

Anlage 2 a

Tab 3: Darstellung der Suchergebnisse aus Suchvorgang #1 in Pubmed, die die Auswahlkriterien nicht erfüllen:

Ausschlusskriterien

1. Keine Intervention mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolsäure
 - 1.1 Multitarget Therapie
2. Geringe Fallzahl/Studie (n<50) und Metaanalysen mit geringer Studienzahl
3. Narrativer Review
4. Beobachtungsstudie, deskriptive Analyse
5. Retrospektive Studie
6. Phase I Studie
7. Tierexperimentelle Studie
8. Kein Artikel in englischer oder deutscher Sprache
9. Letter to the editor
10. Kombinationstherapie
11. Nicht randomisierte Studie
12. Fallserien
13. Andere Indikation als Lupus Nephritis
14. Metaanalyse von Studien mit hoher Heterogenität
15. Phase II Studie
16. Pädiatrische Studie
17. Subgruppenanalyse aus einer anderen (für die Bewertung berücksichtigten) Studie
18. Keine Kaukasier in die Studie eingeschlossen

Erstautor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
Anutrakulchai S	A multicenter, randomized controlled study of enteric-coated mycophenolate sodium for the treatment of relapsed or resistant proliferate lupus nephritis; an Asian experience	Lupus Science & Medicine 2016; 3:e000120	18
Aragon E	Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis.	Lupus Vol 19(8), 965-73/201007/	2,5,16
Bao H	Successful Treatment of Class V+IV Lupus Nephritis with Multitarget Therapy.	J Am Soc Nephrol. 2008 Oct; 19(10): 2001-10	1,1.1,2
Belmont HM	Initial management of proliferative lupus nephritis: to cytotoxic or not to cytotoxic?	Curr Rheumatol Rep. 1999 Dec. 1(2): 87-8	3
Benenson E	High-dose azathioprine pulse therapy as a new treatment option in patients with active Wegener's granulomatosis and lupus nephritis refractory or intolerant to cyclophosphamide.	Clinical rheumatology, Vol 24(3), 251-7/200506/	1, 2
Bomback AS	Updates on the treatment of lupus nephritis	J Am Soc Nephrol. 2010 Dec;21(12):2028-35	3
Boumpas DT	A decade of mycophenolate mofetil for lupus nephritis: is the glass half-empty of half-full?	Ann Rheum Dis. 2010 Dec;69(12):2059-61	3
Borba EF	Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria.	Rheumatology international, Vol 26(12),1078-83/200610/	2,11

Boumpas DT	Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: what therapy and for whom?	Nat Clin Pract Rheumatol. 2005 Nov; 1(1):22-30.	3
Buratti S	Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus.	The Journal of rheumatology, Vol 28(9), 2103-8/200109/	2,11,16
Burchardi C	Induction therapy for active lupus nephritis: mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide.	Nat Clin Pract Nephrol. 2006 Jun 2(6):314-5	3
Chan TM	Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis.Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group.	N Engl J Med. 2000 Oct 19; 343(16): 1156-62	2
Chan TM	Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis	J Am Soc Nephrol. 2005 Apr; 16(4):1076-84	15
Chan TM	Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis – 7 years on	Lupus. 2008 Jul;17(7):617-21	3
Chizzolini C	Allerg-immunology, clinical immunology	Rev Med Suisse. 2012 Jan 11;8(323):11-3	3
Condon MB	Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids	Ann Rheum Dis. 2013 Aug;72(8):1280-6	4
Contreras G	Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide.	Lupus. 2005, 14 Suppl.1.: S33-8	3
Dall'Era M	Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide.	Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Mar;63(3):351-7	5,6
Dall'Era M	Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus	Curr Opin Rheumatol. 2011 Sep;23(5):454-8	3
Dooley MA	Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations.	J Am Soc Nephrol. 1999 Apr, 10(4): 833-9	2,11
Dooley MA	Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE.	Lupus 2013 Jan; 22(1): 63-72	1, 5
Dooley MA	Human clinical trials in lupus nephritis.	Seminars in nephrology, Vol 27(1), 115-27/200701/	3
El-Shafey EM	Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients?	ClinExpNephrol. 2010 Jun; 14(3): 214-21	2,11
Elliott JR	Induction therapy for active lupus nephritis: mycophenolate mofetil is superior to cyclophosphamide.	Nat. Clin Pract Rheumatol. 2006 Jul; 2(7): 354-5	9
Falcini F	Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study.	Lupus 2009 Feb; 18(2): 139-43	2,16
Feng L	Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis.	Nephrology (Carlton). 2013 Feb; 18(2): 104-10	14
Filler G	Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children	Pediatr Nephrol. 2003 May;18(5):445-9.	1,16
Flanc RS	Treatment of diffuse proliferate lupus nephritis: a meta-analysis of randomized cotrolled trials	Am J Kidney Dis. 2004 Feb;43(2):197-208	1

Furie R.	Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study.	Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ), Vol 66(2), 379-89/201402/	1
Gaubitz M	Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial	Lupus. 1999;8(9):731-6	2,11
Ginzler EM	Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial.	Arthritis Res Ther. 2012 Feb 7; 14(1): R33	1, 2
Ginzler EM	Mycophenolate mofetil in lupus nephritis	Lupus. 2005;14(1):59-64	3,11
Ginzler EM	Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial.	Arthritis Rheum. 2010 Jan; 62(1):211-21	4
Grootscholten C	Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial.	Kidney Int. 2006 Aug; 70(4): 732-42	1
Gu F	Allogenic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy	Clin Rheumatol. 2014 Nov; 33(11):1611-9.	1
Harvey PR	B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes and challenges	BioDrugs. 2013 Apr;27(2):85-95	1
Henderson L	Treatment for lupus nephritis.	Cochrane Database Syst Rev.2012 Dec12, Treatment for lupus nephritis	14
Henderson LK	Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Am J Kidney Dis. 2013 Jan; 61(1): 74-87, Cochrane Renal Group, Center for Kidney Research	14
Hiepe F	Lupus nephritis: Transatlantic management recommendations compared.	Nat Rev Rheumatol. 2012 Dec 8(12):697-8	3
Hochstadt A	Mycophenolate mofetil as a novel treatment for lupus nephritis.	Harefuah.2011 Jun; 150(6):542-7, 550	3, 8
Hogan J	Should mycophenolate mofetil replace cyclophosphamide as first-line therapy for severe lupus nephritis?	Kidney Int. 2012 Dec;82(12):1256-60	3
Hu W	Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis.	Chin Med J (Engl). 2002 May; 115(5):705-9	2,11
Johnson DW	Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis.	Intern Med J 2001 Jul; 31(5): 312	9
Kamanamool N	Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis.	Medicine (Baltimore). 2010 Jul 89(4):297-35	3
Karassa FB	Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis.	N Engl. J Med. 2001 Feb 1; 344(5): 382-3	9
Kasitanon N	Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis.	Lupus. 2006 15(6):366-70	1, 2,11
Kasitanon N	Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases.	Lupus.2008.Jan; 17(1): 40-5	2, 5,11
Kazyra I	Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus.	Arch Dis Child. 2010 Dec; 95(12): 1059-61	3

Kingdon EJ	The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study.	Lupus, Vol 10(9), 606-11/2001/	3
Kitiyakara C	Treatment of lupus nephritis and primary glomerulonephritis with enteric-coated mycophenolate sodium	Clin Nephrol. 2008 Feb;69(2):90-101	18
Kittanamongkolchai W	Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil for the treatment of severely active lupus nephritis	Lupus. 2013 Jun;22(7):727-32	18
Laskari K	Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for proliferative lupus nephritis: a long-term observational prospective study.	Arthritis research & therapy; VOL: 12 (6); p. R208 /2010/	4,11
Lau KK	Induction therapy for paediatric focal proliferate lupus nephritis: cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil	Pediatr Health Care. 2008 Sep-Oct;22(5):282-8	16
Lee YH	Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis.	Lupus. 2010 May; 19(6):703-10	14
Lenz O	Defining the role of mycophenolate mofetil in the treatment of proliferative lupus nephritis.	Drugs 2005; 65(17): 2429-36	3
Li X	Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis.	Nephrol Dial Transplant. 2012 Apr; 27(4):1462-72	2,11,18
Lu F	A prospective multicentre study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis.	Lupus 2008 Jul; 17(7): 622-9.	4
Liu LL	Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Drugs 2012 Jul 30; 72(11): 1521-33	2,11,14
Liu Z	Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial.	Annals of internal medicine, 2015; 162(1):18-26	10
Mak A	Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression.	Rheumatology (Oxford), 2009 Aug; 48(8):944-52	2,14
Maneiro JR	Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis	Rheumatology (Oxford). 2014 May;53(5):834-8	14
Milewski M	Mycophenolate mofetil maintenance therapy in lupus nephritis	Pol Arch Med Wewn. 2006 Oct;116(4):947-54	2
Mohan S	Geographical variation in the response of lupus nephritis to mycophenolate mofetil induction therapy.	Clin Nephrol 2011 Mar; 75(3):233-41	11,14
Mok CC	Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up	Ann Rheum Dis. 2016 Jan;75(1):30-6	18
Mok CC	Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus	Int J Rheum Dis. 2015 Feb;18(2):154-63	3
Mok CC	Towards new avenues in the management of lupus glomerulonephritis.	Nat Rev Rheumatol. 2016 Apr;12(4):221-34	3
Moore RA	Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis.	Arthritis Res Ther. 2006; 8(6):R182	2,11,13,14
Moroni G	Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study.	Rheumatology 2014; 53:1570-1577.	4

Mysler EF	Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study.	Arthritis Rheum.2013 Sep;65(9):2368-79	1
Navaneethan SD	Treatment options for proliferative lupus nephritis: an update of clinical trial evidence.	Drugs 2008; 68 (15): 2095-104	3
Ong LM	Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis.	Nephrology (Carlton). 2005 Oct 10(5): 504-10	2,5
Onishi A	Mycophenolate mofetil versus intravenous cyclophosphamide for induction treatment of proliferative lupus nephritis in a Japanese population: a retrospective study.	Mod. Rheumatol. 2013 Jan; 23(1):89-96	2, 5,18
Paredes A	Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis?	Pediatr. Nephrol. 2007 Aug; 22(8):1077-82	3
Pisoni CN	Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients.	J Rheumatol. 2005 Jun 32(6):1047-52	5
Rabrenović V	Treatment of lupus nephritis by mycophenolate mofetil.	Kidney Blood Press Res. 2010;33(4):297-303	2,4
Radhakrishnan J	Mycophenolat mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis	Kidney International 2010; 77:152-160	5
Rivera TL	Current therapies for lupus nephritis in an ethnically heterogeneous cohort.	J Rheumatol. 2009 Feb; 36(2):298-305	5
Rivera F	Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis.	Am J Nephrol. 2014, 40(2):105-12	5,11
Rovin BH	Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study.	Arthritis Rheum. 2012 Apr; 64(4):1215-26	1
Sahin GM	Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies.	Nephrology (Carlton, Vic), Vol 12(3) 285-8/200706/	2, 4
Sahin GM	Mycophenolate mofetil versus azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis.	Ren Fail. 2008; 30(9): 865-9	2,4,(5)
Schmalzing M	Mycophenolate mofetil seems to be superior to azothioprine in maintenance therapy of lupus nephritis.	Z. Rheumatol. 2012 Nov; 71(9): 813-5	3,9
Sixdorf U	[Manifestation of diffuse proliferative lupus nephritis in a patient treated with long-term mycophenolate mofetil].	Dtsch Med Wochenschr. 2006 Oct 13;131(41):2266-9	2,12
Stoenoiu MS	Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial.	Nephrol Dial Transplant. 2012 May;27(5):1924-30	2,17
Sundel R	Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial.	Lupus.2012 Nov; 21(13): 1433-43	2,16
Suria S	Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis, in patients with failure, intolerance or relapses after treatment with steroids and cyclophosphamide.	Nefrologia. 2007; 27(4): 459-65	2,8,11
Tang Z	Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis.	Nephrology (Carlton). 2008 Dec; 13(8):702-7	5
Tang H	Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis.	Clin Transplant. 2008 May-Jun;22(3):263-72	5,11

Touma Z	Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis.	J Rheumatol. 2011 Jan; 38(1): 69-78	3
Traitanon O	Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with resistant-type lupus nephritis: a prospective study.	Lupus Vol 17(8), 744-71/200808/	2,11
Tse KC	Quality of life comparison between corticosteroid- and-mycophenolate mofetil and corticosteroid- and-oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis.	Lupus. 2006; 15(6):371-9	5, 6, 11
Tse KC	Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis.	J Rheumatol. 2009 Jan; 36(1):76-81	5, 6
Urowitz MB	Outcomes in patients with active lupus nephritis requiring immunosuppressives who never received cyclophosphamide.	J Rheumatol. 2007 Jul;34(7):1491-6	11
Van Vollenhoven	Challenges and opportunities in SLE clinical trials	Curr Opin Rheumatol. 2013 Sep;25(5):606-15	3
Villaverde Verdejo P	Evaluation of renal grafts in patients with lupus nephritis as cause of end-stage renal disease	Transplant Proc. 2005 Apr;37(3):1426-7	1
Walsh M	Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study.	Am J Kidney Dis. 2013 May; 61(5): 710-5	2, 5,17
Walsh M	Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis.	Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Sep;2(5):968-75	2
Wang J	Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide.	Lupus. 2007; 16(9): 707-12	2,11
Ward MM	Recent clinical trials in lupus nephritis.	Rheumatic diseases clinics of North America; VOL: 40 (3); p. 519-35, ix /201408/	3
Weidenbusch M	Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis	Nephrol Dial Transplant. 2013 Jan;28(1):106-11	1
Weng MY	The efficacy of low-dose mycophenolate mofetil for treatment of lupus nephritis in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus	Clin Rheumatol. 2010 Jul;29(7):771-5	18
Wilson EC	The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis.	Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1096-101	Es handelt sich um eine Kosten-Analyse 5
Wofsy D	Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions	Arthritis Rheum. 2012 Nov;64(11):3660-5	3
Wofsy D	Comparison of alternative primary outcome measures for use in lupus nephritis clinical trials.	Arthritis Rheum. 2013 Jun; 65(6): 1589-91	1,6
Yap DY	Treatment of lupus nephritis: practical issue in Asian countries	Int J Rheum Dis. 2015 Feb;18(2):138-45	18
Yap DY	Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome.	Nephrology (Carlton). 2012 May;17(4):352-7	2,11,18
Yee CS	Sequential therapiesfor proliferative lupus nephritis.	N Engl J Med. 2004 Jun 10; 350(24):2518-20	9

