

IN DEPTH REVIEW

Approccio innovativo al trattamento delle malattie glomerulari immuno-mediate



Dario Roccatello

Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Ospedale G. Bosco e Università di Torino

Abstract

Il trattamento convenzionale della maggior parte delle glomerulopatie immunomediate è basato principalmente sull'impiego degli steroidi e degli immunosoppressori. Ha comportato un miglioramento della sopravvivenza generale e del rene, ma è penalizzato da effetti collaterali anche gravi. La crescente richiesta di farmaci efficaci e scevri da effetti avversi e l'incremento delle conoscenze patogenetiche di questi disordini hanno concentrato l'interesse sui farmaci biotecnologici. Sono stati particolarmente promettenti in questo contesto gli studi clinici che hanno impiegato il Rituximab, un potente induttore di deplezione dei linfociti B.

Dal momento della sua approvazione per il trattamento del linfoma non-Hodgkin a cellule B da parte della FDA nel 1997, il Rituximab, un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene di superficie CD20 espresso dai linfociti B, è stato ampiamente impiegato anche in usi *off-label* in numerose malattie immuno-mediate. Nel 2007 il Rituximab è stato approvato dalla FDA per l'artrite reumatoide refrattaria agli antagonisti del TNF-alfa. Infine, nell'Aprile del 2011, sulla base di risultati dello studio RAVE, il Rituximab è stato approvato dalla FDA per il trattamento delle vasculiti ANCA-correlate. Nell'ambito della nefrologia clinica è stato utilizzato in numerose condizioni morbose, ad includere la nefropatia membranosa, la glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I idiopatica e associata a crioglobulinemia mista, la nefrite lupica e le micropoliangiiti ANCA-associate.

Parole chiave: anticorpi monoclonali anti-CD20, Glomerulonefrite in corso di Crioglobulinemia Mista, Glomerulonefrite Lupica, Glomerulonefrite membranoproliferativa idiopatica, LES, Micropoliangiiti ANCA-associate, Nefropatia Membranosa, Rituximab

An Innovative Approach to the Treatment of Immune-Mediated Glomerular Diseases

Conventional treatment of most glomerular immune-mediated diseases is based mainly on the use of cytotoxic immunosuppressants and corticosteroids. Although this has resulted in improved survival, patients may suffer severe, sometimes life-threatening, adverse events. The increasing need for safer and more effective drugs along with burgeoning new insights into the pathogenesis of these disorders has aroused interest in a variety of biological agents. In this context, clinical trials involving the B-cell depletion agent Rituximab have been especially promising. Rituximab is a monoclonal antibody to the CD20 antigen on B-cells that was initially designed and approved for the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma in 1997. Over the last 15 years, it has emerged as a potent immunosuppressant for several immune-mediated diseases, initially for the treatment of rheumatoid arthritis, with FDA approval in 2007. Subsequently its use has been extended into several other fields, including the treatment of glomerulonephritis. Recently (April 2011), the FDA approved Rituximab for the treatment of ANCA-associated vasculitis. However, given its efficacy, tolerability and safety profile in comparison to conven-

tional treatment regimens, it has been also studied in off-label use for many other glomerular diseases, including membranous nephropathy, lupus nephritis, and mixed cryoglobulinemia.

Key words: ANCA-associated micropolyangiitis, anti-CD20 monoclonal antibodies, idiopathic membranous nephropathy, lupus nephritis, mixed cryoglobulinemia-associated glomerulonephritis, rituximab, sle, type I idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis

Introduzione

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico geneticamente ingegnerizzato che lega il CD20 espresso dai linfociti B, di cui viene indotta una marcata deplezione cellulare, e in minore entità da un piccolo sottogruppo di linfociti T [1]. I meccanismi di deplezione linfocitaria includono un diretto effetto pro-apoptotico, una citossicità anticorpo-dipendente e una citotossicità complemento-mediata [2] (full text), quest'ultima coinvolta nelle reazioni di intolleranza infusioneale [3]. Alcune cellule tissutali non circolanti sembrano legare il Rituximab senza risultarne influenzate [4]. Il ruolo dei linfociti B tissutali refrattari alla deplezione indotta dal Rituximab e quello del subset di linfociti T che esprimono il CD20 nel condizionare la l'entità della risposta al farmaco è ancora oggetto di indagine.

