

ANTICORPI MONOCLONALI NELLA CLINICA NEFROLOGICA: IL DIFFICILE BILANCIO TRA PROSPETTIVE DI CURA, EVIDENZA DELL'EFFICACIA E TOSSICITÀ

Riccardo Magistrone

Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina, Medicina d'Urgenza e Specialità Mediche, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena Policlinico, Modena

Riassunto

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano/murino anti-CD20 in grado di ottenere la deplezione di linfociti B. Negli ultimi anni si sono accumulate esperienze cliniche e una significativa letteratura di approfondimento sul possibile ruolo di questo farmaco in condizioni autoimmunitarie tra cui glomerulonefriti immunomediate e rigetto del trapianto. Deve essere puntualizzato che al momento non esiste alcuna registrazione del farmaco con indicazione renale al trattamento e l'utilizzo del farmaco nell'ambito nefrologico è da ritenersi ampiamente off-label. Un report recente ha evidenziato che il farmaco viene somministrato in modo generoso in contesti clinici in cui il supporto della letteratura è ancora dibattuto e non conclusivo; in un significativo numero di casi il farmaco viene utilizzato in contesti in cui il supporto scientifico può essere considerato sostanzialmente inconsistente. In questa breve relazione saranno prese in considerazione le principali evidenze sull'utilizzo di questo farmaco in ambito nefrologico. In aggiunta sarà valutato brevemente anche il ruolo di Eculizumab: un innovativo farmaco biologico attivo sulla cascata del complemento. Molte suggestioni sperimentali evidenziano un ruolo centrale di questi due nuovi farmaci in molte condizioni immunomediate di interesse nefrologico. Questo stimolante campo di ricerca è ancora agli albori per quanto riguarda la valutazione scientifica della loro applicazione clinica. In considerazione di vincoli etici legati alla tossicità degli interventi terapeutici e alla necessità di fornire ai pazienti il miglior trattamento disponibile, si impone alla comunità nefrologica un grande sforzo collaborativo per affrontare questi quesiti clinici nel contesto di studi randomizzati controllati multicentrici.

Monoclonal antibodies in nephrology: a delicate balance between curative potential, evidence of effectiveness, and toxicity

Rituximab is a chimeric human-murine anti-CD20 monoclonal antibody able to obtain the depletion of B lymphocytes. In recent years significant clinical experience has been gained and literature studies have been carried out investigating the possible role of this drug in autoimmune conditions such as immune-mediated glomerulonephritis and transplant rejection. It must be stressed that at present the drug is not registered for any type of kidney disease and its use in nephrology is to be considered off-label. A recent report showed that rituximab is generously administered in clinical settings where the support of the literature is still debated and inconclusive; in a significant number of cases the drug is used in contexts where the scientific support can be considered substantially inconsistent. This brief report will address

Indirizzo degli Autori:

Dr. Riccardo Magistrone
Divisione di Nefrologia Dialisi e
Trapianto
Azienda Ospedaliero Universitaria di
Modena Policlinico
41100 Modena
e-mail: riccardo.magistrone@unimore.it

Parole chiave:

CD20,
Complemento,
Eculizumab,
Glomerulonefriti,
Rituximab,
Trapianto

Key words:

Rituximab,
Eculizumab,
Glomerulonephritis,
Kidney transplant,
CD20,
Complement

the principal findings on the use of rituximab in nephrology. It will also briefly evaluate the role of eculizumab, a novel biological drug active on the complement cascade. Experimental evidence points to a central role for these two new drugs in many immune-mediated conditions of nephrologic interest. This exciting field of research is still in its infancy with regard to the scientific assessment of the clinical applications. In view of the ethical considerations concerning the toxicity of therapeutic interventions and the need to give patients the best available treatment, a great collaborative effort is required by the nephrology community to address these clinical issues in the context of multicenter randomized controlled studies.

Conflict of interest: The author declares to have no conflict of interests related to the content of the manuscript, to have carried out no experiments on humans or animals, and to have used no tables or figures that are subject to copyright.