Zeher M	Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis.	Lupus 2011 Dec; 20(14): 1484-93	15
Zhao M	Clinical observations of mycophenolate mofetil therapy in refractory primary nephrotic syndrome.	Nephrology (Carlton, Vic.); VOL: 8 (3); p. 105-9 /200306/	4,11
Zhu B	Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Nephrol Dial Transplant. 2007 Jul 22(7): 1933-42	2,14

Anlage 2 b

Tab 4: Darstellung der Suchergebnisse aus Suchvorgang #2 in DIMDI, die die Auswahlkriterien nicht erfüllen:

Ausschlusskriterien

1. Keine Intervention mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolsäure
2. Geringe Fallzahl/Studie (n<50) und Metaanalysen mit geringer Studienzahl
3. Narrativer Review
4. Beobachtungsstudie, deskriptive Analyse
5. Retrospektive Studie
6. Phase I Studie
7. Tierexperimentelle Studie
8. Kein Artikel in englischer oder deutscher Sprache
9. Letter to the editor
10. Kombinationstherapie
11. Nicht randomisierte Studie
12. Fallserien
13. Andere Indikation als Lupus Nephritis
14. Metaanalyse von Studien mit hoher Heterogenität
15. Phase II Studie
16. Pädiatrische Studie
17. Subgruppenanalyse aus einer anderen (für die Bewertung berücksichtigten) Studie
18. Keine Kaukasier in die Studie eingeschlossen

Erstautor	Titel	Quelle	Ausschlussgrund
Adu D	Treatment of proliferative lupus nephritis: a changing landscape.	Kidney international, Vol 70(4), 616-8/200608/	1
Aragon E	Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis.	Lupus Vol 19(8), 965-73/201007/	2,5,16
Bao H	Successful Treatment of Class V+IV Lupus Nephritis with Multitarget Therapy.	J Am Soc Nephrol. 2008 Oct; 19(10): 2001-10	1,1,1,2
Benenson E	High-dose azathioprine pulse therapy as a new treatment option in patients with active Wegener's granulomatosis and lupus nephritis refractory or intolerant to cyclophosphamide.	Clinical rheumatology, Vol 24(3), 251-7/200506/	1, 2
Borba EF	Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria.	Rheumatology international, Vol 26(12),1078-83/200610/	2,11
Buratti S	Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus.	The Journal of rheumatology, Vol 28(9), 2103-8/200109/	2,11,16
Chan TM	Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group.	N Engl J Med. 2000 Oct 19; 343(16): 1156-62	2
Chan TM	Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis.	J Am Soc Nephrol. 2005 Apr; 16(4):1076-84	15

Condon MB	Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids.	Annals of the rheumatic diseases, Vol. 72(8), 1280-6/201308/	4
Contreras G	Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide.	Lupus. 2005, 14 Suppl.1.: S33-8	3
Contreras G	Lupus nephritis: a clinical review for practicing nephrologists.	Clinical nephrology, Vol 57(2), 95-107/200202	3
Dall'Era M	Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide.	Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Mar;63(3):351-7	5,6
Davidson A	Pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus nephritis.	Current Opinion in Rheumatology, Vol 18(5), 468-475/200609/	3
Dittrich K	Experience with mycophenolate mofetil as maintenance therapy in five pediatric patients with severe systemic lupus erythematosus.	Klinische Pädiatrie, Vol 221(7), 425-9/200912/	2,4,16
Dooley MA	Human clinical trials in lupus nephritis.	Seminars in nephrology, Vol 27(1), 115-27/200701/	3
Dooley MA	Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations.	J Am Soc Nephrol. 1999 Apr, 10(4): 833-9	2,4
Dooley MA	Mycophenolate mofetil: what role in the treatment of lupus?	Lupus, Vol 15(3), 179-82/2006/	3
Dooley MA	Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE.	Lupus 2013 Jan; 22(1): 63-72	1, 5
El-Shafey EM	Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients?	ClinExpNephrol. 2010 Jun; 14(3): 214-21	2,11
Elliott JR	Induction therapy for active lupus nephritis: mycophenolate mofetil superior to cyclophosphamide.	Nat. Clin Pract Rheumatol. 2006 Jul; 2(7): 354-5	9
Falcini F	Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study.	Lupus 2009 Feb; 18(2): 139-43	2,16
Fujinaga S	Maintenance therapy with mycophenolate mofetil for children with severe lupus nephritis after low-dose intravenous cyclophosphamide regimen.	Pediatric nephrology, Vol 23(10), 1877-82/200810/	2,11,16
Furie R.	Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study.	Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ), Vol 66(2), 379-89/201402/	1
Ginzler EM	Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial.	Arthritis Rheum. 2010 Jan; 62(1):211-21	4
Ginzler EM	Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial.	Arthritis Res Ther. 2012 Feb 7; 14(1): R33	1, 2
Ginzler EM	Mycophenolate mofetil in lupus nephritis	Lupus 2005;14(1): 59-64.	3
Grcevaska L	Mycophenolate mofetil in the treatment of glomerular diseases.	Macedonian Academy of Sciences and Arts, Section of Biological and Medical Sciences, Vol 28(1), 57-68/200707/	2

Grcevska L	Role of mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis.	Annals of the New York Academy of Sciences; VOL: 1110; p. 433-8 /200709/	11
Grootscholten C	Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial.	Kidney Int. 2006 Aug; 70(4): 732-42	1
Gu F	Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients' refractory to conventional therapy.	Clinical rheumatology; VOL: 33 (11); p. 1611-9 /201411/	1,11
Hahn BH	Laquinimod (LAQ) is equivalent to mycophenolate mofetil (MMF) in preventing and suppressing murine lupus nephritis and has greater effects on myeloid/monocyte/ macrophage cells	Arthritis and Rheumatism, Vol 64, 1032/Oct 2012/	1, 7
Hogan J	Should mycophenolate mofetil replace cyclophosphamide as first-line therapy for severe lupus nephritis?	Kidney international, Vol 82(12), 1256-60/201212/	3
Hu W	Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis.	Chin Med J (Engl). 2002 May; 115(5):705-9	2,11
Hui M	Lupus nephritis: a 15-year multi-centre experience in the UK.	Lupus, Vol 22(3), 328-32/201303/	5
Joy MS	Pharmacokinetics of mycophenolic acid in patients with lupus nephritis.	Pharmacotherapy; VOL: 29 (1); p. 7-16 /200901/	6,11
Kapitsinou PP	Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil.	Rheumatology (Oxford, England), Vol 43(3), 377-80/200403/	3
Kazyra I	Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus.	Arch Dis Child. 2010 Dec; 95(12): 1059-61	3
Kingdon EJ	The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study.	Lupus, Vol 10(9), 606-11/2001/	3
Kittanamongkolchai W	Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil for the treatment of severely active lupus nephritis.	Lupus, Vol 22(7), 727-32/ 201306/	6
Koo HS	The effects of cyclophosphamide and mycophenolate on end-stage renal disease and death of lupus nephritis.	Lupus Vol 20(13), 1442-9/201111/	5
Laskari K	Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for proliferative lupus nephritis: a long-term observational prospective study.	Arthritis research & therapy; VOL: 12 (6); p. R208 /2010/	4,11
Lenz O	Defining the role of mycophenolate mofetil in the treatment of proliferative lupus nephritis.	Drugs 2005; 65(17): 2429-36	3
Lertdumrongluk P	Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis.	Kidney international; Vol 78(4), 389-95/201008/	2, 6
Li X	Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis.	Nephrol Dial Transplant. 2012 Apr; 27(4):1462-72	2,11,18
Lu F	A prospective multicentre study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis.	Lupus 2008 Jul; 17(7): 622-9.	4
Liu LL	Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Drugs 2012 Jul 30; 72(11): 1521-33	2,14
Liu Z	Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial.	Annals of internal medicine, 2015; 162(1): 18-26	10

Milewski M	Mykofenolan mofetylu w leczeniu podtrzymującym u chorych z nefropatia toczniowa. [Mycophenolate mofetil maintenance therapy in lupus nephritis].	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, Vol 116(4), 947-54/200610/	3, 8
Miettunen PM	Therapeutic approaches for the treatment of renal disease in juvenile systemic lupus erythematosus: an international multicentre PRINTO study.	Annals of the rheumatic diseases; VOL: 72 (9); p. 1503-9 /20130901/	4,11
Mok CC	Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up	Ann Rheum Dis. 2016 Jan;75(1):30-6	18
Moroni G	Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study.	Rheumatology 2014; 53:1570-1577.	4
Mysler EF	Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study	Arthritis Rheum.2013 Sep;65(9):2368-79	1
Navaneethan SD	Treatment options for proliferative lupus nephritis: an update of clinical trial evidence.	Drugs 2008; 68 (15): 2095-104	3
Ong LM	Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis.	Nephrology (Carlton). 2005 Oct 10(5): 504-10	2
Rabrenović V	Treatment of lupus nephritis by mycophenolate mofetil.	Kidney Blood Press Res. 2010;33(4): 297-303	2,4
Radhakrishnan J	Mycophenolat mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis.	Kidney International 2010; 77:152-160	5
Rangan GK	Therapeutic role of sirolimus in non-transplant kidney disease	Pharmacology and Therapeutics, Vol 123(2), 187-206/Aug 2009/	1
Rivera F	Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis.	American journal of nephrology; VOL: 40 (2); p. 105-12 /2014/	5,11
Robak E	Postępy i perspektywy leczenia układowego tocznia rumieniowatego. [Progress and perspectives in the treatment of systemic lupus erythematosus].	Przegląd lekarski; VOL: 62 (9); p. 894-9 /2005/	3
Rovin BH	Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study.	Arthritis Rheum. 2012 Apr; 64(4):1215-26	1
Sahin GM	Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies.	Nephrology (Carlton, Vic), Vol 12(3) 285-8/200706/	2, 4
Schmalzing M et Kötter I	Mycophenolate mofetil seems to be superior to azathioprine in maintenance therapy of lupus nephritis.	Z. Rheumatol. 2012 Nov; 71(9): 813-5	3
Spetie DN	Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy.	Kidney international, Vol 66(6), 2411-5/200412/	2,11
Stoenoiu MS	Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial.	Nephrol Dial Transplant. 2012 May;27(5): 1924-30	2,17

Sundel R	Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial.	Lupus.2012 Nov; 21(13): 1433-43	2,16
Suria S	Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis, in patients with failure, intolerance or relapses after treatment with steroids and cyclophosphamide.	Nefrologia. 2007; 27(4): 459-65	2,11
Teplitsky V	The renin-angiotensin system in lupus: Physiology, genes and practice, in animals and humans	Lupus, Vol 15(6), 319-325/2006/	1,2,11
Touma Z	Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis.	J Rheumatol. 2011 Jan; 38(1): 69-78	3
Traitanon O	Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with resistant-type lupus nephritis: a prospective study.	Lupus Vol 17(8), 744-71/200808/	2,11
Urowitz MB	Outcomes in patients with active Lupus nephritis requiring immunosuppressants who never received cyclophosphamide	J Rheumatol. 2007; 34 (7):1491-6	11
Walsh M	Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study.	Am J Kidney Dis. 2013 May; 61(5): 710-5	2,5,17
Wang J	Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide.	Lupus. 2007; 16(9): 707-12	2,11
Ward MM	Recent clinical trials in lupus nephritis.	Rheumatic diseases clinics of North America; VOL: 40 (3); p. 519-35, ix /201408/	3
Weidenbusch M	Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis.	Nephrology, dialysis, transplantation, Vol 28(1), 106-11/201301/	1
Wofsy D	Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions.	Arthritis and rheumatism, Vol 64(11), 3660-5/201211/	1
Wofsy D	Comparison of alternative primary outcome measures for use in lupus nephritis clinical trials.	Arthritis Rheum. 2013 Jun; 65(6): 1589-91	1,6
Yap DY	Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephritic syndrome.	Nephrology (Carlton). 2012 May;17(4):352-7	2,11,18
Zeher M	Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis.	Lupus 2011 Dec; 20(14): 1484-93	15
Zhao M	Clinical observations of mycophenolate mofetil therapy in refractory primary nephrotic syndrome.	Nephrology (Carlton, Vic.); VOL: 8 (3); p. 105-9 /200306/	4,11
Zhu B	Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Nephrol Dial Transplant. 2007 Jul 22(7): 1933-42	2,14

Anlage 2c

Tab. 5: Übersicht der Studien/Fallserien, die die Auswahlkriterien erfüllen
(siehe Extraktionsbögen, Anlage 3)

Einschlusskriterien

1. Indikation: Lupus Nephritis
2. Studienmedikation und Vergleichstherapien
 - InduktionsTherapie
 - Erhaltungstherapie
3. Randomisierte Phase III-Studie
4. Vollpublikation
5. Endpunkte:
 - Erhalt der Nierenfunktion
 - Zeit bis zum Therapieversagen
 - komplette Remission nach 24 Wochen

Überlegenheit von MMF gegenüber AZA bzw. CYC

<i>Publikation</i>	Studiendesign	Fallzahl	Einschlusskriterien	Therapieschema	Med. Nachbeobachtung	Relevante Zielkriterien	Evidenzkriterien nach SIGN
<i>Appel GB, 2009</i>	prospektive, randomisierte, offene, multi-zentrische Studie mit Parallelgruppensdesign	n=370	- Aktive od. aktiv/chron. LN(Klasse III IV-s oder IV-G, V, III+ V oder IV+V) (Nierenbiopsie 6 Monate vor Randomisierung) - Proteinurie (mind 2g/d) bei Pat. Mit LN Klasse III oder V	-MMF (2 x 1,5g/d beginnend mit der 3-ten Woche) oder monatlich CYC (0,5- 1g/m ²) Dauer Induktion: 24 Wochen	Nicht angegeben	Vgl. der Induktionstherapie mit MMF versus i.v. CYC in Kombi mit Kortikosteroiden bei Patienten mit LN Klasse III, IV, V	1+

