

RUOLO DELLA TERAPIA CON ANTICORPI MONOCLONALI NELLE NEFROPATIE IMMUNO-MEDIATE: STATO DELLE CONOSCENZE

Paolo Cravedi

Renal Division, Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY - USA

Riassunto

Il trattamento delle glomerulopatie immuno-mediate si è basato, fino agli ultimi anni, sull'impiego di terapie immunosoppressive aspecifiche, che non sempre si sono dimostrate superiori al placebo nel migliorare la sopravvivenza renale. Gli effetti tossici associati a questi trattamenti, inoltre, spesso superavano i possibili benefici derivanti dalla riduzione della proteinuria.

Più di recente, si sono resi disponibili anticorpi monoclonali in grado di colpire selettivamente popolazioni cellulari e meccanismi molecolari implicati nella fisiopatologia delle malattie glomerulari. Il Rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20 espresso dai linfociti B, è stato impiegato con successo in pazienti con sindrome nefrosica secondaria a nefropatia membranosa, nefropatia a lesioni minime o sclerosi focale e segmentaria. La sua abilità nel ridurre la formazione di auto- e alloanticorpi ne ha fatto uno strumento terapeutico efficace nelle vasculiti ANCA-associate, nella nefrite lupica, nella crioglobulinemia mista e nel rigetto acuto umorale. Recentemente, sono apparse numerose segnalazioni in merito all'efficacia dell'Eculizumab, un anticorpo umanizzato contro il componente C5 del complemento, nel trattamento della sindrome uremico-emolitica atipica, della glomerulonefrite membranoproliferativa e del rigetto acuto umorale.

Alla luce del loro eccellente profilo di sicurezza, questi anticorpi costituiscono un importante strumento terapeutico per il trattamento delle glomerulonefriti. Inoltre, grazie al loro meccanismo d'azione selettivo, gli anticorpi monoclonali possono permettere di migliorare la nostra comprensione della fisiopatologia di queste malattie. Il crescente impiego di questi anticorpi, tuttavia, porrà il problema dei relativi costi, che potrebbe precluderne un impiego esteso.

Role of monoclonal antibodies in the treatment of immune-mediated kidney disease: the state of the art

Until recently, the only treatment options for patients with immune-mediated glomerular diseases were based on the use of non-specific immunosuppressants that, however, do not always appreciably ameliorate kidney survival compared with placebo or no treatment. Moreover, these treatments are burdened by a degree of toxicity that may offset the benefits of proteinuria reduction.

Monoclonal antibodies have recently become available that specifically target cell populations or molecular mechanisms implicated in the pathophysiology of glomerular diseases. Rituximab, a chimeric monoclonal antibody targeting the CD20 antigen on B cells, has been successfully employed in patients with nephrotic syndrome secondary to membranous nephropathy, minimal change disease, or focal segmental glomerulosclerosis. Its ability to reduce auto- and allo-antibody formation has been instrumental to treat also ANCA-associated vasculitis, lupus nephritis, mixed cryoglobulinemia,

Indirizzo degli Autori:

Dr. Paolo Cravedi
Renal Division
Department of Medicine
Mount Sinai School of Medicine
New York, 10029 - USA
e-mail: paolo.cravedi@mssm.edu

Parole chiave:

Anticorpo monoclonale,
Eculizumab,
Glomerulonefrite,
Proteinuria,
Rituximab

Key words:

Monoclonal antibody,
Eculizumab,
Glomerulonephritis,
Proteinuria,
Rituximab

and acute humoral rejection. Over the last years, many reports have also documented the efficacy of the anti-C5 humanized monoclonal antibody eculizumab to treat atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and acute humoral rejection.

Their efficacy, together with the excellent safety profiles, makes these antibodies a very helpful tool to treat patients with glomerular diseases. Moreover, thanks to their specific mechanism of action, monoclonal antibodies are helping to understand the pathophysiology of these diseases more in depth. With the progressively growing use of monoclonals, a crucial issue will be their still high costs that may prevent their use for all patients in need.

Conflict of interest: None

INTRODUZIONE

Fino alla fine degli anni '90, il trattamento delle glomerulonefriti si è in larga parte fondato sull'impiego di farmaci con attività immunosoppressiva aspecifica, spesso associati a effetti collaterali anche seri. Più recentemente, lo sviluppo di anticorpi monoclonali, insieme ai progressi nella conoscenza dei meccanismi fisiopatologici delle glomerulopatie autoimmuni, ha offerto l'opportunità di trattamenti più selettivi, efficaci e sicuri.

Il primo anticorpo monoclonale impiegato in ambito nefrologico è stato l'OKT3, un anticorpo murino citolitico contro il recettore CD3 presente a livello dei linfociti T impiegato per la prevenzione e il trattamento del rigetto acuto del trapianto. L'alto rischio di reazioni avverse legate alla componente murina dell'anticorpo ne ha tuttavia determinato un progressivo declino nell'uso (1). D'altro canto, il miglioramento nelle tecniche di medicina molecolare ha permesso lo sviluppo di anticorpi chimerici o umanizzati, con profili di *safety* molto migliori, che sono diventati cruciali nei regimi antirigetto, sia per la fase di induzione (2) che come terapia immunosoppressiva di mantenimento (3).