INTRODUZIONE

Un numero significativo di glomerulonefriti ha una causa immunomediata. Il disordine immunitario può essere primitivo alla patologia renale o può rientrare in un quadro più complessivo di una malattia autoimmune sistemica con interessamento anche renale (*lupus* eritematoso sistemico, vasculiti ANCA associate, artrite reumatoide, ecc.). Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano/murino anti-CD20 in grado di ottenere la deplezione di linfociti B, registrato per il trattamento del linfoma non-Hodgkin nel 1997. Qualche anno più tardi si è evidenziata la sua efficacia in patologie autoimmuni tra le quali l'artrite reumatoide, di cui è stata ottenuta la registrazione nel 2006. Da allora si sono accumulate esperienze cliniche e una significativa letteratura di approfondimento sul possibile ruolo di questo farmaco in altre condizioni autoimmunitarie tra cui anche glomerulonefriti immunomEDIATE. Attualmente il farmaco è registrato con tre indicazioni terapeutiche: linfoma non Hodgkin a cellule B CD20+, leucemia linfatica cronica e artrite reumatoide. Deve essere puntualizzato che al mo-

mento non esiste alcuna registrazione del farmaco con indicazione al trattamento di glomerulonefriti autoimmuni: l'utilizzo del farmaco nell'ambito nefrologico è da ritenersi ampiamente *off-label*. Fanno eventualmente eccezione condizioni cliniche in cui la patologia renale possa essere ricondotta a una delle patologie per le quali è attualmente registrato il farmaco. In questo senso le glomerulonefriti secondarie o associate ad artrite reumatoide e i rari casi di glomerulonefriti secondarie a leucemie linfatiche croniche (1) possono rientrare in un uso registrato del farmaco. Considerazione a parte può essere fatta per le crioglobulinemie miste associate a infezione HCV che sono ritenuti disordini linfoproliferativi a cellule B (2) e che possono essere ricondotte in senso lato a una classe di patologie relativamente affine all'indicazione terapeutica coperta dalla registrazione del farmaco. Non esistono molti studi sull'entità dell'uso *off-label* di Rituximab; una valutazione condotta da Eliezer M. Van Allen et al. (3) in un database assicurativo americano ha evidenziato un uso abbastanza comune del farmaco al di fuori delle strette indicazioni registrative della mo-

lecola (25.3% di casi *off-label* su 2782 pazienti). Gli Autori indicano inoltre che solo nel 52.9% dei casi di trattamento *off-label* l'indicazione aveva un supporto "Evidence Based", nel 34.9% dei casi il farmaco era stato somministrato in contesti clinici con uno scarso o non conclusivo supporto scientifico, mentre nel 12.2% dei casi in quadri clinici senza alcun supporto di letteratura che apparentemente giustificasse l'utilizzo del farmaco. Il dato suggerisce un utilizzo ampio al di fuori delle rigide indicazioni prescrittive: questo riscontro può essere certamente giustificato dalla recente immissione sul mercato del farmaco (almeno rispetto ad altre molecole diffusamente utilizzate in nefrologia) e da un'attività scientifica esplorativa delle potenzialità terapeutiche che non ha potuto avere ancora un equivalente riconoscimento registrativo da parte delle autorità di controllo americane ed europee. Il dato che però induce a una riflessione più attenta è che il farmaco sia stato somministrato in modo così generoso in contesti clinici in cui il supporto della letteratura sia ancora dibattuto e non conclusivo e in un numero di casi in cui il supporto scientifico possa

essere considerato sostanzialmente inconsistente. È difficile fare una più specifica estrapolazione al contesto nefrologico per l'assenza nello studio citato di indicatori diagnostici specifici di malattie reumatologiche o nefrologiche. L'utilizzo di qualsiasi farmaco e in particolare l'uso di farmaci *off-label* dovrebbero considerare in modo molto attento i possibili benefici rispetto al rischio determinato dalla tossicità del farmaco e inoltre alla mancata somministrazione di una terapia maggiormente consolidata dal punto di vista delle evidenze.

TOSSICITÀ DI RITUXIMAB

Nei pazienti eleggibili al trattamento con Rituximab possono verificarsi effetti avversi che emergono in tempi brevi (durante la somministrazione o nelle ore immediatamente successive e hanno principalmente una causa correlata all'ipersensibilità al prodotto) o effetti avversi tardivi.

Nei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Rituximab è stato segnalato il rischio di leucoencefalopatia progressiva multipla (PML). Questa condizione è un'infezione subacuta del sistema nervoso centrale determinata dalla riattivazione nel tessuto cerebrale del *virus* JC. L'incidenza di questa condizione è decisamente bassa (0.4/100000) nell'artrite reumatoide mentre è 10 volte più frequente nel LES (4/100000); in 7 casi complessivamente segnalati di pazienti affetti da artrite reumatoide e in trattamento con Rituximab, 5 pazienti erano in trattamento in associazione ad altri farmaci immunosoppressori (metotrexate in 4 casi e in un caso con leflunomide) (4). La condizione è certamente rara, segnalata in diverse malattie autoimmuni e in associazione ad altri trattamenti immunosoppressivi. La compresenza di altre terapie non permette di giungere alla dimo-

strazione di un chiaro nesso causale. Malgrado ciò, in considerazione della natura devastante di questa affezione, il principio di cautela deve suggerire ai clinici nei pazienti trattati attenzione ai possibili sintomi clinici di natura cognitiva, neurologica e psichiatrica. Il sospetto di questa condizione deve essere approfondito con uno studio in risonanza magnetica e con la ricerca del *virus* nel liquido cefalo rachidiano attraverso metodiche di PCR.