Contreras G, 2004	mono-zentrische, randomisierte, kontrollierte offene Studie	n= 59 -12 WHO Klasse III -46 WHO Klasse IV -1 WHO Klasse Vb	-SLE nach AmRA Kriterien -Nierenbiopsy - Alter>18 Jahre - proliferative LN (WHO Klasse III, IV oder Vb)	<u>Induktionstherapie</u> i.v. CYC 0,5-1,0g/C / Monat über 7 Monate <u>Erhaltungstherapie</u> a. 0,5-1g i.v. CYC/m ² alle 3 Monate b. 1-3mg AZA/kgKG c. 500- 3000mg/d MMF -Prednisolon	follow-up Phase: 5,5 Jahre	Zusammengesetzter Endpunkt Tod oder chronische Niereninsuffizienz	1+
Dooley MA, 2011	prospektive, randomisierte, doppelblinde, double-dummy Phase III Vergleichsstudie	n= 227	-Alter: 12 - 75 Jahre -Aktive Lupus, Nephritis Grad III, IV, V -klinisches Ansprechen auf die Induktionstherapie mit oralem MMF oder i.v. CYC	- 2 x 1g/d MMF (Minstdosis 1g/d) versus 2 mg/kg KG/d Azathioprin (Minstdosis 50mg/d) - bis zu 10 mg Prednisolon/ d gestattet - Dauer: 36 Monate	Nicht angegeben	Zeit bis zum Therapieversagen	1+
Ginzler EM, 2005	prospektive, randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie	n= 140	-SLE nach ACR (4 Kriterien) -proliferative Glomerulonephritis WHO Klasse III, IV, V - Nierenbiopsie -S _{Krea} >1mg/dl - Proteinurie: >500mg Eiweiß / 24h - mikroskop.Hämaturie - zunehmende Proteinurie mit ansteigendem S _{Krea} , Urinsediment oder serologische Veränderungen -LN Klasse III oder V	Induktionstherapie mit <u>MMF</u> initial 2 x 500mg/d 2-te Woche 2 x 750mg/d 3-te Woche 3 x 1000mg/d versus monatlich i.v. CYC plus jeweils Prednisolon Dauer: 24 Wochen	Nicht angegeben	Komplette Remission nach 24 Wochen	1+
Houssiau FA, 2010	Propsektive, randomisierte, multizentrische IIT	n= 105	- Alter ≥14 Jahre -SLE nach ACR Krit. -Proteinurie ≥ 500mg / 24h -proliferative LN WHO Grad III, IV, Vc oder Vd (Nierenbiopsie)	i.v. CYC – Pulstherapie 6 x 500mg über 10 Wochen ab 12- Woche: 2 mg/kg/d AZA oder 2g/d MMF -Methylprednisolon	48 Monate	-Beweis der Überlegenheit von MMF gegenüber AZA i.d. Langzeittherapie d. LN -Zeit bis zum Therapieversagen	1+

Isenberg D, 2010	Prospektive, randomisierte, offene, multizentrische klinische Studie mit Parallelgruppendesign	n= 370 -147 weiße Bev. - 123 asiat. Bev. -46 schwarze Bev. -54 andere	-LN Klasse III- V mit aktiven od. chron. Läsionen nach Int. Soc. Of Nephrol. / Renal Pathology Soc. -Alter: 12-75 Jahre -SLE nach ACR	MMF (Zieldosis: 3g/d) versus CYC (0,5- 1g/m ² /Monat) Prednison Studiendauer : 24 Wochen	Nicht angegeben	-Überlegenheit v. MMF zu i.v. CYC i.d. Induktionstherapie -Ansprechrate nach 24 Wochen	1+
Sinclair A, 2007	Studienprotokoll der ALMS-Studie <u>Induktionstherapie</u> prospektive, randomisierte, offene, multizentrische Studie <u>Erhaltungstherapie</u> prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	<u>Induktionstherapie</u> n= 358 <u>Erhaltungstherapie</u> n=278	-SLE nach ACR Krit.+ Langzeittherapie mit Immunsuppressiva - LN Grad III- V (Nierenbiopsie) -Alter: 12-75 Jahre	<u>Induktion</u> MMF oder CYC + Steroide 24 Wochen <u>Erhaltung</u> MMF +oder AZA + Steroide	Nicht angegeben	<u>Induktion</u> objektive Ansprechrate <u>Erhaltung</u> Zeit bis zum Therapieversagen	Studienprotokoll, daher keine Einschätzung nach SIGN-Evidenzkrit.
Tamirou F, 2015	Prospektive, randomisierte multizentrische IIT	n=92 von ursp. <u>105 Patienten</u> (13 lost to follow-up)	- Alter ≥14 Jahre -SLE nach ACR Krit. -Proteinurie ≥ 500 mg/24 h -proliferative LN WHO Grad III, IV, Vc oder Vd (Nierenbiopsie)	i.v. CYC – Pulstherapie 6 x 500mg über 10 Wochen ab 12- Woche: 2 mg/kg/d AZA oder 2 g/d MMF -Methylprednisolon	10 Jahre	-Vergleich von AZA versus MMF in der Langzeittherapie (<u>Überlegenheit von MMF</u>) -frühes Therapieansprechen als <u>Prädiktor für einen positiven renalen Langzeiteffekt</u>	1+

Anlage 2 d

Auswertungen der ALMS-Studie

Sinclair A, 2007 – Studienprotokoll

Indikation: Lupus Nephritis
Therapie: Induktions- und Erhaltungstherapie

Medikation:

Induktionstherapie (24 Wochen)

Studienmedikation: MMF: 2 x 1,5g/d ab der 3-ten Woche +
Kortikosteroide (max. 60 mg/d)

Vergleichstherapie: i.v. CYC: 0,5- 1g/m²/ Monat +
Kortikosteroide (max. 60 mg/d)

Erhaltungstherapie (36 Monate)

Studienmedikation: MMF: 2 x 1,0g/d +
Kortikosteroide (max. 10 mg/d)

Vergleichstherapie: Azathioprin: 2 mg/kg/d +
Kortikosteroide (max. 10 mg/d)

randomisierte Phase III- Studie: ja

Vollpublikation: ja

Primärer Endpunkt:

Induktionstherapie: Remission (objektive Ansprechrate)

Erhaltungstherapie: zusammengesetzter Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen

Kommentar:

- nicht verblindete Induktionstherapie
- kurze Studiendauer: 24 Wochen, zu kurz um Unterscheide zwischen den Therapien zu erfassen
- sehr großzügige Einschlusskriterien: Einschluss v. Patienten mit Klasse V Lupus Nephritis (s. S. 977)
- zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, chronische Niereninsuffizienz, anhaltende Verdoppelung des Serumkreatinins, renale und nicht-renale Exazerbationen, Notfallbehandlung außerhalb des Protokolls

Folge:

- Verwässerung des Behandlungseffektes bei Kombinationen von Komponenten mit unterschiedlichem Ansprechen
- Beeinflussung der Studienendpunkte durch den Prüfarzt
- Beeinflussung durch konkurrierende Risiken

Isenberg D, 2010

Indikation: Lupus Nephritis

Therapie: Induktionstherapie **Medikation:**

Induktionstherapie (24Wochen)

Studienmedikation: **MMF**

- Woche: 2 x 500mg/d
- Woche: 2 x 1000mg/d
- Woche: 2 x 1500mg/d

bei Intoleranz v. 3g/d -> Dosisreduktion auf 2 - 2,5g/d

Vergleichstherapie: i.v. CYC: 0,5- 1g/m²/ Monat (Pulstherapie)

randomisierte Phase III- Studie: ja

Vollpublikation: ja

primärer Endpunkt: Komplette Remission nach 24 Wochen (Patientenanteil) (Abfall d. Verhältn. Eiweiß / Kreatinin im Urin/ 24h; Verbesserung des Serum-Kreatinins)

Kommentar:

- nicht verblindete Induktionstherapie
- kurze Studiendauer: 24 Wochen; zu kurz um Unterschiede zwischen den Therapien zu erfassen
- unterschiedliche Ausgangspositionen zwischen Rassen, regionalen Gruppen und innerhalb einiger Rassengruppen „More patients in the Black group and from USA/ Canada had Class V LN, and these patients were more likely to be hypertensive and taking immunosuppressive comedications.“
- Studiendesign nicht ausreichend gepowert, um Effekte einer spezifischen Region, Rasse oder ethnischen Gruppe zu erfassen.
- Rolle der sozioökonomischen Faktoren
- Bias: regionale Unterschiede in der vorausgegangenen immunsuppressiven Therapien
- Rasse/ ethnische Zugehörigkeit/ geographische Region – wichtige Faktoren im Hinblick auf das Therapieansprechen

Dooley MA, 2011

Indikation: Lupus Nephritis

Therapie: **Erhaltungstherapie Medikation:**

Erhaltungstherapie

Studienmedikation: **MMF: 2 x 1,0g/d + Prednisolon (max. 10 mg/d)
versus Placebo**

Vergleichstherapie: **Azathioprin: 2 mg/kgKG/d +
Prednisolon (max. 10 mg/d)
versus Placebo**

randomisierte Phase III- Studie: ja

Vollpublikation: ja

Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen

Kommentar:

- zusammengesetzter Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen durch Tod, terminale Niereninsuffizienz, Verdoppelung des Serumkreatinins, renale Exazerbation und Notfalltherapie bei Lupus Nephritis.
- keine ausreichende power, um Schlussfolgerungen zu Patientenuntergruppen zu ziehen
- zu geringe Anzahl an Nierenbiopsien während des Studieverlaufs, um Schlussfolgerungen zu den Therpievorteilen in Hinblick auf die aktive Erkrankung oder der chronischen Nierenschäden zu ziehen.
- potentielle Effekte (outcomes) sind viel wahrscheinlicher nach 5-20 Jahren (z.B. kardiovaskuläre Komplikationen, terminale Niereninsuffizienz) – konnten nicht ermittelt werden
- die notwendige Therapiedauer mit MMF ist unbekannt – zur Unterscheidung der effektiven Remission von der Remission unter Therapie sind verbesserte Biomarker „improved biomarkers of response“ notwendig.
- Ausschluss der Patienten ohne Remission nach 6 Monaten (24 Wochen)
- viele schwarze Patienten haben die geforderten Kriterien des Therapie- ansprechens nicht gezeigt.

Appel GB, 2009

Indikation: Lupus Nephritis

Therapie: Induktionstherapie (24 Wochen) Medikation:

Studienmedikation: MMF: 2 x 1,5 g/d beginnend mit der 3-ten Woche

Vergleichstherapie: i.v. CYC: 0,5-1g/m²/Monat

randomisierte Phase III-Studie: ja

Vollpublikation: ja

Primärer Endpunkt: Remission (Stabilisierung bzw. Verbesserung d. Serumkreatinins nach 24 Wochen)
Überlegenheit von MMF versus IVC in der Induktionstherapie

Kommentar:

- nicht verblindete Induktionstherapie
- kurze Studiendauer: 24 Wochen; zu kurz um Unterscheide zwischen den Therapien zu erfassen
- Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht.
- Todesfälle: MMF- Gruppe: 7 (Infektionen); Keine aufgrund des SLE CYC- Gruppe: 2 (Infektionen) 2 (aufgrund des SLE)
- kein Unterschied mit Bezug zu den sekundären renalen und nicht-renalen Endpunkten

weitere Studien

MIAMI-Studie Contreras G, 2004

Indikation: proliferative Lupus Nephritis Klasse III, IV, Vb

Therapie: Erhaltungstherapie mit MMF

Medikation:

Induktionstherapie: i.v. CYC (0,5-1g/m² BSA) + Kortikosteroide (7 Monate)

Erhaltungstherapie (1-3 Jahre)

Studienmedikation: MMF 500-3000mg/d

Vergleichstherapie 1: Azathioprin 1-3 mg/kg BW/d

Vergleichstherapie 2: i.v. CYC alle 3 Monate

randomisierte Phase III-Studie: ja

Vollpublikation: ja

Primärer Endpunkt: Überlebensrate + Erhalt der Nierenfunktion

Kommentar:

- Erhaltungstherapie: nur 6 Monate (s. S. 973)
- es wurden hauptsächlich Hispanos und Schwarze in die Studie eingeschlossen
„The study included predominantly high-risk Hispanic and black patients“.
- Studiendesign- keine ausreichende power, um die Unterschiede zwischen den beiden Sequenztherapien zu ermitteln.
- Die Ergebnisse können nicht auf Kindern oder Patienten mit milden Formen der Lupus Nephritis übertragen werden.

Ginzler EM, 2005

Indikation: aktive Lupus Nephritis

Therapie: Induktionstherapie

Medikation:

Studienmedikation: MMF: initial: 1000 mg/d Steigerung auf: 3000 mg/d

Vergleichstherapie: i.v. CYC: 0,5g/m²KOF Steigerung auf: 1g/m²KOF

randomisierte Phase III-Studie: ja

Vollpublikation: ja

Primärer Endpunkt: komplette Remission nach 24 Wochen (Normalisierung der Nierenfunktion)

Kommentar:

- nicht verblindete Induktionstherapie (Bias: Patientenrekrutierung, Interpretation der Ergebnisse)
- 80% power (alpha-Fehler: 0,025)
- keine Interimanalyse
- heterogene Kohorte: 56% Schwarze
- cross-over Design: Therapieversagen wird vorzeitig festgelegt
- kurze Behandlungsdauer: 24 Wochen
- Beschränkung auf die Induktionstherapie
- keine Aussage zur Anzahl der Exazerbationen nach Induktion („ flare rate“ after induction with MMF) und geeignete Erhaltungsdosis bzw. -therapie.

Houssiau FA, 2010 – MAINTAIN Nephritis Trial

Indikation: Lupus Nephritis

Therapie: Erhaltungstherapie mit MMF

Medikation:

Induktionstherapie: Methylprednisolon i.v., danach orale Glukokortikoide
6 x 500 mg i.v. CYC Pulstherapie (10 Wochen)

Erhaltungstherapie (ab 12-ten Woche)

Studienmedikation: MMF 2 g/d

Vergleichstherapie 1: Azathioprin 2 mg/kg BW/d

randomisierte Phase III-Studie: ja

Vollpublikation: ja

Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen (renale Exazerbation)

Kommentar:

- geringe Patientenzahl
- hauptsächlich Kaukasier
- nicht verblindete Studie (s.S.2087)
- ein Ansprechen auf die Induktionstherapie war nicht Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Erhaltungstherapie mit AZA oder MMF.