Il Rituximab ha un accettabile profilo di *safety*. L'incidenza di infezioni gravi è stata quantificata in una coorte di 1053 pazienti con artrite reumatoide in 5,4 eventi per 100 pazienti/anno [5]. Le infezioni fatali sono associate alla combinazione del Rituximab con immunosoppressori convenzionali, ad includere l'azatioprina, il micofenolato di mofetile, e la ciclofosfamida [6].

Una premedicazione con steroidi, antistaminici e paracetamolo riduce sostanzialmente il rischio di reazioni di intolleranza infusioneale.

Sulla base delle attuali acquisizioni sul ruolo patogenetico dei linfociti B nei disordini immuno-mediatati, il Rituximab è stato largamente impiegato in numerose condizioni morbose, spesso con indicazioni *off-label*, con una variabile percentuale di successo.

In questa rassegna vengono discusse le attuali conoscenze sull'efficacia clinica della terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20 in alcune glomerulopatie immuno-mediate.

Micropoliangioiti ANCA-associate

Le vasculiti ANCA-associate sono malattie ad andamento progressivo e coinvolgimento multi-organico, talora a decorso fatale [7] (full text). La prognosi è stata largamente migliorata dall'impiego degli steroidi ad alte dosi e la ciclofosfamida, sebbene una consistente percentuale di pazienti che presentano una risposta iniziale recidivino entro 3-5 anni. Di più, una minoranza non irrilevante di questi pazienti risultano refrattari alla terapia convenzionale o sviluppano intollerabili effetti collaterali dose-dipendenti. I pazienti che vengono sottoposti a terapia immunosoppressiva convenzionale sviluppano frequentemente una tossicità cumulativa che aggiunge ai danni della malattia in sé gli effetti avversi delle terapie, specialmente in caso di recidiva (ciò che comporta un incremento della dose dei farmaci). Persino nei pazienti che vanno in remissione, la qualità della vita risulta spesso compromessa dagli effetti talora devastanti delle terapie convenzionali [8]. L'infertilità e l'insorgenza di tumori nel paziente di giovane età (particolarmente nei trattamenti prolungati), e la leucopenia e le infezioni nei soggetti anziani rendono il trattamento immunosoppressivo convenzionale poco attrattivo.