Il Rituximab, un anticorpo chime-

rico contro il CD20 presente sulla superficie dei linfociti B, è stato il primo anticorpo monoclonale impiegato per il trattamento di una glomerulonefrite. Introdotto nel 1998 con l'indicazione per il trattamento dei linfomi non Hodgkin indolenti e aggressivi e della leucemia linfatica cronica, è stato successivamente approvato per la terapia dell'artrite reumatoide (4). In ambito nefrologico, il Rituximab è stato per la prima volta utilizzato nel trattamento della nefropatia membranosa (NM) (5-7), ma il suo impiego si è rapidamente esteso ad altre nefropatie primitive (8) e secondarie (9). Un altro anticorpo il cui utilizzo si sta facendo sempre più frequente per il trattamento delle glomerulonefriti è l'Eculizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato rivolto contro il componente C5 del complemento (10).

Alla luce degli incoraggianti risultati ottenuti con queste molecole e della crescente disponibilità di nuovi anticorpi in grado di inibire selettivamente citochine e mediatori infiammatori e di eliminare specifiche popolazioni linfocitarie, è ragionevole ritenere che gli anticorpi monoclonali avranno un ruolo sempre maggiore nel trattamento delle nefropatie immuno-mediate.

RITUXIMAB

Nefropatia membranosa

La NM è una delle principali cause di sindrome nefrosica negli adulti ed è caratterizzata dalla deposizione, a livello subepiteliale, di anticorpi rivolti contro antigeni podocitari, tra cui il recettore della fosfolipasi A2 (11) e la *neutral endopeptidase* (NEP) (12). L'accumulo di anticorpi nello spazio subepiteliale promuove l'attivazione della cascata del complemento, che danneggia la membrana basale glomerulare e induce un'abnorme perdita di proteine nelle urine a cui, nel lungo termine, segue una progressiva perdita di funzione renale (13).

I linfociti B rivestono un ruolo cruciale nella sequenza di eventi che determina la progressione verso l'insufficienza renale nella NM. Differenziandosi in plasmacellule, le cellule B sono responsabili della produzione degli autoanticorpi. Inoltre, infiltrandosi nell'interstizio renale, sono in grado di alimentare il processo autoimmune presentando autoantigeni alle cellule T e rilasciando citochine che ne promuovono la proliferazione e che, a loro volta, alimentano la risposta autoimmune (14).

Attualmente, la terapia più fre-

quentemente adottata per il trattamento della NM include l'impiego di cortisone associato ad agenti alchilanti, come la ciclofosfamide e il clorambucil. Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che questo trattamento è efficace nel ridurre la proteinuria rispetto al placebo (15, 16). Tuttavia, secondo una meta-analisi che includeva più di mille pazienti, queste terapie non sono associate ad alcun significativo aumento nella sopravvivenza renale rispetto al placebo e sono frequentemente associate al rischio di leucopenia, sterilità, infezioni e, nel lungo termine, neoplasie (17).

Un'altra terapia impiegata da alcuni centri prevede l'impiego di inibitori della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), in associazione o meno a steroidi. Questi trattamenti sono frequentemente efficaci nel ridurre la proteinuria, ma sono anche associati a un alto rischio di recidive dopo la loro sospensione (18). La nefrotossicità degli inibitori della calcineurina, d'altro canto, limita la possibilità di trattamenti prolungati (19).

Nel 2002, il Rituximab è stato impiegato in 8 pazienti con NM e sindrome nefrosica severa refrattaria al trattamento con inibitori del sistema renina angiotensina (RAS) (5). Il trattamento ha indotto una rapida e duratura deplezione dei linfociti B circolanti a cui sono seguite una significativa e persistente riduzione della proteinuria e una stabilizzazione della funzione renale per il successivo anno di *follow-up* (20). Successivamente, uno studio *matched-cohort* ha dimostrato che il Rituximab è efficace anche in pazienti affetti da NM resistente ad altri trattamenti immunosoppressivi (21). Ripetendo le biopsie prima e dopo la remissione completa della proteinuria indotta dal Rituximab, è stato poi possibile dimostrare che il miglioramento funzionale era associato a una regressione delle lesioni glomerulari caratteristiche di questa nefropatia (22).

In seguito a questi studi, un crescente numero di centri ha iniziato a impiegare il Rituximab nel trattamento della NM, confermandone l'efficacia nel ridurre la proteinuria. Una revisione della letteratura (23) che raccoglie tutti gli studi, i "case report" o i "case series" pubblicati fino al 2009 e nei quali è stato descritto l'uso del Rituximab nella NM ha mostrato che il 15-20% dei pazienti trattati con Rituximab, alla dose di 375 mg/m² una volta alla settimana per 4 settimane o di 1 g ai giorni 1 e 15, va incontro a remissione completa, mentre il 35-40% raggiunge la remissione parziale. I dati mostrano che il farmaco è ben tollerato e non sono stati registrati eventi avversi gravi. Gli Autori di questa revisione sistematica hanno quindi concluso che il Rituximab è un farmaco efficace nel ridurre la proteinuria in pazienti con NM e sindrome nefrosica almeno quanto i trattamenti immunosoppressivi aspecifici normalmente impiegati, quali steroidi, agenti alchilanti e inibitori della calcineurina, ma è molto più sicuro.

