

Stellenwert der Nierenbiopsie bei Lupusnephritis

Diagnostic Value of Renal Biopsy In Lupus Nephritis

Autoren

Stefan Markus Weiner^{1,2}, Rüdiger Waldherr³

Institute

2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier
- KfH Nierenzentrum Nordallee, KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V., Trier
- Pathologisches Institut, Ruprecht Karls Universität Heidelberg, Heidelberg

Schlüsselwörter

Systemischer Lupus erythematodes, Lupusnephritis, Nierenbiopsie, Klassifikation

Key words

Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, renal biopsy, classification, kidney biopsy

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1121-8852>

Online-Publikation: 28.5.2020

Akt Rheumatol 2020; 45: 319–327

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Stefan Markus Weiner

2. Medizinische Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier

Nordallee 1

54292 Trier

Tel.: 0651 208 2721, Fax: 0651 208 2730

stefan.weiner@rub.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) findet sich häufig eine renale Mitbeteiligung, der verschiedene pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen. Die Nierenbeteiligung hat

einen negativen Einfluss auf die Prognose des SLE, insbesondere bei progredienter Niereninsuffizienz. Eine Nierenbiopsie ist aufgrund der Heterogenität der Nierenbeteiligung und der damit verbundenen therapeutischen Konsequenzen unabdingbar. Sie kann durch nicht-invasive Untersuchungen wie die Urindiagnostik oder Serologie nicht ersetzt werden, da das Ausmaß der Proteinurie oder der Mikrohämaturie keine sicheren Rückschlüsse auf den Schweregrad, die Pathogenese und die Prognose der Nierenbeteiligung erlauben. Die Nierenbiopsie gibt neben der korrekten Klassifikation der Lupusnephritis (LN) Informationen über die Mitbeteiligung des Niereninterstitium, der intrarenalen Gefäße und der Aktivität sowie Chronizität der Nephritis. Auch kann der Pathologe die Frage beantworten, inwieweit mit einer Besserung der Nierenfunktion unter Therapie gerechnet werden kann. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über den Stellenwert der Nierenbiopsie bei SLE, der revidierten Klassifikation der LN von 2018 einschließlich Sonderformen der LN und über die Implikationen des Biopsie-Ergebnisses für die Therapie.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is often associated with renal involvement with various underlying pathogenic mechanisms. Lupus nephritis (LN) has a major influence on the prognosis and mortality of SLE patients. Diagnostic kidney biopsy is essential for differentiating the various types of LN and for choosing the corresponding treatment options. Non-invasive urine and serum markers are not specific and do not allow for inferences to be made on LN classes, pathogenesis and prognosis of kidney involvement. In addition, a kidney biopsy provides important information about tubulointerstitial disease, vascular involvement as well as activity and chronicity of LN. We review the diagnostic role of renal biopsy in SLE, the revised LN classification, other renal manifestations in SLE and implications of biopsy findings on treatment.

Einleitung

Eine Nierenbeteiligung tritt bei SLE in 30–75% der Patienten auf, selten bei SLE-Erstmanifestation über dem 50. Lebensjahr und häufiger bei juvenilem SLE. Die Nieren können bei SLE durch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen geschädigt werden. Die Glomerulonephritis ist die häufigste Nierenmanifestation bei dem systemi-

schen Lupus erythematodes (SLE), während die interstitielle Nephritis seltener auftritt. Ein weiterer Pathomechanismus ist eine gestörte renale Perfusion, z. B. ausgelöst durch eine thrombotische Mikroangiopathie im Rahmen eines Antiphospholipid-Syndrom. Abzugrenzen hiervon sind andere Ursachen für eine Nierenschädigung wie infektiöse aufsteigende tubulointerstitielle Entzündungen, op-

oportunistische Infektionen der Nieren, medikamentös-induzierte Nierenschädigungen, Amyloidose und Nierenschäden ausgelöst durch Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus [1].

Die Lupusnephritis (LN) spielt in den 2019 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für den SLE eine bedeutende Rolle: Das Vorliegen einer Proteinurie >0,5 g/24h wird mit 4 Punkten gewichtet, der histologische Nachweis einer LN Klasse II oder Klasse V erhält eine Wichtung von 8 und eine proliferative LN Klasse III oder IV eine Wichtung von 10. Die Klassifikationskriterien für den SLE sind erfüllt ab 10 Punkten, somit kann bei ANA-Nachweis und histologisch gesicherter proliferativer LN ohne weitere Kriterien die Diagnose SLE gestellt werden [2]. Weitere klinische Zeichen eines SLE können durchaus fehlen. Grundvoraussetzung ist allerdings das Vorliegen eines ANA-Titer $\geq 1:80$. Hiervon abzugrenzen sind ANA-negative Fälle mit histologischem Befund einer LN, die in der Literatur als „renal-limitierte lupus-like Nephritis“ bezeichnet werden [3]. Oft liegt eine LN Klasse IV +/- Klasse V vor mit trotz Therapie ungünstiger Prognose [3].

Klassifikation der Lupusnephritis

Vorab ist darauf hinzuweisen, dass die ISN/RPS-Klassifikation nur dazu entwickelt wurde, eine LN zu klassifizieren bei bereits etablierter SLE-Diagnose [4]. Der Nierenbiopsiebefund alleine ist demnach nicht ausreichend um die Diagnose eines SLE zu sichern.

Die LN wird nach der ISN/RPS-Klassifikation in 6 Formen eingeteilt, die prognostisch unterschiedlich sind (► **Tab. 1**) [4]. Die aktuelle revidierte Klassifikation unterscheidet nicht nur die Glomerulonephritis-Klassen, sondern auch den Anteil der betroffenen Glomeruli (<50% = fokale; $\geq 50\%$ = diffus), die Art und Ausdehnung der Läsionen innerhalb eines Glomerulus und die Aktivität bzw. Chronizität der Läsionen [5]. Zusätzlich werden tubulointerstitielle Veränderungen (Entzündungszellinfiltration, Fibrose), und vasculäre Veränderungen beschrieben (Lupus-Vaskulopathie, Lupus-Vaskulitis u. a.) Die folgenden Kriterien für die Klassifikation sind im Wesentlichen der Arbeit von Bajema et al. entnommen [5].

LN Klasse I und II

Die LN Klasse I zeigt im Gegensatz zur Klasse II lichtmikroskopisch keine signifikante mesangiale Hyperzellularität (► **Abb. 1a**), beide

Klassen jedoch immunhistologisch eine Ablagerung von Immunglobulinen (IgG1) und Komplement im Mesangium (► **Abb. 1b**). Zur Abgrenzung der LN Klasse II wurde eine signifikante mesangiale Hyperzellularität definiert als ≥ 4 Nuclei, die komplett von Matrix im Mesangium umgeben sind (► **Abb. 1c**).

