

Il ruolo del Rituximab nella terapia delle glomerulonefriti secondarie

Marco Quaglia, Claudio Musetti, Piero Stratta

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Unità di Nefrologia e Trapianto, Università del Piemonte Orientale, Novara

The role of rituximab in the therapy of secondary glomerulonephritis

Rituximab (RTX), a B-lymphocytes depleting monoclonal antibody, deeply changed the therapeutic landscape of secondary glomerulonephritis in the past decade.

RTX has proved to be as effective as cyclophosphamide in inducing remission in ANCA-associated vasculitis and better than azathioprine as maintenance therapy in three different RCT. Treatment's duration and modality, however, remain debated.

RTX has been widely used in resistant or relapsing proliferative lupus nephritis (LN), with positive results reported by retrospective studies; however, when employed as an "add-on" induction therapy in a RCT, it did not show a definite additive effect to standard therapy with mycophenolate mofetil and steroid in moderate forms of LN. In prospect, it remains a promising tool both as second-line therapy for resistant forms and as a "steroid-sparing" agent to strengthen induction and to allow reduced or minimal maintenance therapy.

RTX is effective in the treatment of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis, including glomerulonephritis. Monotherapy appears more effective than traditional cytostatic drugs in anti-viral drugs resistant forms. Association of RTX with antiviral therapy (pegIFN α and ribavirin) produces a more rapid and effective immunological response with a similar virological one. Direct antiviral agents are beginning to be employed in association with traditional ones and RTX with promising results.

RTX has been also anecdotally employed in fibrillary glomerulonephritis and in "monoclonal immunoglobulin deposits-related glomerulopathy" (mIgGN) secondary to non-Hodgkin lymphomas, either alone or within the setting of a hematological chemotherapy.

Although many aspects need to be clarified, the role of RTX in the treatment of secondary glomerulonephritis has become increasingly important due to a favorable risk/benefit profile.

Keywords: Rituximab, Vasculitis, Lupus nephritis, Cryoglobulinemia, Fibrillary glomerulonephritis



Marco Quaglia

Introduzione

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20 espresso sui linfociti B maturi e sui linfociti pre-B. Il farmaco determina una deplezione linfocitaria che persiste per circa 7 mesi e che è

mediata principalmente da 3 meccanismi: lisi cellulare diretta attraverso l'attivazione del complemento, citotossicità anticorpo-dipendente (ADCC) e innesco dell'apoptosi linfocitaria (1).

Il farmaco è stato approvato nel 1997 per la terapia dei linfomi non Hodgkin, nel 2007 per la terapia dell'artrite reumatoide (2) e nel 2011 per la micropoliangiite (MPA) e la granulomatosi con micropoliangiite (GPA) ANCA-associate (3).

Tuttavia l'impiego "off-label" si è esteso a molte altre nefropatie secondarie, tra le quali la glomerulonefrite lupica, la glomerulonefrite crioglobulinemica e la glomerulonefrite fibrillare e immunotattoidale (4).

Lo scopo di questa rassegna è quello di analizzare le principali indicazioni al RTX nelle glomerulonefriti secondarie (Tab. I), procedendo, nella trattazione, dalle forme con maggiori evidenze basate su studi randomizzati controllati (RCT) (Tab. II) fino a quelle nelle quali l'impiego del farmaco è risultato promettente ma limitato a piccole casistiche per cui richiede ulteriori conferme.

Accepted: May 30, 2015

Published online: August 31, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Marco Quaglia
Dipartimento di Medicina Traslazionale
Unità di Nefrologia e Trapianto
Università del Piemonte Orientale
Via Solaroli 17
28100 Novara
marco.quaglia@gmail.com