Successivamente alla review sistematica di Bomback et al. (23), sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase II/III su 20 pazienti affetti da NM trattati con Rituximab (24). Il trattamento con Rituximab si è dimostrato efficace nel ridurre la proteinuria in 18 casi. Non sono state osservate differenze nella risposta in pazienti trattati ogni due settimane con 1 g di Rituximab rispetto a quelli che hanno seguito lo schema di trattamento che prevedeva 4 infusioni di Rituximab alla dose di 375 mg/m². Complessivamente, al termine dei due anni di *follow-up*, l'80% dei pazienti ha avuto una remissione totale o parziale della malattia. Questo risultato è ancora più importante se si considera che oltre il 50% dei pazienti trattati non aveva risposto ad altri trattamenti.

Al *meeting* della Società Internazionale di Nefrologia del 2011 sono stati presentati i dati dei primi

100 pazienti con NM trattati con Rituximab presso la Nefrologia degli Ospedali Riuniti di Bergamo. In questa larga coorte di pazienti con sindrome nefrosica persistente resistente al trattamento con RAS inibitori, il Rituximab ha indotto una remissione parziale nel 47% dei pazienti e una remissione completa nel 47% (25).

Questi risultati potrebbero avere implicazioni cliniche molto importanti perché la NM è una patologia glomerulare relativamente frequente che ogni anno colpisce 1.2 nuovi soggetti ogni 100000 (26). Inoltre ci sono almeno altrettanti pazienti con sindrome nefrosica che hanno avuto recidive dopo precedenti cicli di trattamento con altri farmaci immunosoppressori e che ora potrebbero beneficiare della terapia con Rituximab.

Nefropatia a lesioni minime e Glomerulosclerosi focale e segmentaria

La nefropatia a lesioni minime rappresenta la principale causa di sindrome nefrosica in età pediatrica. In oltre il 90% dei casi, il trattamento con steroidi induce remissione della proteinuria. Esiste tuttavia una minoranza di pazienti, variabile tra il 20% e il 60%, in cui la sospensione dello steroide è associata a una ripresa della malattia e che deve quindi continuare questa terapia indefinitamente (forme steroide-dipendenti) (27). L'impiego cronico di steroide espone i bambini al rischio di un ridotto accrescimento, che si aggiunge ai classici effetti collaterali che si riscontrano nell'adulto, tra cui aumentato rischio di sviluppare infezioni, neoplasie, ipertensione arteriosa e intolleranza glucidica, aumento ponderale e inestetismi. Esistono poi casi più rari in cui, dopo un'iniziale risposta allo steroide, si verificano riattivazioni della malattia che richiedono l'associazione con altri immunosoppressori, tra cui

agenti alchilanti, inibitori della calcineurina e antiproliferativi. Questi farmaci espongono i pazienti a ulteriori effetti collaterali e, in alcuni casi, non sono comunque in grado di prevenire del tutto lo sviluppo di recidive della malattia (forme *multi-relapsing*) (8, 28).

Il razionale per l'impiego di steroidi e farmaci immunosoppressori nella nefropatia a lesioni minime si basa sull'ipotesi che questa malattia dipenda dalla produzione, da parte dei linfociti T, di un fattore permeabilizzante in grado di alterare la permeabilità glomerulare e quindi di indurre proteinuria (29). Esistono tuttavia dati che suggeriscono che anche i linfociti B possano giocare un ruolo importante nella patogenesi della malattia (30). A conferma di quest'ultima ipotesi, sono stati recentemente segnalati casi di pazienti con forme steroido-dipendenti e *multirelapsing* in cui la terapia con Rituximab è stata in grado di indurre remissione della malattia. In un'analisi retrospettiva di 37 pazienti con sindrome nefrosica steroido-dipendente, il Rituximab si è dimostrato efficace nell'indurre una remissione in 26 casi, permettendo una sospensione o una riduzione della terapia steroidea in 22 casi. A due anni dal trattamento, 12 pazienti erano ancora in remissione (31). In uno studio di coorte prospettico, la terapia con Rituximab ha permesso di ridurre il numero di recidive di 3.9/anno in 57 pazienti con sindrome nefrosica steroido-dipendente o resistente (32). Recentemente, un *non-inferiority trial* in 54 bambini con sindrome nefrosica idiopatica steroido- e ciclosporina-dipendente (19 con nefropatia a lesioni minime, 17 con FSGS e 18 con altre nefropatie) ha mostrato che l'aggiunta di Rituximab riduceva la proteinuria e il rischio di recidive, nonostante una riduzione nelle dosi di mantenimento della terapia immunosoppressiva (33).

