

Il trattamento della nefrite lupica, tra strategie consolidate e nuove opzioni terapeutiche: revisione narrativa

In Depth Review

Francesco Fontana¹, Gaetano Alfano^{1,2}, Gianni Cappelli^{1,2}

1 S.C. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Modena, Italia

2 Dipartimento medico, chirurgico e odontoiatrico di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia



Francesco Fontana

Corrispondenza a:

Dr. Francesco Fontana

S.C. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Via del Pozzo 71, 41124, Modena, Italy

tel: 0594225410

E-mail: francesco.fontana@unimore.it

ABSTRACT

Oltre la metà dei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) sviluppano nefrite lupica (NL) durante la loro storia di malattia. La diagnosi di NL, sospettata sulla base di dati clinici (proteinuria, sedimento urinario attivo, disfunzione renale) è formulata attraverso biopsia renale. Il trattamento immunosoppressivo delle classi proliferative di NL si basa su una fase di induzione dove steroidi ad alto dosaggio vengono associati a micofenolato mofetile (MMF) o ciclofosfamide, ed una successiva fase di mantenimento che affianca steroidi a basso dosaggio a MMF o azatioprina; differenti classi di farmaci (inibitori della calcineurina, anti-CD20) possono essere utilizzate come alternativa o in forme resistenti di NL, anche se il loro ruolo è meno consolidato. Studi recentemente pubblicati (o in via di conclusione) hanno aperto la possibilità di utilizzo di nuovi farmaci nella NL. In particolare, la deplezione (Obinutuzumab, anticorpo monoclonale anti-CD20) o la neutralizzazione (Belimumab, anticorpo monoclonale anti "B-cell activating factor") dei linfociti B, e l'utilizzo di un inibitore della calcineurina a basso profilo di tossicità renale e sistemica (Voclosporina) hanno dimostrato un miglioramento della risposta renale in aggiunta alla terapia standard.

PAROLE CHIAVE: nefrite lupica, terapia immunosoppressiva, lupus eritematoso sistemico

Introduzione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune ad eziologia ignota che comporta la perdita di tolleranza immunologica a materiale nucleare endogeno, con scatenamento di una risposta immune multi-sistemica che porta a danno di differenti organi e tessuti [1,2]. Il LES è maggiormente prevalente in giovani donne in età fertile, ed il coinvolgimento renale (nefrite lupica, NL), è frequente. Circa il 25-50% di pazienti con LES possono presentare segni o sintomi di malattia renale all'esordio, e fino al 60% di pazienti adulti con LES sviluppano coinvolgimento renale durante la loro storia di malattia [1]. Nella NL, immunocomplessi prodotti nei linfonodi, nella milza o in altre sedi di tessuto linfatico si depositano nei glomeruli; inoltre, auto-anticorpi prodotti nel LES possono cross-reagire *in situ* con antigeni glomerulari (DNA, istoni, nucleosomi), in particolare della membrana basale [3]. La sede di deposizione degli immunocomplessi a livello glomerulare giustifica il fenotipo istopatologico e clinico. Depositi sub-endoteliali favoriscono disfunzione endoteliale ed influxo intra- ed extra-capillare di cellule infiammatorie (classi "proliferative" III e IV secondo la classificazione della International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS, del 2003 [4], attualmente vigente), espressi dal punto di vista clinico in danno renale acuto, proteinuria, ematuria. Al contrario, la deposizione sub-epiteliale causa danno podocitario e minor grado di infiammazione (la membrana basale glomerulare previene il contatto con lo spazio intra-vascolare), corrispondendo a lesioni istologiche di glomerulonefrite membranosa (classe V ISN/RPS) e a fenotipo clinico di proteinuria, spesso nefrosica [3]. Fattori di rischio riconosciuti per lo sviluppo di NL includono sesso maschile, giovane età ed etnia (più frequente in quelle afro-americana, asiatica ed ispanica rispetto a quella caucasica) [1,2]. Inoltre, è descritta una peggiore prognosi renale in pazienti di etnia africana/afroamericana ed ispanica, con più frequente progressione a malattia renale cronica terminale (End-Stage Kidney Disease, ESKD) [2].

Diagnosi di nefrite lupica

La diagnosi di NL può risultare complessa, dal momento che spesso i pazienti non presentano chiari segni di malattia renale, specialmente nelle prime fasi di malattia. Tuttavia, gli elementi clinici generalmente riscontrati che orientano verso il sospetto di NL in un paziente con LES sono anomalie urinarie (frequentemente proteinuria sub-nefrosica e microematuria), con sedimento urinario che risulta spesso attivo (presenza di acantociti e cilindri eritrocitari [1,3]); l'evidenza di leucocituria in assenza di infezione urinaria è un ulteriore elemento che suggerisce infiammazione renale [2]. La presentazione clinica può inoltre includere proteinuria nefrosica o sindrome nefrosica, disfunzione renale (incluso danno renale acuto), ipertensione arteriosa [1]. Occasionalmente il coinvolgimento renale può essere la prima manifestazione di malattia in pazienti senza anamnesi per LES, e la sua diagnosi può coincidere temporalmente con quella di NL.

Per quanto riguarda il coinvolgimento renale nella classificazione di malattia del LES, gli iniziali criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1982 definivano danno renale la presenza di proteinuria persistente ($>0,5$ g/die o 3+ al dipstick) o presenza di cilindri cellulari al sedimento urinario [5]. I successivi criteri del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) nel 2012 includevano proteinuria superiore a 0,5 g/die (contemplando la possibilità della misura del rapporto proteinuria/creatininuria (P/C) su campione estemporaneo in eventuale sostituzione della proteinuria delle 24 ore) o la presenza di cilindri eritrocitari [6]. Di fondamentale importanza, la presenza in biopsia renale di nefrite compatibile con LES (secondo la classificazione ISN/RPS [4]) in presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) o anti-double stranded DNA (dsDNA) è sufficiente per la diagnosi di LES [6]. Tale aspetto è stato confermato dalla ultima revisione dei criteri classificativi condotta da ACR e dalla European League Against Rheumatism (EULAR), che ha fornito maggiore

peso alle classi proliferative (III e IV) della classificazione ISN/RPS [4] (uniche sufficienti alla diagnosi diretta di LES in presenza di adeguati criteri sierologici) [7] rispetto alle classi II e V.

Il *gold standard* per la diagnosi e classificazione della NL è rappresentato dalla biopsia renale percutanea. Il livello di proteinuria “treshold” per il quale è indicata la biopsia renale in pazienti con LES non è chiaramente definito. In pratica, la biopsia renale è generalmente proposta quando la proteinuria risulta superiore a 0,5 g/die, dal momento che vi è evidenza osservazionale di significativo danno renale in pazienti con proteinuria >1 g/die [8]. Tuttavia, pazienti con proteinuria <0,5 g/die ma sedimento urinario attivo (ematuria glomerulare) possono presentare frequentemente quadri proliferativi in biopsia renale, rendendo utile considerare la biopsia renale in questo contesto [9]. La presenza di riduzione del filtrato glomerulare (GFR) non attribuibile ad una causa specifica rappresenta una ulteriore indicazione a biopsia renale in pazienti con LES [2].