Tamirou F, 2015 – MAINTAIN Nephritis Trial

Indikation: Lupus Nephritis

Therapie: Erhaltungstherapie mit MMF

Medikation:

Induktionstherapie: Methylprednisolon i.v., danach orale Glukokortikoide
6 x 500 mg i.v. CYC Pulstherapie (10 Wochen)

Erhaltungstherapie (ab 12-ten Woche)

Studienmedikation: MMF 2 g/d

Vergleichstherapie 1: Azathioprin 2 mg/kg BW/d

randomisierte Phase III-Studie: ja

Vollpublikation: ja

Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen (renale Exazerbation)

Kommentar:

- geringe Patientenzahl (105)
- hauptsächlich Kaukasier
- nicht verblindete Studie

Anlage 3 Extraktionsbögen

(Stand 18.04.2016)

3a	Stand der Bearbeitung	18.04.2016
Nr.	Feld	
1	Quelle	Appel, Gerald B. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 1103-1112
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Prospektive, randomisierte, open-label, multizentrische Parallelgruppen Studie
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <u>Falls Therapiestudie:</u> mit Placebokontrolle(n): nein mit Aktivkontrolle(n): ja mit Dosisgruppen: nein sonstige Kontrollgruppe(n): nein
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	1*: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>geringem Risiko</u> von Bias
5	Bezugsrahmen	<i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Funding: Die Studie wurde von der Firma Hoffmann- La Roche Ltd./Inc./AG im Rahmen des „Aspreva Pharmaceuticals Corporation Rare Disease“ Programms gesponsort. <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> Die Mitglieder der ALMS Gruppe übernehmen die volle Verantwortung für den Inhalt des Artikels. Rolle des Sponsors: Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf das Design der Studie, die Durchführung, die Analyse und Interpretation der Daten oder der Erstellung des Manuskriptes.
6	Indikation	Lupusnephritis
7	Primäre Fragestellung/ primäre Zielsetzung(en)	Die primäre Zielsetzung war der Vergleich der Induktionstherapie mit Mycophenolat mofetil versus i. v. Cyclophosphamid in Kombination mit Kortikosteroiden bei Patienten mit Lupusnephritis Stadium III, IV und V.

8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>wichtigste Einschlusskriterien:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. durch eine Nierenbiopsie (6 Monate vor Randomisierung) bestätigte aktive oder aktiv/chronische Lupusnephritis (Klasse III, IV-s oder IV-G, V, III + V oder IV + V) Klassifikation entsprechend d. International Society of Nephrology / Renal Pathology Society 2003 2. Das Vorliegen einer Proteinurie (mind. 2g/d) bei Patienten mit Lupusnephritis Klasse III oder V. <p><i>wichtigste Ausschlusskriterien:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Behandlung mit MMF oder i. v. Cyclophosphamid im vorangegangenen Jahr 2. kontinuierliche Dialyse > 2 Wochen vor Randomisierung oder vorangegangene Dialyse über einen längeren Zeitraum als 8 Wochen 3. Pankreatitis 4. gastrointestinale Hämorrhagie innerhalb der letzten 6 Monate 5. aktiver Ulcus pepticus innerhalb der letzten 3 Monate 6. schwere virale Infektionen 7. schwere kardiovaskuläre Erkrankungen 8. Knochenmarkinsuffizienz mit Zytopenie ohne Assoziation zu SLE 9. chronische Infektionen, die einer i. v. antibiotischen Therapie bedürfen 10. Pulstherapie mit i. v. Corticosteroiden innerhalb der letzten zwei Wochen vor Randomisierung, sowie während der Studie (s. auch Seite 1106 – Table 2)
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie:</i></p> <p>MMF (2x1,5g/d beginnend mit der 3-tenWoche, davor in der 1.Woche 0,5g und in der 2. Woche 1,0 g jeweils 2xtägl.) oder i. v. Cyclophosphamid (0,5-1g/m²) monatlich</p> <p><i>Dauer der Therapie:</i> Induktionstherapie über 24 Wochen</p>
10	Vergleichsintervention	Cyclophosphamid in Kombination mit Kortikosteroiden
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Subgruppen	<i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Expertengruppe relevant sind?</i>

13	Studiendesign	Prüfung der Therapie mit Kontrollen <i>Anzahl der Behandlungsarme:</i> 2 Typus: Parallelgruppendesign <i>Geplante Fallzahl (falls angegeben):</i> nicht angegeben <i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</i> nicht angegeben <i>Waren Interimsanalysen geplant?</i> nein
14	Zentren	<i>Anzahl der Zentren:</i> 88 <i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren gegeben:</i> ist gegeben
15	Randomisierung	Ja
16	Verblindung der Behandlung	Keine Verblindung (offene Behandlung)
17	Beobachtungsdauer	24 Wochen
18	Primäre Zielkriterien	Primärer Endpunkt: objektive Ansprechrare <i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</i> Ja: Abnahme des Verhältnisses : Eiweiß/Kreatinin im Urin Stabilisierung bzw. Verbesserung des Serum-Kreatinins nach 24 Wochen <i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien:</i> klinische Untersuchung (24h Urin) zu definierten Zeitpunkten (Studieneinschluss und alle 4 Wochen bis Studienende)
19	Sekundäre Zielkriterien	Anteil der Patienten, die eine kompletten Remission erfahren haben (normales Serum-Kreatinin, Eiweißanteil im Urin $\leq 0,5g/dl$ und inaktives Urinsediment)
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	Verwendung von SAS software (SAS Institute, Cary, NC) <i>Signifikanz-/Konfidenzniveau,</i> Intention-to-treat population, logistische Regression, Alpha-Fehler: 5%
21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl:</i> 370 <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?</i> nein

22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p>es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der Patientencharakteristika vor (s. Seite: 1105)</p> <p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</i> MMF und i. v. Cyclophosphamid Behandlungsgruppe (s.S. 1105 und 1107)</p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> S. 1104</p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> MMF- Behandlungsarm: 9 Patienten verstorben 7 Todesfälle aufgrund von Infekten kein Todesfall aufgrund von SLE 2 Todesfälle in Lateinamerika; 7 Todesfälle in Asien 24 Patienten haben die Therapie aufgrund v. unerwünschten Ereignissen abgebrochen Cyclophosphamid-Behandlungsarm: 5 Patienten verstorben 2 Todesfälle aufgrund von Infekten 2 Todesfälle bedingt durch SLE 2 Todesfälle in Nordamerika; 2 Todesfälle in Asien, 1 Todesfall in Europa 13 Patienten haben die Therapie aufgrund v. unerwünschten Ereignissen abgebrochen</p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat-(ITT-) Analyse?</i> ja</p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</i> nein</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten?</i> nein</p> <p>s. S. 1106 - Table 2</p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline) ? in der Durchführung der Intervention ? nein</p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p>Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der Behandlungsergebnisse vor: S. 1107 - Table 3</p>

25	Unerwünschte Therapiewirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der AE nach Art und Schwere vor s. S. 1108 – Table 4 Die meisten Nebenwirkungen waren: Diarrhoe, Kopfschmerzen, periphere Ödeme, Arthralgie, Übelkeit, Bluthochdruck</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</i> Ja. Todesfälle s. Punkt 22</p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</i> ähnliche Nebenwirkungsrate in beiden Behandlungsarmen</p>
26	Fazit der Autoren	Die Studie zeigt keine Überlegenheit in Bezug auf die renale Ansprechrate von MMF im Vergleich zu i. v. Cyclophosphamid.
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<i>Die vorliegende Publikation wird</i> berücksichtigt

Kommentar:

- nicht verblindete Induktionstherapie
- kurze Studiendauer: 24 Wochen; zu kurz um Unterscheide zwischen den Therapien zu erfassen
- Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht.
- Todesfälle: MMF- Gruppe: 7 (Infektionen); Keine aufgrund des SLE
CYC-Gruppe: 2 (Infektionen) 2 (aufgrund des SLE)
- kein Unterschied mit Bezug zu den sekundären renalen und nicht-renalen Endpunkten

3b	Stand der Bearbeitung	18.04.2016
Nr.	Feld	
1	Quelle	Contreras, G. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis N Engl J Med, 2004 March 4, 350(10): 971-980.
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	monozentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label (offene) Studie
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung Falls Therapiestudie: mit Placebokontrolle(n): nein mit Aktivkontrolle(n): ja mit Dosisgruppen: nein sonstige Kontrollgruppe(n): nein
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	1*: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>geringem Risiko</u> von Bias
5	Bezugsrahmen	<i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Funding: Die Prüfsubstanz Mycophenolatmofetil wurde von Roche Pharma (1999-2003) gestellt. <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> G. Contreras – Vortragshonorar und Stipendium von Roche Pharmaceuticals Studienschwestern – Unterstützung durch Roche Pharmaceuticals It. Autor hatte der Sponsor keinen Einfluss auf das Design der Studie, die Durchführung, die Analyse und Interpretation der Daten oder der Erstellung des Manuskriptes.
6	Indikation	Proliferative Lupusnephritis Klasse III, IV, Vb
7	Primäre Fragestellung/ primäre Zielsetzung(en)	Die primäre Zielsetzung war die Untersuchung alternativer Erhaltungstherapien zur Langzeittherapie mit i. v. Cyclophosphamid (CYC) bei Patienten mit proliferativer Lupusnephritis

8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>wichtigste Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - systemischer Lupus erythematoses entsprechend den Kriterien der American Rheumatism Association - Nierenbiopsie - Alter >18 Jahre - histologische Diagnose einer proliferativen Lupusnephritis (WHO Klasse III, IV oder Vb) <p><i>wichtigste Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - $Cl_{\text{krea}} < 20 \text{ ml/min}$ - klinisch signifikanter Infekt - Schwangerschaft - mehr als sieben (7) i. v. Cyclophosphamid Applikationen (Induktionstherapie) - Gabe von Azathioprin über > 8 Wochen
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie:</i></p> <p><u>Induktionstherapie (alle Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - max. sieben (7) monatliche i. v. Cyclophosphamid Bolusapplikationen: $0,5\text{-}1\text{g/ m}^2 \text{ KOF} + \text{Kortikosteroide}$ (Leukozyten Nadir: nicht geringer als $2000 \text{ Zellen/ mm}^3$) <p>danach: Stratifizierung nach schwarzen Patienten und nicht schwarzen Patienten</p> <p><u>Erhaltungstherapien (randomisierte Zuordnung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $0,5\text{-}1,0 \text{ g i. v. Cyclophosphamid/ m}^2$ alle 3 Monate + Mesna + Granisetron • $1\text{-}3 \text{ mg p.o. Azathioprin/kg KG/d}$ • $500\text{-}3000 \text{ mg p.o. MMF/d- Dosistitration}$, zur Minimierung gastrointestinaler Nebenwirkungen (Leukozyten Nadir: nicht geringer als $2000 \text{ Zellen/ mm}^3$) <p>+ Gabe von Prednisolon (p.o.) bis zu $0,5 \text{ mg/kg KG/d}$ oder ein äquivalentes Kortikosteroid über einen Zeitraum von 1-3 Jahren</p> <p><i>Dauer der Therapie:</i></p> <p>1-3 Jahre</p>
10	Vergleichsintervention	<p>$0,5 - 1,0 \text{ g i. v. Cyclophosphamid/ m}^2$ alle 3 Monate + Mesna + Granisetron</p> <p>$1 - 3 \text{ mg p.o. Azathioprin/kg KG/d}$</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Expertengruppe relevant sind?</i></p> <p>post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen: Hochrisikopatienten spanischer Abstammung (Hispanic) und schwarze Patienten</p>

13	Studiendesign	<p>Prüfung der Therapie ohne Kontrollen</p> <p>Anzahl der Behandlungsarme: 3</p> <p>Typus: Parallelgruppendesign</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben): 60 Patienten</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? Ja; Power: 80%</p> <p>Waren Interimsanalysen geplant? nein</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren: 1</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren gegeben: nicht zutreffend</p>
15	Randomisierung	Ja
16	Verblindung der Behandlung	Keine Verblindung (offene Behandlung)
17	Beobachtungsdauer	<p>6 Monate</p> <p>Hinweis: kein Patient wurde ausgeschlossen, wenn der Mindestzeitraum von 6 Monaten nicht eingehalten wurde!</p> <p>- medizinische Nachbeobachtung: 5,5 Jahre</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben und renale Progression</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet? Ja: Gesamtüberleben der Patienten</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaplan-Meier Methode; log-rank Test zur Erfassung der Unterschiede zwischen den Überlebenskurven - klinische Untersuchungen zu definierten Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie: monatliche Untersuchungen • Erhaltungstherapie: quartalsweise Untersuchungen • Messung v. S_{Kreat}, Albumin, Leberenzymen, komplette Blutuntersuchung 7-14 Tage nach Cyclophosphamid Pulstherapie, Urinanalyse, Bestimmung v. Eiweiß und Kreatinin im 24h Urin • Bestimmung d. Verhältnisses Eiweiß/ Kreatinin im Urin; antinukleären Antikörper (ANA), Komplement C3 und C4

19	Sekundäre Zielkriterien	<p>1. Therapieversagen: renaler Rückfall (renal relapse) definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdoppelung d. Verhältnisses Eiweiß/ Kreatinin im Urin • $\geq 50\%$ Anstieg d. S_{Krea} innerhalb v. 1 Monat • Amenorrhoe für ≥ 12 Monate • Hospitalisierung • Infekt • andere unerwünschte Ereignisse <p>2. Remission:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme des Verhältnisses Eiweiß/ Kreatinin im Urin < 3
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	Kaplan-Meyer-Kurve und log-rank-Test <i>Signifikanz-/Konfidenzniveau</i> Alpha-Fehler: 5%
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p><i>Erreichte Fallzahl:</i> 59 davon: 12 WHO Klasse III 46 WHO Klasse IV 1 WHO Klasse Vb</p> <p><i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?</i> nein</p>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p>es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der Patientencharakteristika vor s. S. 975- Table 1: Characteristics of the Patients at the Beginning of Induction and Maintenance Therapy</p> <p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</i> s. S. 975- Table 1: Characteristics of the Patients at the Beginning of Induction and Maintenance Therapy</p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> liegt nicht vor</p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> Ja</p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat-(ITT-) Analyse?</i> Ja</p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</i> Nein</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten?</i> Nein</p>