Risultati analoghi sono stati ripor-

tati in pazienti affetti da forme di FSGS steroido-resistenti, che solo nel 50% dei casi raggiungono una remissione persistente, nonostante l'impiego di terapie immunosoppressive multiple e *plasma exchange*. Sono stati pubblicati numerosi *case-report* in cui il Rituximab è stato impiegato con successo come *rescue therapy* in bambini con forme di FSGS ciclosporina-dipendente o steroido-resistente (34-36). Il pre-trattamento con Rituximab si è anche mostrato efficace nel prevenire la recidiva della FSGS dopo il trapianto renale (37). La maggior parte dei *report* relativi al beneficio della terapia con Rituximab nella FSGS steroido-resistente, tuttavia, è relativa a pazienti pediatrici; la sua efficacia in soggetti adulti è infatti ancora controversa (38, 39).

Nefrite lupica, vasculiti ANCA-associate e nefropatia crioglobulinemica

Il Rituximab è stato impiegato per il trattamento della nefrite lupica (NL), con l'obiettivo di bloccare la produzione di immunocomplessi, elementi cruciali nella patogenesi di questa nefropatia. In numerosi piccoli studi, la monoterapia con Rituximab si è dimostrata efficace nell'indurre la remissione completa di NL. In una serie di 18 pazienti (6) con NL di classe III/IV/V, il trattamento con Rituximab come terapia di induzione e con il micofenolato mofetile come mantenimento ha indotto la remissione completa o parziale nel 78% dei casi, persistente fino a un anno nel 67% dei casi. La terapia combinata con Rituximab e micofenolato mofetile sembra funzionare anche come *rescue therapy* nelle forme di NL refrattarie o recidivanti. In uno studio multicentrico *open-label*, tra 15 pazienti con NL attiva o refrattaria, 9 pazienti hanno avuto una remissione completa o parziale (40). I risultati a lungo termine, tuttavia, appaiono meno positivi, soprattutto nei pazienti

con forme rapidamente progressive e nei pazienti neri o con marcata ipoalbuminemia (41).

Un altro contesto in cui il Rituximab è stato impiegato è rappresentato dalle vasculiti ANCA-associate, partendo dal razionale che la percentuale di linfociti B attivati si correla con l'attività della malattia (42). Numerosi studi non controllati hanno mostrato la possibilità di indurre la remissione della malattia nei casi resistenti ad altri trattamenti. Nel 2010, sono stati pubblicati i risultati di due larghi studi randomizzati, *Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis* (RITUXVAS) (43) e *Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis* (RAVE) (44), che hanno incluso, rispettivamente, 197 e 44 pazienti con vasculiti ANCA-associate con o senza interessamento renale. In entrambi gli studi, il Rituximab ha dimostrato un profilo di sicurezza/efficacia simile a quello della ciclofosfamide nei primi 6-12 mesi di *follow-up*, quando associati a terapia di mantenimento con steroide. Questi risultati potrebbero avere ricadute importanti sul trattamento delle vasculiti, ma sono necessari studi con periodi di osservazione più lunghi per poter definire con maggiore certezza la *safety* di Rituximab in questo contesto e le modalità di trattamento delle recidive.

Il Rituximab si è dimostrato efficace anche nel trattamento della crioglobulinemia mista. Un'analisi retrospettiva di 242 pazienti con crioglobulinemia mista non secondaria a infezione da epatite C ha mostrato che il trattamento con Rituximab associato a steroidi era associato a un significativo miglioramento delle manifestazioni cliniche rispetto agli steroidi da soli o in associazione ad agenti alchilanti (45). Risultati analoghi sono stati riportati in uno studio di coorte prospettico in cui sono stati confrontati gli *outcome* di 33 pazienti con crioglobulinemia mista associata a epatite C trattati con Rituximab

e *Peg-interferon-a* più ribavirin con quelli di altri 55 pazienti trattati con *Peg-interferon-a* più ribavirin senza Rituximab (46). Nel corso delle 44 settimane di *follow-up*, l'81% dei pazienti ha avuto una remissione completa nel gruppo con Rituximab, rispetto al 40% nel gruppo di controllo. Recentemente, un altro studio di coorte prospettico ha dimostrato che l'impiego di due dosi di Rituximab da 250 mg/m² (pari a meno della metà di quelle normalmente impiegate) è in grado di indurre remissione nel 79% dei casi di crioglobulinemia mista resistente ad altre terapie (47). La riduzione del dosaggio di Rituximab può essere quindi utile per migliorare il profilo di costo/efficacia di questo anticorpo, almeno nel trattamento della crioglobulinemia mista.