Il Rituximab è stato inizialmente considerato come terapia opzionale delle micropoliangioiti sistemiche nel tentativo di identificare trattamenti efficaci per i pazienti refrattari o intolleranti alle terapie convenzionali. Numerosi studi aperti ne hanno documentato benefici effetti clinici quando somministrato in aggiunta alla ciclofosfamide, al methotrexate, all'azatioprina e al micofenolato di mofetile [9] (full text), [10]. In generale, la remissione clinica è stata ottenuta nell'80% dei casi entro 6 mesi [11]. Questo profilo favorevole è stato confermato in uno studio retrospettivo condotto su 65 pazienti con micropoliangioite ANCA-associata refrattaria alle terapie standard in 4 centri della Gran Bretagna. Si è registrata una remissione completa nel 75% dei casi e parziale nel rimanente 23% dei pazienti. Circa il 60% dei pazienti è stato ritrattato in occasione di una recidiva. Ha risposto l'84% dei pazienti. Sulla base dei risultati di questi studi aperti sono stati disegnati due studi randomizzati controllati intesi a verificare l'efficacia del Rituximab come terapia di induzione rispetto al trattamento convenzionale con ciclofosfamide [12] (full text), [13] (full text). Il RITUXVAS (RTX vs ciclofosfamide nella micropoliangioite con interessamento renale ANCA-associata) è uno studio randomizzato controllato condotto su 44 pazienti. I pazienti sono stati trattati con Rituximab (375 mg/mq, 4 dosi circa settimanali) + boli di metilprednisolone + 2 somministrazioni endovenose di ciclofosfamide o con ciclofosfamide per os per 3-6 mesi, seguita da azatioprina come terapia di mantenimento. Il tasso di remissione era simile nei 2 gruppi (75 vs 82%) e gli effetti collaterali gravi risultavano comparabili (42 vs 36%) con una mortalità del 18% in entrambi i gruppi. Il Rituximab si dimostrava bensì efficace, ma non superiore alla ciclofosfamide, e non comportava una riduzione degli effetti collaterali. Il RAVE (RTX vs ciclofosfamide per pazienti con micropoliangioite ANCA-associata) è uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco di non inferiorità disegnato per testare la capacità del Rituximab di indurre una remissione nei pazienti con micropoliangioite rispetto alla ciclofosfamide [13] (full text). Sono stati arruolati 197 pazienti. I pazienti del braccio sperimentale venivano trattati con RTX, 375 mg/mq per 4 volte, associato a boli di metilprednisolone e steroidi a scalare gradualmente fino alla sospensione in 6 mesi senza successiva terapia di mantenimento. Quelli del gruppo di controllo venivano trattati con ciclofosfamide seguita da azatioprina come terapia di mantenimento. Il numero di pazienti con nuova diagnosi e quelli con malattia recidivante era simile nei due gruppi. La remissione è stata ottenuta nel 64 e nel 53% dei pazienti trattati rispettivamente con RTX e con ciclofosfamide. Il Rituximab, comparabilmente efficace alle valutazioni di *outcome*, è risultato superiore alla ciclofosfamide nell'indurre la remissione nei pazienti con malattia recidivante (67 vs 42% dei pazienti trattati rispettivamente con RTX e ciclofosfamide). Non si sono registrate differenze di effetti collaterali con l'esclusione di un più frequente riscontro di leucopenia nei pazienti trattati con ciclofosfamide.

Nell'Aprile del 2011 la FDA ha approvato il Rituximab per trattamento delle micropoliangioiti sistemiche.

Relativamente agli effetti di lungo termine, analisi preliminari a 18 mesi dello studio RAVE hanno dimostrato che un singolo ciclo di Rituximab è sufficiente a mantenere i pazienti in una remissione prolungata, senza incremento degli effetti collaterali (ad includere le neoplasie) con un tasso di recidive comparabile ai pazienti in terapia di mantenimento con azatioprina [14].

In recente studio aperto, specificamente indirizzato a valutare la durata degli effetti del RTX nelle micropoliangioiti con o senza fenotipo granulomatoso, una piccola coorte di 11 pazienti molto compromessi e clinicamente complessi (7 con coinvolgimento renale), intolleranti o refrattari alle terapie convenzionali sono stati trattati con 4 dosi di 375 mg/mq e 2 ulteriori dosi ad uno e 2 mesi di intervallo senza terapia immunosoppressiva di mantenimento [15]. Sono state osservate riduzioni significative del *Birmingham vasculitis activity score*

e dei livelli di creatinina sierica e di proteinuria. Nessuno dei pazienti ha mostrato recidive nei 36 mesi di osservazione media.

Nefrite lupica

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi diretti contro un largo spettro di antigeni *self*. I linfociti B hanno un ruolo centrale nel LES. Alcuni studi negli adulti e nei bambini hanno suggerito che RTX somministrato in combinazione con altri immunosoppressori possa migliorare numerose manifestazioni del LES ad includere il rash cutaneo, l'alopecia, l'artrite, l'anemia emolitica e la trombocitopenia [16] (full text)- [17] (full text).

Un *trial* di fase I/II nel lupus extra renale attivo moderato-severo non potè documentare una superiorità del RTX rispetto al placebo quando aggiunto al trattamento convenzionale, sebbene un sottogruppo di pazienti afroamericani ed ispanici mostrasse qualche maggiore beneficio [18] (full text). Ad un successivo studio multicentrico di fase III, inteso a testare l'efficacia della tollerabilità del RTX in pazienti con nefrite lupica proliferativa attiva (LUNAR) 144 pazienti con nefrite lupica di classe III-IV vennero randomizzati a ricevere RTX (1 g ogni 2 settimane) o placebo in aggiunta all'immunosoppressione convenzionale (che includeva micofenolato di mofetile e steroidi). L'*end point* primario era rappresentato dal raggiungimento di una Remissione Completa o Parziale ad un anno. La risposta nei due sottogruppi RTX o placebo era rispettivamente del 57 e del 46%, e questa differenza non raggiungeva una significatività statistica. I pazienti trattati con RTX mostravano un maggiore decremento dei livelli di anticorpi di anti-DNA. Di nuovo veniva rilevata una definita tendenza di afroamericani ed ispanici ad ottenere i migliori effetti clinici [19].