Una delle problematiche centrali del farmaco in virtù della sua natura immunosoppressiva è la possibile insorgenza di condizioni infettive; il farmaco non può quindi essere infuso in pazienti con gravi condizioni infettive in corso quali sepsi, tubercolosi o infezioni opportunistiche. In particolare è segnalata la possibile riattivazione di infezioni da epatite B anche con possibile evoluzione fulminante.

Nei pazienti trattati con Rituximab per patologie neoplastiche linfomatose o leucemiche con un'elevata massa tumorale sono state descritte delle reazioni da sindrome grave da rilascio di citochine e da sindrome da lisi tumorale. Nella prima condizione la lisi tumorale determina un massivo rilascio di citochine che scatena una sintomatologia dominata da dispnea acuta, broncospasmo e ipossia fino all'insufficienza respiratoria acuta. Nella sindrome da lisi tumorale invece la rapida distruzione di cellule neoplastiche determina un rilascio in circolo di acido urico, potassio e fosfati con possibile evoluzione in insufficienza renale acuta, possibile insufficienza respiratoria e morte. Nelle patologie autoimmuni e quindi nelle condizioni anche di interesse nefrologico questa ampia massa neoplastica non è presente. Queste complicanze sono normalmente poco rilevanti in questo contesto.

Rituximab è associato a eventi cardiovascolari nel 18.8% dei soggetti. I fenomeni di ipotensione e ipertensione sono tra gli eventi più

comuni; si sono registrati inoltre episodi di *angina pectoris*, aritmia cardiaca da *flutter atriale* o fibrillazione. Per questo motivo i pazienti con una significativa anamnesi cardiologica devono essere attentamente monitorati durante l'infusione. In un numero limitato di casi la somministrazione di Rituximab ha determinato un episodio ischemico cardiaco acuto.

In tempi relativamente più recenti altre segnalazioni sono emerse riguardo a un rischio di possibile fibrosi polmonare (5) con esito fatale, per cui in pazienti con particolari problematiche respiratorie l'uso di Rituximab deve essere attentamente ponderato.

QUALI EVIDENZE

Nonostante i numerosi effetti avversi descritti il farmaco risulta complessivamente abbastanza maneggevole. Tuttavia, anche per farmaci meno tossici di Rituximab, la presenza di effetti collaterali anche limitati diventa inaccettabile laddove non vi sia una chiara utilità nella loro somministrazione. L'utilizzo di qualsiasi approccio terapeutico non può prescindere dall'analisi delle evidenze, perché, al di fuori di questa evidenza, i problemi di sicurezza diventano preponderanti e l'utilizzo del farmaco è inaccettabile. Dopo un lungo dibattito e uno scetticismo nei confronti della metodologia basata sull'evidenza, pazienti, nefrologi e le autorità di controllo hanno iniziato a considerare le Linee Guida fondamentali per ogni scelta di carattere sanitario. L'eccessivo entusiasmo attuale per percorsi terapeutici e Linee Guida è fonte di preoccupazione non inferiore a quella determinata dall'eccessiva diffidenza iniziale (6). Il dilemma è spesso di per sé inconciliabile e una discreta conoscenza della metodologia e un relativo grado di buon senso ed esperienza clinica sono richiesti per districarsi

in questo complesso labirinto. La ferrea applicazione dell'ortodossia metodologica soggiacente alla medicina basata sull'evidenza porta inevitabilmente a un atteggiamento nichilistico: il 95% dei problemi di interesse clinico non ha disponibilità di studi clinici sufficienti a orientare l'uso di uno specifico approccio terapeutico basato sull'evidenza. L'attività clinica non può essere subordinata a una stretta ortodossia metodologica, pena l'assoluta paralisi dell'attività medica. Un grado di evidenza che sia fortemente supportata da considerazioni biologiche, modelli animali e *trial* clinici magari non conclusivi ma almeno coerenti in una stessa direzione possono essere considerati soddisfacenti almeno temporaneamente in attesa di conferme conclusive. Al di fuori di questo approccio pragmatico e di buon senso si possono riconoscere frequenti abusi. Il meno accettabile è il cortocircuito logico per il quale il risultato negativo di uno studio venga interpretato come una conferma della verosimile ipotesi opposta. Di questo sono spesso vittima studi di "non-inferiorità", esplicitati come tali o più spesso subdolamente ricavati da studi di superiorità falliti. L'unico risultato spendibile di uno studio di superiorità fallito è che il farmaco testato non sia superiore al controllo, mentre la numerosità campionaria e l'intervallo di non-inferiorità dichiarato nella sezione metodologica degli studi di non-inferiorità devono sempre essere attentamente valutati per estrapolarne il significato clinico (e non solo statistico).