La biopsia renale in pazienti con LES possiede un evidente ruolo diagnostico nel confermare la presenza di NL e determinarne la classe (informazioni fondamentali per instaurare un corretto trattamento). Inoltre, risulta utile ai fini di escludere altra patologia renale LES-correlata (es. microangiopatia trombotica in sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, podocitopatia non da immunocomplessi) o meno (es. altri tipi di glomerulonefrite, nefrite interstiziale, necrosi tubulare acuta) e nel fornire informazioni sul grado di cronicità del danno parenchimale renale [2,3].

La precisa caratterizzazione istologica della NL attualmente in uso si basa sulla classificazione ISN/RPS del 2003 [4] (riportata in Tabella I) e sua successiva revisione [10]. Di fondamentale importanza, la recente revisione della classificazione originale ha eliminato la distinzione segmentale (S) e globale (G) nella classe IV, e ha proposto la sostituzione delle lesioni attive (A) e croniche (C) delle classi III e IV con un indice di attività e cronicità da applicare a tutte le classi [10] (Tabella II). La classificazione ISN/RPS è basata sulle lesioni glomerulari, e non considera la presenza di alterazioni del tubulo-interstizio o dei vasi (la cui presenza è possibile in NL e che è necessario segnalare nel report istopatologico) [2]. In immunofluorescenza, NL mostra tipicamente positività per tutti gli immuno-reagenti (IgG, IgA, IgM, C1q e C3), un pattern descritto come “full-house”; la presenza di questo pattern non è comunque richiesta per la diagnosi di NL [2]. La presenza ed effettiva sede dei depositi glomerulari può essere confermata tramite analisi ultrastrutturale in microscopia elettronica.

Criteri di risposta al trattamento

La risposta al trattamento nella NL è definita sulla base di variabili cliniche e generalmente stratificata in risposta completa (RC), risposta parziale (RP) ed assenza di risposta. Le raccomandazioni congiunte di EULAR e della European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), revisionate nel 2019 [11], definiscono RC come riduzione di proteinuria al di sotto di 0,5-0,7 g/24 ore entro 12 mesi dall’inizio del trattamento (riconoscendo comunque che fino al 50% dei pazienti che non raggiungono questo obiettivo possono conservare una funzione renale stabile nel lungo periodo) [11].

La RP è definita da riduzione della proteinuria di almeno il 50% entro 6 mesi (estendendo il periodo a 12 mesi in caso di pazienti che presentano inizialmente proteinuria nefrosica) [11]. È inoltre evidenziato che è atteso un miglioramento della proteinuria (con normalizzazione/stabilizzazione del GFR) entro 3 mesi di trattamento [11].

Le linee guida Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) del 2012 definiscono CR come ritorno della creatinina sierica al baseline unito a un declino del rapporto proteinuria/creatininuria (P/C) a meno di 500 mg/g, e RP come stabilizzazione ($\pm 25\%$) o miglioramento della creatinina (ma

non normalizzazione) unito a un calo di almeno il 50% nel rapporto P/C (se presente proteinuria nefrosica, essa deve ridursi a meno di 3000 mg/g) [12]. Inoltre, un incremento prolungato di creatinina sierica maggiore del 25%, sebbene non validato, è suggerito come definizione di deterioramento [12].

Classe	Definizione	Descrizione	Sottoclassi
I	NL mimima mesangiale	Glomeruli nella norma in MO, depositi immuni mesangiali in IF	nessuna
II	NL proliferativa mesangiale	Ipercellularità mesangiale di qualsiasi grado o espansione della matrice mesangiale in MO, con depositi immuni mesangiali. Alcuni isolati depositi sub-endoteliali o sub-epiteliali possono essere visibili in IF o ME, ma non in MO.	nessuna
III	NL focale	glomerulonefrite endocapillare o extracapillare segmentale o globale, attiva o inattiva focale con coinvolgimento di <50% dei glomeruli, tipicamente con depositi immuni sub-endoteliali focali, con o senza alterazioni mesangiali	III (A): lesioni attive; NL focale proliferativa
			III (A/C): lesioni attive e croniche; NL focale proliferativa e sclerosante
			III (C): lesioni croniche inattive con sclerosi glomerulare; NL focale sclerosante
IV	NL diffusa	glomerulonefrite endocapillare o extracapillare segmentale o globale, attiva o inattiva diffusa con coinvolgimento di \geq 50% dei glomeruli, tipicamente con depositi immuni sub-endoteliali diffusi, con o senza alterazioni mesangiali	IV-S (A): lesioni attive; NL proliferativa diffusa segmentale
			IV-G (A): lesioni attive; NL proliferativa diffusa globale
			IV-S (A/C): lesioni attive e croniche; NL proliferativa e sclerosante diffusa segmentale
			IV-G (A/C): lesioni attive e croniche; NL proliferativa e sclerosante diffusa globale
			IV-S (C): lesioni croniche inattive con sclerosi; NL sclerosante diffusa segmentale
V	NL membranosa	depositi immuni sub-epiteliali (o loro morfologiche sequele) globali o segmentali identificati in MO, IF o ME, con o senza alterazioni mesangiali. Può essere riscontrata in combinazione con classe III o IV; in tal caso, sono diagnosticate entrambe. Può mostrare sclerosi avanzata.	nessuna
VI	NL sclerotica avanzata	\geq 90% dei glomeruli con sclerosi globale senza attività residua	nessuna

Tabella I: Classificazione della Nefrite Lupica “International Society of Nephrology / Renal Pathology Society” del 2003 [4]

“NIH activity index” modificato	definizione	score
ipercellularità endocapillare	ipercellularità endocapillare in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
neutrofilo/carioressi	neutrofilo e/o carioressi in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
necrosi fibrinoide	necrosi fibrinoide in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	(0-3) x 2
depositi ialini	lesioni “wire-loop” e/o trombi ialini in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
crescents cellulari/fibro-cellulari	crescents cellulari e/o fibro-cellulari in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	(0-3) x 2
infiammazione interstiziale	leucociti nell’interstizio in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) del tessuto corticale	0-3
totale		0-24
“NIH chronicity index” modificato	definizione	score
glomerulosclerosi totale	sclerosi globale e/o segmentale in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
crescents fibrose	crescents fibrose in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
atrofia tubulare	atrofia tubulare in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei tubuli corticali	0-3
fibrosi interstiziale	fibrosi interstiziale in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) del tessuto corticale	0-3
totale		0-12

Tabella II: “NIH activity and chronicity score” modificato [10]

Definizione di recidiva (“flare”)