Tipo di trattamento di base, terapie concomitanti e fattori etici sono stati ritenuti elementi critici nel determinare il diverso *outcome* dei pazienti reclutati negli studi controllati e non controllati [18] (full text)- [20] (full text). Gli studi aperti erano rivolti a pazienti refrattari o intolleranti agli immunosoppressori convenzionali che non avrebbero potuto essere reclutati in studi randomizzati controllati. Nello studio di Gunnarsson su 7 donne con LES ciclofosfamide-resistente trattate con una combinazione di RTX e ciclofosfamide [21] (full text), è stata ottenuta una significativa riduzione dello *score* SLEDAI e gli anticorpi anti-dsDNA, contestuale ad un miglioramento della classe istopatologica della nefrite con una riduzione degli indici di attività nella maggioranza dei pazienti biopsiati prima e dopo terapia. Risultati simili sono stati ottenuti nella coorte di Lu in pazienti comparabilmente severi [22] (full text) e, più recentemente, in uno studio non controllato monocentrico che ha coinvolto 8 pazienti con LES e severo coinvolgimento multiorganico che sono stati sottoposti ad un trattamento intensivo con 4+2 infusioni di RTX (375 mg/mq nei giorni 2, 8, 15, 22 con 2 ulteriori dosi somministrate a 1 e 2 mesi dall'ultima infusione settimanale), 2 boli di ciclofosfamide (750 mg nei giorni 4 e 17) e 3 boli di metilprednisolone (15 mg/Kg nei giorni 1,4 e 8) seguiti da prednisone orale (50 mg per 2 settimane scalato fino 5 mg all'inizio del terzo mese). La proteinuria è migliorata in maniera significativa e lo *score* SLEDAI è sceso a un anno da 17.3 [10]- [23] prima della terapia a 3.1 [1]- [5] dopo il RTX. Un aspetto di interesse di questo studio è stato il mancato impiego di qualsiasi ulteriore terapia di mantenimento immunosoppressiva. In un periodo di osservazione medio di 31 mesi (12-59 mesi) due pazienti hanno avuto una recidiva dopo 36 e 41 mesi mostrando peraltro una risposta altrettanto efficace ad un secondo ciclo di terapia intensiva [23].

Glomerulonefrite associata a crioglobulinemia mista

L'infezione da virus C dell'epatite (HCV) è implicata nella maggioranza dei casi di crioglobulinemia mista (CM) in passato definita "essenziale". La CM è un esempio di come il processo autoimmune possa rendersi indipendente dall'agente infettivo che ha innescato la cascata patogenetica ed assuma un ruolo predominante nello sviluppo della malattia.

In questa condizione patologica, si sono ottenuti con l'impiego del RTX risultati molto incoraggianti sia in singoli *case report* che in studi aperti.

Il RTX è risultato molto efficace in diverse manifestazioni cliniche della CM, ad includere l'astenia, la porpora e le ulcere cutanee, le artralgie e le artriti, le glomerulonefriti (quasi nel 90% dei casi), le neuropatie periferiche (nel 75% dei casi) e la sindrome da iperviscosità e le più gravi forme di vasculite gastrointestinale [24] (full text), [25]. La glomerulonefrite risponde entro i primi 3 mesi di trattamento. Le ulcere cutanee generalmente migliorano entro 3 mesi dall'inizio della terapia, ma per la completa guarigione è richiesto un tempo più lungo [24] (full text), [26] (full text), [27]. Sia la neuropatia sensitiva che motoria migliorano 1-5 mesi dopo RTX [26] (full text), [27], [28], [29]. La terapia con RTX ha anche effetti *steroid-sparing* [24] (full text) e alcuni pazienti, inclusi i casi con nefrite attiva possono essere trattati fin dall'inizio senza steroidi [30] (full text). Il RTX migliora anche alcune anomalie immuni associate alla malattia crioglobulinemica [31] (full text) in coerenza con la scomparsa delle restrizioni clonali alle valutazioni del midollo osseo [30] (full text), [32].