TABELLA I - Principali schemi di somministrazione del RTX e relative indicazioni

Schema	Indicazioni
Induzione	
RTX 375 mg/m ² /settimana x 4 (schema "ematologico")	Terapia di induzione di vasculiti ANCA-associate (5-10, 12), LES (24, 27) e crioglobulinemia (32, 33)
RTX 1 g x 2 a distanza di 2 settimane (schema "reumatologico")	
RTX 375 mg/m ² /settimana x 4 seguito da RTX 375 mg/m ² x 2 a distanza di 1 mese e di 2 mesi (schema "Four plus two")	Terapia di induzione in forme severe di LES (29) e crioglobulinemia (30)
RTX 1 g nei giorni 1-15-168-182 in associazione con MMF e steroide	Terapia di induzione nel LES (23)
RTX 375 mg/m ² /settimana x 4 seguito dalla terapia antivirale	Terapia di induzione nella crioglobulinemia HCV-correlata (34, 35)
RTX 375 mg/m ² /settimana x 4 seguito dalla terapia antivirale; due ulteriori somministrazioni (375 mg/m ²) al 6° e all'11° mese	
Mantenimento	
RTX 1 g x 2 ogni 4-6 mesi (schema "fisso")	Terapia di mantenimento delle vasculiti (11, 12, 15); durata: 16-24 mesi
RTX 0.5 g x 2 ogni 6 mesi (schema "fisso")	Terapia di mantenimento delle vasculiti (14); durata: 18 mesi
RTX 1 g x 2 (schema "flessibile")	Terapia di mantenimento delle vasculiti (9), avviata in base a: titolo ANCA e/o conta dei CD19 e/o recidiva clinica

TABELLA II - Risultati dei principali RCT sull'impiego del RTX nelle glomerulonefriti secondarie

Trial (n)	Oggetto	Risultati	Bibliografia
RAVE (n = 197)		Efficacia paragonabile: remissione nel 64% dei casi (RTX) vs 53% (CYC per via orale) (n.s.)	(5)
	RTX vs CYC come terapia di induzione nelle vasculiti ANCA-associate	Superiorità del RTX nelle forme recidivanti (67% vs 42% p = 0.01)	
RITUXVAS (n = 44)		Efficacia paragonabile: remissione nel 76% dei casi (RTX) vs 82% (CYC per via endovenosa) (n.s.)	(6)
MAINRITSAN (n = 115)	RTX vs AZA come terapia di mantenimento nelle vasculiti ANCA-associate (dopo induzione con CYC)	Superiorità del RTX vs AZA: <i>relapse</i> a 28 mesi 5% vs 29% (p = 0.002)	(14)
LUNAR (n = 144)	RTX + MMF ("add-on therapy") vs MMF come terapia di induzione della nefrite lupica (classi III-IV)	Nessuna differenza nella remissione renale completa a 52 settimane (57% RTX vs 46% placebo) Tuttavia, a favore del RTX: migliore correzione di anti-DNA e ipocomplementemia, maggiore percentuale di remissione della proteinuria a 78 settimane e superiorità nell'etnia afroamericana o ispanica	(23)
RCT multicentrico italiano (n = 59)	RTX vs terapia convenzionale (steroidi, AZA, CYC) come terapia di induzione della vasculite crioglobulinemica resistente o con controindicazioni alla terapia antivirale	Superiorità del RTX vs terapia convenzionale: proporzione di pazienti che mantengono la terapia iniziale del 60.7% vs 3.5% a 2 anni (p = 0.001). Riduzione del BVAS solo nei pazienti trattati con RTX	(32)
RCT di Saadoun D, et al. (n = 93)	RTX + Peg-IFN + Ribavirina vs Peg-IFN + Ribavirina	Superiorità della terapia sequenziale con RTX vs sola terapia antivirale: <i>clearance</i> delle crioglobuline nel 68.4% dei casi vs 43% (p = 0.001), minore latenza della terapia (8.4 vs 5.4 mesi, p = 0.001), maggiore riduzione della proteinuria e incremento del GFR.	(34)