La definizione di “flare” renale (o recidiva di malattia) comprende un incremento di attività di malattia che richiede un aumento di intensità della terapia o trattamento alternativo. Anche se non esiste un consenso univoco nella definizione di flare, secondo le linee guida KDIGO (che offrono una sintesi di vari studi pubblicati), un flare renale può essere lieve, moderato o severo, a seconda dell’intensità. Il flare lieve comprende solo modifiche nel sedimento urinario (aumento della ematuria glomerulare, presenza di cilindri cellulari). Il flare moderato comprende un aumento di creatinina sierica (0,2-1 mg/dl se la creatinina al baseline <2 mg/dl; 0,4-1,5 mg/dl se la creatinina al baseline \geq 2 mg/dl) o P/C (\geq 1000 mg/g se al baseline <500 mg/g; \geq 2000 mg/g se al baseline 500-1000 mg/g; aumento \geq 2 volte con un valore assoluto <5000 mg/g se al baseline >1000 mg/g). Il flare severo comprende aumenti più sostenuti di creatinina (>1 mg/dl se al baseline <2 mg/dl, >1,5 mg/dl se al baseline \geq 2 mg/dl) o P/C (>5000 mg/g). Una ulteriore possibile definizione comprende la distinzione in flares nefritici (aumento di creatinina \geq 25% rispetto al baseline) e flares proteinurici (proteinuria >1 g/die se paziente precedentemente in remissione renale completa o raddoppio a valori >2 g/die se paziente precedentemente in remissione renale parziale) [13].

Terapia della nefrite lupica

La successiva discussione sulle possibilità di trattamento immunosoppressivo della NL è da intendersi come principalmente relativa alle classi proliferative III e IV e loro combinazione con classe V, secondo classificazione ISN/RPS. Non è scopo di questa revisione dettagliare le possibilità terapeutiche riguardo alla protezione renale (terapia di supporto con bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, RAAS), trattamento di co-morbidità e prevenzione di tossicità iatrogena. L’obiettivo del trattamento della NL è prevenire la perdita di nefroni e, in tale maniera, la progressione di malattia renale cronica fino ad ESKD. La terapia con immunosoppressori gioca pertanto un ruolo fondamentale nelle classi proliferative di NL, quelle considerate più a rischio per progressione di disfunzione renale. L’obiettivo a corto termine del trattamento immunosoppressivo

è indurre una RC, o perlomeno una RP [3]. La strategia immunosoppressiva standard è stata storicamente divisa in una fase di induzione e una fase di mantenimento; tuttavia, considerato che la distinzione temporale tra le due fasi non è chiara, che i farmaci utilizzati sono spesso gli stessi e che sono presenti nuove possibilità terapeutiche continuative, tale concetto non appare più fortemente vigente. L'orientamento presente è quello di spostarsi verso un concetto di terapia combinata continuativa della NL intesa come malattia cronica [14].

Ai fini della presente revisione, per maggior chiarezza, si mantiene la divisione in terapia di induzione e mantenimento per le terapie storicamente utilizzate in NL, concentrandosi successivamente sulle nuove possibilità terapeutiche intese come continuative.

Terapia di induzione

Lo scopo della terapia di induzione è quello di ottenere una rapida remissione della malattia infiammatoria acuta renale. La durata della fase di induzione è generalmente considerata di 3-6 mesi. La terapia di induzione tipicamente comporta l'uso di corticosteroidi ad alto dosaggio combinati con ciclofosfamide (Cyc) o micofenolato mofetile (MMF) come prima linea; tali schemi di trattamento rappresentano attualmente lo "standard of care".

Non esistono chiare e condivise linee guida per la dose degli steroidi ed il tapering. I corticosteroidi vengono generalmente somministrati per via endovenosa in una prima fase (per una dose cumulativa generalmente compresa tra 500 e 2500 mg di metilprednisolone, tipicamente suddivisi in 3 boli in giorni consecutivi) e successivamente per os (prednisone 0,3-0,5 mg/kg/die) con successivo tapering [3]. L'utilizzo diretto di prednisone per os (dose circa 1 mg/kg/die) e successivo tapering è stato descritto [15], ed è generalmente riservato a pazienti con bassa severità di malattia [1].

Già dagli anni '80 era stato dimostrato come l'aggiunta di Cyc endovena al trattamento con corticosteroidi fosse superiore alla sola terapia steroidea ad alto dosaggio. Nello studio di Austin et al. [16] del National Institute of Health (NIH), condotto in 107 pazienti con NL attiva, l'outcome renale risultava significativamente migliore nel gruppo trattato con infusioni endovenose di Cyc (0,5-1 g per m² di superficie corporea) ogni 3 mesi per una mediana di 4 anni unito a prednisone a basso dosaggio (0,5 mg/kg/die) per os rispetto al gruppo trattato con steroide ad alte dosi per os (prednisone 1 mg/kg/die a scalare). È interessante notare come i benefici del trattamento con Cyc venivano sottolineati anche nel sottogruppo di pazienti considerati come ad alto rischio (coloro che presentavano lesioni istologiche croniche come glomerulosclerosi, crescents fibrose, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale, alla biopsia di presentazione) [16]. Allo scopo di limitare gli effetti collaterali di Cyc ad alto dosaggio, lo schema di terapia di induzione NIH è stato confrontato con un trattamento di induzione comprendente Cyc a basso dosaggio (500 mg endovena ogni 2 settimane per 6 infusioni totali, schema Euro-Lupus Nephritis Trial [ELNT]) [17]. Nello studio di Houssiau et al., condotto in una popolazione principalmente caucasica di pazienti con NL proliferativa, non sono state dimostrate significative differenze nella proporzione di fallimento del trattamento comparando lo schema NIH con lo schema ELNT, con minore incidenza di infezioni severe in quest'ultimo gruppo [17]. Sulla base di tali dati, Cyc ad alto dosaggio (0,5-1 g per m² di superficie corporea in boli endovenosi mensili per 6 mesi, conosciuto come "schema NIH modificato" [18]) può essere attualmente considerata solo in pazienti con NL severa (glomerulonefrite rapidamente progressiva, valori di creatinina sierica >3 mg/dl, presenza di crescents o necrosi fibrinoide alla biopsia renale). Ciclofosfamide per os alla dose di 1-1,5 mg/kg/die (dose massima 150mg/die) per 2-4 mesi è stata utilizzata come alternativa a Cyc endovenosa [19], ed è contemplata dalle linee guida come possibilità per la terapia di induzione [12].

