



IL TRATTAMENTO DELLE NEFRITI LUPICHE: UN AGGIORNAMENTO

Roberto Ervo

U.O. Nefrologia e Dialisi, Presidio Ospedaliero Bordighera-Ventimiglia, A.S.L. 1 Imperiese, Ventimiglia (IM)

Treatment of lupus nephritis: an update

Renal involvement contributes significantly to the severity of systemic lupus erythematosus and influences patient survival. Although in recent years, thanks to the use of immunosuppressive agents and steroids, the prognosis has greatly improved, it is still associated with multiple side effects and possible relapses. Therefore, recent studies have evaluated the possibility of using protocols that may be equally effective both in the short and long term but are potentially less toxic in both the proliferative and membranous forms of lupus. Moreover, further knowledge of the complex pathogenesis of lupus has accelerated research into and use of new biological immunomodulators. In this review we present the most recent therapeutic trials and the new, promising therapies based on biological immunomodulators. (G Ital Nefrol 2010; 27: 249-61)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Biological immunomodulators, Immunosuppressive agents, Mycophenolate mofetil, Steroids, Lupus nephritis treatment

PAROLE CHIAVE:

Immuno-modulatori biologici, Immunosoppressori, Micofenolato mofetil, Steroidi, Terapia delle nefriti lupiche

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Ervo
U.O. Nefrologia e Dialisi
Presidio Ospedaliero Bordighera-Ventimiglia
ASL 1 Imperiese
Via M.E. Basso 2
18039 Ventimiglia (IM)
e-mail: r.ervo@asl1.liguria.it

INTRODUZIONE

L'interessamento renale in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è associato ad un elevato rischio di morbilità e mortalità. Sebbene la prognosi dei pazienti affetti da nefrite lupica (NL) sia progressivamente migliorata negli ultimi decenni, grazie all'impiego dell'associazione di steroidi e di agenti immunosoppressori, la sopravvivenza continua ad essere inferiore a quella dei pazienti con LES senza coinvolgimento renale, infatti, in assenza di interessamento renale la sopravvivenza a 20 anni è intorno all'82%, mentre scende al 61% in presenza di coinvolgimento renale (1-3). Studi recenti riportano lo sviluppo di uremia nel 6-25% dei pazienti dopo un *follow-up* di circa 10 anni (3).

L'approccio terapeutico per la NL deve essere messo a punto sulla base di un approfondito inquadramento realizzato sui dati di laboratorio e sulle lesioni istologiche in quanto una delle caratteristiche è l'estrema variabilità della presentazione clinica ed istologica a cui corrisponde una diversa prognosi. Come per qualunque patologia, il trattamento ideale della NL do-

vrebbe garantire il massimo di efficacia ed una bassa tossicità.

Considerando che i farmaci oggi disponibili causano nel breve e nel lungo termine molteplici effetti collaterali (4), è necessario evitare un trattamento eccessivo nelle forme lievi mentre si devono riservare schemi terapeutici "aggressivi" nella forma gravi. Gli schemi terapeutici attualmente in uso sono efficaci nell'indurre la remissione nel 60-80% dei pazienti con le forme più gravi di NL, le forme proliferative focali e diffuse (5-7), ed è noto che il raggiungimento della remissione è associato ad una buona prognosi renale (6, 8). Tuttavia, nessuna strategia terapeutica si è dimostrata in grado di prevenire le riacutizzazioni renali ed extrarenali che rappresentano una caratteristica di questa malattia. Le riacutizzazioni renali, ed in particolare quelle caratterizzate da un peggioramento della creatininemia, possono causare la perdita di nefroni che si traduce nel lungo termine nella perdita della funzione renale (9).

L'interpretazione dei risultati degli studi clinici disponibili è resa difficile dalle diverse definizioni utilizzate per definire la risposta alla terapia, la remissione

parziale e completa ed infine la durata limitata del *follow-up* in molti studi non permette di trarre conclusioni sulla sopravvivenza renale nel lungo termine se si considera che la comparsa di danno renale cronico diventa evidente nella prima decade dall'esordio della malattia (10-14).

Sul piano morfologico, la classificazione originaria delle NL è stata oggetto di continui aggiornamenti. Le Figure 1-6 mostrano quadri di NL corrispondenti alle classi I-V.

Un tentativo di superamento delle sopraindicate difficoltà interpretative viene dalla recente classificazione proposta dall'*International Society of Nephrology e dalla Renal Pathology Society (ISN/RPS)* (Tab. 1, Fig. 1 e Fig. 1-6) che individua le lesioni clinicamente rilevanti, standardizzandone le definizioni e riducendo le variabilità interosservatore (15, 16). Questa classificazione è più completa delle precedenti ed è utile a scopo di studio, anche se non offre alcun vantaggio rispetto alla precedente per quanto riguarda le decisioni terapeutiche.

Consensus

- I pazienti con NL sono abitualmente classificati in base ai risultati della biopsia del rene, in accordo con i criteri ISN/RPS 2003, compresa la valutazione del coinvolgimento segmentario o globale dei glomeruli e del grado di attività e cronicità delle lesioni.
- La funzione renale deve essere monitorata attentamente e rapportata ai danni glomerulari valutati mediante biopsia.
- Gli indicatori sierologici dovrebbero essere usati soltanto come indicatori supplementari della malattia. Sono utili per confermare l'eziologia della malattia, anche se solo alcuni di essi (anticorpi anti-C1q e probabilmente anti

corpi anti-dsDNA) possono avere una valenza prognostica.

- I pazienti dovrebbero essere valutati in modo differente se si tratta di un primo episodio o di una ricaduta (*flare*).
- La classificazione ISN è il fattore più importante nel determinare il trattamento consigliato per la NL.
- Le NL di I e II classe non richiedono l'uso di immunosoppressori, ma i pazienti devono essere comunque seguiti per valutare il deterioramento dei parametri renali che può rendere necessario ripetere la biopsia.
- Per il trattamento iniziale della NL di III e IV classe è suggerito l'uso di steroidi e immunosoppressori (CYC orale o per ev o MMF).
- L'induzione è un periodo di terapia intensa che ha lo scopo di realizzare una risposta clinicamente significativa e duratura in un paziente con malattia in fase attiva.
- La terapia di induzione normalmente dovrebbe comprendere l'uso di corticosteroidi per via endovenosa e/o orale, CYC per via endovenosa e/o orale o MMF nel caso di pazienti con NL di III e IV classe.
- La durata del periodo di induzione varia a seconda della gravità della malattia, tuttavia la terapia di induzione dovrebbe essere continuata solitamente per almeno 3 mesi e può essere estesa a 6 mesi o più, se il paziente presenta ancora malattia in fase attiva.
- In caso di proteinuria significativa, dovrebbe sempre essere presa in considerazione l'aggiunta di un ACE-inibitore o di un ARB per ridurre l'escrezione proteica urinaria e per proteggere la funzione renale.
- Il termine "risposta" è preferibile a "remissione".
- Una risposta completa comprende un sedimento urinario inattivo, una diminuzione della

TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELLA NEFROPATIA LUPICA ABBREVIATA SECONDO LA SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI NEFROLOGIA/SOCIETÀ DI PATOLOGIA RENALE (ISNIRPS) ANNO 2003*

Classe I	Glomeruli normali (ma con depositi mesangiali in ME o IF)
Classe II	Lesioni proliferative mesangiali (depositi / ipercellularità di grado modesto)
Classe III	Lesioni focali e segmentarie (quando indicata la proporzione dei glomeruli, comunque < 50%, con lesioni attive o sclerotiche)
Classe IV	Glomerulonefrite diffusa segmentale (IV-S) o globale (IV-G) con indicata la proporzione dei glomeruli, comunque >50%, con necrosi fibrinoide o con crescents cellulari (depositi mesangiali e endoteliali; proliferazione mesangiale e capillare; necrosi, sclerosi)
Classe V	Glomerulonefrite diffusa membranosa (può essere in combinazione con la classe III o IV nel qual caso devono essere diagnosticate entrambe)
Classe VI	Sclerosi avanzata

* Si deve indicare il grado (lieve, moderato, severo) di atrofia tubulare, l'infiammazione e la fibrosi interstiziale, la severità dell'aterosclerosi e delle altre lesioni vascolari.