Die Prognose der LN Klasse I und II wird in aller Regel günstig eingeschätzt. Die Therapie richtet sich nach Leitlinien deshalb auch nach der extrarenalen Beteiligung des SLE. Die Langzeitprognose der LN Klasse II über 14 Jahre war in einer großen chinesischen Kohortenstudie mit 1814 bioptisch gesicherten Patienten mit LN ungünstiger als die der Klasse V ausgefallen, am ehesten als Folge des Übergangs der Klasse II in Klasse III oder IV bei 78,8% zum Zeitpunkt der Verschlechterung der Nierenfunktion [6]. Auch in anderen Studien wurde ein Übergang in eine proliferative LN bei 73% der Patienten mit initialer Klasse II LN nachgewiesen [7].

LN Klasse I/II mit Podozytopathie

Ein kleiner Teil der Patienten mit LN Klasse I oder II weisen eine große Proteinurie auf. Bei diesen Patienten lässt sich dann in der Elektronenmikroskopie meist eine podozytäre Schädigung nachweisen (► **Abb. 1d**), die in der Lichtmikroskopie nicht sichtbar ist [8]. In einer aktuellen Studie lag bei diesen Patienten die mittlere Proteinurie bei 5,57 g/24h im Vergleich zu 0,69 g/24h bei Typ II LN ohne Podozytopathie [8]. Bei 29% dieser Patienten kam es auch zu einem akuten Nierenversagen [8]. Die Nephritis ist bei Podozytopathie in mehr als 60% Erstmanifestation des SLE [8].

Die Typ I/II LN mit Podozytopathie spricht gut auf eine Steroidtherapie an, unter Steroidreduktion kommt es allerdings in bis zu 90% der Fälle zu einem Rezidiv der Proteinurie, falls keine weiteren Immunsuppressiva eingesetzt werden [9]. Die Patienten mit einer Podozytopathie profitieren in aller Regel von einer Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor. Bei Nachweis zusätzlicher fokalsegmentaler Glomeruloskleroseherde ist das Ansprechen auf Steroide generell geringer ausgeprägt [9]. Diese Form der LN sollte dann auch nicht als Klasse I/II LN klassifiziert werden.

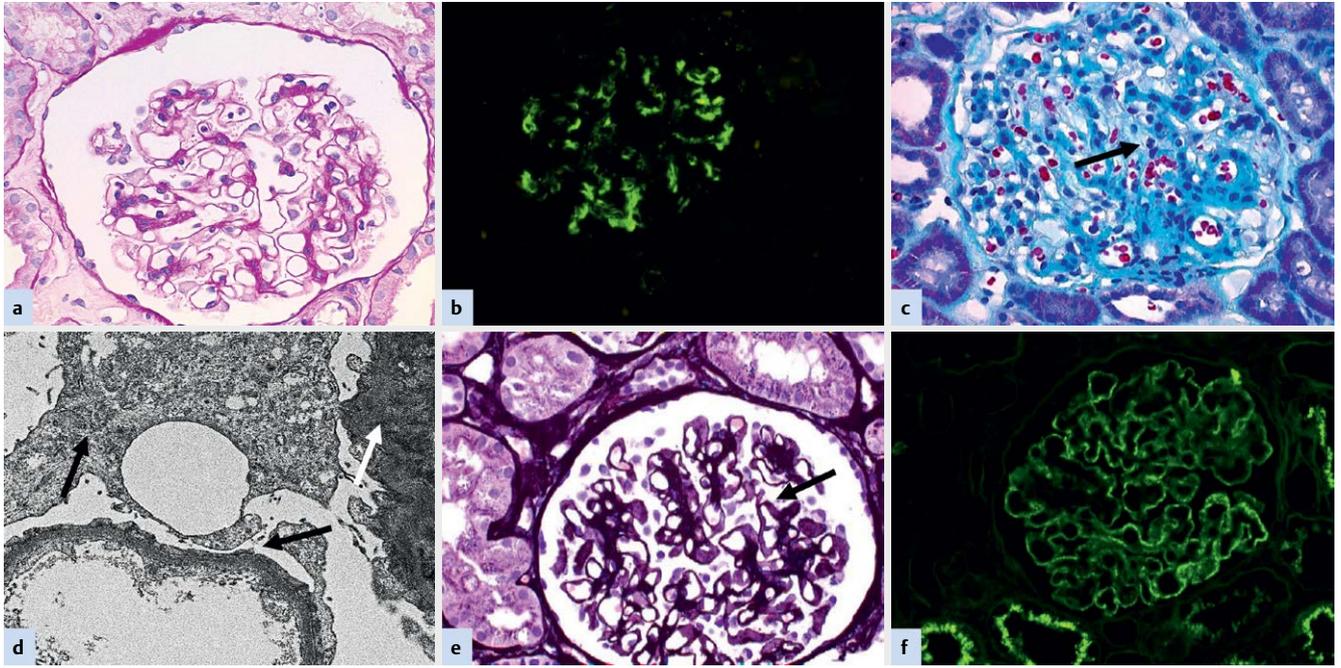
LN Klasse III und IV

Bei der LN Klasse III zeigt sich histologisch eine fokale, segmentale oder globale endokapilläre (innerhalb der glomerulären Kapillarschlingen) oder extrakapilläre (außerhalb der Kapillaren im Bowman'schen Kapselraum) proliferative Glomerulonephritis (► **Abb. 2a–e**), die immunhistologisch typischerweise mit zumindest segmentalen subendothelialen Immunablagerungen einhergeht. Im Gegensatz zur LN Klasse IV sind bei der Klasse III weniger als 50% der Glomeruli betroffen. Bei der LN Klasse IV zeigen sich meist diffuse subendotheliale Immundeposite (► **Abb. 2c**). Mesangiale Veränderungen können sowohl bei der LN Klasse III als auch IV vorhanden sein.