Vasculiti ANCA-associate

Due RCT pubblicati nel 2010 (5, 6) hanno dimostrato che il RTX ha un'efficacia paragonabile a quella della ciclofosfamide (CYC) nell'indurre la remissione della malattia, ottenuta in circa il 70% dei casi (Tab. II). Nel RAVE (n = 197), il RTX veniva confrontato con la CYC per via orale e, nel RITUXVAS (n = 44), con la CYC per via endovenosa. Il RAVE includeva anche forme recidivanti di vasculite, nelle quali il RTX risultava superiore alla CYC nell'indurre la remissione (5). A 18 mesi di distanza, tuttavia, solo il 36% dei pazienti dello studio RAVE era ancora in remissione (7); similmente, dopo 24 mesi di osservazione, il 42% dei pazienti del RITUXVAS aveva raggiunto un *end-point* combinato costituito da morte, ESRD o recidiva vasculitica, una percentuale non differente da quella che si rilevava nel braccio di controllo trattato con terapia di induzione "tradizionale" con CYC (42% vs 36%, p = 1) (8). L'induzione con RTX è, quindi, efficace ma non appare più protettiva rispetto alle recidive rispetto alla terapia citostatica tradizionale. È da sottolineare come quasi invariabilmente le recidive si verificano dopo la ricostituzione dei linfociti B. Il ri-trattamento con RTX ha, in questo contesto, un'efficacia paragonabile a quella evidenziata nei casi incidenti, come dimostrato da diversi studi nei quali il farmaco è stato somministrato ripetutamente secondo cicli periodici. L'esperienza decennale della *Mayo Clinic* (nella quale tutti i pazienti avevano ricevuto almeno 2 cicli, con una media di 4) dimostra che questo approccio ha un buon profilo rischio/beneficio (9). Il tempo di comparsa della recidiva non sembra essere influenzato dal numero di somministrazioni di RTX per singolo ciclo (<2 vs >2), mentre l'esposizione pregressa o concomitante alla CYC ridurrebbe il rischio di recidiva (10).

Nel complesso, questi dati suggeriscono che il RTX possa essere impiegato come terapia di mantenimento anche per molti anni dopo l'induzione della remissione, benché la modalità ottimale sia dibattuta. Sono, infatti, possibili due approcci (Tab. I): schemi di infusioni periodiche ripetute a intervalli prestabiliti di 4-6 mesi ("*fixed schedules*"), con l'obiettivo di mantenere una continua deplezione dei linfociti B per un periodo prolungato (11, 12), oppure infusioni del farmaco eseguite sulla base della ricostituzione dei linfociti B e/o sul titolo degli ANCA o qualora si verifichi una recidiva ("*flexible schedules*") (13). Un recente RCT (MAINRITSAN) ha confrontato uno schema di mantenimento con RTX (0.5 g) somministrato ogni 6 mesi fino al 18° mese con un mantenimento tradizionale con azatioprina (AZA) (dopo che tutti i pazienti avevano ricevuto un'induzione tradizionale con CYC); al 28° mese si evidenziava una netta superiorità del RTX nella protezione dalla recidiva di vasculite (5% con RTX vs 29% con AZA, HR = 6.6 con p = 0.002) (14) (Tab. II). Un altro RCT tuttora in corso (RITAZAREM) ha, come oggetto, il confronto tra uno schema di terapia di mantenimento con RTX più intensivo rispetto al precedente (RTX 1 g ogni 4 mesi fino al 16° mese) e la terapia con AZA, dopo un'induzione con RTX (375 mg/m² x 4) in entrambi i bracci (15).

Nel complesso, quindi, le attuali evidenze sostengono l'impiego del RTX come terapia di induzione nelle vasculiti ANCA-associate, mentre il ruolo del farmaco come terapia di mantenimento con infusioni periodiche è promettente ma richiede approfondimenti; in particolare, la durata del trattamento e i possibili rischi associati a una deplezione linfocitaria protratta rimangono degli aspetti cruciali ancora da definire (16). Le Linee Guida KDOQI del 2012 consigliano di impiegare il RTX come terapia di induzione nelle forme non severe di vasculite (17). È da sottolineare come l'impiego del RTX in pazienti anziani (>70 anni) e nell'insufficienza renale avanzata (Cr_s >3 mg/dL) sia supportato da evidenze più limitate e richiede cautela. Mentre, nello studio RAVE, erano stati esclusi i pazienti con insufficienza renale avanzata e l'età media era di 54 anni (5), nel RITUXVAS, nel quale l'eGFR medio era pari a 20 mL/min e l'età media era di 68 anni, veniva riportata una mortalità del 18% a 6 mesi dall'inizio della terapia, nettamente superiore a quella rilevata nel primo studio. Altri studi hanno sottolineato un'elevata incidenza di complicanze infettive nell'anziano con vasculite trattato con RTX (18). La presenza di insufficienza renale avanzata, anche con necessità dialitica, non preclude, tuttavia, la possibilità di una buona risposta con recupero parziale della funzione renale nella maggior parte dei casi (19).