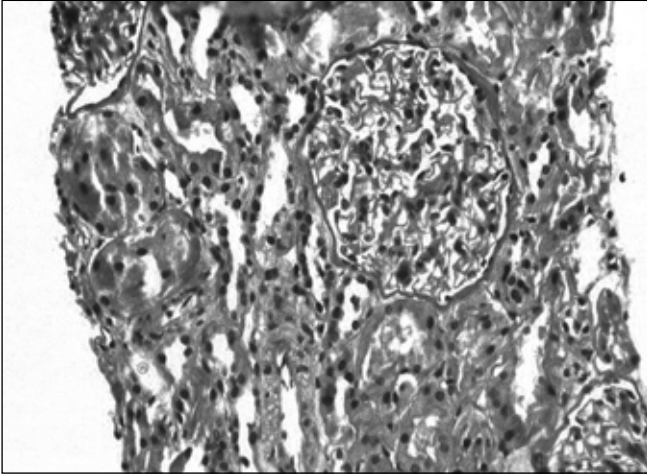


Fig. 1 - Nefropatia lupica glomerulare classe II.

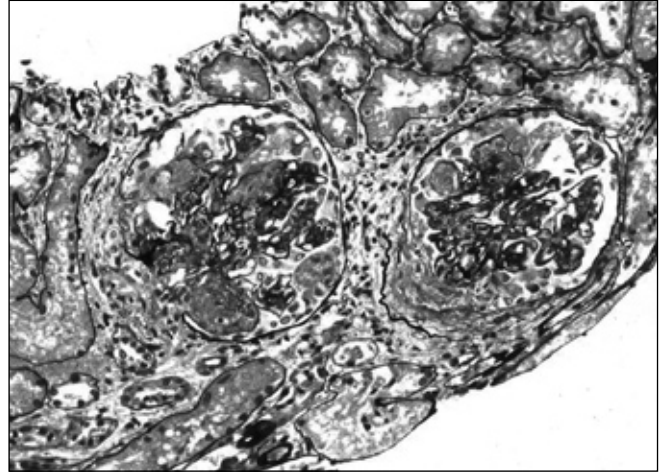


Fig. 2 - Nefropatia lupica glomerulare classe III.

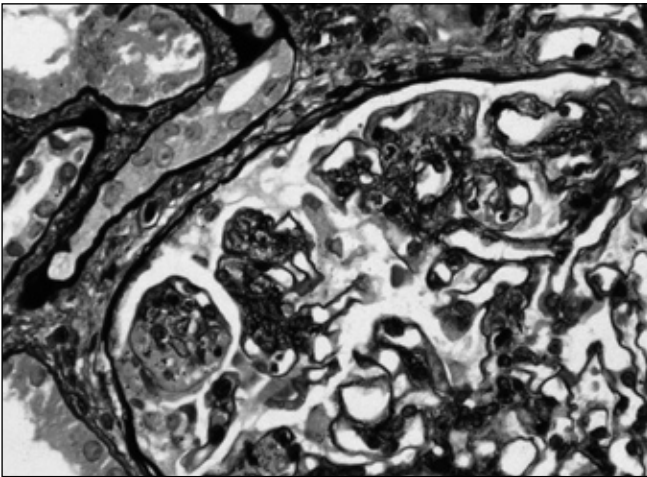


Fig. 3 - Nefropatia lupica glomerulare classe IV.

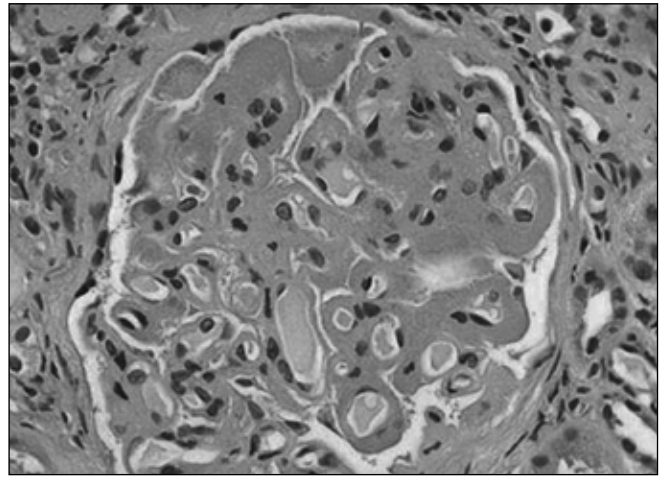


Fig. 4 - Nefropatia lupica glomerulare classe IV con anse a "fil di ferro."

proteinuria a ≤ 0.2 g/die (all'interno di una variabilità della GFR del 10% rispetto ai valori normali).

- La risposta parziale rappresenta un miglioramento, definito solitamente da proteinuria ≤ 0.5 g/die, con sedimento inattivo, funzione renale normale (sempre associata a un deterioramento massimo del 10% rispetto ai valori normali intesi come GFR >90 mL/min).
- Una risposta completa della durata di almeno 3-6 mesi può essere considerata una remissione, ma non può essere giudicata una remissione completa in assenza della biopsia. Va considerata, infatti, la possibilità di una dissociazione tra remissione clinica e remissione istologica.
- Un flare è definito come aumento nell'attività della malattia che richiede intensificazione

della terapia. Un flare renale viene individuato tramite un aumento della proteinuria o della creatinina del siero, un sedimento urinario anormale o una riduzione della rimozione della creatinina dovuto alla malattia attiva.

- Possono essere individuati tre tipi di flare: 1) il flare proteinurico che è caratterizzato da un aumento persistente della proteinuria a valori superiori a 0.5-1.0 g/die e si manifesta dopo che si è ottenuta una risposta completa oppure è caratterizzato dal raddoppio della proteinuria precedente, con i valori superiori a 1.0 g/die; 2) il flare nefritico che si manifesta successivamente a una risposta parziale e consiste nella presenza di un sedimento urinario attivo (incremento dell'ematuria con o senza ricomparsa dei cilindri cellulari) accompagnato da aumento concomi-

tante della proteinuria. Il *flare* nefritico è solitamente associato a un declino nella funzione renale; 3) il *flare* nefritico grave che si manifesta con un aumento o con una ricomparsa del sedimento urinario attivo associato a un aumento $\geq 25\%$ della creatininemia in pazienti con NL e può richiedere una modificazione della terapia.

- La ripetizione della biopsia è considerata il "gold standard" della valutazione dell'attività renale.
- Il periodo di mantenimento è un periodo di terapia meno intensa dopo un periodo di terapia di induzione che ha determinato una risposta parziale o completa e che ha lo scopo di mantenere il paziente esente dalla malattia. Le terapie di mantenimento vengono solitamente somministrate per via orale (corticosteroidi, MMF, ciclosporina o azatioprina) alla dose più bassa possibile in grado di ottenere la risposta.
- La terapia di mantenimento dovrebbe anche includere il trattamento dei sintomi concomitanti, quali l'ipertensione, il diabete e l'iperlipidemia.
- Inoltre, si precisa che non vi è accordo sulla durata della terapia di mantenimento.

Studi recenti hanno valutato la possibilità di utilizzare protocolli alternativi, ugualmente efficaci sia nel breve che nel lungo periodo ma potenzialmente meno tossici, tanto nella forma proliferativa quanto in quella membranosa. Inoltre, lo sviluppo delle conoscenze della complessa patogenesi del Lupus ha accelerato lo studio e l'utilizzo di nuovi immunomodulatori biologici.

Questa rassegna ha l'obiettivo di aggiornare il lettore sui risultati dei diversi studi clinici sulla terapia di induzione e sulla terapia di mantenimento delle NL e includerà una breve revisione dell'impiego delle nuove terapie a base di anticorpi monoclonali e/o farmaci "biologici".