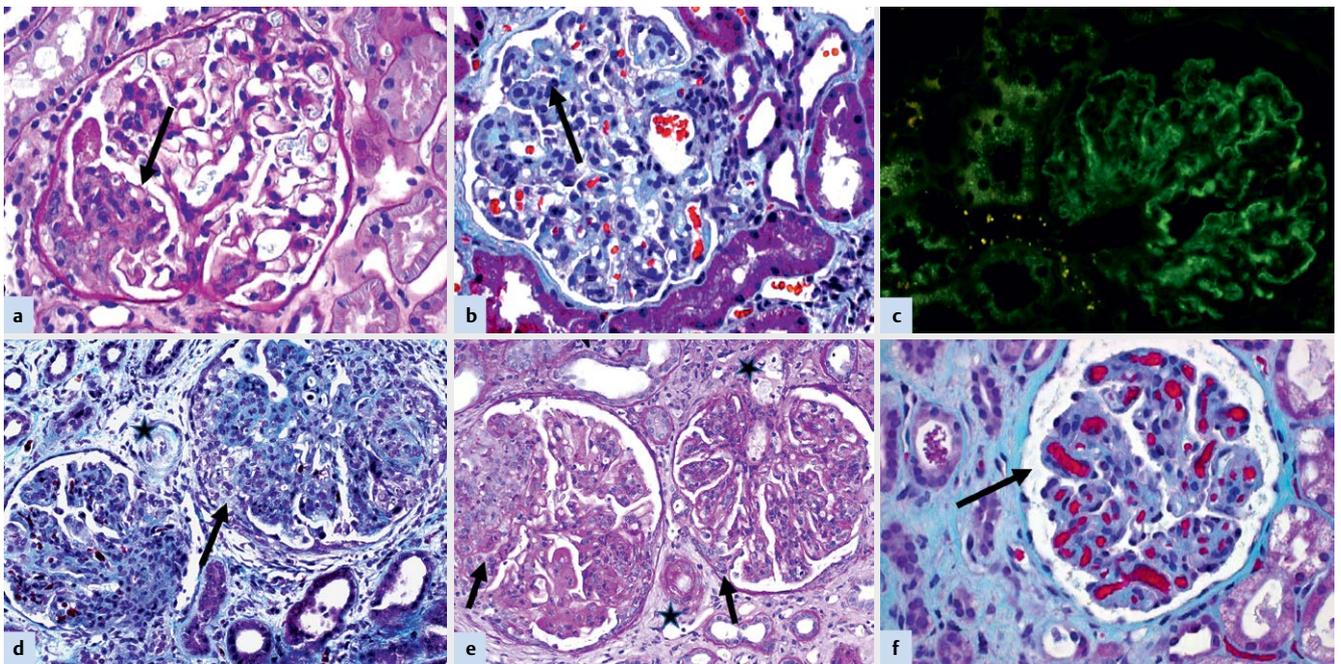
Von der endokapillären Hyperzellularität muss eine extrakapilläre Hyperzellularität außerhalb der glomerulären Basalmembran unterschieden werden. Findet sich eine extrakapilläre Hyperzellularität von mehr als 10% der glomerulären Kapselzirkumferenz spricht man von einem Halbmond (► **Abb. 2a,d,e**). Halbmonde entstehen durch Ruptur im Bereich der glomerulären Basalmembran. Dieser kann aus proliferierenden Kapselepithezellen, Monozyten und/oder Makrophagen bestehen. Zusätzlich kann im Halbmond Fibrin oder fibröses Matrixmaterial abgelagert sein. Es

► **Tab. 1** Histologische Klassifikation der Lupusnephritis (LN) (revidierte ISN/RPS-Klassifikation 2018) [5] und Prognose in Abhängigkeit vom Biopsieergebnis.

Klasse	Form	Prognose
I	Minimale mesangiale LN	gut
II	Mesangial-proliferative LN	gut
III	Fokale LN (<50% der Glomeruli betroffen)	zweifelhaft
IV	Diffuse proliferative LN ($\geq 50\%$ der Glomeruli betroffen)	zweifelhaft
V	Membranöse LN	zweifelhaft
IV	Fortgeschrittene sklerosierende LN ($\geq 90\%$ der Glomeruli)	ungünstig



► **Abb. 1** Normozellulärer Glomerulus (LN Klasse I, PAS) mit unauffälligen Basalmembranen **a** und ausschließlich mesangialen IgG-Ablagerungen **b**. LN Klasse II (Trichromfärbung) mit mesangialer Hyperzellularität (Pfeil) **c**; Basalmembranen unauffällig. LN mit Podozytopathie **d**; elektronenmikroskopisch neben mesangialen Depots (weißer Pfeil) Podozytenveränderungen mit Fußfortsatzverlust (schwarze Pfeile). Membranöse LN (Klasse V, Versilberung) mit glomerulären Basalmembranverdickungen (Pfeil) **e** und feingranulären IgG-Ablagerungen an der Basalmembranaußenseite **f**.



► **Abb. 2** Fokal proliferative LN (Klasse III, PAS) mit segmentalem fibrozellulärem (Pfeil) Halbmond **a**. Diffus proliferative LN (Klasse IV, Trichromfärbung) mit segmentalen subendothelialen Depots (Pfeil) **b** und immunhistologisch nachweisbaren mesangialen und subendothelialen IgG-Ablagerungen **c**. Diffus proliferative LN (Klasse IV) mit zellulären Halbmonden (Pfeile), interstitieller Entzündungsinfiltration und arteriolären Läsionen (Asterix) einer TMA (Trichromfärbung **d**; PAS **e**). Antiphospholipid-Nephropathie (Trichromfärbung) mit glomerulärer Kongestion **f** und kapillären Thrombi (Pfeil).

können zelluläre, fibrozelluläre und fibröse Halbmonde unterschieden werden. Ein zellulärer Halbmond enthält mehr als 75 % Zellen und Fibrin und weniger als 25 % fibröse Matrix. Der fibröse Halbmond wiederum besteht um 75 % aus fibröser Matrix und enthält weniger als 25 % Zellen und Fibrin. Der fibrozelluläre Halbmond liegt dazwischen.

Von den Halbmonden abzugrenzen ist die sogenannte Karyorrhesis, bei der sich apoptotische, pyknotische und fragmentierte Zellkerne finden. Karyorrhesis findet sich häufig in den Glomeruli bei LN Klasse III und IV. Selten hingegen tritt eine segmentale fibrinoide Nekrose auf, die mit einer Ruptur der glomerulären Basalmembran und/oder Lyse der mesangialen Matrix verbunden ist.

Generell geht die proliferative LN Klasse III und IV mit einer ernsten Prognose einher. Der Verlauf der LN Klasse IV unterscheidet sich bei segmentalem versus globalem Glomerulusbefall nicht, weshalb in der revidierten Klassifikation der Lupusnephritis zwischen segmentalem und globalem Glomerulusbefall nicht mehr unterschieden wird [5].

LN Klasse V

Histologisch zeigt sich eine membranöse Glomerulonephritis (► **Abb. 1e**) mit globalen oder segmentalen subepithelialen Immunablagerungen (IgG) sowohl in der Licht- als auch der Immunhistologie (► **Abb. 1f**) und der Elektronenmikroskopie.

Bei der isolierten LN Klasse V hängt die Prognose vom Ausmaß der Proteinurie ab. Liegt ein nephrotisches Syndrom vor, ist die Prognose ungünstiger als bei einer kleinen Proteinurie. Zeitgleich können Zeichen einer LN Klasse III oder IV vorliegen (kombinierte LN Formen), die Therapie richtet sich dann nach der LN Klasse III bzw. IV.