In conclusione, laddove esperienze di serie di casi trattati o piccoli studi randomizzati o non randomizzati suggeriscono un ruolo per nuovi approcci terapeutici il tempo sarebbe speso meglio se utilizzato a programmare sperimentazioni cliniche largamente condivise e collaborative piuttosto che Linee Guida, percorsi clinici e review sistematiche che poco potranno esprimere

partendo da presupposti insoddisfacenti.

Il profilo etico non è secondario, in quanto l'uso di farmaci con una prova di efficacia scarsa se non assente pone il clinico in una condizione di profonda difficoltà dovendo scegliere tra l'astensione terapeutica e l'affidamento a cure non provate e potenzialmente tossiche. Nello stesso scenario l'uso di farmaci di efficacia non provata in un contesto sperimentale risolve il conflitto etico in quanto l'esperienza accumulata orienterà nel futuro verso la scelta terapeutica migliore.

Nella valutazione delle evidenze cliniche nell'utilizzo di Rituximab si è tentato di selezionare le principali fonti bibliografiche privilegiando i dati riportati in *trial* clinici randomizzati. Una fonte significativa ma non esclusiva di fonti per la nostra ricerca è stato il sito www.clinicaltrials.gov mantenuto dal "National Institute of Health" degli Stati Uniti. Abbiamo riportato nelle Tabelle I e II i *trial* completati, attivi o in procinto di iniziare il reclutamento per la valutazione di Rituximab nell'ambito delle glomerulonefriti e del trapianto renale.

VASCULITI ANCA ASSOCIATE

Uno dei campi dove probabilmente è disponibile maggiore evidenza nell'uso di Rituximab è quello delle vasculiti ANCA associate. Rispetto ad altri contesti dove gli studi sono scarsi e di scarsa qualità metodologica in questo ambito sono disponibili due *trial* clinici randomizzati: RITUXVAS (7) e RAVE (8) pubblicati contemporaneamente e disegnati per valutare il ruolo di Rituximab rispetto alla somministrazione di Ciclofosfamide. Lo studio di Jones et al. è un piccolo *trial* di superiorità che ha coinvolto un numero modesto di pazienti (44 soggetti con randomizzazione con rapporto 3:1 Rituximab:Ciclofosfamide). Il reclutamento è verosimilmente insuffi-

ciente per giungere a qualsiasi conclusione; al contrario, sebbene non sia statisticamente significativo, la mortalità dei soggetti in Rituximab era doppia rispetto a quella dei pazienti in trattamento *standard* e anche il profilo di sicurezza di Rituximab sembrerebbe non premiante (eventi avversi nel 42% dei soggetti randomizzati a Rituximab rispetto al 36% nei pazienti in trattamento con Ciclofosfamide). Il *trial* di Stone et al. ha un disegno di non-inferiorità, ha reclutato poco meno di 200 pazienti e dichiara una potenza statistica dell'83% nel considerare il Rituximab non inferiore alla Ciclofosfamide con un margine di tolleranza del 20%. Il margine di tolleranza non è propriamente limitato e ci si potrebbe interrogare se sia corretto stimare ugualmente efficaci trattamenti che ottengano rispettivamente il 70% e il 50% di remissione. Lo studio mostra una stima di remissione del 64% nel gruppo trattato con Rituximab e del 53% nel gruppo di controllo, confermando l'ipotesi di non-inferiorità del trattamento con Rituximab rispetto a Ciclofosfamide. Il profilo di sicurezza appare analogo nei due trattamenti. Questi dati e in particolare il *trial* RAVE permettono di considerare positivamente l'impiego di Rituximab in questa classe di patologie e in particolare merita di essere sottolineata la migliore *performance* di Rituximab in pazienti con recidiva di malattia già precedentemente trattati con Ciclofosfamide.