LA FASE ACUTA DI MALATTIA E LA TERAPIA DI INDUZIONE

Steroidi. La terapia steroidea per via orale a dosi elevate (iniziando con prednisone 1 mg/kg/die) si associa ad una serie di effetti collaterali, potenzialmente gravi. Per questo motivo, per ridurre l'incidenza di effetti collaterali, al momento è preferibile eseguire un bolo ev di metilprednisolone (0.5-1 g per tre giorni, ripetibile dopo 30 giorni), seguito poi da prednisolone per os a basso dosaggio (0.5 mg/kg/die). Gli effetti

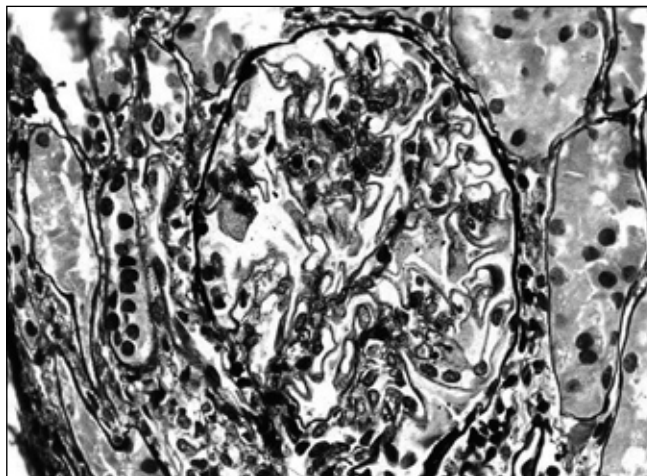


Fig. 5 - Nefropatia lupica glomerulare classe V (Va).

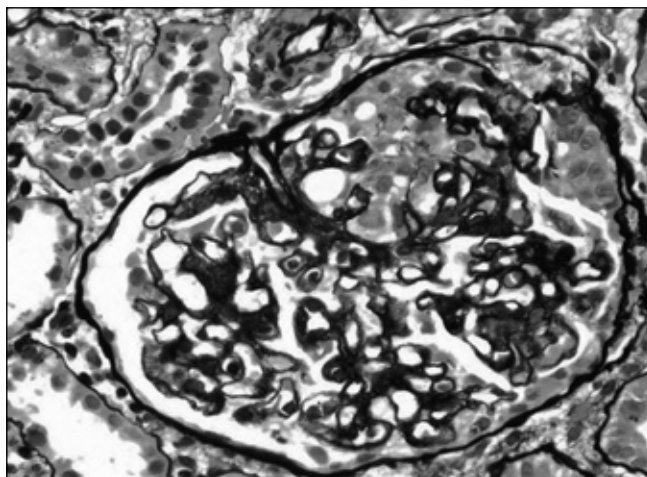


Fig. 6 - Nefropatia lupica glomerulare classe V (Vd).

collaterali degli steroidi somministrati e.v. ad alto dosaggio includono la comparsa di aritmie cardiache, flushing, ipertensione e psicosi. Queste complicanze sono più frequenti nel bambino e nel giovane adulto.

Farmaci citotossici. Studi clinici controllati e meta-analisi indicano un'uniformità di consenso nell'utilizzo di un farmaco citotossico nelle fasi acute delle NL (16-19). La ciclofosfamide è un inibitore delle cellule immunitarie ed in particolar modo dei linfociti B più potente rispetto all'azatioprina ed è il farmaco più frequentemente utilizzato nella terapia di induzione. Una serie di studi condotti sotto l'egida del "National Institute of Health" (NIH) Statunitense hanno costituito la base della terapia attualmente considerata *standard* dalla maggior parte dei nefrologi e dei reumatologi (20, 21). Gli studi clinici condotti dal NIH hanno dimostrato l'efficacia di un protocollo di induzione consistente in

sei boli endovenosi mensili (0.5-1 g/m²) di ciclofosfamide (CYC) seguiti da boli ogni 3 mesi, per 2 anni. Questo protocollo ha dimostrato una minore incidenza di recidive e una migliore sopravvivenza renale rispetto a un protocollo di durata più breve, limitato a soli sei trattamenti mensili (17). Studi successivi, sempre condotti sotto l'egida del NIH hanno dimostrato che boli endovenosi di metilprednisolone associati a boli mensili di CYC risultano essere più efficaci di qualsiasi altro farmaco somministrato in monoterapia (7). Sebbene sia chiaramente efficace, questa terapia si associa a effetti collaterali a breve e a lungo termine, che includono rischi di infezioni severe, danno alle gonadi e comparsa di neoplasie. Peraltro, in una significativa percentuale di pazienti (circa il 15-20%) si ottiene solo una risposta parziale, mentre in altri pazienti si osserva progressione fino allo stadio terminale della malattia renale (22-24).

Inoltre, i dati ottenuti da studi condotti in diversi continenti potrebbero non essere perfettamente confrontabili a causa delle differenze etniche della risposta immune. Ad esempio le razze Afro-Americana e Ispano-Americana, la presenza di ipertensione arteriosa non controllata (25, 26) antecedente alla malattia e le condizioni socio-economiche sfavorevoli, sono fattori predittivi negativi.

L'*Euro Lupus Nephritis Trial*, un trial prospettico Europeo condotto su 90 pazienti (27), ha confrontato gli effetti della dose "convenzionale" di ciclofosfamide (sei boli mensili di 0.5-1 g/m² seguiti da 2 boli trimestrali) versus una dose "ridotta" (boli fissi di 500 mg somministrati ogni 2 settimane per un totale di 6 dosi). La terapia steroidea iniziava con somministrazioni in bolo per poi proseguire con cortisone per os ad una dose variabile di 0.5-1 g/kg/die. Entrambi i gruppi (pazienti trattati con dose convenzionale di CYC e pazienti trattati con dose "ridotta") ricevevano, come terapia di mantenimento, azatioprina per via orale (AZA) per due anni. Lo studio aveva i seguenti obiettivi: 1) raggiungere rapidamente una remissione renale; 2) prevenire le recidive; 3) prevenire l'insufficienza renale cronica; 4) ridurre al minimo gli eventuali effetti collaterali. La maggior parte dei pazienti apparteneva alla razza caucasica ed era affetta da glomerulonefrite di classe III e IV. Al 73° mese, non sono state osservate differenze significative nell'*endpoint* primario (probabilità cumulativa del fallimento della terapia tra i due gruppi di trattamento (rispettivamente 20% versus 16%). Inoltre, non sono state osservate differenze nella guarigione o nella progressione delle lesioni renali. La somministrazione della dose ridotta ha determinato meno tossicità rispetto alla dose convenzionale. Un possibile limite di questo studio è stata l'inclusione di una popolazione con danno renale relativamente lieve (valori di creatinina di 1-1.3 mg/dL e proteinuria di

2.5 g/al giorno). L'*Euro Lupus Nephritis Trial* potrebbe, comunque, rappresentare un'opzione per alcuni pazienti con NL proliferativa, in particolare, pazienti caucasici con lesioni renali meno gravi. Inoltre, lo studio ha confermato che l'impiego sequenziale di CYC e AZA rappresenta una strategia possibile per ridurre la tossicità senza comprometterne l'efficacia.

Grootscholten (28) ha randomizzato in terapia di induzione 87 pazienti con cicli di CYC oppure con boli di cortisone + AZA per 2 anni, seguiti da terapia con AZA + cortisone per os della durata di tre anni. Nel gruppo trattato con AZA è stato osservato un maggior numero di ricadute, anche se non statisticamente significativo, mentre nel gruppo trattato con CYC sono stati osservati due decessi (29).