LN Klasse VI

Diese Form der LN findet sich in Biopsien nur sehr selten. Bei der LN Klasse IV sind $\geq 90\%$ der Glomeruli sklerosiert. Eine Unterscheidung zwischen globaler Glomerulosklerose als Folge einer aktiven LN oder anderer Faktoren wie die arterielle Hypertonie oder einer abgelaufenen thrombotischen Mikroangiopathie ist nicht möglich, so dass nicht immer per se eine LN vorliegen muß. Eine Besserung der Nierenfunktion ist nicht mehr zu erwarten.

Interstitielle Nephritis

Eine interstitielle Entzündung und Fibrose ist v. a. bei der proliferativen LN Klasse III und IV anzutreffen, wenn bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt [10]. Somit ist die Glomerulonephritis mit Faktoren wie Proteinurie, Ruptur der Bowman'schen Kapsel und konsekutiver tubulointerstitieller Ischämie an der Entstehung der interstitiellen Entzündung beteiligt. Pathogenetisch spielt aber zusätzlich eine lokale, in situ adaptive Immunzellaktivierung eine Rolle [11]. Ferner können auch Immunkomplexablagerungen im Bereiche der tubulären Basalmembranen und interstitiellen Kapillaren bei LN nachgewiesen werden, die mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einhergehen [12]. DsDNS-Antikörper binden direkt an proximale renale tubuläre Epithelzellen und induzieren hierdurch eine Infiltration von Immunzellen, Entzündung und Fibrose im tubulo-interstitiellen Kompartiment [13].

Vaskulopathie

Eine Vaskulopathie kann in 10–40 % der Nierenbiopsien bei SLE nachgewiesen werden [14]. Es können morphologisch 5 intrarenale Vaskulopathieformen differenziert werden: unkomplizierte vaskuläre Immundeposite, unspezifische Arteriosklerose, nichtentzündliche Vaskulopathie, eine thrombotische Mikroangiopathie und eine renale (nekrotisierende) Vaskulitis [15].

Unkomplizierte vaskuläre Immundeposite

Granuläre Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement in der Gefäßwand bei zeitgleich unauffälliger Lichtmikroskopie stellen die häufigsten Gefäßveränderungen bei LN dar und sind prognostisch unbedeutend.

Unspezifische Arteriosklerose

Diese Gefäßveränderungen sind nicht lupusspezifisch oder von entzündlicher Genese und von den entzündlichen Gefäßveränderungen abzugrenzen.

Nichtentzündliche Vaskulopathie

Die nichtentzündliche Vaskulopathie betrifft die präglomerulären Arteriolen und seltener auch die Interlobulararterien mit Lumenengung und/oder Gefäßverschluß durch Ablagerungen von hyalinem Material, immunhistologisch mit Nachweis von Immunglobulinen und Komplement. Diese Vaskulopathie geht meistens mit einer schwergradigen arteriellen Hypertonie und v. a. mit der Klasse IV LN einher.

Thrombotische Mikroangiopathie

Die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) tritt isoliert renal oder bei Antiphospholipid-Syndrom oder hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) / thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) auf. Spezifische Immunkomplexablagerungen lassen sich hierbei in der Gefäßwand nicht nachweisen, allerdings zeigen sich nicht selten vaskuläre Komplementablagerungen, oft als Folge eines Faktor H-Mangel, was pathogenetisch eine Komplementaktivierung als Trigger vermuten lässt [16]. Es wurde deshalb der Begriff der „Komplement-vermittelten TMA bei Lupusnephritis“ vorgeschlagen [17]. In Fallstudien beschränkt sich die TMA meistens auf die Niere, nur selten kommt es zu anderen Organmanifestationen im Rahmen eines HUS/TTP oder APL-Syndrom [16]. Histologisch findet sich nicht selten auch eine LN, zumeist der Klasse IV [16]. Zur Therapie der TMA bei SLE sei auf eine aktuelle Arbeit verwiesen [17].

Renale Vaskulitis

Eine echte renale Vaskulitis tritt nur selten bei LN auf. Histologisch lässt sich die renale Lupusvaskulitis von der bei Polyarteritis nodosa oder mikroskopischer Polyangiitis nicht unterscheiden. Es zeigt sich eine entzündliche Infiltration der Intima und der Media durch neutrophile Granulozyten und mononukleäre Zellen mit fibrinoider Nekrose und Ruptur der elastischen Lamellen mit oder ohne Immunkomplexablagerungen.

Sonderformen der Lupusnephritis

Nekrotisierende Halbmondnephritis

Eine Sonderform ist das SLE – ANCA-assoziierte Vaskulitis Overlap-Syndrom mit nekrotisierender Halbmondnephritis bei zeitgleich positivem ANCA, die sich renal zu 92 % als RPGN wie eine ANCA-assoziierte Vaskulitis manifestiert [18]. Es finden sich häufiger Myeloperoxidase-Antikörper als Proteinase3-Antikörper [18].

Allerdings zeigen weitaus nicht alle Patienten mit SLE und ANCA in der Nierenbiopsie eine pauci-immune Glomerulonephritis. Häufiger lässt sich trotz positivem ANCA histologisch eine LN nachweisen, die mit mehr Nekrosen und Halbmonden einhergeht als ANCA-negative LN-Fälle [19]. Histologisch wurde bei ANCA-positiven Patienten mit SLE nicht immer eine LN Klasse III oder IV nachgewiesen, sondern selten auch eine LN Klasse II und V [19].

Bei serologischem Hinweis auf SLE und MPO- oder PR3-ANCA-Nachweis ist die Nierenbiopsie essentiell um zu klären, ob es sich um eine Lupusnephritis handelt oder eine pauci-immune Glomerulonephritis im Sinne einer ANCA-assoziierten Vaskulitis.

Antiphospholipid-Nephropathie

Eine weitere Sonderform ist die Antiphospholipid-Nephropathie (APL-N), die in bis zu 12 % der Nierenbiopsien in Kombination mit einer LN oder isoliert auftreten kann. In der Labordiagnostik lassen sich hochtitrige Anti-Phospholipid-Antikörper nachweisen und Lupus anticoagulans ist meist positiv. Histologisch zeigen sich Zeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) (► **Abb. 2f**), proliferative und fibrotische intrarenale Gefäßveränderungen bis hin zur arteriellen Okklusion und ischämischen Veränderungen im Nierenparenchym [20]. Klinisch sind die betroffenen Patienten meist hypertensiv, können ein akutes Nierenversagen entwickeln [20]. Die Proteinurie ist bei APL-N deutlich geringer ausgeprägt, die Niereninsuffizienz jedoch meist weiter fortgeschritten als bei der LN [21].