23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Vergleich der Patientengruppen mit Hilfe des log-rank Tests</p> <p>1. <u>Beginn Induktionstherapie</u>: Patientencharakteristika i.d. drei Gruppen ähnlich ($p=0,009$) <u>Hinweis</u>: der Chronizitätsindex war um 1,9 Punkte niedriger i.d. Cyclophosphamid-Gruppe als i.d. MMF-Gruppe</p> <p>2. <u>Beginn Erhaltungstherapie</u>: Patientencharakteristika vergleichbar mit Ausnahme des ANA-Titers, der i.d. Cyclophosphamid Gruppe niedriger als i.d. Azathioprin-Gruppe war ($p= 0,04$).</p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p>Erhaltungstherapie:</p> <p>-5 Patienten sind verstorben: Cyclophosphamid-Gruppe: 4 Patienten: Sepsis Mycophenolatmofetil-Gruppe: 1 Patient: akutes respiratorisches distress Syndrom</p> <p>-chronische Niereninsuffizienz: 5 Patienten Cyclophosphamid-Gruppe: 3 Azathioprin-Gruppe: 1 Mycophenolat-Gruppe: 1</p> <p>-terminale Niereninsuffizienz: 1 Patient der MMF-Gruppe</p> <p>-höhere Überlebensrate i.d. Azathioprin als i.d. Cyclophosphamid-Gruppe ($p=0,02$)</p> <p>- kumulative Rate d. renalen Remission war vergleichbar i.d. 3 Gruppen: 74% Cyclophosphamid-Gruppe 80% Azathioprin-Gruppe 95% Mycophenolat-Gruppe</p> <p>-inzidenzfreie Überlebensrate für den zusammengesetzten Endpunkt (Tod oder chron. Nierensinsuffizienz) war i.d. Azathioprin- und MMF-Gruppe höher als i.d. Cyclophosphamid-Gruppe</p> <p>Sekundärer Endpunkt: renaler Rückfall (renal relapse) nach d. Erhaltungstherapie: 17 Patienten: 8 Cyclophosphamid-Gruppe 6 Azathioprin-Gruppe 3 Mycophenolat-Gruppe</p> <p>Alle 17 Patienten zeigten eine Verdoppelung des Eiweiß/Kreatinin-Verhältnisses im Urin.</p>

25	Unerwünschte Therapiewirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der AE nach Art und Schwere vor : s. S. 979, Table 3: Rates of Amenorrhea, Infections, and Other Adverse Events during Maintenance Therapy</p> <p>Die meisten Nebenwirkungen waren: Amenorrhoe, Infekte, Leukopenien, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</i> Ja</p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</i> Ja</p>
26	Fazit der Autoren	<p>Die Induktionstherapie mit i. v. Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin ist effektiver als die Langzeittherapie mit i. v. Cyclophosphamid in der Behandlung der Lupusnephritis. Die Erhaltungstherapie mit Mycophenolat mofetil zeigte eine geringere Rückfallquote als die Langzeittherapie mit i. v. Cyclophosphamid.</p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><i>Die vorliegende Publikation wird</i> berücksichtigt</p>

Kommentar:

- Erhaltungstherapie: nur 6 Monate (s. S. 973)
- es wurden hauptsächlich Hispanos und Schwarze in die Studie eingeschlossen „The study included predominantly high-risk Hispanic and black patients“.
- Studiendesign- keine ausreichende power, um die Unterschiede zwischen den beiden Sequenztherapien zu ermitteln.
- Die Ergebnisse können nicht auf Kindern oder Patienten mit milden Formen der Lupusnephritis übertragen werden.

3c	Stand der Bearbeitung	18.04.2016
Nr.	Feld	
1	Quelle	Dooley, Mary Anne Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis N Engl J Med, 2011, 17;365(20): 1886-1895
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	prospektive, randomisierte, doppelblinde, double-dummy Phase III Vergleichsstudie
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung Falls Therapiestudie: mit Placebokontrolle: nein mit Aktivkontrolle: Azathioprin mit Dosisgruppen: nein sonstige Kontrollgruppe(n): nein
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	1+: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>geringem Risiko</u> von Bias
5	Bezugsrahmen	<i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Funding: Die Prüfsubstanz wurde von Vifor Pharma (vormals Aspreva Pharmaceuticals) im Rahmen der Roche - Aspreva rare disease collaboration zur Verfügung gestellt. <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> Rolle des Sponsors: Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf die Durchführung, die Analyse und Interpretation der Daten. Die Erstellung des Manuskriptentwurfes durch Caudex Medical Oxford wurde von Vifor Pharma finanziert. Sieben Autoren aus dem akademischen Bereich und zwei Mitarbeiter (ebenfalls Autoren) des Sponsors waren am Design der Studie, sowie der Interpretation der Studiendaten beteiligt.
6	Indikation	Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis
7	Primäre Fragestellung/ primäre Zielsetzung(en)	Zeit bis zum Therapieversagen
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>wichtigste Einschlusskriterien:</i> - Alter 12-75 Jahre - aktive Lupusnephritis Grad III, IV, V - klinisches Ansprechen auf die Induktionstherapie mit oralem Mycophenolatmofetil oder i. v. Cyclophosphamid <i>wichtigste Ausschlusskriterien:</i> - fehlendes Ansprechen auf die Induktionstherapie

9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie:</i> Erhaltungstherapie mit 2x1g/d Mycophenolatmofetil (Mindestdosis: 1g/d) versus 2mg/kgKG/d Azathioprin (Mindestdosis: 50mg/d)</p> <p>-temporäre Dosisreduktion unterhalb der festgelegten Mindestdosis oder komplettes Absetzen für weniger als 14d war erlaubt</p> <p>- Gabe von bis zu 10mg Prednisolon/d gestattet</p> <p><i>Dauer der Therapie:</i> 36 Monate</p>
10	Vergleichsintervention	2 mg/kg KG/d Azathioprin (Mindestdosis: 50mg/d)
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i></p> <p>keine relevanten Subgruppen</p> <p>x prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p>post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen:</p>
13	Studiendesign	<p>Prüfung der Therapie mit Aktivkontrollen</p> <p><i>Anzahl der Behandlungsarme:</i> 2</p> <p>Typus: Parallelgruppendesign</p> <p><i>Geplante Fallzahl (falls angegeben):</i> 2x 114 Studienteilnehmer</p> <p><i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</i> ≥80% power</p> <p><i>Waren Interimsanalysen geplant?</i> nein</p>
14	Zentren	<p><i>Anzahl der Zentren:</i> k.A.</p> <p><i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren gegeben:</i> ja</p>
15	Randomisierung	ja
16	Verblindung der Behandlung	Patienten verblindet
17	Beobachtungsdauer	36 Monate

18	Primäre Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Erfassung der Zeit bis zum Therapieversagen bzw. Rückfall. Der Rückfall wurde definiert als: Tod, Niereninsuffizienz (Endstadium), Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, Aufflammen der renalen Lupussyptomatik, Notfalltherapie (Glukokortikoidtherapie, Plasmapherese, i. v. Immunglobuline, immunsuppressive Therapie außerhalb des Protokolls).</p> <p><i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</i> Ja: Zeit bis zum Therapieversagen</p> <p><i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien:</i> klinische Untersuchung (Urinanalyse, hämatologische, hormonale Tests, Vitalparameter, körperliche und elektrokardiographische Untersuchungen) zu definierten Zeitpunkten, Erfassung der Vor- und Begleitmedikation, der Nebenwirkungen</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Auftreten individueller Anzeichen von Therapieversagen und das Auftreten von Nebenwirkungen.</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Kaplan-Meyer-Kurve und log-rank-Test, unstratifizierte COX-Regression <i>Signifikanz-/Konfidenzniveau</i> Alpha-Fehler: 5%</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p><i>Erreichte Fallzahl:</i> 227</p> <p><i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?</i> nein</p>

22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p>es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der Patientencharakteristika vor; n= 227; medianes Alter: 31 Jahre</p> <p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</i> Ja - s. S. 1890-1891 - Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics of the Intention-to-Treat Population</p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> Nein</p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> Ja. Drop-outs im MMF Arm: 29 von 115 (25,2%) Drop-outs im Azathioprin Arm: 44 von 111 (39,6%) (davon 1 Verkehrsunfall, 1 maligne Erkrankung)</p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat-(ITT-) Analyse?</i> Ja</p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</i> Nein</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten?</i> nein</p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline) ? in der Durchführung der Intervention ? Nein</p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p>Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der Behandlungsergebnisse vor s. S. 1893 - Figure 3. Risk of Treatment Failure in Subgroups of Patients</p>
25	Unerwünschte Therapiewirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der AE nach Schwere vor s. S. 1894 - Table 2. Incidence of adverse Events that Emerged during Treatment, and Most Frequent Serious Adverse Events, According to Preferred Terminology.</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</i> Ja</p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</i> Ja. s. S. 1894 - Table 2. Incidence of adverse Events that Emerged during Treatment, and Most Frequent Serious Adverse Events, According to Preferred Terminology.</p>
26	Fazit der Autoren	<p>Die Studie demonstriert die Überlegenheit von Mycophenolatmofetil gegenüber Azathioprin in der Erhaltungstherapie und Prävention von Rezidiven bei Patienten mit aktiver Lupusnephritis nach Ansprechen auf die Induktionstherapie mit Mycophenolatmofetil oder i. v. Cyclophosphamid.</p>

27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<u>Die vorliegende Publikation wird</u> berücksichtigt
----	--	---

Kommentar

- zusammengesetzter Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen durch Tod, terminale Niereninsuffizienz, Verdoppelung des Serumkreatinins, renale Exazerbation und Notfalltherapie bei Lupusnephritis.
- keine ausreichende power, um Schlussfolgerungen zu Patientenuntergruppen zu ziehen
- zu geringe Anzahl an Nierenbiopsien während des Studienverlaufs, um Schlussfolgerungen zu den Therapievorteilen in Hinblick auf die aktive Erkrankung oder der chronischen Nierenschäden zu ziehen.
- potentielle Effekte (outcomes) sind viel wahrscheinlicher nach 5-20 Jahren (z.B. kardiovaskuläre Komplikationen, terminale Niereninsuffizienz) – konnten nicht ermittelt werden
- die notwendige Therapiedauer mit MMF ist unbekannt – zur Unterscheidung der effektiven Remission von der Remission unter Therapie sind verbesserte Biomarker „improved biomarkers of response“ notwendig.
- Ausschluss der Patienten ohne Remission nach 6 Monaten (24 Wochen)
- viele schwarze Patienten haben die geforderten Kriterien des Therapieansprechend nicht gezeigt.

3d	Stand der Bearbeitung	18.04.2016
Nr.	Feld	
1	Quelle	Ginzler, Ellen M. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis N. Engl. J. Med.2005 Nov; 353(21):2219-2228.
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Prospektive, randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <u>Falls Therapiestudie:</u> mit Placebokontrolle(n): nein mit Aktivkontrolle(n): ja mit Dosisgruppen: nein sonstige Kontrollgruppe(n): nein
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	1+: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>geringem Risiko</u> von Bias
5	Bezugsrahmen	<i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Funding: Die Studie ist Teil des Orphan Products Development Programms der Food and Drug Administration (FDA). Eine weitere finanzielle Unterstützung erfolgte durch die Firma Roche Laboratories. <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> Rolle des Sponsors: Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf das Design der Studie, die Durchführung, die Analyse und Interpretation der Daten oder der Erstellung des Manuskriptes.
6	Indikation	Induktionstherapie mit Mycophenolatmofetil versus Cyclophosphamid bei Lupusnephritis
7	Primäre Fragestellung/ primäre Zielsetzung(en)	Die primäre Zielsetzung war die Prüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oralem Mycophenolat in Kombination mit Corticosteroiden zur Induktion bei Patienten mit Lupusnephritis.

8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>wichtigste Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Systematischer Lupus erythematosus entsprechend den Klassifikationskriterien (4) des American College of Rheumatology - Nierenbiopsy- Klassifikation nach WHO - proliferative Glomerulonephritis Klasse III (focal), IV(diffuse), V (membranous). - Klinisches Bild: <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin >1 mg/dl, >88,4µmol/l) • Proteinurie (>500mg Eiweiß/24h) • mikroskopische Hämaturie • zunehmende Proteinurie mit ansteigenden Serumkreatinin-Spiegeln, Urinsediment oder serologischen Veränderungen(z.B. anti-DNA Antikörper) • Patienten mit Lupusnephritis Klasse III oder V (Serumkreatinin >1mg/dl oder Proteinurie >2g/24h) <p><i>wichtigste Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin Clearance (Cl_{Krea}) <30 ml/min • Serumkreatinin- mehrfache Testung > 3 mg/dl (265,2µmol/l) • vorangegangene immunsuppressive Therapie oder ein Zustand/Erkrankung d. eine immunsuppressive Therapie erforderlich machen oder i. v. antibiotische Therapie • vorangegangene Therapie mit Mycophenolatmofetil • Behandlung mit i. v. Cyclophosphamid innerhalb der letzten 12 Monate • Therapie mit monoklonalen Antikörpern in den letzten 30 Tagen • Schwangerschaft • Stillzeit
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie:</i></p> <p>Induktionstherapie mit Mycophenolatmofetil (MMF)</p> <p>initial: 2x 500mg/d</p> <p>2-te Woche: 2x 750 mg/d</p> <p>3-te Woche: 3x 1000 mg/d</p> <p>sofern die Anzahl der Leukozyten nicht < 3000/ mm³ fällt</p> <p>versus</p> <p>monatliche pulsatile Therapie mit i. v. Cyclophosphamid - Dosisanpassung basierend auf den Leukozyten-Nadir von ≤ 2500 Zellen/m² Körperoberfläche 7-10 Tage nach der Infusion</p>