Recentemente, il micofenolato mofetile (MMF) è stato proposto sia per l'induzione che per il mantenimento della remissione. Diversamente dalla CYC, il MMF ha un impatto relativamente modesto sui tessuti con attività proliferativa elevata (leucociti, neutrofili, cute, intestino, midollo osseo). Questo spiegherebbe un profilo di tossicità più favorevole (30). Inoltre, il MMF sembra possedere una varietà di azioni antinfiammatorie indipendenti dagli effetti mediati sulle cellule immunitarie. In uno studio randomizzato condotto in 42 pazienti con NL, Chan et al. (31), hanno paragonato gli effetti di MMF (2 g/die) versus CYC orale (2.5 mg/kg/die). Durante la fase di mantenimento, i pazienti assegnati al trattamento con MMF continuarono il farmaco a dosi ridotte (1 g/die), mentre i pazienti assegnati al trattamento con CYC sostituirono il farmaco con AZA (1.5 mg/kg/die) per 6 mesi. Al 12° mese non sono state osservate differenze per quanto riguardava la guarigione completa (CR), la guarigione parziale (PR) o l'incidenza di ricaduta. Non sono state, inoltre, riscontrate differenze significative per quanto riguardava altri parametri quali: creatinina sierica, complemento, albumina e proteinuria nelle 24 ore. Gli effetti indesiderati erano più comuni nel gruppo in trattamento con CYC, sebbene il grado di complicanze infettive non risultasse statisticamente differente. Lo studio è stato esteso a un periodo di oltre 5 anni con un arruolamento di 22 pazienti addizionali. Dopo un *follow-up* di 63 mesi non sono state osservate differenze nella CR o nella PR. Gli Autori conclusero che il trattamento induttivo con il MMF risultava efficace quanto quello con CYC orale, ma gli effetti collaterali erano minori. Questo studio presenta, però, diversi limiti: include solo pazienti Cinesi, ha escluso pazienti con NL di recente insorgenza, creatininemia elevata e che presentano un importante danno glomerulare alla biopsia.

In un altro studio, sempre su pazienti Cinesi, Hu et al. (32) paragonarono l'efficacia della terapia di induzione con MMF (1.0-1.5 g/die) per sei mesi, alla terapia convenzionale con CYC ev, randomizzando 46

pazienti con NL proliferativa diffusa (DPLN). I pazienti trattati con MMF hanno presentato una migliore risposta sulla proteinuria (riduzione di oltre il 50% nel 69.6% dei pazienti trattati con MMF rispetto al 47.8% di quelli trattati con CYC) e sulla presenza di globuli rossi nel sedimento (91.3% dei pazienti con MMF contro il 65.2% con CYC). Inoltre, 15 pazienti nel gruppo con MMF e 12 nel gruppo con CYC sono stati nuovamente sottoposti a biopsia. Nel gruppo trattato con MMF è stata osservata una più marcata riduzione della necrosi, dei "crescent", dei microtrombi e dei depositi immuni rispetto al gruppo trattato con CYC. Anche gli effetti collaterali, inclusi i sintomi gastroenterici, le infezioni ed i decessi, sono stati più frequenti nel gruppo trattato con CYC rispetto a quello trattato con MMF.

Bao et al. (33), in uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, hanno trattato 40 pazienti Cinesi con DPLN classe IV o V con una terapia "multitarget" per sei mesi, protratti a nove in caso di mancata o insufficiente risposta. In questo studio la terapia con tacrolimus + MMF + steroide versus la terapia ev con CYC + metilprednisolone ha ottenuto una remissione completa, rispettivamente nel 65 e nel 15% dei casi e una remissione parziale nel 30 e nel 40% dei casi. Gli Autori hanno concluso che la remissione completa si ottiene più facilmente con la terapia "multitarget" che non con quella classica. Tuttavia, non mancano critiche allo studio. Le principali sono: 1) lo studio ha incluso solo pazienti di etnia Cinese; 2) sono stati utilizzati boli ev di CYC preceduti da dosi orali; 3) il follow-up è comunque limitato a 6-9 mesi; 4) ogni braccio della ricerca comprende solo 20 pazienti; 5) in questo studio sono stati arruolati pazienti con proteinuria >4 g/d ma senza rilevante insufficienza renale: creatinina 0.9 (34).

Ginzler (35) ha valutato l'efficacia del MMF come terapia di induzione valutando una popolazione Americana multirazziale (comprendente il 56% di Afro-Americani). In questo studio 140 pazienti (la maggior parte con NL di classe IV) sono stati randomizzati a sei boli mensili ev di CYC o MMF (dose target di 3 g/die) entrambi associati a corticosteroidi. Al termine dei 6 mesi di trattamento si sono verificate più risposte complete (22% versus 4%, rispettivamente) e più remissioni parziali definite come miglioramento >50% di tutti i parametri di funzionalità renale (52% versus 30%) con il trattamento con MMF rispetto a quello con CYC. MMF ha determinato, inoltre, meno infezioni e, complessivamente, meno effetti collaterali. Al termine del 3° anno non sono state riscontrate differenze significative riguardanti il danno renale o la morte, tra i due trattamenti. Gli Autori hanno concluso che la terapia di induzione con MMF è più efficace rispetto alla terapia con CYC ev ed è meglio tollerata. Il limite più importante di questo studio è la breve durata del "follow-up". Sono necessari studi a lungo termine

per determinare sia l'incidenza delle ricadute sia la funzione renale residua. Va inoltre evidenziato che lo studio escludeva pazienti con danno renale rapidamente progressivo, insufficienza renale acuta (IRA) e creatininemia >3 mg/dL o CrCl <30 cc/m. Comunque lo studio ha confermato l'efficacia della terapia induttiva con MMF anche in pazienti portatori di rischi gravi, inclusi i pazienti Afro-Americani con NL proliferativo.

È stata pubblicata una meta-analisi sull'uso di MMF (36) in confronto a CYC nella terapia induttiva, che ne ha confermato l'equivalenza nell'indurre la remissione e nel determinare complicanze. Non essendo, tuttavia, disponibili dati a lungo termine, gli Autori concludono affermando che la terapia con CYC associata a corticosteroidi rappresenta la prima scelta nella NL grave, mentre nella NL di grado medio dovrebbe essere effettuata terapia d'induzione con MMF.

In uno studio recente (ASPREVA) che ha incluso 370 pazienti, il trattamento di induzione della NL (classi III-V) con MMF (target 3 g) è stato confrontato con il trattamento CYC ev (0.5 a 1.0 g/m² in boli mensili) per una durata di 24 settimane (37). Non sono state osservate differenze significative tra i due farmaci per quanto riguarda la risposta (98 casi su 185, pari al 53% con CYC; 104 casi su 185, pari al 56.2% con MMF), la stabilizzazione della malattia, la mortalità (5 casi con CYC, rispetto a 9 casi con MMF) e gli effetti collaterali. Lo studio, limitato alla fase di induzione, ha un follow-up di soli 6-9 mesi; anche se è prevista una successiva randomizzazione per il mantenimento, con MMF o con AZA. Questo trial, a differenza del precedente, comprende pazienti con diverso grado di funzionalità renale: la proteinuria media era di 2 g/24/ore; la creatininemia media era di 1.22 nel gruppo con MMF e di 1.09 nel gruppo con la CYC ev. Inoltre, sono stati inclusi 32 pazienti (20 con MMF e 12 con CYC) con un filtrato glomerulare GFR <30 e altri 66 (32 con MMF e 34 con CYC) con GFR >30 e <60. Pertanto, rimanendo in attesa di risultati a lungo termine, si può ipotizzare che la remissione a sei mesi è predittiva dell'evoluzione a lungo termine (8).

Persistono, tuttavia, alcuni dubbi sulla cura ottimale, la durata e i dosaggi della terapia con MMF nella NL. Il dosaggio è stato inizialmente adattato dai protocolli nel trapianto ove si usano dosi fisse in associazione ad almeno un altro farmaco immunosoppressore. Il livello del farmaco non è stato misurato, nonostante la farmacocinetica del micofenolato mostri una variabilità vasta e individuale. Sarebbero, quindi, necessari ulteriori studi al fine di ottenere un target terapeutico ottimale per ciascun paziente.

La rimozione degli autoanticorpi tramite plasma exchange, pur sembrando un approccio terapeutico logico, non ha dato in realtà i risultati sperati. Lewis (38), in uno studio controllato, che ha previsto un follow-up

di oltre due anni, ha dimostrato che non vi sono vantaggi aggiuntivi nella DPLN trattata con la plasmaferesi rispetto alla terapia tradizionale.