Wie untersucherabhängig und spezifisch ist das Ergebnis einer Nierenbiopsie?

In einer kürzlichen Arbeit wurden die wenigen existierenden Studien zur Reproduzierbarkeit der Nierenbiopsieergebnisse bei LN zusammengefasst [22]. Nach dieser Analyse ist die Reproduzierbarkeit bei geringer Qualität der vorliegenden Studien trotz erfahrener Nephrologen gering ausgefallen [22].

In einem Konsensusbericht der Mayo Clinic/Renal Pathology Society wurde 2016 eine Standardisierung der Beurteilung von Nierenbiopsien vorgeschlagen [23]. Die Ergebnisse wurden kürzlich nochmals zusammengefasst und erweitert [24]. Durch Anwendung dieser standardisierten Befundung und der revidierten Klassifikationskriterien der LN lässt sich die Reproduzierbarkeit der histologischen Befunde verbessern [5, 24].

Eine aktuelle Arbeit untersuchte, inwieweit eine LN von anderen Glomerulonephritiden histologisch sicher differenziert werden kann [25]. Diese Frage ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn nach den aktuellen Klassifikationskriterien bei ANA-Nachweis die Diagnose SLE ausschließlich auf dem histologischen Nachweis einer Lupusnephritis basiert. Im Rahmen der Studie wurden 300 Nierenbiopsien von Patienten mit SLE mit 560 zeitgleich eingegangenen Biopsien mit anderen Glomerulonephritiden verglichen [25]. Es

wurden 5 charakteristische Zeichen einer LN identifiziert: (1) immunhistologisch „full house staining“ für IgG, IgA, IgM, C1q und C3; (2) intensive Färbung für C1q; (3) extraglomeruläre Immunablagerungen in der Immunfluoreszenz oder Elektronenmikroskopie; (4) kombinierte subendotheliale und subepitheliale Immunablagerungen in der Immunfluoreszenz oder Elektronenmikroskopie; (5) endotheliale tubuloretikuläre Einschlüsse. Das Vorhandensein von 2, 3 oder 4 der 5 Kriterien hatten eine Sensitivität von 0,92, 0,8 und 0,66 und eine Spezifität von 0,89, 0,95 und 0,98 für eine LN [25]. Die Studie zeigt, dass im Einzelfall auch eine andere Glomerulonephritisform Charakteristika einer LN aufweisen kann.

Prognostische Aussagekraft der Nierenbiopsie

Das Auftreten von Halbmonden (► **Abb. 2a,d,e**), fibrinoiden Nekrosen, hyalinen Thromben sowie eine interstitielle Fibrose machen die Prognose der LN ungünstig [26], ebenso die Kombination einer Klasse III- oder IV-Nephritis mit einer Klasse V LN. In einer neueren Untersuchung waren glomeruläre Adhäsionen und Tubulitis deutlicher mit einem ungünstigen Verlauf der LN assoziiert als Halbmonde oder eine globale Glomerulosklerose [27].

Die in der revidierten Klassifikation der Lupusnephritis empfohlenen Aktivitäts- und Chronizitätsindizes wurden gegenüber der früheren Klassifikation so modifiziert, dass sie nicht nur bei LN Klasse III und IV angewendet werden können, sondern bei allen LN-Klassen anwendbar sind [5].

Aktivitätsindex

Die Aktivität wird anhand eines Index von 0–24 eingeschätzt (► **Tab. 2**). Hierbei wird das Vorliegen einer fibrinoiden Nekrose und von zellulären oder fibrozellulären Halbmonden doppelt gewertet (Score (0–3) x 2).

Chronizitätsindex

Der Chronizitätsindex wird anhand verschiedener Befunde mit einem Score von 0–12 eingeteilt (► **Tab. 2**). Ein hoher Chronizitätsindex ist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Bei Vorliegen eines hohen Chronizitätsindex und/oder verminderter GFR wird in den aktuellen EULAR Leitlinien eine Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren aufgrund des Risikos für eine weitere Nierenfunktionsverschlechterung nicht empfohlen [28].

Halbmonde

Während ein zellulärer Halbmond unter wirksamer Therapie potentiell reversibel ist, handelt es sich bei einem fibrösen Halbmond um einen irreversiblen Vernarbungszustand des Glomerulus. Patienten mit Nachweis von fibrösen Halbmonden haben generell ein erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen. In diesen Fällen kann nach den EULAR-Empfehlungen alternativ zu der Standardtherapie der Lupusnephritis auch eine hochdosierte intravenöse Cyclophosphamidtherapie in Erwägung gezogen werden [28].

Interstitielle Nephritis/Fibrose

Bereits eine interstitielle Inflammation von 5–25 % und noch mehr eine interstitielle Fibrose mit tubulärer Atrophie von 5–25 % verschlechtern die Prognose insoweit, daß nach einem Verlauf von 14 Jahren weit mehr als 50 % der Patienten eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln [29]. Interessanterweise wurde weniger in-

► **Tab. 2** Aktivitätsindex und Chronizitätsindex bei Lupusnephritis (revidierte ISN/RPS-Klassifikation 2018) [5].

Aktivitätsindex					
	Definition	1+	2+	3+	Score
Endokapilläre Hyperzellularität	Endokapilläre Hyperzellularität in % der Glomeruli	<25	25–50	>50	0–3
Neutrophilie/Karyorrhexis	Neutrophileninfiltration und/oder Karyorrhexis in % der Glomeruli	<25	25–50	>50	0–3
Fibrinoide Nekrose	Fibrinoide Nekrose in % der Glomeruli	<25	25–50	>50	(0–3) × 2
"Wire loops"/hyaline Thrombi	Wire loop lesions und/oder hyaline Thrombi in % der Glomeruli	<25	25–50	>50	0–3
Zelluläre/fibrozelluläre Halbmonde	Zelluläre und/oder fibrozelluläre Halbmond in % der Glomeruli	<25	25–50	>50	(0–3) × 2
Interstitielle Entzündung	Interstitielle Leukozyten in % der Nierenrinde	<25	25–50	>50	0–3
Gesamt					0–24
Chronizitätsindex					
Glomerulosklerose-Score	Globale und/oder segmentale Sklerose in % der Glomeruli	<25	25–50	>50	0–3
Fibröse Halbmonde	Fibröse Halbmonde in % der Glomeruli	<25	25–50	>50	0–3
Tubuläre Atrophie	Tubuläre Atrophie in % der Rindentubuli	<25	25–50	>50	0–3
Interstitielle Fibrose	Interstitielle Fibrose in % der Nierenrinde	<25	25–50	>50	0–3
Gesamt					0–12

terstitielle Entzündung bei Patienten beobachtet, die Hydroxychloroquin eingenommen hatten [10]. Interstitielle Entzündungsinfiltrate haben insbesondere dann eine ungünstige Prognose, wenn sie trotz Therapie persistieren.