Recentemente è stato completato uno studio multicentrico randomizzato controllato nei pazienti con CM non eleggibili o refrattari alla terapia antivirale. Questo *trial* confrontava il RTX alla terapia immunosoppressiva convenzionale (che includeva corticosteroidi, ciclofosfamide, azatioprina o plasmaferesi). I risultati di questo studio hanno documentato la superiorità del RTX rispetto al trattamento immunosoppressivo convenzionale [33].

Come in altre patologie la durata della risposta al RTX è mal definita per la mancanza di dati di *follow-up* di lunga durata nella maggior parte degli studi. Recidive nel breve periodo, entro 3-4 mesi dal trattamento con RTX, sono state rilevate solo in una minoranza di pazienti, mentre risposte di più lunga durata (superiori ai 9 mesi) costituiscono il tipo di *outcome* più frequente. Nel tentativo di ritardare la comparsa di recidive è stata proposta la somministrazione di due ulteriori dosi di RTX a 1 e 2 mesi dopo un ciclo standard di 4 infusioni settimanali (protocollo di infusione 4+2) [30] (full text). Il ritrattamento con RTX dopo una recidiva si dimostra efficace nella maggior parte dei casi [26] (full text), [27], [32]. Non sono disponibili nella CM *report* sistematici di terapia di mantenimento con RTX (con singole infusioni trimestrali o semestrali), che potrebbe rappresentare una ragionevole opzione in pazienti con sindrome nefritica cronica o vasculite addominale.

Le reazioni infusionali dopo somministrazioni di RTX non sembrano più frequenti nella CM che in altri disordini immunomediati, ad includere l'artrite reumatoide. Il rischio di malattia da siero acuta è trascurabile. È stato riportato che pazienti con criocrito elevato possano presentare severe riesacerbazioni di vasculite entro due giorni dall'infusione di RTX specialmente se viene impiegato lo schema di somministrazione in uso nell'artrite reumatoide (due somministrazioni di 1 g ogni 2 settimane). In questi casi è stato suggerito l'impiego della plasmaferesi prima della somministrazione del RTX allo scopo di ridurre i livelli di criocrito [34] (full text).

Il trattamento con RTX non influenza in maniera significativa la carica virale HCV o i parametri di sofferenza epatica. Al momento non sono disponibili dati che supportino un consistente rischio di tossicità epatica, anche nel lungo periodo, indotta direttamente dal RTX o mediata dalla riattivazione dell'HCV. Di più, il trattamento con RTX in pazienti con CM e

cirrosi epatica ha ottenuto un miglioramento dei sintomi crioglobulinemici e dei parametri funzionali epatici, nonostante un transitorio incremento dell'RNA del virus epatico C.

Con l'eccezione dei pazienti trapiantati, non sono state descritte nei pazienti con CM HCV-associata infezioni a rischio di vita correlate al trattamento.

Le terapie antivirali, somministrate in combinazione con il RTX, potrebbero avere un effetto sinergico [35] (full text), [36], [37] (full text), ma moltiplicano gli effetti collaterali rendendo il trattamento poco tollerato. Si riteneva fino a poco tempo fa che un ciclo di terapia antivirale fosse obbligata dopo il trattamento di una fase critica di vasculite crioglobulinemica con RTX, allo scopo di contenere il rischio di riesacerbazione dell'infezione virale. Alla luce dei dati oggi disponibili non sembra che nella maggior parte dei casi questa misura sia necessaria [38].