TERAPIA DI MANTENIMENTO

Nonostante i notevoli progressi raggiunti con le terapie di induzione le recidive rimangono frequenti, riguardando circa un terzo dei pazienti trattati, il più delle volte quando sono ancora in trattamento immunosoppressivo. Possono colpire pazienti che hanno presentato un periodo di quiescenza anche molto lungo (39), e sono uno dei primi fattori di prognosi sfavorevole (40) contribuendo alla progressione del danno renale. La sfida maggiore della terapia di mantenimento è evitare le ricadute e contemporaneamente ridurre i danni legati alla terapia protratta. Restano oggetto di discussione il trattamento da utilizzare e la sua durata ottimale (41).

Negli ultimi dieci anni sono stati condotti studi sull'uso nel mantenimento sia di MMF sia di AZA. Per quanto i dati iniziali suggeriscano che la CYC ed il MMF siano equivalenti nell'induzione, l'osservazione prolungata dimostra che nella terapia di mantenimento con AZA le ricadute sono più frequenti nei pazienti che hanno ricevuto induzione con MMF rispetto a quelli che hanno ricevuto induzione con CYC (36).

Uno studio condotto da Contreras (42), ha valutato l'efficacia delle terapie di mantenimento che utilizzano MMF, AZA o boli ev di CYC. Lo studio, condotto sulla popolazione di Miami, includeva 59 pazienti prevalentemente Afro-Americani e Ispanici. La maggioranza aveva danni proliferativi diffusi con creatinemia di 1.6 mg/dL e un rapporto proteinuria/creatininuria superiore a 5. Dopo il trattamento di induzione con 4-7 boli mensili di CYC ev, l'83% dei pazienti raggiungeva la guarigione e veniva poi randomizzato a uno dei 3 protocolli di mantenimento: boli di CYC ev (ogni tre mesi) o AZA (1-3 mg/kg/die) o MMF (0.5-3 g/die) per circa 2 anni. I pazienti trattati con AZA e MMF raggiungevano l'*endpoint* primario (decesso e insufficienza renale terminale) in numero minore rispetto al gruppo di pazienti trattati con CYC. Inoltre, i pazienti che ricevevano MMF o AZA presentavano meno ricadute (rispettivamente 22 e 42%) se confrontati a quelli che ricevevano CYC ev (57%). La mortalità era maggiore con CYC ev in confronto ad entrambi i trattamenti orali. Le complicanze della terapia, inclusi ricovero in ospedale, amenorrea, infezioni e disturbi gastrointestinali, risultavano significativamente minori con MMF e AZA. Gli Autori conclusero che entrambe le terapie di mantenimento, con MMF o AZA, erano più efficaci della terapia con CYC ev. I principali limiti dello studio sono: alcuni pazienti non hanno ottenuto guarigione alla fine della fase di

induzione con CYC ev, e il che può essere attribuibile alla larga percentuale di Ispanici e Afro-Americani negli studi; sono stati esclusi i pazienti con danni renali importanti e presenza all'esame istologico di crescent rapidamente progressivi. Sono attualmente in corso uno studio multicentrico randomizzato (*MAINTAIN Nephritis Trial*), condotto dall'*European Working Party* sulla NL disegnato per confrontare l'efficacia e la tossicità di MMF e AZA come trattamento di mantenimento, dopo un breve periodo di induzione con CYC (22) e uno studio (ALMS) che comprende più di 300 pazienti inclusi in una doppia randomizzazione CYC/MMF in induzione e AZA/MMF nel mantenimento. Questi studi potrebbero contribuire a fornire una risposta alle incertezze attuali (43, 44).

Anche la ciclosporina (CsA) è stata utilizzata nella terapia di mantenimento della NL. In uno studio recente Moroni (45), ha confrontato l'efficacia della ciclosporina somministrata inizialmente al dosaggio medio di 3.5 mg/kg/die e poi al dosaggio di 2.1 mg/kg/die e dell'AZA al dosaggio iniziale di 1.6 mg/kg/die, di seguito da 0.9 mg/kg/die, entrambe in associazione a prednisone, (6 mg/die per quattro anni) nella terapia di mantenimento, dopo cicli di induzione con CYC per os per tre mesi e boli di metilprednisolone (proseguito poi per os in 75 pazienti con DPLN classe IV). Dopo 4 anni di *follow-up* i risultati erano simili per quanto riguardava la riduzione della proteinuria e il numero di ricadute. In questo studio sono stati arruolati pazienti con una buona risposta all'induzione e con una creatinemia inferiore o uguale a 1.5 mg/dL e una proteinuria inferiore a 0.5 g/die. Gli Autori hanno scelto CsA nel mantenimento e non nell'induzione poiché questo farmaco ad alte dosi risulta francamente nefrotossico e presenta maggiori effetti collaterali, mentre a basso dosaggio ha una bassa tossicità iatrogena (46). Pertanto, la CsA potrebbe rappresentare un approccio ragionevole nei pazienti con una funzionalità renale conservata che hanno avuto una buona risposta alla terapia di induzione.

IMMUNOMODULAZIONE BIOLOGICA

Diversamente dagli effetti complessivi degli immunosoppressori convenzionali, sono attualmente disponibili nuovi agenti biologici che interferiscono con specifiche vie responsabili della risposta patologica autoimmune.

La fisiopatologia del LES, nella sua complessità, è caratterizzata dall'iperattività delle cellule B e dalla produzione di autoanticorpi. Oltre alla produzione di anticorpi, le cellule B inducono l'attivazione del sistema immunitario attraverso la presentazione di antigeni, l'attivazione di cellule T autoreattive e di cellule dendritiche regolatrici e la produzione di citochine e

chemochine. Pertanto, le cellule B rappresentano un *target* terapeutico nel LES. Un approccio terapeutico importante comprende l'uso di LJP 394 e rituximab.

LJP 394 (*riquent, abetimus sodium*) è il primo farmaco designato per modulare la produzione di anticorpi contro il dsDNA allo scopo di inibire la formazione di immunocomplessi. Si tratta di un complesso di quattro nucleotidi che legandosi agli anticorpi anti-dsDNA presenti sulla superficie dei linfociti B ne inibisce la produzione. In uno studio multicentrico, controllato versus placebo, 230 pazienti con NL già documentata e trattata negli ultimi 4 anni (classi III, IV) sono stati randomizzati a LJP 394 o placebo per 76 settimane (47). Sebbene gli anticorpi anti-dsDNA diminuiscano e i livelli di C3 aumentino, il tempo d'insorgenza di danno renale e il numero delle lesioni renali non si modificavano in modo significativo nei due gruppi.

Evidenze crescenti suggeriscono che rituximab possa essere una terapia efficace anche nella NL. Rituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro la molecola CD 20 presente sulla superficie delle cellule B dallo stadio di pre-B a quello di linfocita B maturo, ma non sulle plasmacellule. L'efficacia di rituximab in pazienti con Lupus con una varietà di manifestazioni extrarenali refrattarie agli immunosoppressori convenzionali è stata ampiamente documentata in letteratura (48-50). Tuttavia, questi studi hanno arruolato pazienti molto eterogenei rispetto alla gravità del danno, al coinvolgimento di organi, alla terapia precedentemente eseguita, al trattamento concomitante e alla posologia di rituximab.