Successivamente, MMF si è stabilito come valida alternativa a Cyc nel trattamento di induzione della NL. Nello studio di Ginzler et al., condotto negli USA, pazienti trattati con MMF (alla dose iniziale di 1 g/day, portato a 3 g se tollerato) avevano maggiore probabilità di remissione a corto termine (24 settimane) rispetto a pazienti trattati con Cyc (schema NIH modificato), con un maggior profilo di sicurezza. Nel successivo studio "Aspreva Lupus Management Study" (ALMS), la superiorità di MMF non è stata confermata, ma non sono state riscontrate significative differenze di risposta clinica ed eventi avversi comparando MMF (dose target 3 g/die) con Cyc (schema NIH modificato). Tale studio, multicentrico è stato condotto su un numero rilevante di pazienti (370) ed in una popolazione comprendente differenti backgrounds etnici; da notare come successive analisi hanno dimostrato una migliore risposta a MMF rispetto a Cyc in pazienti di razza africana ed ispanica [20]. Infine, considerata la nota tossicità gonadica di Cyc, MMF viene spesso preferito nei pazienti giovani al fine di prevenire l'infertilità.

In caso non vi sia una risposta clinica allo schema di trattamento di induzione impostato, l'indicazione è quella di tentare uno switch ad altra linea di trattamento (nel caso di fallimento di MMF, passare a Cyc o viceversa); in alternativa, considerare tacrolimus (FK), solo o in associazione con MMF, o ulteriori schemi di terapia (vedi sotto) [12].

Ulteriori terapie utilizzate in induzione

Gli inibitori della calcineurina (CnI) sono un'altra categoria di farmaci il cui uso è stato esplorato nella terapia di induzione di NL proliferativa. In due trials condotti in Cina, FK è risultato produrre una proporzione di RC simile a Cyc endovena [21] o MMF [22]. Tuttavia, dal momento che il principale elemento della RC renale è la riduzione della proteinuria, ed essendo noto come i CnI possiedono un'attività non immunologica di stabilizzazione del citoscheletro dei podociti ed effetti emodinamici (con conseguente calo della proteinuria), tali risultati sono da interpretare con cautela [1].

La combinazione di FK e MMF (terapia "multi-target") come induzione è stata testata nello studio multicentrico di Liu et al. [23], condotto in Cina; la proporzione di RC riportata a 24 settimane era significativamente più alta nei pazienti trattati con terapia "multi-target" rispetto a Cyc endovenosa (NIH modificato), con una differenza di 20,3 punti percentuali, 95% CI, 10,0 a 30,6, $P < 0,001$. Tuttavia, la ricaduta dei risultati di tale studio in etnie diverse da quella cinese non è chiara.

Considerato il loro ruolo nella produzione di anticorpi (e quindi, auto-anticorpi), i linfociti B rappresentano un potenziale target terapeutico di interesse nel LES. Partendo da queste premesse, farmaci con effetto depletivo (anti-CD20) o neutralizzante (antagonisti del "B-cell activating factor", BAFF) contro i linfociti B sono stati testati nella NL. Lo studio "Lupus Nephritis Assessment With Rituximab Study" (LUNAR), condotto in 144 pazienti, non ha dimostrato un miglioramento dell'outcome clinico (RC+RP) a 1 anno nei pazienti che hanno ricevuto Rituximab (anticorpo monoclonale chimerico anti CD20, 4 dosi da 1 g) rispetto a placebo (come terapia in aggiunta ad induzione standard con MMF e steroidi) [24]. Tuttavia, i pazienti trattati con Rituximab presentavano un miglioramento superiore nei livelli di complemento e di anticorpi anti-dsDNA, ed una maggiore riduzione nella proteinuria [24,25].

L'anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD20 Ocrelizumab è stato valutato nel trial BELONG rispetto a placebo come terapia aggiuntiva rispetto ad induzione con MMF o Cyc [26]. Lo studio è stato terminato in anticipo per evidenza di eccessive infezioni severe nel gruppo trattato con Ocrelizumab; tuttavia, i pazienti che avevano ricevuto Ocrelizumab mostravano un incremento non significativo (12% rispetto ai controlli) della risposta renale, ed un significativo miglioramento di complemento e livelli di anticorpi anti-dsDNA [26].

I risultati parzialmente negativi delle terapie con anticorpi monoclonali anti-CD20, inattesi considerando il ruolo dei B linfociti nel LES, sono stati ridimensionati da una successiva analisi nel

lungo termine di pazienti arruolati nello studio LUNAR. Questa ha evidenziato una sostanziale variabilità nella effettiva deplezione dei linfociti B circolanti nei pazienti trattati con Rituximab, dimostrando che il raggiungimento di una completa deplezione B-linfocitaria era associato a RC alla settimana 78 [27]. Inoltre, il disegno dei sopracitati trials è stato considerato discutibile: aggiunta di anti-CD20 a intensa immunosoppressione, campione di pazienti insufficiente, follow-up limitato, insufficiente sensibilità nel determinare la completa deplezione delle cellule B [25]. È stata inoltre descritta una potenziale riduzione dell'esposizione a steroidi associando terapia con Rituximab in pazienti con NL [28,29]. In conclusione, è possibile considerare l'uso di Rituximab in pazienti con NL non responsiva ad altri trattamenti di induzione [1,11].

Terapia di mantenimento

Dal momento in cui viene raggiunta una risposta clinica con la terapia di induzione (raramente in questa fase si raggiunge RC), il trattamento dei pazienti con NL proliferativa prosegue con la terapia di mantenimento con steroidi a basso dosaggio ed immunosoppressori. Lo scopo della terapia di mantenimento è duplice: consolidare la risposta in un RC senza la tossicità del trattamento di induzione e proseguire la soppressione dell'autoimmunità per evitare "flares" di NL. È infatti noto come l'insorgenza di flares e la loro durata riduce la sopravvivenza renale dei pazienti con NL [30].

I trials NIH avevano inizialmente proposto come terapia di mantenimento somministrazioni endovenose di Cyc ogni 3 mesi per 18-24 mesi totali; tuttavia, un elevato numero di flares veniva osservato in questi pazienti dopo la sospensione di Cyc, con conseguente elevato rischio di progressione ad ESKD [16].

Negli ultimi anni, schemi alternativi di terapia di mantenimento hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri. In un trial randomizzato controllato in una popolazione di pazienti con NL ad alto rischio (afro-americani ed ispanici), dopo una terapia di induzione con CyC endovenosa (schema NIH modificato) e steroidi, un trattamento di mantenimento con azatioprina (Aza) o MMF per 1-3 anni è risultato superiore a Cyc endovenosa in termini di sopravvivenza, riduzione di flares ed effetti avversi; tuttavia, un elevato numero di pazienti (15-40% a seconda dei gruppi di trattamento) aveva presentato flares durante il follow-up [31]. Due successivi trials prospettici e con adeguata numerosità hanno confrontato direttamente Aza e MMF come terapia di mantenimento. Nello studio MAINTAIN, condotto su 105 pazienti di etnia caucasica, non è stata dimostrata differenza nei due farmaci rispetto al tempo del primo flare renale [32]; una successiva estensione di tale studio con un follow-up prolungato (mediana di 110 mesi) non ha riportato significative differenze nei due gruppi di trattamento [33]. In conclusione, i dati dello studio MAINTAIN suggerivano che Aza e MMF erano equivalenti come terapia di mantenimento a lungo termine in pazienti europei con NL. Tuttavia, nello studio ALMS, condotto in 227 pazienti di multipli backgrounds etnici che avevano mostrato risposta alla terapia di induzione (MMF o Cyc endovenosa), MMF si è dimostrato superiore ad Aza nel tempo al fallimento del trattamento (definito come un outcome composto di morte, ESKD, raddoppio della creatinina sierica rispetto al baseline, flare renale, o necessità di terapia "rescue") durante un follow-up di 36 mesi; non vi sono state differenze significative nei due gruppi nell'incidenza di eventi avversi [34].