Nefropatia membranosa idiopatica

La nefropatia membranosa è la più comune causa di sindrome nefrosica tra i caucasici e, tra le glomerulopatie primitive, una delle cause più importanti di insufficienza renale terminale [39] (full text). Le strategie di trattamento tradizionali includono i corticosteroidi, gli agenti alchilanti, gli inibitori della calcineurina ed il micofenolato di mofetile. La malattia è caratterizzata dalla deposizione di immunocomplessi lungo la membrana basale glomerulare [40] (full text). Recenti ricerche hanno mostrato che questo è l'effetto della formazione di autoanticorpi diretti contro il recettore A2 della fosfolipasi di tipo M. Il livello di questi autoanticorpi è un indicatore sensibile e specifico di malattia [41] (full text).

Il RTX era stato impiegato come agente terapeutico nella nefropatia membranosa anche prima della scoperta di questi autoanticorpi [42]. Le esperienze iniziali avevano mostrato una risposta variabile, sebbene risultasse evidente un sostanziale miglioramento in una parte dei casi.

In uno studio del 2008 di Fervenza et al [43] 15 pazienti con nefropatia membranosa idiopatica furono trattati con 1 g ogni 15 giorni di RTX e furono seguiti per 12 mesi. Si ottenne una remissione completa in 2 pazienti ed una remissione parziale in altri 6 con un dimezzamento della proteinuria del 48% ed un incremento dell'albumina sierica. Dieci pazienti furono ritrattati dopo 6 mesi quando i linfociti B C19 positivi superarono i valori di 15 elementi/microL. Il riassetto della conta leucocitaria cominciò ad apprezzarsi a 3 mesi, assai più precocemente che nelle vasculiti primitive sistemiche, nell'artrite reumatoide e nei linfomi non-Hodgkin [44], mentre i livelli di RTX risultarono più bassi che nei pazienti con artrite reumatoide. Si ritenne che una proteinuria di grado severo potesse comportare una riduzione dei livelli di RTX. Non si poté tuttavia dimostrare una correlazione tra i livelli di farmaco e la risposta al trattamento. In uno studio successivo fu impiegato dallo stesso gruppo [45] (full text) il classico schema di 375 mg/mq somministrati settimanalmente per 4 settimane al tempo 0 e a 6 mesi. Il 50% dei pazienti raggiungeva una remissione completa o parziale ad un anno, e l'80% a due anni. Le analisi di farmacocinetica confermarono una definita influenza della proteinuria sui livelli di farmaco. Complessivamente non si registrò una differenza di efficacia ad un anno tra i due regimi terapeutici, sebbene lo schema di trattamento in quattro settimane fosse associato ad un più basso livello di anticorpi chimerici. Beck et al. [45] (full text) determinarono gli autoanticorpi anti-PLA2R nei sieri dei pazienti che avevano partecipato ai due precedenti studi allo scopo di verificarne la capacità di predire la risposta al trattamento. Il 60% dei pazienti in cui fu osservata una riduzione degli anti-PLA2R mostrava una remissione completa o parziale ad un anno. Solo il 33% dei pazienti con livelli di anti-PLA2R persistenti presentavano una remissione parziale. Nessuno ebbe una risposta completa. La riduzione dei livelli di questi anticorpi precedeva le mod-

ificazioni della proteinuria di parecchi mesi, ed il tempo medio intercorrente tra un trattamento con RTX e la scomparsa degli anticorpi anti-PLA2R era di 9 mesi. La presenza di questi anticorpi tuttavia non risultava un criterio determinante nella selezione dei pazienti con nefropatia membranosa potenzialmente responsivi al RTX.

In uno studio prospettico su 100 pazienti con nefropatia membranosa idiopatica Ruggenti et al esaminarono la riduzione della proteinuria dopo un periodo mediano di *follow-up* di 30 mesi [46]. Gli autori documentarono un decremento della proteinuria da 10.6 ± 6.4 g/24 ore a 4.7 ± 0.5 g/24 ore a 1 anno, 3.0 ± 0.5 g/24 ore a 2 anni e 2.0 ± 0.4 g/24 ore a 3 anni ($p < 0.05$). Complessivamente una remissione completa o parziale fu raggiunta, a 3 anni, nel 94% dei pazienti. Sei pazienti svilupparono un'insufficienza renale terminale nonostante il trattamento.