L'efficacia di rituximab è stata inizialmente valutata in uno studio in aperto condotto in 10 pazienti Ateniesi con NL classe III o IV (51). Rituximab (una infusione di 375 mg/mq per 4 settimane) è stato associato a prednisolone orale 0.5 mg/kg/die per 10 settimane. Sette pazienti presentavano una storia precedente di NL trattata con alte dosi di prednisone, associato a boli di CYC in 5 pazienti; e MMF in un paziente. Nei restanti 3 pazienti, la NL di nuova diagnosi era stata trattata per un mese con basse dosi di prednisone. Otto pazienti raggiunsero la PR entro 1-4 mesi, e 5 di essi raggiunsero successivamente la CR dopo una media di 4 mesi. Dopo una media di 5 mesi si osservava deplezione delle cellule B. Tre pazienti hanno presentato una ricaduta, tuttavia, la CR risultava confermata in 4 pazienti al 12° mese, nonostante il numero delle cellule B risultasse nella norma. Questo dato suggerisce che i livelli totali di cellule B possono non rispecchiare l'impatto immunologico generale della terapia. Nonostante in tutti i pazienti si osservassero riduzioni nei livelli di anticorpi antinucleo e autoanticorpi anti-dsDNA, i miglioramenti sierologici non corrispondevano alla risposta clinica. Si presume quindi che la guarigione della nefrite non sia solo legata alla diminuzione del-

la produzione di anticorpi. Altri studi hanno riportato vantaggi clinici più modesti (52, 53). Un recente studio multicentrico condotto in Francia (54) ha arruolato 20 pazienti con DPLN di classe IV (15 casi) e NL membranosa (5 casi). I pazienti sono stati seguiti per almeno dodici mesi. Il trattamento con rituximab (dopo resistenza al trattamento convenzionale in 12 casi, dopo recidiva in 2 casi, come terapia d'induzione in altri 2 casi; associato a CYC in 3 casi) ha determinato CR o PR nel 60% dei casi. In 10 pazienti è stato successivamente somministrato in bolo quale terapia di mantenimento. Si è verificata una sola recidiva nei pazienti che avevano inizialmente risposto alla terapia. La risposta renale, ad un mese dall'inizio del trattamento, si associava alla deplezione linfocitaria B. Tuttavia i pazienti con glomerulonefrite rapidamente progressiva non hanno presentato risposta al trattamento.

Sono stati anche condotti alcuni studi in pazienti pediatriche con NL (55). In questi pazienti è molto importante avere a disposizione un trattamento efficace che sia ben tollerato poiché gli effetti collaterali delle terapie convenzionali sono particolarmente gravi. In uno studio di Nwobi (56) condotto su 18 pazienti di Miami trattati con rituximab dopo resistenza e/o tossicità alle terapie convenzionali, il 93% presentava una remissione almeno parziale della proteinuria. Anche in questo caso la deplezione delle cellule B ha rappresentato il riferimento clinico, infatti, in tutti i pazienti che hanno presentato recidiva è stata osservata una ripopolazione di cellule B. In un altro studio condotto su un campione limitato rituximab è stato utilizzato con successo per l'induzione in pazienti con NL di classe IV resistente alla monoterapia con CYC (57). In alcuni protocolli il Rituximab viene utilizzato con successo per il mantenimento alla dose di 375 mg/m² ogni 3 mesi in associazione a prednisolone 5 mg/die (58). Recentemente è stato sospeso uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato versus placebo (*LUNARY by Genentech*) che doveva valutare il vantaggio aggiuntivo di rituximab rispetto a MMF somministrato in monoterapia nell'induzione e nel mantenimento in pazienti con NL proliferativa in quanto dopo 52 settimane non ha dato i risultati attesi (59).

Deve essere ancora dimostrato se rituximab possa essere utilizzato come terapia di induzione oppure si possa utilizzare solo nelle ricadute o nel mantenimento, in associazione a steroidi, MMF o CYC, in tutti i pazienti o, solo in alcuni sottogruppi, controllando la deplezione delle cellule B e in particolare delle molecole CD 20 e il loro andamento nel tempo in rapporto alla malattia. È, pertanto, necessario attendere i risultati di studi multicentrici, randomizzati, con *follow-up* adeguato, per poter dare una risposta soddisfacente riguardo all'utilizzo di questa terapia nella NL.

Un'altra strategia promettente per il trattamento del

NL è il blocco delle interazioni tra cellule B e cellule T basato sull'osservazione che le cellule T agiscono come agenti costimolatori tra i linfociti B e le cellule presentanti antigene. La sospensione di questo segnale costimolatorio non specifico, determina l'interruzione della risposta autoimmune e porta ad uno stato di non reattività. Espressioni aberranti di molecole costimolatorie, contribuiscono alla perdita della self-tolleranza e conseguentemente allo sviluppo del LES. Le famiglie di molecole CD40:CD40L e CD28:B7 sono considerate a questo proposito importanti elementi costimolatori. Ciò ha fornito il fondamento logico per lo sviluppo di terapie che inibiscono queste vie "costimolatorie". Uno studio in aperto con BG9588 (riplizumab) ha dimostrato una riduzione di attività sierologica del Lupus e miglioramento della funzione renale, tuttavia, l'elevato numero di eventi tromboembolici che costituiscono una minaccia per la sopravvivenza del paziente, hanno indotto la sospensione prematura degli studi clinici (60).

Un altro *pattern* costimolatorio coinvolge CD28 o CTLA4 sulle cellule T e CD80/86 sui linfociti B. Agisce regolando la produzione di interleuchina-2, l'espressione delle molecole antiapoptotiche, e aumenta la proliferazione di cellule T e di altre molecole costimolatorie. Sono state impiegate preparazioni di CTLA4-Ig che consistono in una molecola ricombinante che unisce il dominio extracellulare di CTLA-4 umano legato alla porzione Fc di una IgG1 (abatacept e belatacept). L'esperienza iniziale con questi agenti in pazienti con patologie autoimmuni e pazienti trapiantati è stata incoraggiante. Attualmente sono disponibili solo i risultati di studi condotti su animali che dimostrano l'efficacia di CTLA4-Ig nel Lupus (22).

La scoperta di nuove molecole costimolatorie e di immunomediatori suggerisce nuove strategie di trattamento per la NL nel futuro. Altri *target* terapeutici potenziali includono chemochine, citochine, (interleuchina-6, interleuchina-10, interleuchina-18), stimolatori di Linfociti B, TNF-alfa, interferoni, recettori di adesione molecolare "toll-like" e componenti del complemento. Tra questi, infliximab è un anticorpo chimerico monoclonale diretto contro il TNF-alfa che è stato utilizzato in piccoli studi in aperto in pazienti già in terapia con MMF, corticosteroidi e ciclosporina. I risultati di questi studi sono stati incoraggianti (61-63). Si presuppone che, considerata la complessità della malattia, questi agenti biologici saranno probabilmente utilizzati in associazione alle terapie convenzionali.

NEFRITE LUPICA MEMBRANOSA (MLN)

Nella NL le lesioni istologiche di tipo membranoso (Fig. 5) sono comprese tra il 10 e il 20% (55). Il decorso e la prognosi dell'MLN è variabile e i tassi

di sopravvivenza renale riferiti in passato sono stati molto differenti (64, 65). Ciò dipende dal sistema di classificazione WHO che comprendeva pazienti con coesistenti lesioni membranose e proliferative come sottoinsieme di MLN, classi Vc o Vd (Fig. 6) rispetto a una glomerulonefrite membranosa lupica pura (Va) o solamente con lieve proliferazione mesangiale (Vb). Pertanto, molti studi pubblicati si riferiscono ad una popolazione con MLN eterogenea. Inoltre, l'impiego di steroidi e di altri agenti immunosoppressori, solitamente somministrati per le manifestazioni extrarenali, è stato variabile. La sopravvivenza renale era del 75% nei pazienti con Va e Vb, del 59% nei pazienti con Vc e del 18% nei pazienti con Vd (66). La *International Society of Nephrology/Renal Pathology* definisce più chiaramente lo schema istologico della MLN e precisa il corso del danno separando le lesioni proliferative dalle lesioni membranose.

Non vi sono dati certi per quanto riguarda la terapia ottimale della MLN pura. Gli studi clinici controllati sono limitati e molti di questi sono di piccole dimensioni (67). Sono stati analizzati corticosteroidi in associazione ad agenti immunosoppressivi quali ciclosporina, clorambucil, CYC, AZA e MMF.