La terapia multi-target (FK+MMF) è stata indagata come mantenimento in una estensione dello studio sopra commentato [23]; i pazienti che originariamente erano stati trattati con Cyc ricevevano mantenimento con Aza, mentre i pazienti trattati con terapia multi-target continuavano a ricevere MMF ed FK, ma a una dose più bassa [35]. Durante i 18 mesi di terapia di mantenimento, non sono state riscontrate differenze nella frequenza cumulativa di flares, nella funzione renale o nell'incidenza di infezione nei due gruppi [35]. Da notare come l'incidenza cumulativa di flares in

questo studio fosse sostanzialmente più bassa rispetto a quella riscontrata negli studi MAINTAIN e ALMS (6% vs 13-25% negli studi precedenti) [1].

L'indicazione riguardo alla terapia steroidea è generalmente quella di mantenere la minima dose efficace per controllare i sintomi extra-renali di LES (generalmente prednisone 0,05-0,2 mg/kg al giorno); il trattamento con steroidi dovrebbe essere gradualmente ridotto in pazienti asintomatici. È da notare come il management dello steroide nella NL sia basato più su tradizioni e convenzioni che non sull'evidenza, e vi sono studi che supportano l'utilizzo di dosi di steroide più basse con simile efficacia [36,37].

La durata ottimale della terapia di mantenimento non è chiara, e dovrebbe essere pertanto definita per ogni paziente sulla base della severità di malattia e dello stato di remissione. Le principali linee guida internazionali [11,38] suggeriscono una durata di almeno 3 anni di trattamento per pazienti con NL proliferativa, ed almeno 1 anno di RC prima di sospendere la terapia. Tuttavia, dal momento che la maggior parte dei flares renali avvengono nei primi 5-6 anni dopo l'inizio della terapia, alcune linee guida raccomandano di non sospendere il trattamento immunosoppressivo prima di questo lasso di tempo [11]. Si raccomanda inoltre cautela e un prolungamento del mantenimento in pazienti ad alto rischio (ad esempio, sesso maschile, etnia africana o ispanica, pregressi flares, presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, ipocomplementemia persistente, anticorpi anti-dsDNA ad alto titolo, pregressa glomerulonefrite crescentica o microangiopatia trombotica) [38]. Da notare come queste raccomandazioni sono principalmente corroborate da opinioni di esperti, dal momento che vi sono scarsi dati per rendere queste affermazioni basate su evidenza. Inoltre, è noto che una sostanziale proporzione di pazienti in remissione clinica possono avere persistente infiammazione renale residua, e la presenza di attività infiammatoria predice la futura possibilità di flares [39]. In caso si decida di procedere a sospensione della terapia immunosoppressiva, le linee guida EULAR/ERA-EDTA suggeriscono che il processo sia graduale, con cessazione della terapia steroidea e successivamente dell'immunosoppressore (generalmente MMF) [11]. È attualmente in corso uno studio per approfondire la possibilità e modalità di sospensione della terapia di mantenimento con MMF (ClinicalTrials.gov NCT01946880).

Antimalarici

Il trattamento con antimalarici, come idrossiclorochina, riduce il rischio di NL in pazienti con LES, e, in pazienti che sviluppano NL, aumenta le possibilità di remissione e diminuisce l'incidenza di flares, la progressione ad ESKD e prolunga la sopravvivenza [40].

Considerate queste premesse, tutti i pazienti con NL dovrebbero ricevere antimalarici, se non controindicati. Gli antimalarici sono generalmente ben tollerati, e la retinopatia è un effetto avverso raro ma preoccupante; è generalmente raccomandato un controllo oftalmologico entro il primo anno di terapia e, dopo 5 anni cumulativi di terapia, un controllo annuale (pazienti con insufficienza epatica o renale dovrebbero essere valutati più frequentemente) [1].

Le principali alternative farmacologiche consolidate per quanto riguarda la terapia di induzione e mantenimento della nefrite lupica sono riassunte nella Tabella III.

Trattamento della nefrite lupica classe I-II

Non è disponibile robusta evidenza riguardo al trattamento di pazienti con NL classe I o II. Tutti i pazienti con proteinuria dovrebbero ricevere inibitori del RAAS e altre misure di supporto, mentre il ruolo della terapia immunosoppressiva non è raccomandato di routine. Le linee guida KDIGO

suggeriscono uso di corticosteroidi o Cnl solo nel sottogruppo di pazienti con NL classe II con podocitopatia lupica e sindrome nefrosica [12], mentre le linee guida EULAR non forniscono raccomandazioni specifiche [11].

Terapia di induzione (3-6 mesi)	commenti
Methylprednisolone e.v. 0,25-0,5 g/die per 1-3 giorni; a seguire prednisone per os 0,6-1 mg/kg/die con successivo tapering, + una tra le seguenti possibilità:	
Micofenolato Mofetile p.o., fino a 3 g/die per 6 mesi	da preferire in pazienti afro-americani o ispanici
Ciclofosfamide e.v. 500 mg ogni 2 settimane (x6)	
Ciclofosfamide e.v. 0,5-1 g ogni mese (x6)	da considerare in pazienti con glomerulonefrite rapidamente progressiva, glomerulonefrite crescentica in biopsia renale, creatinina >3 mg/dl
Ciclofosfamide p.o. 1-1,5 mg/kg/die (dose massima 150mg/die) fino a massimo 6 mesi	
Idrossiclorochina (dose massima 5 mg/kg/die) per tutti i pazienti se non controindicata	
Terapia di mantenimento (almeno 3-5 anni)	commenti
Prednisone <5-7,5 mg/die, + una tra le seguenti possibilità:	
Micofenolato Mofetile p.o., 1-2 g/die (prima scelta)	i pazienti che hanno ricevuto MMF come terapia di induzione, dovrebbero proseguire MMF
Azatioprina. 1,5-2 mg/kg/die (dose massima 150-200 mg/die)	possibile scelta in pazienti europei trattati con schema Euro-Lupus di Cyc o in pazienti che non tollerano MMF
continuare Idrossiclorochina (dose massima 5 mg/kg/die)	

Tabella III: Strategie terapeutiche consolidate per nefrite lupica proliferativa [12]. (p.o. per os, e.v. endovena, MMF micofenolato mofetile)

