi presađivanja znatno bolji ako je presađak uzet od darivatelja.^{5,11,12,23,24}

LIJEČENJE NEUROLOŠKIH I PSIHIJATRIJSKIH OČITOVANJA SLE-a

Drugi važan neposredni uzrok smrti zbog bolesti u bolesnika sa sustavnim lupusom jest zahvaćanje središnjega i/ili perifernoga živčanog sustava.^{1,2} Novi klasifikacijski/dijagnostički kriteriji u odnosu na stare prepoznaju znatno više mogućih neuroloških i psihijatrijskih očitovanja SLE-a.^{3,4,25,26} Široka lepeza kliničkih očitovanja zahvaćanja središnjega i/ili perifernoga živčanog sustava otežava proučavanje ovih fenomena (kao što je to uostalom slučaj s lupusom općenito). Liječenje usmjereno na mehanizme nastanka promjena središnjega i/ili perifernoga živčanog sustava podrazumijeva prepoznavanje uzroka promjene u konkretnoga bolesnika. Trebalo bi raspoznati je li riječ o izravnoj posljedici upalnoga zbivanja, prisutnosti autoantitijela ili je pak riječ o posljedici tromboza. Većina autora suglasna je da je u bolesnika s lupusom i neurološkim/psihijatrijskim simptomima koji se pripisuju upalnoj aktivnosti osnovne bolesti opravdana primjena ciklofosfamida.^{25,26} Ciklofosamid se najčešće kombinira s oralnom ili parenteralnom primjenom visokih doza glukokortikoida. U bolesnika koji

ne reagiraju povoljno na primjenu ciklofosfamida i/ili glukokortikoida primjenjivani su metotreksat (sustavno i intratekalno), mikofenolat-mofetil te postupci plazmafereze. U novije vrijeme objavljeni su povoljni rezultati primjene rituksimaba u bolesnika s neurološkim i/ili psihijatrijskim očitovanjima lupusa.^{19,25,26}

U bolesnika s trombotičkim incidentima u sklopu antifosfolipidnoga sindroma u prvom je redu indicirana antikoagulantna terapija (a protuupalna samo uz sustavnu upalnu aktivnost).^{25,26} Uz parenteralne/oralne antikoagulanse primjenjuju se antimalarici.²⁷ Uloga antiagregacijskih lijekova u prevenciji nije posve jasna, no čini se da većina stručnjaka preporučuje njihovu primjenu u bolesnika sa supkliničkim znakovima antifosfolipidnoga sindroma.^{25,26}

U bolesnika s neurološkim i psihijatrijskim očitovanjima SLE-a nikako se ne smije zaboraviti simptomatsko liječenje koje podrazumijeva primjenu sedativa, antidepresiva, antipsihotika, antikonvulziva i drugih lijekova.

LIJEČENJE HEMATOLOŠKIH OČITOVANJA SLE-a

Leukopenija i limfopenija najčešća su hematološka obilježja lupusa. Više ili manje klinički relevantna trombocitopenija, također je česta u lupusu. Anemija kronične bolesti često se pojavljuje u lupusu kao i u svakoj drugoj kroničnoj upalnoj reumatskoj bolesti, no hemolitička anemija je tipičan oblik anemije koji prati aktivni lupus. Sva hematološka očitovanja u lupusnih bolesnika mogu se liječiti sustavnom primjenom malih do srednje visokih doza glukokortikoida (0,5–1,0 mg/kg na dan). Rezistentni oblici bolesti liječe se primjenom azatioprina (1–3 mg/kg) ili ciklofosfamida. Primjena intravenskih pripravaka imunoglobulina (u količini 2 g/kg podijeljenoj u 5 dnevnih doza) određena je za rezistentne oblike hemolitičke anemije ili trombocitopenije.^{1,5,28}

LIJEČENJE SEROZITISA I KARDIOPULMONALNIH OČITOVANJA SLE-a

SLE je bolest koju karakterizira zahvaćanje više seroznih membrana istodobno (pleure, perikarda, peritoneja). Iako je riječ o klinički burnim očitovanjima, njihovo je liječenje relativno jednostavno, budući da serozitis uglavnom dobro reagira na primjenu srednje visokih doza glukokortikoida (0,5–1,0 mg/kg na dan). U nekih su bolesnika potrebne više doze glukokortikoida. U bolesnika u kojih GK ne djeluju ili je potrebna relativno visoka doza tijekom duljeg vremena, opravdano je pokušati primjenu azatioprina, ciklofosfamida ili metotreksata.^{1,5}

Zahvaćanje pluća uvijek je znak ozbiljne bolesti koju treba agresivno liječiti sustavnom primjenom srednje visokih ili visokih doza glukokortikoida (nerijetko u bolusima, tzv. pulsevima), odnosno, ciklofosfamida ili metotreksata. U toj se indicaciji često primjenjuju pripravci intravenskih imunoglobulina.^{1,5,28}

Zahvaćanje srca relativno je rijetko (osim perikarditisa u sklopu serozitisa) i odnosi se uglavnom na

bolesnike s endokarditisom u sklopu antifosfolipidnoga sindroma. Liječi se poput plućnih promjena u lupusu uz dosljednu primjenu simptomatske kardiološke terapije.