GLOMERULONEFRITE ASSOCIATA A CRIOGLOBULINEMIA

La letteratura riporta alcune esperienze riguardanti l'uso di Rituximab e crioglobulinemia; dei pazienti descritti in questi articoli solo una parte hanno un coinvolgimento renale. I risultati di Rituximab nelle glomerulonefriti secondarie a crioglobulinemie riguardano quindi pochi studi di qualità sub ottimale.

TABELLA I - TRIAL CLINICI DI VALUTAZIONE DEL RITUXIMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA GLOMERULONEFRITI REGISTRATI IN www.clinicaltrials.gov

Patologia	Fase	Numero trial	Status
Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA	II/III	NCT00498368	Reclutamento
Glomerulonefrite membranoproliferativa	I/II	NCT00275613	Completato (12)
Glomerulonefrite membranosa	II	NCT00977977	Reclutamento
Glomerulonefrite membranosa	II/III	NCT01180036	Reclutamento
Glomerulonefrite membranosa	III	NCT01508468	Pre-reclutamento
Glomerulonefrite membranosa	II	NCT00405340	Completato (31)
Glomerulosclerosi focale e segmentale	II	NCT00001392	Reclutamento
Glomerulosclerosi focale e segmentale	II	NCT00550342	Completato
Glomerulosclerosi focale e segmentale	II	NCT01573533	Pre-reclutamento
Glomerulosclerosi focale e segmentale e Glomerulonefrite a lesioni minime	III	NCT00981838	Pre-reclutamento
Nefrite lupica	III	NCT00282347	Completato (19)
Sindrome di Churg Strauss	II	NCT00424749	Completato (41)
Vasculiti ANCA-associate	II/III	NCT00104299	Completato (8)

L'estrapolazione dei benefici di Rituximab sull'*outcome* renale in studi che non hanno trattato una popolazione nefrologica o con una popolazione glomerulonefritica solo marginale dovrebbe essere valutata criticamente.

La glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I è una malattia da immunocomplessi caratterizzata da prognosi relativamente non favorevole e può essere correlata a crioglobulinemia e a epatite C. Il razionale di utilizzo di Rituximab nella forma secondaria da crioglobulinemia consiste nella deplezione dei cloni di cellule B coinvolti nella produzione del fattore reumatoide IgM a sua volta causativo dei depositi crioglobulinemici (2). Il livello di evidenze dell'uso di Rituximab nella glomerulonefrite crioglobulinemica è in gran parte sub ottimale, essendo disponibili uno studio di buona numerosità ma retrospettivo (9), uno studio prospettico di coorte di numerosità complessivamente mo-

desta (10) (38 pazienti trattati con Rituximab in aggiunta allo *standard* terapeutico rispetto a 55 pazienti con trattamento *standard*) ed altri studi che riportano piccole serie di casi (11, 12). Non sono disponibili *trial* clinici randomizzati (13). In questo contesto possiamo quindi individuare una serie di studi non controllati e/o non randomizzati che complessivamente riportano un'attività clinica verosimilmente positiva dell'uso di Rituximab. Dato lo stato sub ottimale delle evidenze, l'utilizzo di Rituximab appare in questo contesto non ancora definito e sarebbe di grande interesse un *trial* clinico confermativo.

NEFRITE LUPICA

Il *Lupus* Eritematoso Sistemico è la più emblematica tra le patologie autoimmuni da autoanticorpi (14). La nefropatia lupica è sostenuta dalla deposizione di immunocom-

plexi e la deplezione di cellule B ha un concreto razionale nel possibile impatto nella patogenesi di questa condizione. Anche nella nefrite lupica è disponibile un numero significativo di studi non controllati riguardanti piccole serie di pazienti che hanno avuto un interesse esplorativo (15-17). In tempi abbastanza recenti due *trial* clinici di numerosità significativa hanno arricchito le evidenze in questo campo. Il primo *trial* noto con il nome di EXPLORER (18) ha indagato il ruolo di Rituximab nella fase di mantenimento in pazienti affetti da LES principalmente extrarenale (i pazienti con interessamento renale sono solo 3 su 257) con una forma moderatamente attiva. Il *trial* voleva mostrare l'efficacia di Rituximab rispetto al placebo nell'ottenere un migliore profilo clinico in termini di BILAG score, a dispetto dello scalo dei dosaggi di steroide. Il *trial* non ha potuto dimostrare la superiorità del trattamento con Rituximab in que-

TABELLA II - TRIAL CLINICI DI VALUTAZIONE DI RITUXIMAB IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO RENALE REGISTRATI IN
www.clinicaltrials.gov