Trattamento della nefrite lupica classe V pura

L'evidenza a supporto del trattamento immunosoppressivo della NL classe V pura è meno solida rispetto a quella disponibile per le classi proliferative. Indipendentemente dal grado di proteinuria, tutti i pazienti dovrebbero ricevere adeguata terapia di supporto (includendo inibizione del RAAS). Le linee guida KDIGO suggeriscono di riservare la terapia immunosoppressiva ai pazienti con proteinuria nefrosica persistente, associando ai corticosteroidi, in ordine di preferenza, Cyc, Cnl, MMF o Aza [12]. Le linee guida EULAR, pur non fornendo chiari criteri riguardo a quali pazienti sottoporre a trattamento, raccomandano, in aggiunta a corticosteroidi, MMF come prima linea e Cyc o Cnl (specialmente FK, eventualmente in combinazione con MMF) come alternative [11]. Rituximab è generalmente riservato ai pazienti che non rispondono ai sopra citati schemi di terapia [11], ma è possibile che il suo ruolo venga modificato in futuro alla luce dei dati disponibili riguardo alla sua efficacia nella glomerulonefrite membranosa idiopatica [41].

Nuove prospettive terapeutiche nella nefrite lupica

Belimumab

Il "B-cell activating factor" (BAFF), anche conosciuto come "B-lymphocyte stimulator" (BLyS) è una citochina essenziale nella proliferazione e maturazione dei B linfociti a cellule produttrici di anticorpi; inoltre, BAFF coadiuva l'azione dei B linfociti come cellule presentanti l'antigene. Belimumab è un anticorpo monoclonale umano che si lega al BAFF solubile ed inibisce le sue attività biologiche, promuovendo l'apoptosi delle cellule B auto-reattive. In accordo con i risultati di precedenti studi (BLISS-52 [42] e BLISS-76 [43]), l'utilizzo di Belimumab è approvato in pazienti con LES in fase di mantenimento come aggiunta sulla terapia "standard of care", ai fini di ridurre l'attività di malattia. Sulla base di una analisi post-hoc condotta sui pazienti dei trials BLISS, che dimostrava un effetto anti-proteinurico di Belimumab [44], nonché sulla base di case reports che suggerivano una sua

efficacia in pazienti con NL [45], è stato disegnato lo studio “Belimumab International Study in Lupus Nephritis” (BLISS-LN) [46], di recente pubblicazione. Nello studio BLISS-LN, un totale di 448 pazienti con NL attiva sono stati randomizzati a ricevere Belimumab (10 mg/kg) o placebo in aggiunta a terapia di induzione con MMF o Cyc. La randomizzazione dei pazienti era stata stratificata per razza (con circa il 50% dei pazienti di origine asiatica) e regime di induzione; tutti i pazienti presentavano una ratio P/C >1 ed avevano ricevuto una diagnosi di NL proliferativa (classi III-IV) o pura classe V entro i 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio. La terapia con Belimumab veniva intrapresa entro 2 mesi dall'inizio della terapia di induzione con somministrazioni al giorno 1, 15, 29 e successivamente ogni 28 giorni per 2 anni. L'outcome primario dello studio è stato individuato nella “primary efficacy renal response” (PERR), definita come: ratio di P/C minore o uguale a 0,7, non peggioramento del eGFR superiore al 20% rispetto ai valori pre-flare e non utilizzo di terapia di salvataggio per fallimento del trattamento. A 104 settimane un numero significativamente superiore di pazienti presentavano PERR nel gruppo trattato con Belimumab rispetto al placebo (96 di 223 pazienti [43%] vs. 72 di 223 pazienti [32%]; odds ratio, 1,6; 95% confidence interval [CI], 1,0-2,3; P = 0,03); simili differenze erano notate anche a 52 settimane, e la probabilità di presentare PERR sostenuta fino alla fine del follow-up risultava superiore nei pazienti trattati con Belimumab. I benefici del trattamento con Belimumab risultavano estesi anche agli outcomes secondari, tra i quali la risposta renale completa (P/C <0,5, eGFR non peggiorato più del 10% rispetto al valore pre-flare o >90 ml/min per 1,73 m², non utilizzo di terapia di salvataggio) a 104 settimane. Gli effetti di Belimumab sugli outcomes erano presenti anche analizzando sottogruppi di pazienti a seconda del tipo di terapia di induzione; tuttavia, nei pazienti trattati con Cyc, la differenza tra Belimumab e placebo non raggiungeva la significatività statistica. L'efficacia di Belimumab risultava conservata analizzando la popolazione di pazienti di razza africana, notoriamente soggetti a peggiore prognosi, sebbene il numero totale di questi pazienti non fosse elevato (61, 14% della popolazione in studio). Il profilo di sicurezza di Belimumab in aggiunta alla terapia standard non risultava differente rispetto alla sola terapia standard, con un numero paragonabile di eventi avversi (correlati e non alla terapia) paragonabile nei due gruppi in studio.

Un ulteriore studio di fase II, CALIBRATE, [47] si è proposto di indagare l'utilizzo sequenziale di Rituximab e Belimumab, con il razionale di inibire una eccessiva risposta B-cellulare dopo iniziale deplezione con Rituximab, favorita da una conseguente iperproduzione di BlyS. Lo studio non ha dimostrato un miglioramento nella proporzione di risposta renale completa o parziale aggiungendo Belimumab o placebo a una terapia di induzione costituita da steroidi, Cyc e Rituximab in 43 pazienti con NL ricorrente o refrattaria; tuttavia, non sono stati segnalati segnali sfavorevoli in termini di sicurezza con l'utilizzo della terapia sequenziale con target sulle cellule B.

Voclosporina

Nella NL, i Cnl sono raccomandati solamente come terapia di seconda linea (eventualmente in combinazione con MMF). Dal momento che tra gli effetti collaterali dei Cnl è compresa la nefrotossicità, vi è spesso riluttanza tra i clinici al loro utilizzo, specialmente in pazienti con disfunzione renale. Voclosporina è un Cnl di nuova generazione strutturalmente simile a ciclosporina A (CyA) ma con una modificazione amminoacidica che comporta un differente legame alla calcineurina, aumentando la potenza del farmaco di 4 volte rispetto a CyA [48].

Tale modifica strutturale altera anche il metabolismo del farmaco, comportando una eliminazione più rapida dei metaboliti e conseguente minore esposizione sistemica e riduzione degli effetti metabolici e vasoattivi [14,48]. Inoltre, per le ragioni elencate sopra, la farmacodinamica e farmacocinetica di Voclosporina risultano maggiormente predicibili, non richiedendo monitoraggio dei livelli ematici [48].