Vaskulopathie

Eine renale Lupusvaskulitis geht meist mit einem rapid-progressiven Nierenfunktionsverlust einher, seltener ist der Verlauf weniger dramatisch [30]. Tritt eine thrombotische Mikroangiopathie auf, verschlechtert sich in aller Regel die renale Prognose.

Risikoscores

Von Tang und Mitarbeitern wurde ein Risikoscore für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz entwickelt [31]. Hierbei gehen die Anzahl der zellulären Halbmonde, fibrösen Halbmonde, Aktivitätsindex (>20), Chronizitätsindex (>5), Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose, Vorliegen eines nephrotischen Syndroms und eGFR <45 ml/min ein. Für diese Studie wurden die Indices der Klassifikationskriterien der Lupusnephritis von 2004 verwendet [4].

Kann die Nierenbiopsie durch nicht-invasive Untersuchungen ersetzt werden?

Um diese Frage zu beantworten, muss geklärt inwieweit durch klinische Befunde ein Biopsieergebnis vorrausgesagt werden kann. Klinisch geht die LN meist mit einer Proteinurie (80–100%) einher, oft unter 3,5 g/Tag, gelegentlich jedoch auch von nephrotischem Ausmaß (>3,5g/Tag). Eine Mikrohämaturie zeigt sich in 40–80% der Fälle.

Es zeigte sich eine gewisse Korrelation zwischen der Menge der Akanthozyten im Urinsediment und Ausmaß der Proteinurie und der LN-Klasse: eine nephrotische Proteinurie findet sich häufiger

bei Klasse V und eine Proteinurie <1g bei Klasse II; eine deutliche Akanthozyturie zeigt sich häufig bei Klasse III und IV [32].

Mavragani und Mitarbeiter haben aus einer Patientenkohorte mit SLE und Proteinurie >250 mg im 24h Urin oder aktivem Urinsediment Faktoren herausgearbeitet, die für das Vorliegen einer LN Klasse II, III/IV und V sprechen [33]:

LN Klasse II (>95% hatten ≥2 Risikofaktoren):

- Fehlen eines Schmetterlingserythems
- negative dsDNS-Antikörper
- Leukozyturie ≤5/Gesichtsfeld in der Urinanalyse

LN Klasse III/IV (>95% hatten ≥3 Risikofaktoren):

- Alter ≤32 Jahre
- muskuloskeletale Beteiligung
- neu aufgetretene arterielle Hypertonie
- positive dsDNS-Antikörper
- erhöhtes Serumkreatinin
- Leukozyturie >5/Gesichtsfeld im Urinsediment
- Zellzylinder >1/Gesichtsfeld im Urinsediment
- nicht-nephrotische Proteinurie

LN Klasse V (>80% hatten ≥3 Risikofaktoren):

- Alter >32 Jahre
- Schmetterlingserythem
- Fehlen einer muskuloskeletalen Beteiligung
- normales C3 Komplement
- Erythrozyturie ≤9/Gesichtsfeld
- nephrotische Proteinurie

In einer weiteren Studie wurde ebenso untersucht inwieweit aus klinischen Parametern sich ein Nierenbiopsieergebnis abschätzen lässt: Bluthochdruck, erhöhte Harnsäure und deutlich erniedrigte

Complement-Werte waren mit einer proliferativen LN assoziiert [34]. Durch Einbeziehen multipler Parameter war eine gewisse Vorhersagewahrscheinlichkeit gegeben.

Im Einzelfall kann aber eine proliferative LN Klasse III, IV auch bei sehr geringer Proteinurie und Akanthozyturie in der Biopsie nachgewiesen werden [35]. Andere Entitäten wie eine Vaskulopathie lässt sich nur durch eine Biopsie sichern.

Interessant ist zudem eine Studie, in der bei 86 SLE-Patienten mit unauffälligem Urin eine Nierenbiopsie durchgeführt und die Befunde mit Nierenbiopsien von 109 Patienten mit pathologischem Urinbefund verglichen wurden [36]. Überraschenderweise zeigten hierbei nur 13 % der Lupuspatienten mit unauffälligen Urinbefund auch eine unauffällige Nierenbiopsieergebnis, während bei 87 % histologisch eine LN nachweisbar war [36]. Es überrascht nicht, dass eine Klasse I und II LN mit 29 und 33 % häufiger anzutreffen war als eine Klasse III, IV und V LN mit 9, 6 und 10 % [36]. Bemerkenswert ist trotzdem, dass im Schub eines SLE auch bei unauffälligem Urinbefund eine Nierenbeteiligung im Einzelfall bereits vorliegen kann. Aus dem Ausmaß der Proteinurie und des Urinsediment-Befundes lässt sich somit nicht sicher auf die LN-Klasse schließen, sodass auf eine Nierenbiopsie letztlich nicht verzichtet werden kann. Die von Mavragani et al. beschriebenen Risikofaktoren können allerdings angewendet werden, wenn eine Nierenbiopsie z. B. aufgrund einer absolut indizierten Antikoagulation oder einer erforderlichen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern kontraindiziert ist [33].

Hinsichtlich der interstitiellen Nierenveränderungen korreliert das Ausmaß der Menge an tubulärer Proteinurie mit dem Ausmaß an tubulointerstitieller Entzündung (Urin-Protein – Urin-Albumin oder Messung eines tubulären Proteinurie-Markers z. B. alpha1-Mikroglobulin) [37]. Patienten mit tubulointerstitieller Nephritis zeigen auch erhöhte Werte für N-Acetyl-Beta-d-Glucosaminidase Isoenzym-(NAG) im Urin [34]. Ob eine fortgeschrittene interstitielle Fibrose oder Tubulusatrophie vorliegt, lässt sich durch eine Urindiagnostik allerdings nicht sicher abschätzen.

Mögliche Indikationen für wiederholte Nierenbiopsien

Protokollbiopsien

In einer Studie wurden bei 40 Patienten 6 Monate nach der initialen Biopsie eine Protokollbiopsie durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein Wechsel der LN Klasse bei 25 % und eine Zunahme der pathologischen Veränderungen innerhalb einer LN-Klasse bei weiteren 25 % der Biopsien [38]. Meist zeigte sich nach 6 Monaten eine Verschlechterung mit Zunahme des Chronizitätsindex. Nur bei einem von 40 Fällen war eine Regression der LN von Klasse IV auf Klasse II zu beobachten [38].