Patologia	Fase	Numero trial	Status
Donatori viventi ABO incompatibili	II	NCT01136395	Reclutamento
Pazienti in attesa di trapianto renale altamente sensibilizzati	II	NCT00446251	Completato
Pazienti in attesa di trapianto renale altamente sensibilizzati	II	NCT00986947	Completato
Pazienti in attesa di trapianto renale altamente sensibilizzati	I/II	NCT00642655	Completato
Pazienti in attesa di trapianto renale altamente sensibilizzati	I	NCT00476515	Completato
Pazienti in attesa di trapianto renale altamente sensibilizzati	I/II	NCT01178216	Reclutamento
Pazienti in attesa di trapianto renale altamente sensibilizzati	II	NCT01502267	Reclutamento
Prevenzione del rigetto acuto o cronico umorale	II/III	NCT00565331	Reclutamento
Prevenzione del rigetto acuto o cronico umorale	I	NCT00255593	Completato
Prevenzione del rigetto acuto o cronico umorale	IV	NCT01095172	Reclutamento
Prevenzione del rigetto acuto o cronico umorale	II/III	NCT00695097	Completato
Protocollo di induzione	IV	NCT01312064	Pre-reclutamento
Protocollo di induzione	II	NCT01318915	Reclutamento
Recidiva di FSGS	II/III	NCT01164098	Reclutamento
Rigetto umorale	I/II	NCT00261547	Completato
Rigetto umorale	IV	NCT00476164	Reclutamento
Rigetto umorale	II	NCT00446251	Completato
Rigetto umorale	III	NCT01117662	Pre-reclutamento
Rigetto umorale in pazienti pediatrici	II/III	NCT00697996	Completato (39)

sta classe di pazienti. Il secondo *trial*, noto con il nome di LUNAR (19), ha reclutato una popolazione con nefropatia lupica di classe III o IV sottoposta a un trattamento di base con steroide e micofenolato e successivamente randomizzata a un trattamento con Rituximab (73 pazienti) o placebo (71 pazienti). Nonostante una risposta renale modestamente superiore e una minore necessità di trattamenti di salvataggio nel gruppo trattato con Rituximab, il *trial* non ha raggiunto un risultato statisticamente significativo nell'*outcome* primario (remissione clinica renale parziale o completa). Il ruolo di Rituximab nel LES e più specificamente nella nefrite lupica sulla base del risultato negativo

appena discusso riversa sulla complessiva esperienza clinica più ombre che luci. In questo campo sono richieste maggiori conferme cliniche prima che si possa appoggiare l'uso di questa strategia, almeno come trattamento di induzione in pazienti *naive*.

NEFROPATIA A LESIONI MINIME E GLOMERULOSCLEROSI FOCALE SEGMENTALE

Nelle nefropatie a lesioni minime e nell'entità correlata della glomerulosclerosi focale segmentale assistiamo alla stessa problematica che caratterizza l'esperienza di Rituximab in altre glomerulonefriti:

la disponibilità di pochi studi retrospettivi o di coorte non controllati (20-22). Complessivamente il campo è di interesse e le pubblicazioni sottolineano un possibile ruolo di questo approccio. Malgrado ciò, la natura preliminare di queste segnalazioni dovrebbe spingere all'uso di questi approcci solo nel contesto di *trial* clinici sperimentali. L'unico *trial* randomizzato controllato di interesse è stato recentemente pubblicato e tratta dell'utilizzo di Rituximab in una popolazione pediatrica con recidiva di sindrome nefrosica idiopatica e in trattamento con steroidi e inibitori delle calcineurine con o senza segni di tossicità (23). Il *trial* è stato disegnato come uno studio di non-inferiorità in cui l'*outcome*

primario è la dimostrazione di una riduzione della proteinuria non inferiore nei due bracci di trattamento. I risultati sono estremamente favorevoli per il gruppo in trattamento con Rituximab tanto da porre il sospetto che lo stesso *trial* avrebbe anche potuto essere eventualmente disegnato con caratteristiche di superiorità. Infatti i bambini trattati con Rituximab mostrano una significativa riduzione della proteinuria rispetto ai controlli e mostrano un notevole risparmio in termini di somministrazione di steroide e inibitori delle calcineurine dopo 3 mesi. Bisogna sottolineare che il *follow-up* dell'*outcome* primario è modesto (3 mesi) e come sottolineano gli Autori Rituximab appare efficace nei pazienti *responder* al trattamento con steroide e inibitori delle calcineurine di cui però permette un significativo risparmio nei dosaggi di mantenimento. I risultati sono molto incoraggianti e certamente sollevano la curiosità su quali possano essere gli effetti di questa strategia su una popolazione adulta affetta da glomerulonefrite a lesioni minime o da glomerulosclerosi focale segmentale. Le esperienze nei pazienti adulti non sono ancora sufficienti a esprimere indicazioni sul possibile ruolo di Rituximab e ancora una volta suggeriscono la necessità etica di affrontare queste valutazioni solo nel contesto sperimentale di un *trial* clinico.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Il razionale dell'uso di Rituximab nella glomerulonefrite membranosa è molto stringente. Evidenze sperimentali successive maturate in tempi relativamente recenti hanno fortemente consolidato un'ipotesi autoimmune in questa patologia. L'identificazione di autoanticorpi diretti contro l'endopeptidasi neutra in una rara forma genetica di glomerulonefrite membranosa prenatale determinata da un pro-