Rituximab nel trapianto

L'importante ruolo dei linfociti B nella presentazione degli alloantigeni, nell'attivazione dei linfociti T e nella produzione di alloanticorpi rende queste cellule un *target* privilegiato per la prevenzione del rigetto nel trapianto renale. Inoltre, il rigetto steroide-resistente è stato associato alla presenza di infiltrati di linfociti B (48). Partendo da questa osservazione, il Rituximab è stato testato in 27 trapiantati di rene con rigetto acuto steroide-resistente, ottenendo un miglioramento della funzione del *graft* in 24 casi (49). Progressivamente il Rituximab, spesso associato all'impiego di plasmaferesi e timoglobuline, è entrato nel trattamento di questo tipo di rigetti e dei rigetti anticorpo-mediati (50).

Il Rituximab è stato successivamente impiegato per la desensibilizzazione di riceventi di trapianto ABO-incompatibile e di pazienti iperimmuni. Numerosi studi hanno dimostrato che l'impiego del Rituximab permette di abbassare il titolo anticorpale anti-ABO senza la necessità di eseguire la splenecto-

mia, un intervento potenzialmente associato a eventi avversi seri (51, 52). Grazie a questi risultati, il Rituximab ha permesso di accedere al trapianto ABO-incompatibile a un crescente numero di pazienti, che così possono beneficiare di una sopravvivenza del *graft* sovrapponibile a quella tra soggetti ABO-compatibili.

Il Rituximab è entrato anche nei regimi di condizionamento dei pazienti iperimmuni, una popolazione in progressivo aumento nelle liste d'attesa per trapianto, a causa del crescente numero di coloro che rientrano in dialisi dopo il fallimento di un precedente trapianto. L'impiego di Rituximab associato a immunoglobuline si è dimostrato efficace nel ridurre il titolo anti-HLA in 20 pazienti iperimmuni, 16 dei quali hanno potuto beneficiare di un trapianto renale nel successivo anno, con una sopravvivenza del *graft* a 12 mesi del 94% (53). Tuttavia, rispetto al trattamento di desensibilizzazione nel caso di trapianti ABO-incompatibili, i risultati ottenuti con il Rituximab per i pazienti iperimmuni, sono, in generale, meno positivi.

Profilo di sicurezza

Il trattamento con Rituximab è ben tollerato e, fino a oggi, non sono state segnalate complicanze serie in pazienti affetti da glomerulonefriti trattati con Rituximab come monoterapia. Nell'ambito dei milioni di pazienti finora trattati, sono stati descritti rari casi di un'infezione cerebrale potenzialmente letale (leucoencefalite multifocale progressiva) in pazienti affetti da malattie autoimmuni non nefrologiche che avevano assunto Rituximab come parte della terapia immunosoppressiva (54). In nessuno di questi casi, tuttavia, è stata identificata una chiara responsabilità del Rituximab nel determinare l'infezione, soprattutto alla luce del fatto che i pazienti che ne sono stati colpiti

stavano assumendo o avevano assunto, oltre al Rituximab, altri farmaci immunosoppressori. Questo tipo di infezione si può verificare anche in pazienti con malattie autoimmuni trattati con altri farmaci immunosoppressori, ma senza Rituximab. Per contro questa infezione non è mai stata riportata in pazienti che abbiano ricevuto il Rituximab senza aver mai ricevuto altri farmaci immunosoppressori.

Una controindicazione assoluta all'impiego di Rituximab è la presenza di un'infezione da virus dell'epatite B. Esistono diverse segnalazioni in letteratura di soggetti che, dopo trattamento con questo anticorpo, hanno sviluppato un'epatite fulminante (55).

Il dosaggio ottimale

I protocolli di trattamento con Rituximab sono estremamente variabili. Alcuni centri utilizzano lo schema introdotto per il trattamento del linfoma con 4 dosi settimanali da 375 mg/m² l'una, altri hanno adottato un protocollo prolungato che prevede otto dosi da 375 mg/m², mentre altri, infine, due dosi di 1 g indipendentemente dal peso del paziente. Già dopo la prima infusione di Rituximab da 375 mg/m², tuttavia, i linfociti B circolanti sono depletati nella maggior parte dei pazienti con NM (56). L'impiego di dosi più alte, ereditato dagli schemi terapeutici impiegati in ambito emato-oncologico per trattare pazienti con una massa cellulare B molto più ampia rispetto a quella di soggetti non affetti da malattie linfoproliferative, espone quindi i pazienti a un inutile rischio di effetti collaterali e aumenta i costi. In accordo con questa ipotesi, uno studio *matched-cohort* in pazienti con NM e sindrome nefrosica ha mostrato che ripetere l'infusione di Rituximab solo nei casi in cui i linfociti B periferici residui dopo la prima somministrazione siano più di 5/mm³ garantiva una simile