		<p>Prednison (additiv) - 1mg/kg Körpergewicht/Tag - Dosisreduktion um 10-20% in wöchentlichen oder 2-wöchigen Intervallen basierend auf das klinische Bild des Patienten - Bei zunehmender extrarenaler Manifestation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • i. v. Methylprednisolone - Zeitraum von drei Tagen • Steigerung der Corticoiddosis auf 2mg/kg KG/d <p>Laborbestimmungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu Studienbeginn • in monatlichen Intervallen <p><u>Dauer der Therapie:</u> 24 Wochen</p>
10	Vergleichsintervention	monatliche Therapie mit i. v. Cyclophosphamid (0,5g/m ² KOF) Steigerung bis zu 1g/m ² KOF
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Subgruppen	<i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i> keine relevanten Subgruppen prospektiv geplante Subgruppenauswertung post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen:
13	Studiendesign	Prüfung der Therapie mit Vergleichsarm <i>Anzahl der Behandlungsarme:</i> 2 Typus: Parallelgruppendesign <i>Cross-Over Design:</i> bei Nichtansprechen auf MMF nach 12 Wochen - Wechsel zur Cyclophosphamid-Therapie Prae-Post-Vergleich <i>Geplante Fallzahl (falls angegeben):</i> 140 Patienten (70 Patienten pro Behandlungsarm) <i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</i> 80% Power <i>Waren Interimsanalysen geplant?</i> nein
14	Zentren	<i>Anzahl der Zentren:</i> 19 <i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren gegeben:</i> ist gegeben
15	Randomisierung	ja

16	Verblindung der Behandlung	Keine Verblindung (offene Behandlung)
17	Beobachtungsdauer	24 Wochen Follow-up Phase: Mycophenolatmofetil: 36,2 ± 16,9 Monate Cyclophosphamid: 37,2 ± 16,9 Monate
18	Primäre Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt</u> : komplette Remission nach 24 Wochen <i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</i> Ja: Normalisierung und Stabilisierung der Nierenfunktion <i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien:</i> monatliche klinische Untersuchungen (Laboruntersuchungen zur Wirksamkeit und Toxizität der Studienmedikation)
19	Sekundäre Zielkriterien	partielle Remission nach 24 Wochen
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	Pearson's χ^2 - Test COX Proportionalitäts - hazard Modell <i>Signifikanz-/Konfidenzniveau</i> Alpha-Fehler: 5%
21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl:</i> 140 <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?</i> nein
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der Patientencharakteristika vor (S. 2222, Tab. 3) n= 140 Patienten; medianes Alter: 32,5±10,0 Jahre ethnische Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> • 43 (61%) schwarze Patienten • 12 (17%) weiße Patienten • 10 (14%) hispano Patienten • 6 (8%) asiatische Patienten <i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</i> Es gibt nur 1 Behandlungsgruppe <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> nein <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> 34 von 71 (47,9%) Patienten im Mycophenolatmofetil-Therapiearm zeigten keine komplette oder partielle Remission

		<p>48 von 69 (69,6%) Patienten im Cyclophosphamid- Therapiearm zeigten keine komplette oder partielle Remission</p> <p>Drop-outs insgesamt: 24 Mycophenolatmofetil-Therapiearm: 9 Cyclophosphamid-Therapiearm: 15</p> <p><u>Mycophenolatmofetil-Therapiearm:</u> 8 Patienten: kein Ansprechen nach 12 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Patient: non-compliant • 5 Patienten: Erkrankungsprogress - ersten 3-60 Tage • 2 Patienten: Ablehnung d. Cyclophosphamid-Therapie <p>1 Patient: generalisierter Hautausschlag</p> <p><u>Cyclophosphamid-Therapiearm:</u> 3 Patienten: Ablehnung der Therapie mit Cyclophosphamid 3 Patienten: Ausschluss wegen Progress der Erkrankung 6 Patienten: non-compliant 1 Patient: Lymphopenie 2 Patienten: lost to follow-up</p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat-(ITT-) Analyse?</i> Ja</p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</i> Nein</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten?</i> nein</p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>stark eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit den historischen Kontrollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unterschiedl. Methoden zur Remissionsbeurteilung • unterschiedl. Definition von Ansprechdauer
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p>Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der Behandlungsergebnisse vor (S.2224)</p> <p>Gesamtansprechrates:</p> <p>Mycophenolat- Therapiearm: 16 von 71 Patienten: 22,5% Cyclophosphamid- Therapiearm: 4 von 69 Patienten: 5,8%</p> <p>Therapieunterschied: 16,7%</p>

25	Unerwünschte Therapiewirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der AE nach Art und Schwere vor (S. 2225)</p> <p>Die meisten Grad 1 / 2 Nebenwirkungen waren: <u>Mycophenolat- Therapiearm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Beschwerden): 23 • NW der oberen Atemwege (Bronchitis, Pharyngitis): 18 • Lymphopenie: 18 • Diarrhoe: 15 <p><u>Cyclophosphamid-Therapiearm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphopenie: 28 • gastrointestinale Nebenwirkungen: 25 • NW der oberen Atemwege: 13 • Gynäkologische NW (Metrorrhagien): 13 <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</i> Cyclophosphamid-Therapie: 2 Todesfälle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Patient: zerebrale Hämorrhagie • 1 Patient: rekurrende Sepsis <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</i> ja</p>
26	Fazit der Autoren	Die Studie demonstriert die Nichtunterlegenheit und gleichzeitig die Überlegenheit der oralen Induktionstherapie mit Mycophenolatmofetil im direkten Vergleich zur intravenösen Cyclophosphamid Induktionstherapie.
27	Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter	Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt

Kommentar

- nicht verblindete Induktionstherapie (Bias: Patientenrekrutierung, Interpretation der Ergebnisse)
- 80% power (alpha-Fehler: 0,025)
- keine Interimanalyse
- heterogene Kohorte: 56% Schwarze
- cross-over Design: Therapieversagen wird vorzeitig festgelegt
- kurze Behandlungsdauer: 24 Wochen
- Beschränkung auf die Induktionstherapie
- keine Aussage zur Anzahl der Exazerbationen nach Induktion („ flare rate“ after induction with MMF) und geeignete Erhaltungsdosis bzw. -therapie.

3e	Stand der Bearbeitung	18.04.2016
Nr.	Feld	
1	Quelle	Houssiau, Frédéric A. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial Ann Rheum Dis, 2010, 69: 2083-2089
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Prospektive, randomisierte, multizentrische „investigator“ initiierte klinische Studie (IIT- investigator initiated trial)
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <u>Falls Therapiestudie:</u> mit Placebokontrolle(n): nein mit Aktivkontrolle(n): ja mit Dosisgruppen: nein sonstige Kontrollgruppe(n): nein
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	1*: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>geringem Risiko</u> von Bias
5	Bezugsrahmen	<i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Funding: Die Autoren der Studie haben keine externe finanzielle Unterstützung erhalten. <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> nein
6	Indikation	proliferative Lupusnephritis
7	Primäre Fragestellung/ primäre Zielsetzung(en)	Die Studie hatte zum Ziel die Überlegenheit von Mycophenolat mofetil gegenüber Azathioprin in der Langzeittherapie der Lupusnephritis zu belegen.
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>wichtigste Einschlusskriterien:</i> - Alter ≥ 14 Jahre - SLE entsprechend d. Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) - 24h Proteinurie ≥ 500mg - proliferative Lupus Glomerulonephritis WHO Grad III, IV, Vc oder Vd belegt durch eine renale Biopsy (1 Monat vor Randomisierung) <i>wichtigste Ausschlusskriterien:</i> - keine Lupus assoziierte Niereninsuffizienz - Behandlung mit Glucocorticoiden (>15mg Prednisolon Äquivalente/d) im letzten Monat vor Studienbeginn - Behandlung mit Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat mofetil, Cyclophosphamid im vorangegangenen Jahr - chronische Niereninsuffizienz - Schwangerschaft und Stillzeit - Krebserkrankungen (Ausnahme: Hautkrebs) - Diabetes mellitus - bekannte schwere Unverträglichkeit von Immunsuppressiva

9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (alle Patienten):</i> 750 mg i. v. Methylprednisolon (GC)/3d gefolgt an Tag 4 von einer oralen Therapie (initial 0,5mg äquivalent Prednisolon/kg/d für 4 Wochen, danach Reduzierung um jeweils 2.5 mg /d alle 2 Wochen bis Woche 52 (5mg/d) ab Woche 76, Stopp von Prednisolon oder weitere Reduzierung zusätzlich 6x500mg i. v. Cyclophosphamid-Pulstherapie (Zeitraum von 10 Wochen)</p> <p>ab 12-ten Woche 2 Behandlungsarme (randomisiert): 2mg/kg/d Azathioprin oder 2g/d MMF</p> <p>ACE-Hemmer wurden allen Patienten mit einer Proteinurie ($\geq 3\text{g/d}$) und Bluthochdruck verordnet</p> <p><i>Dauer der Therapie:</i> follow-up Phase: 48 Monate</p>
10	Vergleichsintervention	GC + i.v CYC + AZA
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i> keine relevanten Subgruppen</p>
13	Studiendesign	<p>Prüfung der Therapie mit Kontrollen <i>Anzahl der Behandlungsarme:</i> 2 Typus: Parallelgruppendesign</p> <p><i>Geplante Fallzahl (falls angegeben):</i> 51 Probanden pro Behandlungsarm</p> <p><i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</i> 80% power</p> <p><i>Waren Interimsanalysen geplant?</i> nein</p>
14	Zentren	<p><i>Anzahl der Zentren:</i> 27 europäische Zentren <i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren gegeben:</i> ja</p>
15	Randomisierung	ja
16	Verblindung der Behandlung	Keine Verblindung (offene Behandlung)
17	Beobachtungsdauer	min. 3 Jahre

18	Primäre Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Zeit bis zur renalen Exazerbation (renal flare)</p> <p><i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</i> Ja: Zeit bis zur renalen Exazerbation (renal flare)</p> <p><i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien:</i> klinische Untersuchung (Serum- Albumin, Proteinurie, Anstieg des Serum-Kreatinins) zu definierten Zeitpunkten</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der schweren systemischen und benignen Exazerbationen - Anzahl der Patienten mit einer renalen Remission bei Absetzen der Glukokortikoid-Therapie
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Kaplan-Meyer-Kurve und log-rank-Test</p> <p><i>Signifikanz-/Konfidenzniveau</i> Alpha-Fehler: 5%</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p><i>Erreichte Fallzahl:</i> 105</p> <p><i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?</i> nein</p>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p>es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der Patientencharakteristika vor (s. S.2085 - Table 1)</p> <p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</i> Es gibt 2 Behandlungsgruppen – s. S.2085 - Table 1</p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> s. S. 205 – Figure 1- Trial profile and patient disposition.</p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> Ja – s. S. 205 - Figure 1 Anzahl drop-outs Azathioprin Gruppe: 9 Anzahl drop-outs Mycophenolat mofetil Gruppe: 15</p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat-(ITT-) Analyse?</i> Ja</p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</i> Nein</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten?</i> Die Anzahl an drop-outs bedingt durch Schwangerschaftswunsch bzw. Schwangerschaften ist in der Mycophenolat mofetil Gruppe (8) höher als in der Azathioprin Gruppe (2).</p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline) ? (s. S. 2085 Table 1) in der Durchführung der Intervention ? nein</p>

24	Ergebnisse und ihre Darstellung	Es liegt eine differenzierte Darstellung der Behandlungsergebnisse vor s. S. 2085 – Figure 1 – Kaplan-Meier probability analysis of renal flare s. S. 2086 – Figure 3 – Serial measurements of 24h proteinuria, serum albumin, serum creatinine, serum C3, haemoglobin, ECLAM, SLEDAI and tapering of GCs over time.
25	Unerwünschte Therapiewirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der AEs vor (S. 2087-Table 2). Die meisten Nebenwirkungen waren: Infekte Verdoppelung des Serum-Kreatinins: Azathioprin : MMF= 4:3</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</i> hämatologische Zytopenie - häufiger im Azathioprin-Arm (p=0,03) -1 drop-out</p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</i> Renale Exazerbationen: Azathioprin-Behandlungsarm: 13(25%) MMF- Behandlungsarm: 10 (19%) keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur renalen Exazerbation (renal flare) zwischen den Gruppen festgestellt</p>
26	Fazit der Autoren	Die Anzahl der beobachteten renalen Exazerbationen (renal flares) unter der Mycophenolat mofetil (MMF) Therapie im Vergleich zur Azathioprin- Therapie war niedriger, allerdings nicht statistisch signifikant. Beide Wirkstoffe eignen sich aufgrund ihrer Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils zur Langzeittherapie bei Patienten mit Lupusnephritis.
27	Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter	<u>Die vorliegende Publikation wird</u> berücksichtigt

Kommentar

- geringe Patientenzahl
- hauptsächlich Kaukasier
- nicht verblindete Studie (s.S.2087)
- ein Ansprechen auf die Induktionstherapie war nicht Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Erhaltungstherapie mit AZA oder MMF.