cesso di alloimmunizzazione materno fetale (24) e più recentemente l'identificazione di alcuni autoanticorpi (recettore della fosfolipasi A2, enolasi alfa, superossido dismutasi 2, aldoso reductasi) nella più comune forma dell'adulto (25, 27) hanno fortemente riacceso l'interesse sperimentale e clinico su questa patologia. Diverse esperienze cliniche in serie di casi non controllati hanno evidenziato un possibile ruolo di Rituximab in questa condizione (28-31) e sono stati confrontati alcuni diversi regimi di somministrazione. Ancora una volta mancano studi randomizzati controllati di confronto rispetto alla più consolidata terapia con regime di steroidi e agenti citotossici (32, 33) o con inibitori delle calcineurine (34). Anche in questo caso quindi, sebbene numerose segnalazioni supportino un ruolo di questo trattamento, non esistono evidenze relativamente solide per preferire il regime con Rituximab rispetto alle consolidate esperienze cliniche precedenti.

TRAPIANTO RENALE

Il razionale di utilizzo di Rituximab nel trapianto renale riguarda il ruolo dell'immunità umorale nei fenomeni di rigetto. Le esperienze in questo settore riguardano il trapianto ABO incompatibile e il rigetto acuto con infiltrato di cellule B e in protocolli di induzione. Questo farmaco può avere un ruolo nei fenomeni che coinvolgono le cellule B infiltranti il trapianto che si comportano come cellule presentanti l'antigene e quindi centrali anche nella modulazione della risposta cellulare T. Rituximab è diventato parte della strategia terapeutica nella preparazione di una donazione da vivente ABO incompatibile dove ha in gran parte rimpiazzato la pratica della splenectomia (35-37). L'utilizzo di Rituximab in riceventi iperimmuni ha avuto alcune segnalazioni preliminari (38), ma

protocolli randomizzati controllati sono in gran parte ancora in corso. L'esperienza di somministrazione di Rituximab rispetto a timoglobuline nel trattamento del rigetto acuto con una significativa componente CD20+ nell'infiltrato è stata valutata in un piccolo campione di pazienti pediatrici (39). La scarsa numerosità del campione non permette di raggiungere alcuna conclusione sulla maggiore efficacia di questo trattamento. Il *trial* ha permesso di valutare il profilo di sicurezza che appare accettabile nei bambini trattati con Rituximab; il *trial* ha inoltre oggettivato l'incapacità di Rituximab di ridurre i livelli di anticorpi antidonatore, almeno nella popolazione pediatrica analizzata.

ECULIZUMAB

Eculizumab è un anticorpo monoclonale con attività di inibizione del fattore 5 del complemento. Il farmaco è registrato per il trattamento dell'emoglobinuria parossistica notturna e per il trattamento della sindrome emolitica uremica atipica (aHUS). La sindrome emolitica uremica si può presentare in una forma tipica, legata alla produzione di una tossina, "Shiga like Toxin", espressa da alcuni ceppi di *Escherichia Coli* o in una forma atipica non correlata a infezione da *Escherichia Coli*. Le forme atipiche possono essere secondarie (*S. Pneumoniae*, HIV, *Virus H1N1* dell'influenza A, tumori, chemioterapia, inibitori della calcineurina, sirolimus, gravidanza, sindrome HELLP, terapia anticoncezionale, ecc.) o, in assenza dell'identificazione di un fattore secondario, sono definite primitive. Sebbene il trattamento della sindrome emolitica uremica atipica sia ancora essenzialmente legato all'esperienza del *plasma-exchange*, Eculizumab ha dimostrato un'attività evidente nel bloccare a livello patogenetico la disregolazione del complemento che è presente in

questa rara condizione (40). L'attuale alto costo di questo farmaco e la necessità di un trattamento continuativo pongono alcuni dubbi sulla sua sostenibilità economica.