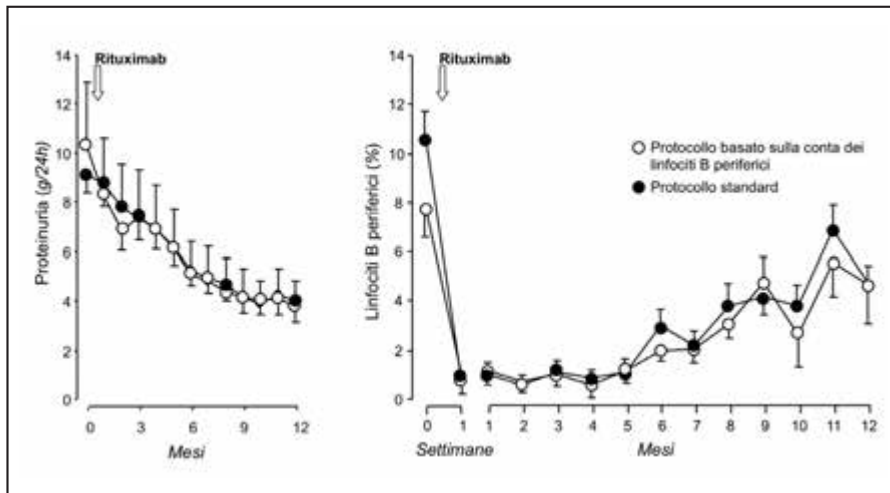


Fig. 1 - Andamento della proteinuria (pannello di sinistra) e dei linfociti B (pannello di destra) a vari intervalli dalla terapia con Rituximab somministrata secondo uno schema standard (4 dosi da 375 mg/kg/1.73 m²) oppure basato sulla conta dei linfociti B circolanti. Modificata da (56).

efficacia nel ridurre la proteinuria (Fig. 1), ma riduceva il numero di effetti collaterali e i costi rispetto a un trattamento con quattro dosi (56). Soltanto in un paziente su dodici, è stato necessario somministrare due dosi di Rituximab per depletare completamente il numero di linfociti B circolanti. L'impiego di questo schema terapeutico anche per il trattamento di altre nefropatie potrebbe ulteriormente migliorare il profilo di sicurezza/efficacia del Rituximab (57).

ECULIZUMAB

Eculizumab è un inibitore del fattore 5 del complemento inizialmente approvato da *Food and Drug Administration* (FDA) e Agenzia europea per i medicinali (EMA) per il trattamento dell'emoglobinuria parossistica notturna (58), una malattia potenzialmente fatale caratterizzata da emolisi complemento-mediata legata all'assenza, sulla membrana eritrocitaria, di CD59, un inibitore della C3 convertasi.

Più recentemente, Eculizumab è stato approvato anche per il trattamento della sindrome uremico-emoalitica atipica, una condizione in cui

alterazioni genetiche a carico di vari inibitori del complemento ne possono causare un'attivazione incontrollata, portando alla formazione di microtrombi a livello glomerulare. I primi due pazienti con SEU atipica trattati con successo con Eculizumab risalgono al 2009 (59, 60). Il primo caso è stato quello di un bambino di 18 mesi con difetto genetico non identificato resistente alla terapia con plasma, in cui un trattamento di 4 mesi con Eculizumab è stato in grado di indurre la malattia in remissione (59). In un secondo paziente di 37 anni con *deficit* di fattore H, una singola dose di Eculizumab (600 mg) è stata sufficiente per trattare la recidiva della malattia sul rene trapiantato (60). A queste sono seguite numerose altre segnalazioni, in cui Eculizumab è stato impiegato per il trattamento di SEU atipica e per la prevenzione e il trattamento delle recidive dopo il solo trapianto renale. Sono attualmente in corso *trial* clinici per valutare l'effetto di Eculizumab in pazienti con SEU atipica plasmadipendente o plasmadipendente. *Interim* analisi di questi studi hanno mostrato un drammatico aumento della conta piastrinica e una remissione degli episodi microangiopa-

tici in 17 su 20 pazienti con SEU atipica plasmadipendente (61) e in 13 su 15 con SEU atipica plasmadipendente (62). Questi dati supportano l'impiego di Eculizumab per il trattamento della SEU atipica e, come recentemente riportato, anche come terapia dei casi più severi di SEU tipica associati a infezioni da batteri produttori *shiga-toxin*. I costi estremamente elevati di questo anticorpo, tuttavia, espongono i servizi sanitari nazionali a problemi di copertura economica per il trattamento dei pazienti. Questo problema, che accomuna la grande maggioranza degli anticorpi monoclonali, è in continua crescita alla luce del crescente numero di glomerulopatie in cui Eculizumab si è dimostrato efficace.

Malattia a depositi densi e glomerulopatia da C3

La malattia a depositi densi, chiamata anche glomerulopatia membranoproliferativa di tipo II, è caratterizzata dalla presenza di materiale elettrondenso nello spessore della membrana basale glomerulare. Questa nefropatia è associata a un'anomala attivazione della via alternativa del complemento, secondaria a mutazioni genetiche nei fattori di regolazione o alla presenza di autoanticorpi che ne inibiscono l'attività. A oggi sono stati segnalati sette pazienti con malattia a depositi densi in cui è stato impiegato Eculizumab per bloccare l'attivazione del complemento. In cinque casi il trattamento si è dimostrato efficace nel ridurre la proteinuria e nel migliorare la funzione renale e il quadro istologico nel corso di un *follow-up* di circa un anno (63-66). In un sesto paziente con ricorrenza della malattia a depositi densi sul rene trapiantato, Eculizumab ha indotto remissione della proteinuria dopo che il trattamento con plasmaferesi, steroidi e Rituximab si era dimostrato inefficace (67).