LIJEČENJE TROMBOZA I ANTIFOSFOLIPIDNOGA SINDROMA U SLE-u

U imobiliziranih bolesnika koji su zbog bolesti vezani uz postelju česte su tromboze. No, u bolesnika sa SLE-om tromboze se pojavljuju i u sklopu antifosfolipidnoga sindroma (APS). APS je posljedica prisutnosti antikardiolipinskih (antifosfolipidnih) protutijela u serumu bolesnika. Antikardiolipinska protutijela oštećuju endotelne stanice krvnih žila i površinu trombocita, a oba događaja pokreću nastanak trombotičkih incidenata. Tromboze se pojavljuju na arterijama i venama, a ovisno o lokalizaciji krvne žile klinička se očitovanja razlikuju – od dubinskovenske tromboze udova i plućne embolije, preko tromboze renalnih, spleničnih ili mezenterijalnih arterija do slike akutnog infarkta miokarda ili mozga. Protutijela se dokazuju izravnim dokazivanjem (titar antifosfolipidnih protutijela) ili neizravno (lupusni anti-koagulans – LAC-test, ili protutijela na β_2 -glikoprotein I). Tromboze se liječe kao i svi drugi oblici tromboza primjenom heparina (nefrakcioniranog ili niskomolekularnog), a nakon akutne faze provodi se kronično liječenje oralnim antikoagulantnim pripravcima. U bolesnika s antifosfolipidnim sindromom, koji su preboljeli trombozu, antikoagulantna terapija je doživotna.⁵ Ciljne vrijednosti PV-a su nešto niže (a PV/INR nešto više) nego u „običnih“ bolesnika s trombozom, a koji nemaju SLE i APS. U onih koji imaju antifosfolipidni sindrom, a nisu još imali trombozu, indicirana je primjena antiagregacijske terapije acetilsalicilnom kiselinom. Većina stručnjaka za lupus preporučuje primjenu antimalarika u standardnoj dozi u ovih bolesnika.^{5,27}

LIJEČENJE SUSTAVNIH OČITOVANJA BOLESTI

Znatan broj bolesnika ima aktivnu bolest, a ne pokazuje znakove dominantnog zahvaćanja jednog organskog sustava. Primjerice, to su bolesnici s općom slabošću, subfebrilnostima, zgloboboljama, uz nespecifične kožne/sluznične promjene te anemijom, leukopenijom i limfopenijom, patološkim nalazom sedimenta urina te pozitivnim nalazima antinuklearnog čimbenika i protutijela protiv dvostruko spiraliziranoga DNK-a uz snižene koncentracije frakcija komplementa C3 i C4. Bolesnika s takvom kliničkom slikom liječi se niskim do srednje visokim dozama glukokortikoida (0,25–0,5 mg/kg) i antimalaricima. Aktivnost bolesti može se procijeniti određivanjem kompozitnih indeksa aktivnosti bolesti poput indeksa SLEDAI, ECLAM ili BILAG.²⁹

Većina stručnjaka koji se bave sustavnim lupusom suglasna je da bi antimalarike (klorokin, hidroksiklorokin) trebalo primjenjivati u svih bolesnika s lupusom koji nemaju izričitu kontraindikaciju za njihovu primjenu.²⁷ Teorijska podloga za takav stav jest djelomično upoznat mehanizam djelovanja antimalarika (učinak na

Toll-like receptore) te rezultati studija koje su pokazale da su bolesnici koji su uzimali antimalarika imali manji rizik terminalnih oštećenja različitih organa.

Bolesnici s aktivnom bolešću u kojih, unatoč došloj primjeni standardne terapije, nije postignut zadovoljavajući odgovor trebali bi biti kandidati za primjenu belimumaba. Belimumab je prvi lijek registriran za liječenje SLE-a. Učinak se temelji na blokadi solubilnoga čimbenika BlyS – čimbenika koji stimulira aktivaciju limfocita B.⁷ Početni entuzijazam ponešto je splasnio zbog činjenice da njegov učinak nije ispitan u najtežim skupinama bolesnika s afekcijom bubrega, središnjega živčanog sustava ili pluća. Blokada BlyS-a samo je jedan od mogućih novih mehanizama blokade limfocita B čija se primjena ispituje u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom.