La glomerulonefrite membranoproliferativa a depositi densi e la glomerulopatia a depositi di C3 sono altre forme istologiche patogeneticamente correlate a disfunzione della regolazione del complemento. Anche per queste il razionale nell'uso di Eculizumab è stringente. Le esperienze sono minori rispetto alla sindrome emolitica uremica e la problematica dei costi legati alla somministrazione di Eculizumab ne rende difficile l'applicazione clinica.

In conclusione, le evidenze cliniche sull'uso di Rituximab nelle glomerulonefriti sono ampiamente

sub ottimali e, con l'eccezione delle vasculiti ANCA associate, non esiste ancora un forte razionale per l'utilizzo di questo approccio in alternativa agli schemi terapeutici tradizionali. Nel trapianto renale Rituximab ha consolidato un suo utilizzo nella donazione da vivente ABO incompatibile, mentre, negli altri ambiti, sono state aperte strade di indubbio interesse ma ancora non consolidate. Eculizumab è un farmaco con grosse potenzialità in un numero di patologie correlate alla disregolazione della via alternativa del complemento. L'alto costo e la ridotta esperienza clinica limitano significativamente il suo utilizzo.

Molte suggestioni sperimentali evocano un ruolo centrale di questi

farmaci in molte condizioni immunomediate di interesse nefrologico. Questo stimolante campo di ricerca clinica impone alla comunità nefrologica un grande sforzo collaborativo per affrontare i quesiti clinici nel contesto di studi randomizzati controllati multicentrici.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non aver alcun conflitto di interessi con i contenuti del manoscritto, di non aver effettuato studi sperimentali su esseri umani e/o animali, le immagini e le tabelle non sono soggette ad autorizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

- Favre G, Courtellemont C, Callard P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis, chronic lymphocytic leukemia, and cryoglobulinemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (2): 391-4.
- Sandri AM, Elewa U, Poterucha JJ, Fervenza FC. Treatment of hepatitis C-mediated glomerular disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 119 (2): c121-9; discussion c129-30.
- Van Allen EM, Miyake T, Gunn N, Behler CM, Kohlwes J. Off-label use of rituximab in a multipayer insurance system. *J Oncol Pract* 2011; 7 (2): 76-9.
- Palazzo E, Yahia SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2012.
- Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (9): 1753-5.
- Zoccali C, Seck S. The dilemma of making recommendations based on weak evidence. *Semin Dial* 2011; 24 (1): 27-9.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 211-20.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221-32.
- 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.
- 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 (3): 326-34; quiz 504-5.
- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (12): 3054-61.
- Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2012; 77 (4): 290-5.
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366 (12): 1119-31.
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349 (16): 1526-33.
- 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 (3): 191-7.
- 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 (12): 3717-23.
- 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 (3): 579-87.
- Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011; 20 (7): 709-16.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (4): 1215-26.
- Iijima K. Rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2011; 53 (5): 617-21.
- Takei T, Nitta K. Rituximab and minimal change nephrotic syndrome: a therapeutic option. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 (5): 641-7.
- van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (6): 881-92.
- 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 (6): 1308-15.
24. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis with vascular injury induced by anti-neutral endopeptidase antibodies: toward new concepts in the pathogenesis of glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl. 1): S27-32.
 25. Wakui H, Imai H, Komatsuda A, Miura AB. Circulating antibodies against alpha-enolase in patients with primary membranous nephropathy (MN). *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (3): 445-50.
 26. 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 (1): 11-21.
 27. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (3): 507-19.
 28. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7): 1851-7.
 29. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73 (1): 117-25.
 30. Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (6): 1083-8.
 31. 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 (12): 2188-98.
 32. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, et al. Controlled trial of monthly alternated courses of steroid and chlorambucil for idiopathic membranous nephropathy. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 19: 717-23.
 33. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48 (5): 1600-4.
 34. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59 (4): 1484-90.
 35. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011; 91 (8): 853-7.
 36. 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 (6): 878-84.
 37. Kahwaji J, Vo AA, Jordan SC. ABO blood group incompatibility: a diminishing barrier to successful kidney transplantation? *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6 (6): 893-900.
 38. Reinsmoen NL, Lai CH, Vo A, et al. Acceptable donor-specific antibody levels allowing for successful deceased and living donor kidney transplantation after desensitization therapy. *Transplantation* 2008; 86 (6): 820-5.
 39. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8 (12): 2607-17.
 40. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.
 41. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (9): 2865-71.