Eculizumab è stato impiegato anche in tre pazienti con glomerulonefrite da C3, caratterizzata dalla presenza di depositi elettrondensanti di C3 a livello subepiteliale e/o mesangiale e in due casi la funzione renale è migliorata o si è stabilizzata (66).

Queste esperienze iniziali supportano l'impiego di Eculizumab in pazienti affetti da glomerulonefriti secondarie ad alterazioni del complemento. D'altro canto, la presenza di soggetti resistenti a questo trattamento suggerisce l'esistenza di elementi patogenetici alternativi a quelli di una sregolata attivazione del complemento, almeno in una minoranza dei pazienti affetti da malattia a depositi densi o da glomerulopatia da C3. Lo studio di questi pazienti potrà quindi dimostrarsi importante per la comprensione della fisiopatologia di queste nefropatie e per la definizione di nuove terapie. Questo è un aspetto molto importante della terapia con anticorpi monoclonali, i quali, a differenza dei farmaci con meccanismi d'azione aspecifici, hanno l'enorme vantaggio di fornire importanti informazioni anche nei casi in cui risultano inefficaci nella cura delle malattie per cui sono impiegati.

Eculizumab nel trapianto

Lo sviluppo di strategie per la desensibilizzazione dei pazienti iperimmuni sta diventando una priorità sempre più urgente nella medicina del trapianto, in quanto un numero crescente di pazienti rientra in lista d'attesa dopo un precedente trapianto fallito, ma l'alto titolo anticorpale anti-HLA riduce le loro possibilità di trovare un donatore compatibile. L'impiego di Rituximab, plasmaferesi e immunoglobuline permette di ridurre il titolo anticorpale anti-HLA, ma questo regime ha un'efficacia variabile, è associato a possibili effetti collaterali anche seri (68) e richiede strutture ben organizzate per orchestrare i

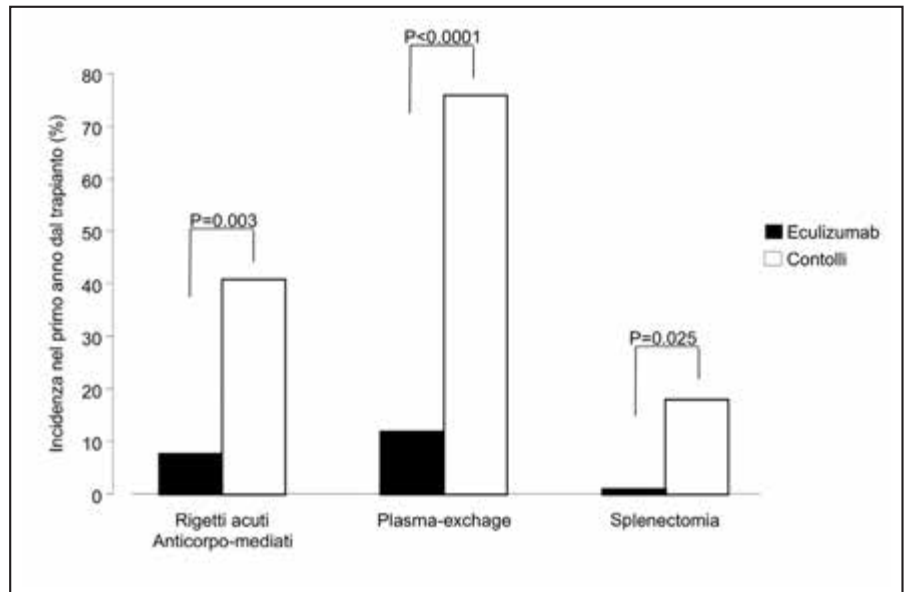


Fig. 2 - Incidenza di rigetti acuti anticorpo-mediati e numero di pazienti sottoposti a plasma exchange o splenectomia nel primo anno dal trapianto in pazienti iperimmuni trattati con Eculizumab e in una coorte storica di pazienti senza Eculizumab. Tratta da (71).

diversi trattamenti.

Più recentemente, Eculizumab è stato suggerito come possibile trattamento per la prevenzione del rigetto acuto umorale in pazienti iperimmuni. La terapia con Eculizumab potrebbe prevenire l'attivazione del complemento da parte degli alloanticorpi depositati a livello dell'endotelio del graft e quindi evitarne la trombosi. A conferma di questa ipotesi, sono stati segnalati diversi casi in cui Eculizumab è stato impiegato con successo in episodi di rigetto acuto umorale (69, 70). In uno studio prospettico, 26 pazienti iperimmuni trattati con Eculizumab hanno ricevuto un trapianto renale, nonostante un *cross-match* positivo. Nel primo anno dal trapianto, l'incidenza di rigetti acuti anticorpo-mediati in questi pazienti era significativamente inferiore rispetto a quella riscontrata in un'altra coorte storica di pazienti analoghi che erano stati trattati con *plasma exchange* o splenectomia senza Eculizumab (Fig. 2) (71).