Rezidiv der Lupusnephritis oder Verschlechterung der Nierenfunktion

Auch bei initialer kompletter Remission der Lupusnephritis können Rezidive zu 27–66 % auftreten [39]. Hierbei besteht das Risiko für eine kumulative irreversible Nierenschädigung.

Wenn aufgrund eines renaler Schub, Kreatininanstieg oder Zunahme der Proteinurie eine wiederholte Nierenbiopsie durchgeführt wurde, zeigte sich bei einem meist größeren Zeitabstand von

2–6 Jahren bei 63–65 % ein Übergang von nicht-proliferativer LN (Klasse I und II) auf eine proliferative LN, bei 40 % ein Übergang von nicht-proliferativer LN Klasse V auf eine proliferative LN, während bei 8–28 % eine Transition von proliferativ auf nicht-proliferativ zu verzeichnen war, jedoch häufiger von Klasse III und IV in Klasse V oder VI als in Klasse I und II [39–41]. Ein Kreatininanstieg war meist mit einer zunehmenden interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie assoziiert [40]. Eine wiederholte Nierenbiopsie hatte in einer Zusammenfassung von 686 Fällen in über 50 % eine Intensivierung der Therapie zur Folge, aber auch eine Reduktion der Therapie in 5–30 % [39]. Zusammenfassend ist jeder Schub einer Lupusnephritis eine mögliche Indikation für eine erneute Nierenbiopsie.

Allerdings traten in einer Studie bei wiederholten Nierenbiopsien im Lupusschub zu 6,6 % (6/96 Biopsien) transfusionspflichtige Blutungen auf, hingegen nicht bei geplanten Protokollbiopsien (0/31) [42], was darauf hinweist, dass bei Nierenbiopsie im Lupusschub von einem höheren Blutungsrisiko auszugehen ist.

Inkomplettes Ansprechen auf die Therapie

Eine weitere Indikation für eine wiederholte Nierenbiopsie besteht bei primär nachgewiesener LN Klasse II, wenn die Proteinurie zunimmt, die Nierenfunktion sich verschlechtert oder wenn sich im Urinsediment zunehmend Akanthozyten oder Zellzylinder nachweisen lassen. Auch wenn bei proliferativer LN die Therapie nicht ausreichend wirksam ist, kann eine erneute Nierenbiopsie sinnvoll sein. Angesichts des relativ geringen Risikos einer Nierenbiopsie (schwerwiegende Komplikationen bei < 1 %) sind wiederholte Nierenbiopsien durchaus vertretbar [43].

Auch im Update der EULAR Recommendations von 2019 für die Therapie des SLE wird die wiederholte Nierenbiopsie als diagnostische Option empfohlen, wenn ein inkomplettes renales Ansprechen unter Therapie besteht, um eine chronische Nierenschädigung von einer aktiven Lupusnephritis zu unterscheiden [28].

Durchführung und Risiken der Nierenbiopsie

In ► **Tab. 3** wird die Technik der Nierenbiopsie zusammengefasst. In einer aktuellen Studie aus Norwegen trat eine Makrohämaturie bei 1,9 % der Biopsien bei Erwachsenen auf, 0,9 % benötigten Blutkonserven, bei 0,2 % war ein chirurgischer oder interventioneller Eingriff erforderlich. Risikofaktoren für Blutungskomplikationen waren Alter > 60 Jahre, eGFR < 60 ml/min (OR 4,9 für eGFR 30–59 ml/min, OR 15,5 für eGFR < 30 ml/min), systolische Hypertonie, akutes Nierenversagen, Zentren mit < 30 Nierenbiopsien/Jahr [43]. Das Risiko für Komplikationen war unabhängig von dem Durchmesser der Biopsienadel (14 G, 16 G oder 18 G) [43].

Zusammenfassung

Die Nierenbiopsie mit Beurteilung durch einen erfahrenen Nephropathologen ist essentiell für die Diagnosestellung und Therapieplanung der LN. Die Nierenbiopsie kann durch nicht-invasive Untersuchungen wie die Urindiagnostik oder Serologie bei Systemerkrankungen nicht ersetzt werden. Das Ausmaß der Proteinurie oder der Mikrohämaturie lässt keine zuverlässigen Schlüsse über die Form der Nierenbeteiligung, den Schweregrad und die Prognose der LN zu. Diese Fragen müssen mittels Nierenbiopsie geklärt werden. So hat der Nachweis einer diffus-proliferativen LN Klasse IV

► **Tab. 3** Technik der Nierenbiopsie und Kontraindikation.

Technik der Nierenbiopsie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sonografiegesteuert, z. B. 8 MHz Linearschallkopf (ggf. Punktionsschallkopf) ▪ Bauchlagerung auf Sandsack zur Dorsalisierung der Niere ▪ Lokalanästhesie bis zur Nierenkapsel mit z. B. 10 ml Scandicain 1–2 % ▪ Hautschnitt mittels Skalpell (Klingenform 11) ca. 3 cm unterhalb des Punktionsziel (Biopsierichtung von 70 ° nach kranial erhöht die Ausbeute an Nierenrinde) ▪ Halbautomatische Biopsiepistole, Biopsie-Nadel 14, 16 oder 18 Gauge
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unkontrollierter Bluthochdruck (> 140/90 mmHg) ▪ Unkontrollierte Blutungsneigung (Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation, Hämophilie, Urämie) ▪ Unkooperativer Patient ▪ Zahlreiche Nierenzysten, die nicht sicher umgangen werden können bzw. Zystennieren ▪ Akute Pyelonephritis / perinephritischer Abszess ▪ (funktionelle) Einzelniere (relative Kontraindikation) ▪ Nierentumor
Vorsichtsmaßnahmen vor und nach Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozyten > 100 × 10⁹/L ▪ Partielle Thromboplastin Time (PTT) < 1,2 fache der Norm ▪ INR < 1,2 fache der Norm (Wiederbeginn von Vitamin-K Antagonisten frühestens 7 Tage nach Biopsie) ▪ Thrombozytenaggregationshemmer (ASS): Pause 7 Tage vor Biopsie und 7 Tage nach Biopsie ▪ NSAR: abhängig von Halbwertszeit der NSAR 1 bis 7 Tage vor Biopsie und 7 Tage nach Biopsie. ▪ NOAKs: Pause ≥ 48h – ≥ 96h vor Biopsie und ≥ 72h – ≥ 7 Tage nach Biopsie¹ ▪ Niedermolekulares Heparin: Pause mind. 24h vor Biopsie, möglichst keine therapeutische NMH-Gabe innerhalb 7 Tage nach Biopsie (falls medizinisch erforderlich maximal halbtherapeutisch ab 48h nach Biopsie, Cave Dosisreduktion entsprechend der Nierenfunktion) ▪ Blutungszeit vor Biopsie < 9 Minuten (bei verlängerter Blutungszeit ggf. Desmopressin-Gabe (0,4 µg/kg 2–3 Stunden vor der Biopsie) unter erneuter Kontrolle der Blutungszeit) ▪ Sonografie-Kontrolle und Blutbild 24h nach der Biopsie.
Biopsiemedium	4%ige gepufferte Formalinlösung
Optimale Biopsie	≥ 10 Glomeruli