3f	Stand der Bearbeitung	18.04.2016
Nr.	Feld	
1	Quelle	Isenberg, David Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study Rheumatology, 2010, 49: 128-140
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	prospektive, randomisierte, open-label, multizentrische klinische Studie mit Parallelgruppendesign
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung Falls Therapiestudie: mit Placebokontrolle(n): nein mit Aktivkontrolle(n): ja mit Dosisgruppen: nein sonstige Kontrollgruppe(n): nein
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	1+: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer
5	Bezugsrahmen	<i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Funding: Die Studie wurde von Hoffman-La Roche Ltd/Inc/ AG gesponsert. Vifor Pharma Ltd (vormals Aspreva Pharmaceuticals)- open access publication charges
6	Indikation	Lupusnephritis
7	Primäre Fragestellung/ primäre Zielsetzung(en)	Vergleich der Effektivität und Sicherheit der Induktionstherapie mit MMF und i. v. Cyclophosphamid bei Lupusnephritis unter Berücksichtigung der Rasse, Ethnizität und geographischen Region.
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>wichtigste Einschlusskriterien:</i> -Alter:12-75 Jahre -Diagnose: Systemischer Lupus erythematosus nach ACR-Kriterien -histologisch bestätigte Klasse III-V Lupusnephritis mit aktiven oder aktiv/chronischen Läsionen entsprechend der Int. Society of Nephrology / Renal Pathology Society Klassifikation <i>wichtigste Ausschlusskriterien:</i> -Dialysepflichtigkeit (>2 Wochen oder kontin. 8 Wochen) vor Randomisierung -Nierentransplantation oder Vorbereitung zur Nierentransplantation -Pankreatitis oder gastrointestinale Blutungen- 6 Monate vor Randomisierung

		<ul style="list-style-type: none"> - peptischer Ulkus – 3 Monate vor Randomisierung - Immunschwäche (kongenital oder erworben) - Drogen oder Alkoholabusus - Krebserkrankung i.d. letzten 5 Jahren vor Randomisierung - lymphoproliferative Erkrankung oder Bestrahlung d. Lymphknoten - schwere virale Infektionen - 3 Monate vor Randomisierung
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie:</i> Induktionstherapie mit MMF oder i. v. Cyclophosphamid (IVC) Pulstherapie und Prednison über 24 Wochen</p> <p><u>i. v. CYC Pulstherapie</u> 0,5-1,0 g/m²/ Monat</p> <p><u>MMF</u> 1 Woche: 2x500mg/d 2 Woche: 2x1000 mg/d 3 Woche: 2x1500 mg/d</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Intoleranz von 3g MMF/d – Dosisreduktion auf 2-2,5gMMF/d - bei KG ≤ 50 kg – 2-2,5g/d MMF - 29% Dosisreduktion bei Patienten >60 Jahre akzeptiert - 25% Dosisreduktion bei S_{Krea} >300 µmol/l (3,4mg/dl) - vorübergehende Dosierungspause von MMF oder IVC für <7d während der gesamten Studie erlaubt - alle Patienten: max: 60mg/d Prednison (Anfangsdosis) - danach Dosisreduktion v. Prednisolon um 10 mg/d alle 2 Wochen bis zu einer 40 mg/d Dosis - anschließend Dosisreduktion um 5 mg/d alle 2 Wochen bis zu einer Dosis von 10 mg/d - weitere Dosisreduktion <10mg/d nach 4 Wochen stabilem Ansprechens möglich <p><i>Dauer der Induktionstherapie:</i> 24 Wochen</p>
10	Vergleichsintervention	<p><u>i. v. CYC Pulstherapie</u> 0,5-1,0 g/m²/ Monat</p> <p>+ Prednison wie unter Punkt 9 dargestellt</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i></p> <p>post hoc Auswertung der Subgruppen bzgl. Ethnizität</p>

13	Studiendesign	<p>Prüfung der Therapie mit Kontrollen <i>Anzahl der Behandlungsarme:</i> 2</p> <p>Typus: Parallelgruppendesign</p> <p><i>Geplante Fallzahl:</i> s. Sinclair, 2007: <u>Induktionstherapie:</u> 358 Studienteilnehmer</p> <p><i>Waren Interimsanalysen geplant?</i> nicht angegeben</p>
14	Zentren	<p><i>Anzahl der Zentren:</i> 88 Krankenhäuser in 20 Ländern in Asien, Australien, Europa, Lateinamerika, USA, Canada</p> <p><i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren gegeben:</i> -nicht angegeben</p>
15	Randomisierung	ja
16	Verblindung der Behandlung	<p>x Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p>Patienten verblindet</p> <p>Behandler verblindet</p> <p>Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	24 Wochen
18	Primäre Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: -Anteil der Patienten, die eine komplette Remission nach 24 Wochen zeigten</p> <p><i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien:</i> klinische Untersuchung zu definierten Zeitpunkten: - Abnahme des Verhältnisses Eiweiß/ Kreatinin im 24h Urin auf <3 bei Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 3 - Abnahme des Verhältnisses Eiweiß/ Kreatinin im 24h Urin um $\geq 50\%$ bei Patienten mit einem subnephrotischen Ausgangswert und Stabilisierung ($\pm 25\%$) - Besserung des S_{Krea}</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>-BILAG Index</p> <p>-SELENA-SLEDAI scale- (Safety of Exogenous Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLEDAI)</p> <p>-Konzentration d. immunologischen Komplementfaktoren</p> <p>-anti-ds DNA Autoantikörper</p> <p>-Sicherheit: Nebenwirkungen, Vitalparameter, klinische Laborparameter, körperliche Untersuchungen</p>

20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>- In der initialen prospektiven Wirksamkeitsanalyse wurde die Interaktion zwischen Therapie und den Kovarianzen Rasse, SLE Klasse V oder andere, Region bei einem 0,1 Niveau erfasst. Bei einem p-Wert $\leq 0,10$ des Interaktionsterms wurde die Interaktion für diesen Term untersucht.</p> <p>- Während der Randomisierung wurden die Patienten in 3 Gruppe stratifiziert: Asiaten, Weiße, kombiniert schwarze und andere Patienten. Die kombinierte schwarze und andere Gruppe wurde gesplittet und das Ansprechen auf die Induktionstherapie wurde post hoc mit Hilfe des Chi²-Tests untersucht.</p> <p>- Zur Ermittlung der Effekte der Ethnizität (Hispanic versus non-Hispanic) wurde eine post hoc Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes unter Anwendung des logistischen Regressionsmodells durchgeführt, das die Kovarianz der Behandlung und die SLE Klasse beinhaltet.</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p><i>Erreichte Fallzahl:</i> 370 Patienten</p> <p><i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?</i> nein</p>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</i> 370 randomisierte Patienten (MMF versus IVC) davon:</p> <p>147 (39,7%) Weiße 123 (33,2%) Asiaten (größte Anteil aus China) 46 (12,4%) Schwarze 54 (14,6%) andere, davon: 28 (7,6%) Mexican-Mestizo 9 (2,4%) gemischte Rasse 3 (0,8%) Hispanic 14 (3,8%) nicht klassifizierbar 131 (35,4%) Hispanic (Lateinamerika)</p> <p>s. S. 131 - Table 1- Baseline disease characteristics of patients, by race and treatment group</p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> Nein.</p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> Ja. s. S. 130- More patients withdrew from the MMF than IVC Group in the Asian [19/62 (30,6%) vs. 7/61(11,5%); p= 0,009] and White [11/75 (14,7%) vs 6/72 (8,3%); p= 0,230] groups. A higher number of patients from Asia withdrew from the MMF group compared with those from other regions.</p>

		<p>Erfolgte eine Intention-to-treat-(ITT-) Analyse? Ja</p> <p>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? Nein</p> <p>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten? Ja.</p> <p>Patienten, die MMF erhalten hatten, zeigten eine geringere durchschnittliche GFR (hauptsächlich: asiatische Patienten und zu einem geringeren Ausmaß Patienten aus Lateinamerika). Asiaten und „other race group“ Patienten hatten ein geringfügig höheres durchschnittliches Eiweiß/Kreatinin im Urin Verhältnis im Vergleich zu weißen oder schwarzen Patienten. -Die Anzahl der drop-outs in der MMF Gruppe war unter den asiatischen und weißen Patienten höher. Verglichen zu anderen Regionen hatten in USA/ Kanada mehr Patienten mit IVC-Therapie die Studie verlassen. Im asiatischen Raum hatte eine höhere Anzahl an Patienten den MMF-Therapiearm verlassen.</p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen X bei Studienbeginn (Baseline) ? in der Durchführung der Intervention ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten im asiatischen Raum und Patienten der „other race“ Gruppe, die mit MMF therapiert wurden, hatten zu Studienbeginn eine eingeschränkte Nierenfunktion $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (s. S. 130). - USA/Kanada- höchste Prozentsatz an Lupusnephritis Klasse V Patienten - leicht höherer Anteil an schwarzen Patienten mit LN Klasse V Allgemein: Es gab für keine der Behandlungsgruppen gravierende Unterschiede zwischen den Rassen und den regionalen Gruppen.

24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p>Es liegt eine differenzierte tabellarische Darstellung der Behandlungsergebnisse vor.</p> <p>s. S. 134 – Table 2- Endpoint/changes from baseline to endpoint measurements in patients, by race and treatment group</p> <p>s. S. 135 – Table 3 - Endpoint/changes from baseline to endpoint measurements in patients, by geographic region and treatment</p> <p>-Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde in 104 (56,2%) der Patienten der MMF Gruppe verglichen zu 98 (53%) Patienten der IVC Gruppe erreicht -> kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen unabhängig von der Anpassung der Kovarianzen.</p> <p>-Die Ansprechrate auf MMF und IVC war vergleichbar im Bezug auf die asiatischen Patienten (53,2 und 63,9% entsprechend; $p=0,24$; $OR=0,6$; 95%CI 0,3 zu 1,3) und weißen Patienten (56,0 und 54,2% entsprechend; $p=0,83$; $OR=1,1$; 95%CI 0,6 zu 2,1).</p> <p>-Mehr Patienten der kombinierten „Other and Black“ Gruppe zeigten ein Ansprechen auf MMF (53,9%) versus IVC (40%).</p> <p>-Die Ansprechrate d. Patienten spanischer Abstammung war ebenfalls unterschiedlich: 60,9% MMF versus 38,8% IVC ($OR\ 2,5$; 95%CI 1,2 zu 5,1; $p=0,011$). Patienten aus Lateinamerika zeigten ein besseres Ansprechen auf MMF (60,7%) als auf IVC (32,0%) ($p= 0,003$; $OR= 3,4$; 95%CI 1,5 zu 7,7) – s. S 133 – Fig. 1B .</p> <p>Die Ansprechrate auf i. v. CYC war in Lateinamerika (32%) geringer als in anderen Regionen (47-68%).</p> <p>s. Table 2- Endpoint / changes from baseline to endpoint measurements in patients, by race and treatment group.</p> <p>-In Asien und Lateinamerika war eine Besserung des Verhältnisses Eiweiß/Kreatinin im Urin unter MMF deutlicher als unter IVC -</p> <p>s- S. 135 – Table 3: Endpoint /changes from baseline to endpoint measurements in patients by geographical region and treatment.</p> <p>-Es gab keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die mediane Zeit bis zur 50% Reduktion der Proteinurie: IVC (86 Tage) versus MMF (81 Tage).</p> <p>-In allen „ racial groups“ mit Ausnahme der schwarzen Studienteilnehmer war die mediane Zeit bis zur 50% Reduktion der Proteinurie (24h) geringer unter MMF als unter IVC- s.S. 134 Table 2.</p> <p>Entsprechend war die Zeit bis zur 50% Reduktion der Proteinurie (24h) geringer i.d. MMF als i.d. IVC-Gruppe in allen Regionen, außer USA/Kanada- s. S. 135 Table 3.</p>
----	--	--

25	Unerwünschte Therapiewirkung	<p>Es liegt eine differenzierte tabellarische Darstellung der AEs nach Rasse und Behandlungsgruppe vor. s. S. 136 Fig 2. Percentage of patients reporting AEs, by race and treatment group. -Die Inzidenz der AEs war vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsgruppen -s.S136- Tab.4- Most commonly reported treatment-emergent AEs, by race and treatment group (safety population)</p> <p>MMF-Gruppe: -Asiaten: weniger Durchfälle -Weiße: weniger Anämien -„rest oft the world“: häufiger Anämien IVC-Gruppe: häufiger Alopezie</p> <p>-Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Bezug zur Behandlung wurden beurteilt. MMF-Gruppe: 2 Todesfälle in Argentinien (septischer Schock) 6 Todesfälle in China: interstitielle Lungen- erkrankung(1); Infekt (1); Pneumonie (2); Infekt d. Respirationstraktes (1); unbekannt(1).</p> <p>IVC Gruppe: 2 Todesfälle i.d. USA (Lupusnephritis (1), unbekannt(1)) 2 Todesfälle in China 1 Todesfall in U.K. (subakute Endokarditis)</p> <p>Eine post hoc Analyse der Behandlungsunterschiede in Bezug auf Todesfälle, SAEs und Infektionen hat keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen MMF und IVC gezeigt. Die Analyse wies auch keine signifikanten treatment-by-factor Interaktionen für Rasse, Ethnizität, Region, KOF und KG auf. -Unabhängig von der Behandlung wies die Rasse und die Region eine Assoziation mit der Inzidenz an Infektionen Aes (p= 0,0072 und 0,0095) auf. s. S137 Fig 3 – Effects of race and region on the incidence of infectious AEs. The asterisk indicates p-values for factor, obtained from a logistic regression analysis of all patients modelling infectious AEs with a main effect for factor.</p>
26	Fazit der Autoren	<p>Obzwar MMF und IVC eine vergleichbare Wirkung aufweisen sind die Rasse, die Ethnizität und die geographische Region wichtige Faktoren im Ansprechen auf die Wirksamkeit hinsichtlich der Patienten mit Lupusnephritis. Schwarze und Patienten spanischer Abstammung scheinen auf MMF besser anzusprechen als auf IVC. Die Anzahl an Studienabbrechern unter MMF-Therapie war im asiatischen Raum höher als unter IVC-Therapie. Aufgrund der komplexen Beziehung zwischen Rasse, Ethnizität und geographischer Region kann keine Aussage hinsichtlich der Bedeutung dieser Faktoren getroffen werden.</p> <p>-Rasse, Ethnizität oder regionale Variationen können die Inzidenz, Prävalenz und Prognose einer Lupusnephritis beeinflussen.</p> <p>-Bei einer Kurzzeitinduktionstherapie zeigen MMF und IVC vergleichbare Wirkungen. Rasse, Ethnizität und Region können das Ansprechen auf die Therapie beeinflussen.</p>

27	Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter	<i>Die vorliegende Publikation wird</i> berücksichtigt
----	---	---

Kommentar

- nicht verblindete Induktionstherapie
- kurze Studiendauer: 24 Wochen; zu kurz um Unterscheide zwischen den Therapien zu erfassen
- unterschiedliche Ausgangspositionen zwischen Rassen, regionalen Gruppen und innerhalb einiger Rassengruppen „More patients in the Black group and from USA/ Canada had Class V LN and these patients were more likely to be hypertensive and taking immunosuppressive comedications.“
- Studiendesign nicht ausreichend gepowert, um Effekte einer spezifischen Region, Rasse oder ethnischen Gruppe zu erfassen.
- Rolle der sozioökonomischen Faktoren
- Bias: regionale Unterschiede in der vorausgegangenen immunsuppressiven Therapien
- Rasse/ ethnische Zugehörigkeit/ geographische Region – wichtige Faktoren im Hinblick auf das Therapieansprechen

3g	Stand der Bearbeitung	18.04.2016
Nr.	Feld	
1	Quelle	Sinclair, A. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS) Lupus, 2007, 16(12): 972-980 Studienprotokoll (siehe auch Extraktionsbogen 3f)
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	<u>Induktionstherapie</u> : prospektive, randomisierte, open-label multizentrische Studie <u>Erhaltungstherapie</u> : prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Studie
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <u>Falls Therapiestudie:</u> mit Placebokontrolle(n): nein x mit Aktivkontrolle(n): nein mit Dosisgruppen: nein sonstige Kontrollgruppe(n): nein
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	1+: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>geringem Risiko</u> von Bias
5	Bezugsrahmen	<i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Funding: Die Studie wurde von Aspreva Pharmaceuticals als Teil des F Hoffmann- La Roche Ltd - Aspreva Pharmaceuticals Collaboration Agreements gesponsort. <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> Rolle des Sponsors: Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf das Design der Studie, die Durchführung, die Analyse und Interpretation der Daten oder der Erstellung des Manuskriptes.
6	Indikation	Lupusnephritis
7	Primäre Fragestellung/ primäre Zielsetzung(en)	Die primäre Zielsetzung war die Bestimmung der Wirksamkeit von Mycophenolat mofetil in der Induktions- und Erhaltungstherapie bei Patienten mit Lupusnephritis.