Moroni et al. (68) hanno dimostrato, in uno studio retrospettivo condotto su 19 pazienti, che l'associazione di metilprednisolone e clorambucil induceva più frequentemente una remissione stabile della sindrome nefrosica e preveniva maggiormente la riduzione della funzione renale rispetto ai glucocorticoidi in monoterapia. Questo studio, pur avendo un *follow-up* abbastanza lungo (114 ± 63 mesi) comprende però un numero limitato di pazienti e utilizza una terapia immunosoppressiva mirata per la glomerulonefrite membranosa idiopatica che, rispetto alla CYC presenta maggiori effetti collaterali.

In uno studio recente Austin (69), ha randomizzato 42 pazienti con NL WHO Classe Va e Vb. I pazienti venivano assegnati per un anno a boli intermittenti di CYC o a ciclosporina (5 mg/kg/die) o a prednisone orale per 12 mesi. Inizialmente i pazienti presentavano una proteinuria di 5.8 g/die, albumina sierica di 2.7 g/dL, e *clearance* di "inulina" di 85 mL/minuto. L'*endpoint* primario, numero dei pazienti con CR e PR a un anno, era più elevato nel braccio con CYC e ciclosporina (CsA) rispetto a quello con prednisone. Il *follow-up* al termine della terapia era in media di 60 mesi. La ciclosporina portava alla guarigione più rapidamente della CYC, ma le ricadute erano anche più frequenti dopo la sua interruzione. Dieci pazienti che non hanno risposto al prednisone o alla ciclosporina o che hanno avuto una ricaduta dopo la sospensione della ciclosporina, sono stati successivamente trattati con CYC e otto hanno ottenuto la guarigione della malattia (6 PR, 2 CR). Gli Autori hanno, quindi, concluso

che CYC ev e ciclosporina sono più efficaci del solo prednisone nell'indurre la riduzione della proteinuria. La probabilità cumulativa di remissione era, infatti, del 27% con il solo prednisone, raggiungeva il 60% con l'aggiunta dei boli di ciclofosfamide e l'83% con l'aggiunta di CsA. Il trattamento con CsA o boli di CYC sono risultati maggiormente efficaci anche se l'incidenza di effetti collaterali quali diabete mellito, polmoniti, herpes zoster è stata superiore.

Il ruolo del MMF nella MLN non è chiaro. La risposta al MMF è stata modesta in uno studio condotto da Kapitsinou (70) su 18 pazienti con classi differenti di NL, trattati con MMF. I 4 casi di insuccesso del trattamento ripresentavano malattia "primariamente" membranosa. Altri ricercatori hanno riportato risultati molto più favorevoli con MMF (43, 44). Nello studio multicentrico sopra descritto da Ginzler (33), 27 dei 140 pazienti presentavano MLN pura. Sottogruppi di analisi di 16 pazienti che hanno completato 24 settimane di terapia induttiva, hanno presentato una risposta al MMF simile a quella osservata con CYC ev, senza differenza nei tassi di PR o CR, valutati mediante creatinemia, albuminemia, proteinuria e sedimento urinario.

Il trattamento della MLN deve essere basato sulla gravità del danno. Pazienti con MLN pura con livelli "subnefrosici" di proteinuria e tasso di filtrazione glomerulare preservato, hanno una buona prognosi renale. In questi casi deve essere presa in considerazione la possibilità di una terapia a breve termine con ciclosporina, associata ad una dose bassa di corticosteroidi insieme ad inibitori del "sistema renina-angiotensina" e "statine". Nei pazienti con sindrome nefrosica conclamata e in quelli con rischio elevato di danno progressivo (in base alla evidenza diretta), le opzioni terapeutiche includono ciclosporina, boli mensili di CYC ev, clorambucil, MMF o AZA in associazione a corticosteroidi. I pazienti con nefropatia membranosa e con danno proliferativo vengono trattati nello stesso modo dei pazienti con solo danno proliferativo.

TERAPIA AGGIUNTIVA

Con l'avvento delle più potenti e sicure terapie immunosoppressive, il decesso dovuto ad attività incontrollata del Lupus è divenuto inusuale e si è assistito a un incremento della sopravvivenza dei pazienti. Aterogenesi accelerata e danno cardiaco vascolare rappresentano attualmente la maggior causa di mortalità. I possibili fattori di rischio includono: ipertensione, iperlipidemia, sindrome nefrosica, uso prolungato di corticosteroidi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e, in alcuni, il rischio vascolare dovuto al danno renale cronico (CKD).

Questi riscontri sottolineano l'importanza di una ge-

stione aggressiva di questi fattori di rischio. Sebbene solo pochi dati siano riferiti in modo specifico a pazienti con NL, sembra prudente effettuare una gestione aggressiva dei fattori di rischio nella popolazione generale con CKD. Pertanto, si consigliano: 1) uno stretto controllo della pressione sanguigna (<130/80); 2) l'uso di inibitori del sistema renina-angiotensina e/o sartani; 3) la correzione della dislipidemia. Inoltre, è necessario prevenire l'osteoporosi glucocorticoid-indotta, mediante l'utilizzo di Calcio, integratori di vitamina D e bisfosfonato, quando necessario.

CONCLUSIONI

La NL è una patologia estremamente eterogenea in termini di patogenesi, morfologia, manifestazioni cliniche, prognosi e modalità di risposta alla terapia. Questa eterogeneità influenza in modo imprevedibile la clinica e fa sì che l'esecuzione di studi clinici conclusivi e inequivocabili sia difficile. Per contro, in questi ultimi anni, sono state condotte numerose indagini rigorose finalizzate a trovare un nuovo protocollo terapeutico per la NL. Oltretutto la terapia della NL permette anche di approfondire le conoscenze relative ai nuovi trial clinici e ai nuovi farmaci disponibili e al loro razionale d'impiego. Chiaramente, qualsiasi strategia terapeutica ha bisogno di essere individualizzata in base al quadro clinico, il grado di attività e cronicità della malattia evidenziato alla biopsia, la tollerabilità, la disponibilità dei pazienti e i trattamenti precedenti. È necessario essere informati sui limiti degli studi condotti in modo da prendere decisioni appropriate riguardo la terapia. Ci si attende che gli studi futuri, alcuni dei quali in corso, ci aiutino a migliorare queste raccomandazioni e possano indicarci trattamenti alternativi per i pazienti che soffrono di questa malattia.

TEST DI VERIFICA

1) La durata di un *follow-up* in trial sulla terapia della Nefropatia Lupica dovrebbe:

- Durare almeno 3 anni
- Durare almeno 2 anni
- Durare almeno 4 anni
- Durare almeno 5 anni
- Durare almeno 1 anno.

2) I protocolli terapeutici comprendenti ciclofosfamide secondo il *National Institute of Health* debbono:

- Avere una durata di almeno 6 mesi come induzione
- Essere a cadenza trimestrale durante il mantenimento

- c. Essere associati a boli steroidei durante l'induzione
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

3) Le problematiche legate al protocollo del National Institute of Health per la nefropatia lupica sono dovute prevalentemente:

- a. Alla bassa risposta alla terapia
- b. Alla scarsa *compliance* dei pazienti
- c. Alla comparsa di effetti collaterali
- d. Alla comparsa di ricadute in una percentuale > del 10%
- e. Sono corrette la a e la b
- f. Sono corrette la c e la d.

4) Nell'Euro Lupus Trial:

- a. La dose di ciclofosfamide è complessivamente minore
- b. La ciclofosfamide non viene utilizzata nel mantenimento
- c. Può essere una buona opportunità per pazienti caucasici con funzionalità renale conservata
- d. Sono corrette la 1 e la 2
- e. Sono tutte corrette
- f. Sono tutte errate.

5) Nella Nefropatia Lupica sono sfavorite le seguenti etnie:

- a. Caucasici
- b. Cinesi
- c. Afro-Americani
- d. Ispano-Americani
- e. Le prime due
- f. Le seconde due.