¹ Es existieren keine evidenzbasierte Daten zu NOAKs und Nierenbiopsie. Die angegebene Empfehlung zum Absetzen und Wiederbeginn des NOAK sind abhängig vom Grad der Niereninsuffizienz, des NOAK-Präparats und der Begleitmedikation [44]. Aufgrund schwerwiegender Blutungskomplikationen in einem Fallbericht [45] und eigenen Erfahrungen empfehlen die Autoren im Einzelfall unter Abwägen des Thrombembolie- und Blutungsrisikos das NOAK erst ≥ 7 Tage nach der Biopsie wieder zu beginnen.

eine andere therapeutische Konsequenz als die LN Klasse I, II oder VI. Darüber hinaus erhält der Kliniker vom Nephrologen Informationen über die Beteiligung des Niereninterstitiums, der intrarenalen Gefäße und über die Frage, inwieweit mit einer Besserung der Nierenfunktion unter Therapie zu rechnen ist. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie ist ggf. eine Rebiopsie sinnvoll, da die LN-Klasse sich im Verlauf ändern kann.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Anders H-J, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always 'lupus nephritis'. *Arthritis research & Therapy* 2013; 15: 108-9
- [2] Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151–1159
- [3] Huerta A, Bomback AS, Liakopoulos V et al. Renal-limited 'lupus-like' nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2337–2342
- [4] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530
- [5] Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93: 789–796
- [6] Yang J, Liang D, Zhang H et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus* 2015; 24: 1468–1478
- [7] Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 233–248
- [8] Wang SF, Chen YH, Chen DQ et al. Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis. *Lupus* 2018; 27: 303–311
- [9] Chen D, Hu W. Lupus podocytopathy: a distinct entity of lupus nephritis. *J Nephrol* 2018; 31: 629–634
- [10] Londoño Jimenez A, Mowrey WB, Putterman C et al. Brief Report: Tubulointerstitial Damage in Lupus Nephritis: A Comparison of the Factors Associated With Tubulointerstitial Inflammation and Renal Scarring. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1801–1806

- [11] Clark MR, Trotter K, Chang A. The Pathogenesis and Therapeutic Implications of Tubulointerstitial Inflammation in Human Lupus Nephritis. *Semin Nephrol* 2015; 35: 455–464
- [12] Wang H, Xu J, Zhang X et al. Tubular basement membrane immune complex deposition is associated with activity and progression of lupus nephritis: a large multicenter Chinese study. *Lupus* 2018; 27: 545–555
- [13] Yung S, Chan TM. Molecular and Immunological Basis of Tubulo-Interstitial Injury in Lupus Nephritis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52: 149–163
- [14] Kaul A, Agrawal V, Bhaduarua D et al. Vasculitis and vasculopathy in Lupus Nephritis: Clinical variability, outcome, and new insight into treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28: 415–424
- [15] Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1499–1515
- [16] Song D, Wu LH, Wang FM et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R12
- [17] Park MH, Caselman N, Ulmer S et al. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv* 2018; 2: 2090–2094
- [18] Jarrot PA, Chiche L, Hervier B et al. Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3748
- [19] Turner-Stokes T, Wilson HR, Morreale M et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. *Kidney Int* 2017; 92: 1223–1231
- [20] Bienaimé F, Legendre C, Terzi F et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int* 2017; 91: 34–44
- [21] Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3147–3154
- [22] Restrepo-Escobar M, Granda-Carvajal PA, Jaimes F. Systematic review of the literature on reproducibility of the interpretation of renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 2017; 26: 1502–1512
- [23] Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1278–1287
- [24] Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 193–199
- [25] Kudose S, Santoriello D, Bomback AS et al. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1605–1615
- [26] Chen S, Tang Z, Zhang Y et al. Significance of Histological Crescent Formation in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *Am J Nephrol* 2013; 38: 445–452
- [27] Obrışcã B, Jurubiã R, Andronesi A et al. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: the importance of tubulointerstitial lesions and scoring of glomerular lesions. *Lupus* 2018; 27: 1455–1463
- [28] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736–745
- [29] Wilson PC, Kashgarian M, Moekel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin Kidney J* 2018; 11: 207–218
- [30] Abdellatif AA, Waris S, Lakhani A et al. True vasculitis in lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2010; 74: 106–112
- [31] Tang Y, Qin W, Peng W et al. Development and validation of a prediction score system in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8024
- [32] Martínez-Martínez MU, Llamazares-Azuara LM, Martínez-Galla D et al. Urinary sediment suggests lupus nephritis histology. *Lupus* 2017; 26: 580–587
- [33] Mavragani CP, Fragoulis GE, Somarakis G et al. Clinical and laboratory predictors of distinct histopathological features of lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e829
- [34] Tang Y, Zhang W, Zhu M et al. Lupus nephritis pathology prediction with clinical indices. *Sci Rep* 2018; 8: 10231
- [35] Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34: 332–335
- [36] Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol* 2012; 39: 79–85
- [37] Kwon OC, Park Y, Lee JS et al. Non-albumin proteinuria as a parameter of tubulointerstitial inflammation in lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 235–241
- [38] Singh A, Ghosh R, Kaur P et al. Protocol renal biopsy in patients with lupus nephritis: a single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25: 801–807
- [39] Narváez J, Ricse M, Gomà M et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7099
- [40] Pakozdi A, Pyne D, Sheaff M et al. Utility of a repeat renal biopsy in lupus nephritis: a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 507–551
- [41] Kajawo S, Botha FCJ, Okpechi IG. Clinico-pathological features of repeat renal biopsies in patients with lupus nephritis at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Lupus* 2017; 26: 1339–1346
- [42] Tannor EK, Bates WD, Moosa MR. The clinical relevance of repeat renal biopsies in the management of lupus nephritis: a South African experience. *Lupus* 2018; 27: 525–535
- [43] Tøndel C, Vikse BE, Bostad L et al. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988–2010. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1591–1597
- [44] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–1393
- [45] Onuigbo MAC, Sharma V, Balogun OO et al. Post-Renal Biopsy Acute Kidney Injury and Page Kidney from Intra-Renal Hematoma Aggravated by Reversible Contrast-Induced Nephropathy Following Renal Arterial Embolization. *Am J Case Rep* 2020; 21: e919701