8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>wichtigste Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Alter: 12-75 Jahre -Diagnose: systemischer Lupus erythematosus entsprechend den Kriterien des American College of Rheumatology und benötigte Langzeittherapie mit Immunsuppressiva -renale Biopsie zur Bestätigung der Lupusnephritis Grad III-V <p><i>wichtigste Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Dialysepflichtigkeit (>2 Wochen oder kontin. 8 Wochen) vor Randomisierung -Nierentransplantation oder Vorbereitung zur Nierentransplantation -Pankreatitis oder gastrointestinale Blutungen- 6 Monate vor Randomisierung - peptischer Ulkus – 3 Monate vor Randomisierung -Immunschwäche (kongenital oder erworben) - Drogen oder Alkoholabusus - Krebserkrankung i.d. letzten 5 Jahren vor Randomisierung - lymphoproliferative Erkrankung oder Bestrahlung d. Lymphknoten - schwere virale Infektionen - 3 Monate vor Randomisierung
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie:</i></p> <p><u>Induktionstherapie:</u> MMF (2x1,5g ab 3-te Woche) oder i. v. Cyclophosphamid (0,5-1 g/m² monatlich) in Kombination mit Corticosteroiden (max. 60mg/d)</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u> MMF (2x1g/d) oder Azathioprin (2 mg/kg/d) in Kombination mit Corticosteroiden (max. 10mg/d)</p> <p><i>Dauer der Therapie:</i></p> <p><u>Induktionstherapie:</u> 24 Wochen</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u>36 Monate</p>
10	Vergleichsintervention	<p><u>Induktionstherapie:</u> i. v. Cyclophosphamid (0,5-1 g/m² monatlich) in Kombination mit Corticosteroiden (max. 60mg/d)</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u> Azathioprin (2 mg/kg/d) in Kombination mit Corticosteroiden (max. 10mg/d) nein</p>

11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Subgruppen	<i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i> keine relevanten Subgruppen
13	Studiendesign	Prüfung der Therapie mit Kontrollen <i>Anzahl der Behandlungsarme:</i> 2 Typus: Parallelgruppendesign <i>Geplante Fallzahl (falls angegeben):</i> <u>Induktionstherapie:</u> 358 Studienteilnehmer <u>Erhaltungstherapie:</u> 278 Studienteilnehmer <i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</i> 90 % power <i>Waren Interimsanalysen geplant?</i> nein
14	Zentren	<i>Anzahl der Zentren:</i> 100 Zentren weltweit <i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren gegeben:</i> nicht bekannt
15	Randomisierung	ja
16	Verblindung der Behandlung	Keine Verblindung (offene Behandlung) i.d. Induktionsphase
17	Beobachtungsdauer	36 Monate
18	Primäre Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <u>Induktionsphase:</u> objektive Ansprechrate (Abnahme der Proteinurie, stabile od. verbesserte S_{Krea} -Spiegel) <u>Erhaltungsphase:</u> Zeit bis zum Therapieversagen <i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</i> Ja: <u>Induktionsphase:</u> Abnahme der Proteinurie, Stabilisierung oder Besserung des Serum-Kreatinin <u>Erhaltungsphase:</u> terminale Niereninsuffizienz, Verdoppelung des Serum-Kreatinin Spiegels, renale Exazerbation (renal flare: proteinuric or nephritic), Tod <i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien:</i> klinische Untersuchung (z.B. 24h Urin) zu definierten Zeitpunkten
19	Sekundäre Zielkriterien	nicht angegeben
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	log-rank-Test <i>Signifikanz-/Konfidenzniveau</i> Alpha-Fehler: 5%

21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl:</i> Studienprotokoll, daher nicht zutreffend <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?</i> Studienprotokoll, daher nicht zutreffend
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	Studienprotokoll, daher nicht zutreffend <i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</i> ja. s. S. 975 - Figure 1 <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> ja. s. S. 975 – Figure 1 <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> Studienprotokoll, daher nicht zutreffend <i>Erfolgte eine Intention-to-treat-(ITT-) Analyse?</i> geplant <i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</i> nicht geplant <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten?</i> Studienprotokoll, daher nicht zutreffend
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline) ? in der Durchführung der Intervention ? nein
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	Studienprotokoll, daher nicht zutreffend
25	Unerwünschte Therapiewirkung	Studienprotokoll, daher nicht zutreffend
26	Fazit der Autoren	Die Studie soll Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Mycophenolat mofetil in der Induktions- und Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis geben.
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<i>Die vorliegende Publikation wird</i> berücksichtigt

Kommentar

- nicht verblindete Induktionstherapie
- kurze Studiendauer: 24 Wochen, zu kurz um Unterscheide zwischen den Therapien zu erfassen
- sehr großzügige Einschlusskriterien: Einschluss v. Patienten mit Klasse V Lupusnephritis (s. S. 977)
- zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, chronische Niereninsuffizienz, anhaltende Verdoppelung des Serumkreatinins, renale und nicht-renale Exazerbationen, Notfallbehandlung außerhalb des Protokolls
Folge:
 - Verwässerung des Behandlungseffektes bei Kombinationen von Komponenten mit unterschiedlichem Ansprechen
 - Beeinflussung der Studienendpunkte durch den Prüfarzt
 - Beeinflussung durch konkurrierende Risiken

3h	Stand der Bearbeitung	18.04.2016
Nr.	Feld	
1	Quelle	Tamirou, Farah Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis Ann Rheum Dis, 2015, 0: 1-6
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Prospektive, randomisierte, multizentrische „investigator“ initiierte klinische Studie (IIT- investigator initiated trial)
3	Studientyp nach Durchsicht	Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <u>Falls Therapiestudie:</u> mit Placebokontrolle(n): nein mit Aktivkontrolle(n): ja mit Dosisgruppen: nein sonstige Kontrollgruppe(n): nein
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	1*: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>geringem Risiko</u> von Bias
5	Bezugsrahmen	<i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Funding: Die Autoren der Studie haben keine externe finanzielle Unterstützung erhalten (s. S. 1) <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> nein
6	Indikation	proliferative Lupusnephritis
7	Primäre Fragestellung/ primäre Zielsetzung(en)	-zehnjähriges follow-up der MAINTAIN Studie - Erhaltungstherapie bei proliferativer Lupusnephritis -frühes Ansprechen als Prädiktor für renale Langzeitergebnisse
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>wichtigste Einschlusskriterien:</i> - Alter ≥ 14 Jahre - SLE entsprechend d. Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) - 24h Proteinurie ≥ 500mg - proliferative Lupus Glomerulonephritis WHO Klasse III, IV, Vc oder Vd belegt durch eine renale Biopsy (1 Monat vor Randomisierung) <i>wichtigste Ausschlusskriterien:</i> - keine Lupus assoziierte Niereninsuffizienz - Behandlung mit Glucocorticoiden (>15mg Prednisolon Äquivalente/d) im letzten Monat vor Studienbeginn - Behandlung mit Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat mofetil, Cyclophosphamid im vorangegangenen Jahr - chronische Niereninsuffizienz - Schwangerschaft und Stillzeit - Krebserkrankungen (Ausnahme : Hautkrebs) - Diabetes mellitus - bekannte schwere Unverträglichkeit von Immunsuppressiva

9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (alle Patienten):</i> 750 mg i. v. Methylprednisolon (GC)/3d gefolgt an Tag 4 von einer oralen Therapie (initial 0,5mg äquivalent Prednisolon/kg/d für 4 Wochen, danach Reduzierung um jeweils 2.5 mg /d alle 2 Wochen bis Woche 52 (5mg/d) ab Woche 76, Stopp von Prednisolon oder weitere Reduzierung zusätzlich 6x500mg i. v. Cyclophosphamid-Pulstherapie (Zeitraum von 10 Wochen)</p> <p>ab 12-ten Woche 2 Behandlungsarme (randomisiert): 2mg/kg/d Azathioprin oder 2g/d MMF</p> <p>ACE-Hemmer wurden allen Patienten mit einer Proteinurie ($\geq 3g/d$) und Bluthochdruck verordnet</p> <p><i>Dauer der Therapie:</i> follow-up Phase: 48 Monate</p>
10	Vergleichsintervention	GC + i.v. CYC + AZA
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i> keine relevanten Subgruppen</p>
13	Studiendesign	<p>Prüfung der Therapie mit Kontrollen <i>Anzahl der Behandlungsarme:</i> 2 Typus: Parallelgruppendesign</p> <p><i>Geplante Fallzahl (falls angegeben):</i> 51 Probanden pro Behandlungsarm</p> <p><i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</i> 80% power</p> <p><i>Waren Interimsanalysen geplant?</i> nein</p>
14	Zentren	<p><i>Anzahl der Zentren:</i> 27 europäische Zentren <i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren gegeben:</i> ja</p>
15	Randomisierung	ja
16	Verblindung der Behandlung	Keine Verblindung (offene Behandlung)
17	Beobachtungsdauer	10 Jahre
18	Primäre Zielkriterien	<p>s. Extraktionsbogen 3h - Houssiau F. A. Ziel: Prävention jeder Form der Niereninsuffizienz bei minimaler arzneimittelinduzierter Toxizität</p>

19	Sekundäre Zielkriterien	s. Extraktionsbogen 3h - Houssiau F. A.
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	Kaplan-Meyer-Kurve und log-rank-Test <i>Signifikanz-/Konfidenzniveau</i> Alpha-Fehler: 5%
21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl:</i> 105 davon 5 Todesfälle 13 lost to follow-up; <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?</i> nein
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	s. Extraktionsbogen 3h - Houssiau F. A.
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Nein „Of note, baseline characteristics of patients lost to follow-up did not differ from those who were not followed long-term (data not shown).“ s. S. 2
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	Es liegt eine differenzierte Darstellung der Behandlungsergebnisse vor s. S. 2 – Figure 1 – Kaplan-Meier analysis of the probability of an absence of end-stage renal disease (ESRD) (A), all types of renal flare (B), proteinuric flare (C) and nephritic flare (D). s.S 3 – Table 1 – Treatment in the MAINTAIN Nephritis Trial Cohort at 10 years of follow-up (Data on patients alive and not lost to follow-up). s.S 3 – Table 2 – Baseline data of patients with good or poor long-term renal outcome - von 105 randomisierten Studienteilnehmer sind 5 Patienten verstorben: Grund: Sepsis – 4 Patienten (2 Pat. AZA-Arm, 2Pat. MMF-Arm) SLE - 1 Patient (MMF-Arm). -Die Zeit bis zur terminalen Niereninsuffizienz war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen <ul style="list-style-type: none"> • mediane S_{krea} war 0,85 (0,4) mg/dl im AZA-Arm und 0,85 (0,7) mg/dl im MMF-Arm • mediane Proteinurie/24h war bei der letzten follow-up Visite 0,55 g (AZA-Arm) versus 0,70 g (MMF-Arm)

		<ul style="list-style-type: none"> -Die Zeit bis zur renalen Exazerbation war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen - letzte follow-up Visite- renale Exazerbation in 22 AZA Pat. bzw. 19 MMF Pat. -10 Jahre nach der Lupusnephritis Diagnose bekamen mehr als die Hälfte der Pat. eine niedrige Glucocorticoiddosis und/oder andere Immunsuppressiva. Die Notwendigkeit einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie war vergleichbar in den beiden Gruppen (Grund: renale/ nicht-renale Exazerbation, Schwangerschaft) - Krebs trat in 3 Patienten auf: Zervixkarzinom (2 AZA-Arm) und Schilddrüsenkarzinom (1 MMF-Arm). - Die Ausgangsdaten der Patienten (baseline data) hatten keinen prognostischen Wert hinsichtlich des renalen outcomes - Der frühe Abfall der Proteinurie hatte einen hohen prädiktiven Wert bezüglich des positiven renalen Langzeitergebnisses.
25	Unerwünschte Therapiewirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> (s. Extraktionsbogen 3h - Houssiau F. A)</p> <p>Es liegt eine differenzierte tab. Darstellung der AEs vor (S. 2087-Table 2). Die meisten Nebenwirkungen waren: Infekte Verdoppelung des Serum-Kreatinins: Azathioprin : MMF= 4:3</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</i> hämatologische Zytopenie - häufiger im Azathioprin-Arm (p=0,03)</p> <p style="text-align: center;">-1 drop-out</p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</i> Renale Exazerbationen: Azathioprin-Behandlungsarm: 13(25%) MMF- Behandlungsarm: 10 (19%) keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur renalen Exazerbation (renal flare) zwischen den Gruppen festgestellt</p>
26	Fazit der Autoren	Die Langzeit follow-up Daten des MAINTAIN Nephritis Trials konnten nicht die Überlegenheit von Mycophenolat mofetil gegenüber Azathioprin in der Erhaltungstherapie der proliferativen Lupusnephritis in der kaukasischen Bevölkerung bestätigen. Die MAINTAIN Daten zeigen allerdings deutlich, dass ein früher Abfall der Proteinurie im ersten Behandlungsjahr eine hohe Aussagekraft hinsichtlich eines langfristigen positiven renalen outcomes hat.
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<i>Die vorliegende Publikation wird</i> berücksichtigt

Kommentar

- geringe Patientenzahl (105)
- hauptsächlich Kaukasier
- nicht verblindete Studie (s.S.2087)