Glomerulonefrite lupica

Il RTX è stato impiegato come farmaco "*off-label*" nella terapia di forme refrattarie o recidivanti di glomerulonefrite lupica proliferativa focale (classe III) o diffusa (classe IV), ottenendo una remissione parziale o totale mediamente in circa il 70% dei casi; le esperienze dell'impiego del farmaco nella nefrite lupica membranosa (classe IV) sono più limitate. La presenza di quest'ultima classe istologica, di un'insufficienza renale o di una sindrome nefrosica si associa a una minore percentuale di risposta (20). Il RTX è stato impiegato secondo schemi molto eterogenei sia come monoterapia che in combinazione con gli immunodepressori tradizionali, con risultati spesso positivi, evidenziati da studi di Registri e *case-series* di varia numerosità (20-22). Tuttavia, l'unico studio randomizzato controllato nel quale il RTX è stato confrontato con una terapia di induzione con micofenolato mofetile (MMF) e steroide nella nefrite lupica proliferativa di classe III-IV (studio LUNAR) non ha evidenziato differenze significative (remissione completa o parziale a 1 anno 57% vs 46%) (23). Un'analisi critica consente, però, di evidenziarne alcuni limiti: il RTX veniva impiegato come "*add-on therapy*" in aggiunta a un trattamento con dose piena di MMF (3 g/die) e steroide e confrontato con una terapia con MMF e steroide in forme moderate di nefrite lupica, per cui il potenziale vantaggio conferito dal farmaco potrebbe non essere emerso per un effetto di "diluizione". Inoltre, l'analisi dei dati a lungo termine (78 settimane) dimostra che il RTX si associava a una maggiore proporzione di remissioni parziali della proteinuria

(31% vs 15%) e a una migliore correzione dell'ipocomplementemia e del titolo degli anti-DNA, conferendo una significativa superiorità alla terapia tradizionale nei pazienti di etnia afro-americana o ispanica, caratteristiche già emerse negli studi non controllati (24, 25) (Tab. II). L'efficacia del RTX sul profilo immunologico e sugli indici di attività della malattia e un suo effetto "steroid-sparing" sono stati dimostrati anche in forme non renali di LES (26).

Altre prospettive nell'ambito dell'induzione consistono nell'impiego del RTX come "instead-of therapy", associandolo al micofenolato mofetile (MMF), con l'obiettivo di minimizzare lo steroide a boli nell'induzione e di eliminarlo completamente dalla terapia orale di mantenimento, costituita dal solo MMF: in un piccolo studio prospettico osservazionale questo approccio ha consentito di ottenere una remissione completa della nefrite lupica nel 52% dei pazienti a 1 anno e quella parziale nel 34% (27), risultati paragonabili a quelli della terapia tradizionale. Questo schema innovativo è oggetto di un trial tuttora in corso (RITUXILUP), che confronta una terapia di induzione con RTX (1 g x 2 a distanza di 2 settimane), metilprednisolone (due sole infusioni di 500 mg in concomitanza con le somministrazioni di RTX) e MMF con una terapia "standard" con boli di steroide e MMF, seguite rispettivamente da un mantenimento con solo MMF ("steroid-free") e con MMF associato a steroide, avendo come end-point la remissione completa a 1 anno (28).

Infine, è da segnalare l'impiego, in forme particolarmente aggressive di LES, di uno schema intensivo di associazione con RTX, CYC per via endovenosa e boli di steroide, al fine di indurre rapidamente la remissione, consentendo, quindi, un mantenimento con solo steroide a bassissimo dosaggio (29).

In conclusione, ulteriori studi sono necessari per definire il ruolo del RTX come terapia di prima linea e per identificare dei predittori di risposta, anche se numerosi studi "open-label" ne suggeriscono un'elevata efficacia. Le Linee Guida KDOQI del 2012 consigliano di impiegare il RTX come terapia di II linea per forme refrattarie alla terapia con CYC e con MMF, in alternativa ad altri approcci tra cui la ciclosporina e le immunoglobuline ad alte dosi (16).