ZAKLJUČAK

Unatoč velikom napretku medicine, liječenje lupusa još se uvijek temelji na primjeni glukokortikoida i antimalarika u manje-više svih bolesnika. U pojedinim se skupinama bolesnika primjenjuju različiti citostatički/

imunomodulatorni lijekovi poput ciklofosfamida, azatioprina, mikofenolat-mofetila ili ciklosporina A. Sredstva koja primarno djeluju na limfocite B, u budućnosti će vjerojatno imati znatnu ulogu. Za sada je za lupus registriran samo belimumab (blokator BlyS-a), a često se u bolesnika s refraktarnom bolešću primjenjuje i rituksimab (protutijelo protiv molekule CD20).

Terapija u svakoga lupusnog bolesnika uvijek ima 2 osnovne komponente – protuupalnu i simptomatsku. Protuupalnom (imunosupresivnom) nastoji se suzbiti upala i postići kontrola nad upalnom aktivnošću osnovne bolesti. U različitim terapijskim protokolima za liječenje pojedinih kliničkih očitovanja lupusa uvijek treba razlikovati induksijsku fazu protuupalne terapije, kojom se agresivnim pristupom nastoji postići remisija upalne aktivnosti. Nakon uspješnog smirenja upale slijedi održavajuća faza protuupalne terapije kojom se nastoji održati postignuti učinak.

Simptomatska terapija usmjerena je na liječenje posljedica zahvaćanja pojedinih organa (komorbiditeta) te se provodi prema načelima pojedine struke. Simptomatska terapija uz to podrazumijeva liječenje i prevenciju nuspojava lijekova koji se primjenjuju u liječenju lupusa.

Advances in the treatment of systemic lupus erythematosus

Branimir Anić, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer

Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Clinic of Internal Medicine, Zagreb, Zagreb University School of Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb, Croatia

SUMMARY Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic inflammatory rheumatic disease and treatment is based on the use of anti-inflammatory/immunosuppressive medications. Basic medications in the treatment of SLE are glucocorticoids and antimalarials. In certain groups of patients who have certain organs affected, different cytostatic / immunomodulatory medications are applied, such as cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil or cyclosporin A. Agents that act primarily on B lymphocytes are likely to play a significant role. Treatment of patients with SLE has an anti-inflammatory and symptomatic component. Anti-inflammatory treatment always has an induction phase in which achievement of inflammation remission is sought. After appeasing inflammation, the sustaining phase of treatment follows, which maintains the impact achieved. Symptomatic therapy heals the affected organs and cures and prevents the adverse effects of anti-inflammatory drugs.

KEY WORDS systemic lupus erythematosus; treatment

LITERATURA

1. Tassioulas O, Boumpas DT. Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al. eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2008.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore). 1999;78(3):167-75.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982;25(11):1271-7.
4. 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; 64(8):2677-86.
5. Bertsias GK, Ioannidis JP, Boletis J, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195-205.
6. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1603-11.
7. 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;377(9767): 721-31.
8. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus. 1998;7(2):80-5.
9. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. Dermatol Clin. 2002;20(3):373-85.
10. Novak S. Liječenje lupusnog nefritisa. Liječ Vjesn. 2014;136 (u tisku).
11. Katalinić L, Eliasson E, Bubić-Filipi Lj, Anić B, Bašić-Jukić N. Transplantacija bubrega u bolesnika s lupusnim nefritisom. Liječ Vjesn. 2014;136 (u tisku).
12. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1771-82.
13. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797-808.
14. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet. 1992;340(8822):741-5.
15. 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(1):61-4.
16. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011;365(20):1886-95.
17. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010;69(12):2083-9.

18. Anić B, Crkvenčić N, Mayer M i sur. Liječenje lupusnog nefritisa intermitentnom intravenskom primjenom ciklofosfamida. *Liječ Vjesn.* 1999;121:283–9.
19. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis—where do we stand? *Lupus.* 2013; 22(4):381–9.
20. Ramos-Casals M, Díaz-Lagares C, Khamashta MA. Rituximab and lupus: good in real life, bad in controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1281–2.
21. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010;77(2):152–60.
22. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):901–11.
23. Kang SH, Chung BH, Choi SR, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med.* 2011;26(1):60–7.
24. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *Am J Med Sci.* 2013;346(4):319–23.
25. American College of Rheumatology (ACR) ad hoc committee on neuropsychiatric lupus. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):599–608.
26. Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(12):2074–82.
27. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005;38(2):123–37.
28. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(9):577–83.
29. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):685–708.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u

Zagrebu KBC Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: banic@mef.hr

Telefon: +385 1 2388 273