È in corso uno studio controllato randomizzato che compara i risultati del RTX con quelli della ciclosporina nel trattamento della nefropatia membranosa (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01180036).

Glomerulonefrite membranoproliferativa idiopatica

In uno studio condotto presso la Mayo Clinic, su 6 pazienti con Glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I trattati con due infusioni di RTX da 1 g ogni 15 giorni, si è osservata una riduzione della proteinuria del 64% a un anno. Due pazienti hanno ottenuto una remissione completa e tre una remissione parziale. Un paziente ha avuto una recidiva con un incremento della proteinuria che è coinciso con la ricomparsa di linfociti B CD20 positivi [47].

Considerazioni conclusive

Il RTX si è rivelato un trattamento efficace in numerose malattie caratterizzate da una disregolazione del sistema immunitario.

In *trial* numericamente molto rappresentativi su pazienti con vasculite ANCA-associata, il RTX si è dimostrato efficace quanto la terapia convenzionale con ciclofosfamide (come dimostrato nei due studi RAVE e RITUXVAS) nell'indurre la remissione e (secondo i risultati dello studio RAVE) superiore alla terapia standard nelle forme recidivanti.

L'impiego del RTX è risultato promettente nel trattamento della nefropatia membranosa idiopatica e assai soddisfacente nella glomerulonefrite crioglobulinemica HCV-associata.

Nella nefrite lupica il RTX, in combinazione con dosi contenute di ciclofosfamide a potenziare l'effetto di deplezione B-linfocitaria, è risultato efficace nei casi refrattari al trattamento immunosoppressivo convenzionale. Potrebbero particolarmente beneficiare del RTX gli afro-americani e gli ispanici.

Certamente l'esame dei dati di *follow-up* a lungo termine di questi studi potrebbero essere cruciali nel dare una risposta alle molte questioni ancora aperte. Resta irrisolto il quesito se si possano ottenere remissioni più durature in pazienti trattati con regimi convenzionali o con RTX. Ancora aperte sono le questioni sull'incidenza, nel lungo periodo, delle infezioni severe e dei tumori. Poiché in molti studi, inoltre, si è osservato che la recidiva di malattia era contestuale alla ricostituzione dell'assetto B-linfocitario CD20-positivo, questo parametro potrebbe essere assunto come criterio decisionale di ritrattamento. Si potrebbe infine ipotizzare che gli effetti avversi di trattamenti iterativi con RTX possano soverchiare i rischi di recidiva. In attesa di studi di conferma su lunghi periodi va segnalato che in una decennale esperienza su 108 pazienti con vasculiti ANCA-associate trattati con RTX presso

Mayo Clinic (che per il 50% dei casi ha richiesto un ritrattamento per recidiva) si sono osservate solo 8 infezioni severe [48] (full text). Questi risultati supportano, anche nel lungo termine, la grande efficacia clinica del RTX ed il rischio di complicazioni infettive molto contenuto.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Bibliografia