Glomerulonefrite crioglobulinemica HCV-correlata

Il RTX è stato impiegato in forme di crioglobulinemia HCV-correlata resistente alla terapia antivirale standard (Peg-interferon α e Ribavirina) e nella vasculite crioglobulinemica con manifestazioni "organ-threatening" o "life-threatening", compresa la glomerulonefrite crioglobulinemica, in numerosi studi "open-label" (30). Il farmaco è stato impiegato sia come monoterapia che in schemi di associazione con la terapia antivirale (Tabb. I e II).

a) Monoterapia. Uno studio multicentrico italiano e una revisione della letteratura (n = 279 pazienti) hanno evidenziato un'elevata efficacia del RTX impiegato come monoterapia soprattutto nelle manifestazioni vasculitiche cutanee

(risposta clinica nel 74% dei casi nella porpora e fino all'87% dei casi nelle ulcere) e renali (remissione completa della glomerulonefrite nel 50% dei casi e riduzione della proteinuria e miglioramento della funzione renale nella quasi totalità dei rimanenti), ma anche in una parte dei pazienti con neuropatia periferica (44% dei casi); il RTX era, inoltre, efficace sotto il profilo laboratoristico (correzione dell'ipocomplementemia e riduzione del fattore reumatoide e del criocrito) (31).

Due studi randomizzati controllati hanno dimostrato la superiorità del RTX in monoterapia rispetto allo steroide e a una terapia con vari farmaci immunodepressori tradizionali (CYC, AZA, metotrexate) in pazienti con forme resistenti o con controindicazioni alla terapia antivirale (32, 33). Tuttavia non esiste uno studio diretto di confronto tra RTX e CYC.

b) Terapia di associazione con antivirali. Il RTX è stato impiegato anche in associazione con la terapia antivirale in schemi di tipo sequenziale (34) o combinato (35) (Tab. I). Il razionale è quello di inibire l'incremento della viremia HCV secondaria all'immunodepressione determinata dal farmaco e di sfruttare l'effetto sinergico della terapia antivirale e del RTX nella delezione dei linfociti B clonalmente espansi. Nello studio di Saadoun (34), che includeva un 30% di pazienti con glomerulonefrite crioglobulinemica, il RTX veniva infuso 2 mesi prima dell'avvio della terapia con pegIFN α e ribavirina (schema sequenziale) e confrontato con un trattamento con sola terapia antivirale. I pazienti trattati con terapia sequenziale avevano una risposta virologica sostenuta (SVR), definita come la clearance dell'HCV RNA dal siero a 12 mesi dalla fine della terapia, pari al 60%, del tutto sovrapponibile a quella ottenuta con la sola terapia antivirale, mentre beneficiavano di una migliore risposta immunologica (clearance delle crioglobuline nel 68.4% vs 43% dei casi p = 0.001) e di una minore latenza nell'effetto della terapia (8.4 vs 5.4 mesi, p = 0.001). Dal punto di vista nefrologico si osservavano una riduzione della proteinuria significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con sola terapia antivirale e un sensibile miglioramento del filtrato glomerulare che non si verificava, invece, nei primi pazienti.

In un altro studio, il RTX veniva infuso non solo prima dell'avvio della terapia antivirale, come nello schema precedente, ma anche dopo il 6° e l'11° mese in singola somministrazione (schema di associazione). Dopo un follow-up di 3 anni si confermava la superiorità della terapia di associazione rispetto alla sola terapia antivirale in termini di mantenimento della remissione (83.3% vs 40% p<0.01). Inoltre, l'esame istologico del midollo osseo e del fegato al 3° anno evidenziava la riduzione e la conversione policlonale degli infiltrati infiammatori a livello epatico e del midollo osseo (35).

I nuovi farmaci antivirali inibitori diretti delle proteasi (DAA), telaprevir e boceprevir, hanno recentemente creato un'ulteriore prospettiva terapeutica (36) e l'associazione di una triplice terapia antivirale con RTX è già stata impiegata con risultati promettenti in forme di crioglobulinemia resistenti alla terapia antivirale tradizionale (37, 38).

In conclusione, il RTX si è dimostrato promettente come trattamento eziopatogenetico della vasculite crioglobulinemica e tendenzialmente superiore alla terapia immunodepressiva tradizionale. Le Linee Guida KDIGO (16) ne suggeriscono l'impiego come terapia della glomerulonefrite crioglobulinemica nella forme rapidamente progressive e/o con sindrome nefrosica oppure in presenza di un "flare" vasculitico. RTX, CYC e plasmaferesi vengono proposti, in aggiunta a boli steroidei e alla terapia antivirale, come tre possibili alternative con un basso grado di evidenza, non essendo disponibili studi di confronto diretto.