Nello studio di fase II AURA-LV, l'utilizzo di due dosaggi di Voclosporina veniva comparato con placebo, entrambi in aggiunta a terapia con MMF e steroide. Il gruppo trattato con Voclosporina a basso dosaggio presentava una probabilità di RC renale significativamente superiore rispetto a placebo a 24 e 48 mesi; tuttavia, veniva riportata una maggiore incidenza di eventi avversi (inclusa morte) nei pazienti trattati con Voclosporina a basso dosaggio [48].

Il successivo studio di fase III AURORA [49] veniva condotto in 357 pazienti affetti da nefrite lupica, che ricevevano trattamento con Voclosporin orale (23,7 mg due volte al dì) o placebo in aggiunta a terapia con MMF e steroide per os a basso dosaggio con rapido tapering. Lo studio è stato condotto in una popolazione di differente background etnico (27 paesi coinvolti); i pazienti dovevano avere ricevuto una diagnosi di nefrite lupica (classe III, IV, V o loro combinazione) tramite biopsia renale entro 2 anni dall'arruolamento nello studio, e la nefrite lupica doveva risultare clinicamente attiva (P/C >1,5 o >2 in pazienti con pura classe V); pazienti con GFR <45 ml/min per 1,73 m² sono stati esclusi dallo studio. L'end-point principale stabilito era la risposta completa renale (CRR) a 52 settimane, definita come outcome composito di P/C <0,5, funzione renale stabile (GFR >60 ml/min o calo non superiore al 20% rispetto al baseline), non necessità di terapia di salvataggio, e necessità di terapia steroidea non superiore a 10 mg di equivalenti di prednisone al giorno dalla settimana 44 alla 52. Un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con Voclosporina rispetto a placebo raggiungevano CRR (73 di 179 pazienti [41%] vs 40 di 178 pazienti [23%]; OR 2,65; 95% CI 1,64-4,27; p<0,0001), con una differenza assoluta tra i gruppi nella possibilità di raggiungere CRR del 18% a favore di Voclosporina. Anche i risultati degli outcomes secondari (CRR a 24 settimane, risposta renale parziale a 24 e 52 settimane, tempo al raggiungimento di P/C <0,5 e sua riduzione al 50%) erano significativamente favorevoli al trattamento con Voclosporina. Inoltre, veniva riportata una diminuzione nello score SELENA-SLEDAI, senza differenze significative tra i due gruppi. Nelle analisi per sottogruppi, i risultati dello studio rispetto alla CRR erano conservati in diverse razze (gli Autori sottolineano il risultato nei pazienti di razza nera, notoriamente di difficile trattamento), tranne che in pazienti di razza bianca, dove non veniva raggiunta la significatività statistica; inoltre, non risultavano differenze significative tra i due schemi di trattamento in pazienti con NL classe V pura. Da notare come, nello studio AURORA, i pazienti siano stati trattati con uno schema di steroide a relativo basso dosaggio (metilprednisolone endovena alla dose di 0,25-0,5 g al giorno per 2 giorni, successivamente 20-25 mg di prednisone per os con tapering rapido per una dose a 16 settimane di 2,5 mg al giorno), ed i risultati in termini di risposta renale del gruppo di controllo siano paragonabili a precedenti studi dove venivano utilizzate dosi maggiori di steroidi. Il profilo di sicurezza di Voclosporina veniva definito come paragonabile rispetto a placebo su un background di terapia con MMF e steroidi a basso dosaggio, con un numero di eventi avversi totali e severi paragonabile tra i due gruppi di trattamento; da notare come il numero di decessi nel gruppo trattato con Voclosporina è risultato inferiore rispetto al gruppo placebo. Veniva riportato un effetto favorevole di Voclosporina sul profilo lipidico e assenza di impatto sul metabolismo glucidico; i valori di pressione arteriosa sono risultati stabili nello studio, e la potassiemia nella norma; è importante notare come non sia stato descritto un effetto negativo di Voclosporina sulla funzione renale nei pazienti trattati.

Obinutuzumab

Considerati i risultati relativamente deludenti dei tradizionali agenti utilizzati nella deplezione delle cellule B CD20+ (Rituximab) [24] nel trattamento della NL, sono stati sviluppati nuovi farmaci con target CD20 e differenti specificità di legame o proprietà biologiche. Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 anti-CD20 che presenta inferiore citotossicità complemento-dipendente rispetto a Rituximab, ma maggiore citotossicità cellulare e fagocitosi anticorpo-dipendente, e maggior effetto depletivo diretto sulle cellule B [50], permettendo una rapida deplezione dei linfociti target con efficacia sostenuta [14].

Nel trial di fase II NOBILITY [51] (non ancora pubblicato integralmente ma i cui risultati sono stati comunicati ai principali meetings di società scientifiche nefrologiche e reumatologiche tra il 2019 ed il 2020) 126 pazienti con NL attiva classe III o IV sono stati randomizzati a ricevere 2 somministrazioni di Obinutuzumab 1 g (al tempo zero e ripetuti dopo 6 mesi) o placebo in aggiunta a terapia di induzione con steroidi endovena e per os e MMF. L'outcome principale, CRR a 76 settimane, veniva definito come P/C <0,5, eGFR nella norma, sedimento urinario nella norma (assenza di cilindri e <10 eritrociti per high-power field, HPF).

La terapia con Obinutuzumab risultava in una maggiore CRR a 76 settimane rispetto a placebo (40% vs 18%, p=0,007); la CRR non risultava invece statisticamente differente ad un tempo di follow-up inferiore (52 settimane). Inoltre, anche la "overall renal response" (presenza di CRR o risposta renale parziale [$>50\%$ riduzione di P/C rispetto al baseline e <1 , o <3 se proteinuria/creatinuria di partenza >3 , non incremento di creatinina sierica $>15\%$ e $<50\%$ incremento di eritrociti nel sedimento urinario, o <10 per HPF]) risultava più frequente nel gruppo trattato con Obinutuzumab (51% vs 29%, p=0,015), a 52 e 76 settimane. Da notare come la risposta renale risultava migliore in pazienti che ottenevano deplezione sostenuta di cellule B con Obinutuzumab. Non sono state riportate differenze nella proporzione di eventi avversi nei due gruppi, anche se le reazioni infusionali sono risultate più frequenti con Obinutuzumab [14].

La descrizione sintetica degli studi sopra menzionati riguardo alle nuove prospettive terapeutiche della nefrite lupica è riportata nella Tabella IV.