Profilo di sicurezza

A oggi Eculizumab è stato somministrato a oltre 1000 pazienti con varie indicazioni e gli effetti collaterali segnalati sono numerosi, ma di severità modesta. L'effetto collaterale più serio legato a Eculizumab è che l'inibizione del complemento aumenta il rischio di infezioni da meningococco, in quanto il complemento è un componente essenziale dei meccanismi di difesa dell'organismo contro microrganismi capsulati come, appunto, il meningococco (10). Questo rischio può essere prevenuto vaccinando i pazienti prima dell'esposizione a Eculizumab ed eseguendo una profilassi con penicillina durante tutto il periodo di trattamento. A oggi, non sono stati segnalati ceppi di meningococco resistenti a questo antibiotico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Chan L, Gaston R, Hariharan S. Evolution of immunosuppression and continued importance of acute rejection in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S2-9.
2. Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 68: 211-8.
3. Grinyo JM, Cruzado JM, Bestard O, Vidal Castineira JR, Torras J. Immunosuppression in the ERA of Biological Agents. *Adv Exp Med Biol* 2012; 741: 60-72.
4. Winter MC, Hancock BW. Ten years of rituximab in NHL. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 223-35.
5. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923-4.
6. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3717-23.
7. Lindholm C, Borjesson-Asp K, Zedjanchi K, Sundqvist AC, Tarkowski A, Bokarewa M. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 826-33.
8. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 615-28.
9. Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 221-30.
10. Davis J. Eculizumab. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1609-15.
11. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21.
12. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346: 2053-60.
13. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 203-13.
14. Cohen CD, Calvaresi N, Armelloni S, et al. CD20-positive infiltrates in human membranous glomerulonephritis. *J Nephrol* 2005; 18: 328-33.
15. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8-13.
16. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899-904.
17. Schieppati A, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004293.
18. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924-30.
19. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481-508.
20. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851-7.
21. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasa M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 2011; 33: 461-8.
22. Ruggenti P, Cravedi P, Sghirlanzoni MC, et al. Effects of rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1652-9.
23. Bombardieri A, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 734-44.
24. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2188-98.
25. Ruggenti P, Cravedi P, Marasa M, Ruggiero B, Chianca A, Remuzzi G. Effects of Rituximab in 100 Consecutive Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy (IMN) and Nephrotic Syndrome Despite RAS Inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: [abstract].
26. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 414-30.
27. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: S3-16.
28. van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 881-92.
29. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-60.
30. Marasa M, Kopp JB. Monoclonal antibodies for podocytopathies: rationale and clinical responses. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 337-48.
31. Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (5): 1910-5.
32. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2207-12.
33. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1308-15.
34. Suri M, Tran K, Sharma AP, Filler G, Grimmer J. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 807-10.
35. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 481-5.
36. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1433-8.
37. Audard V, Kamar N, Sahali D, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: e62-6.
38. Ochi A, Takei T, Nakayama K, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012; 51: 759-62.
39. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, Gonzalez E, et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1317-23.
40. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 191-7.
41. Melander C, Sallee 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.

42. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kalenberg CG, Tervaert JW. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 885-94.
43. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-20.
44. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32.
45. Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al. Management of non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the Cryo-Vas survey. *Blood* 2012.
46. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010; 116: 326-34; quiz 504-5.
47. 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. *Autoimmun Rev* 2011; 10 (11): 714-9.
48. Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 2003; 349: 125-38.
49. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004; 4: 996-1001.
50. Kaposztas Z, Podder H, Mauyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant* 2009; 23: 63-73.
51. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011; 91: 853-7.
52. Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, et al. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant* 2011; 25: 878-84.
53. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359: 242-51.
54. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834-40.
55. Villadolid J, Laplant KD, Markham MJ, Nelson DR, George TJ Jr. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *Oncologist* 2010; 15: 1113-21.
56. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 932-7.
57. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Rituximab for membranous nephropathy and immune disease: less might be enough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 76-7.
58. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-43.
59. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 544-6.
60. Nurnberger J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 542-4.
61. Legendre CM, Babu S, Furman RR, et al. Safety & Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients Resistant to Plasma Therapy: Interim Analysis from a Phase II Trial. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: [abstract].
62. Muus P, Legendre CM, Douglas K, et al. Safety & Efficacy of Eculizumab in aHUS Patients on Chronic Plasma Therapy: Interim Analysis of a Phase II Trial. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: [abstract].
63. Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1161-3.
64. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1163-5.
65. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1165-6.
66. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, et al. Eculizumab for Dense Deposit Disease and C3 Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (5): 748-56.
67. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant* 12: 1046-51.
68. Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 971-9.
69. Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9: 231-5.
70. Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int* 2012; 25 (6): 623-32.
71. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 2405-13.