- [1] Eisenberg R, Looney RJ The therapeutic potential of anti-CD20 "what do B-cells do?". *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 2005 Dec;117(3):207-13
- [2] Di Gaetano N, Cittera E, Nota R et al. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2003 Aug 1;171(3):1581-7 (full text)
- [3] Cheifetz A, Mayer L Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2005 Jul;72(4):250-6
- [4] Martin F, Chan AC B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annual review of immunology* 2006;24:467-96
- [5] Genovese M, Emery P, Ruderman E, et al. Immunoglobulin levels and infection rates in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with repeated courses of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: S14
- [6] Gea-Banacloche JC Rituximab-associated infections. *Seminars in hematology* 2010 Apr;47(2):187-98
- [7] Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1996 Jan;7(1):33-9 (full text)
- [8] Carruthers D, Bacon P Activity, damage and outcome in systemic vasculitis. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 2001 Jun;15(2):225-38
- [9] Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006 Jan 15;173(2):180-7 (full text)
- [10] Omdal R, Wildhagen K, Hansen T et al. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scandinavian journal of rheumatology* 2005 May-Jun;34(3):229-32
- [11] Bosch X, Guilabert A, Espinosa G et al. Immunotherapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: challenging the therapeutic status quo? *Trends in immunology* 2008 Jun;29(6):280-9
- [12] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *The New England journal of medicine* 2010 Jul 15;363(3):211-20 (full text)
- [13] Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine* 2010 Jul 15;363(3):221-32 (full text)
- [14] Specks U, S.J., for the RAVE-ITN Research Group. Long-term efficacy and safety results of the RAVE trial. *Clin Exp Immunol*, 2011. 164: p. 65.
- [15] Roccatello D, Sciascia S, Rossi D et al. Long-term effects of rituximab added to cyclophosphamide in refractory patients with vasculitis. *American journal of nephrology* 2011;34(2):175-80
- [16] Looney RJ, Anolik JH, Campbell D et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis and rheumatism* 2004 Aug;50(8):2580-9 (full text)
- [17] Smith KG, Jones RB, Burns SM et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis and rheumatism* 2006 Sep;54(9):2970-82 (full text)
- [18] Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and rheumatism* 2010 Jan;62(1):222-33 (full text)
- [19] 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 and rheumatism* 2012 Apr;64(4):1215-26
- [20] Pepper R, Griffith M, Kirwan C et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Dec;24(12):3717-23 (full text)
- [21] Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis and rheumatism* 2007 Apr;56(4):1263-72 (full text)
- [22] Lu TY, Ng KP, Cambridge G et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis and rheumatism* 2009 Apr 15;61(4):482-7 (full text)
- [23] Roccatello D, Sciascia S, Rossi D et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Dec;26(12):3987-92

[24] Zaja F, De Vita S, Mazzaro C et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003 May 15;101(10):3827-34 (full text)

[25] Uppal R, Charles E, Lake-Bakaar G et al. Acute wrist and foot drop associated with hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia: rapid response to treatment with rituximab. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2010 Jan;47(1):69-71

[26] Sansonno D, De Re V, Lauletta G et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003 May 15;101(10):3818-26 (full text)

[27] Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A et al. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Autoimmunity reviews* 2011 Sep;10(11):714-9

[28] Pekow J, Chung RT Treatment of type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C with rituximab. *Journal of clinical gastroenterology* 2006 May-Jun;40(5):450

[29] Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E et al. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *Journal of neurology* 2009 Jul;256(7):1076-82

[30] Roccatello D, Baldovino S, Rossi D et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Dec;19(12):3054-61 (full text)

[31] Saadoun D, Rosenzweig M, Landau D et al. Restoration of peripheral immune homeostasis after rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood* 2008 Jun 1;111(11):5334-41 (full text)

[32] Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmunity reviews* 2011 Nov;11(1):48-55

[33] De Vita S, Quartuccio L, Isola M et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis and rheumatism* 2012 Mar;64(3):843-53

[34] Sène D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z et al. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis and rheumatism* 2009 Dec;60(12):3848-55 (full text)

[35] Terrier B, Saadoun D, Sène D et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term followup

study of thirty-two patients. *Arthritis and rheumatism* 2009 Aug;60(8):2531-40 (full text)

[36] Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D et al. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008 Oct;67(10):1431-6

[37] Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010 Jul 22;116(3):343-53 (full text)

[38] Roccatello D, Baldovino S, Rossi D et al. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2008 Feb;34(1):111-7

[39] Cattran DC Membranous nephropathy: quo vadis? *Kidney international* 2002 Jan;61(1):349-50 (full text)

[40] Kerjaschki D, Neale TJ Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis) *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1996 Dec;7(12):2518-26 (full text)

[41] Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine* 2009 Jul 2;361(1):11-21 (full text)

[42] Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002 Sep 21;360(9337):923-4

[43] Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney international* 2008 Jan;73(1):117-25

[44] McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998 Aug;16(8):2825-33

[45] Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Dec;5(12):2188-98 (full text)

[46] Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Aug;23(8):1416-25

[47] Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE et al. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clinical nephrology* 2012 Apr;77(4):290-5

[48] Fervenza FC Rituximab in ANCA-associated vasculitis: fad or fact? *Nephron. Clinical practice* 2011;118(2):c182-8; discussion c188 (full text)