6) Il micofenolato rappresenta una recente alternativa nella terapia induttiva della Nefropatia Lupica:

- a. In quanto ha un minore impatto sui tessuti ad alta attività riproduttiva
- b. In quanto è più potente della ciclofosfamide
- c. In quanto i dosaggi ottimali sono stati chiaramente definiti mutuandoli dalla terapia del trapianto
- d. Sono tutte corrette
- e. Sono tutte errate.

7) Nello studio ASPREVA il micofenolato:

- a. Ha dato risultati migliori rispetto alla ciclofosfamide nell'induzione
- b. Ha dato risultati sovrapponibili alla ciclofosfamide nel mantenimento
- c. Si rivolgeva solo ad una popolazione con funzione renale normale o poco alterata
- d. Sono tutte corrette
- e. Sono tutte errate.

8) Nella terapia di mantenimento nello studio di Contreras:

- a. I boli trimestrali di ciclofosfamide hanno dato i risultati migliori
- b. L'azatioprina ed il micofenolato hanno dato risultati sovrapponibili alla ciclofosfamide ma con minori effetti collaterali
- c. È stato utilizzato anche il cortisone da solo
- d. Riguardava solo una popolazione di etnia Cinese
- e. Gli Afro-Americani venivano esclusi
- f. La sopravvivenza era significativamente migliore con aziatoprina o micofenolato rispetto alla ciclofosfamide.

9) Il Rituximab:

- a. È un anticorpo monoclonale diretto contro le molecole CD 20 dei linfociti B
- b. Determina una deplezione delle plasmacellule
- c. Agisce anche sugli effetti costimolatori dei linfociti T
- d. Si utilizza da solo nella terapia di induzione
- e. È indicato verosimilmente per tutti i pazienti.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano il Prof. Giacomo Garibotto Direttore della Scuola di Specializzazione in Nefrologia dell'Università di Genova e la Dr.ssa Gabriella Moroni Divisione Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano per la cortese collaborazione.

RIASSUNTO

L'interessamento renale contribuisce in modo importante alla gravità ed alla sopravvivenza del Lupus Eritematoso sistemico; sebbene negli ultimi anni la prognosi, grazie all'uso di agenti immunosoppressori e di steroidi, sia sensibilmente migliorata è comunque ancora associata a molteplici effetti collaterali ed alla possibilità di ricadute. Pertanto studi recenti hanno valutato la possibilità di utilizzare protocolli alternativi, ugualmente efficaci sia nel breve che nel lungo periodo ma potenzialmente meno tossici, tanto nella forma proliferativa quanto in quella membranosa. Inoltre, lo sviluppo delle conoscenze della complessa patogenesi del Lupus ha accelerato lo studio e l'utilizzo di nuovi immunomodulatori biologici. In questa rassegna vengono esposti i più recenti trials terapeutici e le nuove e promettenti terapie basate sugli immunomodulatori biologici.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Buján S, Ordi-Ros J, Paredes J, et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus in the clinical evolution and survival of cohort of Mediterranean patents. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 859-65.
2. Cervera R, Khamisashtha MA, Font J, et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003; 82: 299-308.
3. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (9): 2531-9.
4. Bertsias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4 (9): 464-72.
5. Ponticelli C. New therapies for lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (4): 863-8. Epub 2006 Jun 14.
6. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 2047-53.
7. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248-57.
8. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3934-40.
9. Cameron JS. Lupus nephritis: an historical perspective 1968-1998. *J Nephrol* 1999; 12 (Suppl. 2): S29-41.
10. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (2): 413-24.
11. Karassa FB, Tatsioni A, Ioannidis JP. Design, quality, and bias in randomized controlled trials of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30 (5): 979-84.
12. Lupus Nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after diagnosis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GI-SNEL). *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 473-9.
13. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J; Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon the long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2156-63.
14. Manno C, Giannico G, Schena FP. Treatment of lupus nephritis. *G Ital Nefrol* 2001; 18 (2): 149-57. Review
15. Weemin JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65 (2): 521-30. Erratum in: *Kidney Int* 2004; 65 (3): 1132.
16. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18 (3): 257-63.
17. Flanc RS, Robert MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (2): 197-208.
18. Stratta P, Canavese C, Lupo A, et al. Treating lupus nephritis: guideline from the Italian Society of Nephrology. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): 50-63.
19. Houssiau FA. Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2694-704.
20. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978; 299: 1151-5.
21. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1528-33.
22. El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003; 12: 692-6.
23. Waldman M, Appel GB. Update on treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 70: 1403-12.
24. Bargman JM. How did cyclophosphamide become the drug of choice for lupus nephritis? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 381-4.
25. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int* 1997; 51: 1188-95.
26. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1620-8.
27. 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: 2121-31.
28. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70 (4): 732-42.
29. Grootsholten C, Berden JH. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1465-9.
30. Karassa FB. Micophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (7): 764-5. Author reply 765-5.
31. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-62.
32. Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 705-9.
33. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HAT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2001-10.
34. Glassock RJ. Multitarget therapy of lupus nephritis: base hit or home run. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1842-4.
35. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-28.
36. Navaneethan SD, Viswanathan G, Strippoli GF. Treatment options for proliferative lupus nephritis: an update of clinical trial evidence. *Drugs* 2008; 68 (15): 2095-104.
37. 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): 1103-12.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373-9.
39. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000; 35: 904-14.
40. Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome

- of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2559-68.
41. Balow JE, Austin HA 3rd. Maintenance therapy for lupus nephritis--something old, something new. *N Engl J Med* 2004; 350: 1044-80.
 42. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-80.
 43. Fakhouri F, Lesavre PH. Quel traitement pour les néphropathies lupiques en 2008? *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger* 2008; 217-27.
 44. Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* 2008; 17: 426-30.
 45. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (5): 525-32.
 46. Moroni C, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (1): 15-20.
 47. Alarcón-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. LJP 394 Investigator Consortium. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 442-54.
 48. Weide R, Heymanns J, et al. Successful treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab. *Oncologie* 2001; 24 (6): 479.
 49. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2673-7.
 50. Weide R, Heymanns J, Pandorf A, Köppler H. Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy. *Lupus* 2003; 12: 779-82.
 51. Sfrikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 501-13.
 52. Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int* 2007; 72 (6): 676-82.
 53. Lambotte O, Dürbach A, Kotb R, Ferlicot S, Delfraissy JF, Goujard C. Failure of rituximab to treat a lupus flare-up with nephritis. *Clin Nephrol* 2005; 64: 73-7.
 54. Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 579-87.
 55. Marks SD, Tullus K. Targeted B-cell depletion therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus: progress to date. *Paediatr Drugs* 2007; 9 (6): 371-8.
 56. Nwobi O, Abitbol CL, Chander J, Seeherunvong W, Zilleruelo G. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (3): 413-9.
 57. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksdóttir EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263-76.
 58. Camous L, Melander C, Vallet M, et al. Complete remission of lupus nephritis with rituximab and steroids for induction and rituximab alone for maintenance therapy. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (2): 346-52.
 59. Press release Genentech del 11.03.2009.
 60. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 719-27.
 61. Hayat SJ, Uppal SS, Narayanan Nampoory MR, Johnny KV, Gupta R, Al-Oun M. Safety and efficacy of infliximab in a patient with active WHO class IV lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26 (6): 973-5.
 62. Aringer M, Smolen JS. Efficacy and safety of TNF-blocker therapy in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7 (4): 411-9.
 63. Davas EM, Tsirogianni A, Kappou I, Karamitsos D, Economidou I, Dantis PC. Serum IL-6, TNF alpha, p55 srTNFalpha, srIL-2alpha levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999; 18 (1): 17-22.
 64. Korbet SM. Membranous lupus glomerulonephritis. In: *Lupus Nephritis* edited by Lewis et al., Oxford. Oxford University Press 219-40.
 65. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, Moroni G, Ponticelli C, Zucchelli P. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin Nephrol* 1993; 39: 175-82.
 66. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, Borok RZ. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 299-305.
 67. Beck LH Jr, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 690-1.
 68. Moroni G, Maccario M, Banfi G, Quaglini S, Ponticelli C. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 681-6.
 69. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4): 901-11.
 70. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, Boki KA, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 377-80.