	Belimumab	Voclosporina	Obinutuzumab
meccanismo d'azione	mAb anti-BAFF	Cnl	mAb anti-CD20 (cellule B)
nome del trial, fase	BLISS-LN, fase III	AURORA, fase III	NOBILITY, fase II
criteri inclusione	NL classe III-IV o V entro 6 mesi; P/C >1; terapia di induzione con steroide + MMMF o Cyc	diagnosi di NL classe III-IV o V entro 2 anni precedenti; P/C >1,5 o >2 in pazienti con pura classe V; terapia con MMF e steroide per os a basso dosaggio	NL classe III-IV; induzione con steroidi e.v. e p.o. + MMF
pazienti	n=448, randomizzazione 1:1 belimumab:placebo	n=357, randomizzazione 1:1 voclosporina:placebo	n=126, randomizzazione 1:1 Obinutuzumab:placebo
terapia	Belimumab e.v. 10 mg/kg ai giorni 1, 15, 29 e successivamente ogni 28 giorni per 2 anni	Voclosporina p.o. 23,7 mg (3 capsule) due volte al di	Obinutuzumab 1 g e.v. x 2 al tempo zero e di nuovo a 6 mesi
end-point primario	"primary efficacy renal response" (PERR) a 104 settimane: P/C minore o uguale a 0,7, non peggioramento del eGFR superiore al 20% rispetto ai valori pre-flare e non utilizzo di terapia di salvataggio	risposta completa renale (CRR) a 52 settimane: P/C <0,5, GFR >60 ml/min o calo non superiore al 20% rispetto al baseline, non necessità di terapia di salvataggio, e necessità di prednisone ≤ 10 mg/die (dalla settimana 44 alla 52).	CRR a 76 settimane: P/C <0,5, eGFR nella norma, sedimento urinario nella norma
risultato	11%+ PEER con Belimumab (43% vs 32%), p=0,03	18%+ CRR con Voclosporina (41% vs 23%, p<0,001)	22%+ CRR con Obinutuzumab (40% vs 18%, p= 0,007)
eventi avversi	simili a placebo	simili a placebo	simili a placebo; reazioni infusionali

Tabella IV: Nuove prospettive terapeutiche nella nefrite lupica: breve descrizione dei principali studi. (mAb anticorpo monoclonale, Cnl inibitore della calcineurina, P/C proteinuria/creatininuria, p.o. per os, e.v. endovena)

Conclusioni

Il trattamento della NL continua ad essere una sfida per il nefrologo clinico. Le terapie di induzione attualmente raccomandate, basate su robuste evidenze scientifiche, producono risultati non pienamente soddisfacenti in termini di risposta renale completa. La terapia di mantenimento, pur fornendo protezione dai flares renali, viene mantenuta a lungo termine e non vi sono chiare evidenze riguardo alla possibilità di sospensione. L'esposizione alla potenziale tossicità dei trattamenti, in particolare corticosteroidi, è elemento di preoccupazione per i pazienti e per il clinico, ed è fondamentale la ricerca di nuove forme di trattamento. L'introduzione di nuovi farmaci nell'armamentario terapeutico, utilizzati in continuo in aggiunta alle terapie standard nel modello di un trattamento di combinazione a lungo termine, sta permettendo il superamento dei concetti di induzione e mantenimento, con adeguamento della strategia terapeutica alla storia di risposta clinica della NL, che frequentemente mostra un graduale miglioramento nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Anders HJ, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim* 2020; 6(1). <https://doi.org/10.1038/S41572-019-0141-9>
2. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(2):265-281. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
3. Tamorou F, Houssiau FA. Management of Lupus Nephritis. *J Clin Med* 2021; 10(4):670. <https://doi.org/10.3390/JCM10040670>
4. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65(2):521-530. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271-1277. <https://doi.org/10.1002/ART.1780251101>
6. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2677-2686. <https://doi.org/10.1002/ART.34473>
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2019; 71(9):1400-1412. <https://doi.org/10.1002/ART.40930>
8. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34(2):332-335.
9. De Rosa M, Sanchez Rocha A, De Rosa G et al. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis. *Kidney Int reports* 2020; 5(7):1066-1068. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2020.04.005>
10. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93(4):789-796. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2017.11.023>
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6):S713-S723. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-216924>
12. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(2):139-274. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.9>
13. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, Rovin BH. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(2):279-284. <https://doi.org/10.2215/CJN.05040513>
14. Lei Y, Loutan J, Anders HJ. B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(2):237-244. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000662>
15. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5):1103-1112. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
16. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314(10):614-619. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603063141004>
17. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2121-2131. <https://doi.org/10.1002/ART.10461>
18. Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, Misra DP, Negi VS. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. *Rheumatol Int* 2018; 38(4):557-568. <https://doi.org/10.1007/S00296-018-3995-3>
19. McKinley A, Park E, Spetie D, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol*

- 2009; 4(11):1754-1760.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02670409>
20. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(1):128-140.<https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEP346>
 21. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(2):235-244.
<https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2010.08.036>
 22. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1):30-36.
<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-206456>
 23. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162(1):18-26.
<https://doi.org/10.7326/M14-1030>
 24. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4):1215-1226.
<https://doi.org/10.1002/art.34359>
 25. Almaani S, Rovin BH. B-cell therapy in lupus nephritis: an overview. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(1):22-29.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy267>
 26. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* 2013; 65(9):2368-2379.
<https://doi.org/10.1002/ART.38037>
 27. Mendez LMG, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(10):1502-1509.
<https://doi.org/10.2215/CJN.01070118>
 28. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(8):1280-1286.
<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-202844>
 29. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment: Clinical response compared to literature and immunological re-assessment. *Autoimmun Rev* 2015; 14(12):1123-1130.
<https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2015.07.017>
 30. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57(1):258-264.
<https://doi.org/10.1046/J.1523-1755.2000.00832.X>
 31. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350(10):971-980.<https://doi.org/10.1056/NEJM0A031855>
 32. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(12):2083-2089.
<https://doi.org/10.1136/ARD.2010.131995>
 33. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3):526-531.
<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-206897>
 34. Dooley MA, Yayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365(20):1886-1895.
<https://doi.org/10.1056/NEJM0A1014460>
 35. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(12):3671-3678.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2017030263>
 36. Lighstone L, Doria A, Wilson H et al. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun Rev* 2018; 17(1):4-10.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.002>
 37. Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* 2011; 20(14):1484-1493.
<https://doi.org/10.1177/0961203311418269>
 38. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019; 95(2):281-295.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>

39. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int* 2018; 94(4):788-794. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2018.05.021>
40. Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(12):718-729. <https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2011.150>
41. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 381(1):36-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1814427>
42. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2011; 377(9767):721-731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
43. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12):3918-3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613>
44. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013; 22(1):63-72. <https://doi.org/10.1177/0961203312465781>
45. Fontana F, Alfano G, Leonelli M, et al. Efficacy of Belimumab for active lupus nephritis in a young Hispanic woman intolerant to standard treatment: a case report. *BMC Nephrol* 2018; 19(1):276. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1066-3>
46. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383(12):1117-1128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001180>
47. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. A Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2021; 73(1):121-131. <https://doi.org/10.1002/ART.41466>
48. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019; 95(1):219-231. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>
49. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)
50. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1331-1344. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1614598>
51. Rovin B, Furie R, Aroca G, et al. B-Cell depletion and response in a randomized, controlled trial of Obinutuzumab for proliferative lupus nephritis. *Kidney Int Reports* 2020; 5(3), S1-S352. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2020.02.913>