Glomerulonefrite fibrillare e glomerulonefriti nel corso di disordini linfoproliferativi

Il RTX è stato impiegato nella terapia della glomerulonefrite fibrillare in casi aneddotici (39). L'esperienza monocentrica più significativa è costituita da un gruppo di n = 12 pazienti con proteinuria nefrosica e insufficienza renale (eGFR medio: 39 mL/min), in 4 dei quali il trattamento con RTX ha consentito di ottenere una stabilizzazione della funzione renale (40).

Il RTX è stato anche impiegato con successo in diverse forme di glomerulonefriti secondarie a depositi di immunoglobuline monoclonali ("*monoclonal immunoglobulin deposits-related glomerulopathy*", mIgGN) associate a linfomi non Hodgkin di basso grado e alla leucemia linfatica cronica, tra le quali la glomerulonefrite immunotattoide (41), la glomerulonefrite crioglobulinemica (in corso di crioglobulinemia di tipo I o III), la glomerulonefrite membranosa e membrano-proliferativa, la "*Light Chain Deposits Disease*" (LCDD) e l'amiloidosi renale AL (42, 43). In questi casi, il RTX è stato spesso associato ad altri farmaci, come la CYC e il desametasone (schema RCD), nel contesto di una terapia ematologica finalizzata a eradicare il clone neoplastico. Nel complesso, la risposta renale è risultata positiva in un'elevata percentuale di pazienti (> 80%). Tuttavia, sono descritte recidive di nefropatia in concomitanza con quelle della malattia di base, suggerendo uno stretto nesso tra l'evoluzione del clone neoplastico e della produzione di immunoglobuline monoclonali e quella della nefropatia (42).

Conclusioni

Il RTX sta cambiando profondamente la terapia delle principali glomerulonefriti secondarie. La capacità del farmaco di inibire la produzione di anticorpi patogeni attraverso la deplezione dei linfociti B costituisce il razionale dell'impiego nelle vasculiti ANCA-associate e nel LES, mentre la delezione di un clone B-linfocitario neoplastico è alla base dell'impiego nella crioglobulinemia HCV-correlata e in tutte le forme di glomerulopatia da depositi secondarie a processi linfoproliferativi. Le evidenze maggiori riguardano l'impiego del RTX come terapia di induzione delle vasculiti ANCA-associate, nelle quali costituisce un'alternativa alla CYC (5, 6), e come mantenimento,

nel quale sembra essere superiore all'AZA (14). Il RTX appare efficace come seconda linea di terapia delle forme resistenti o recidivanti di nefrite lupica proliferativa (22), mentre è più dibattuto l'impiego nell'induzione, nella quale potrebbe avere un ruolo in prospettiva come farmaco "*steroid-sparing*" (24, 27), piuttosto che come "*add-on therapy*" (23). Infine, il RTX si è dimostrato efficace nella vasculite crioglobulinemica, sia come monoterapia (32, 33) che in associazione con i farmaci antivirali (34, 35) ed in alcuni casi di glomerulonefriti secondarie a depositi di immunoglobuline monoclonali (39). Nel complesso, il farmaco ha dimostrato di essere efficace in un'elevata proporzione di pazienti con glomerulonefriti secondarie, con un buon profilo di sicurezza. Ulteriori studi sono, tuttavia, necessari per chiarire alcuni aspetti cruciali, tra i quali la durata e la modalità ottimali della terapia di mantenimento e i potenziali rischi infettivi e neoplastici a distanza, soprattutto in pazienti con forme recidivanti trattati con ripetuti cicli del farmaco, anche se i dati al momento disponibili suggeriscono un'incidenza contenuta di queste complicanze anche dopo *fol-low-up* a lungo termine (9, 12, 44).

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.
Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2003;63(8):803-43.
2. Wang D, Li Y, Liu Y, Shi G. The use of biologic therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(6):542-8.
3. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev*. 2015;14(9):837-44.
4. Manrique J, Cravedi P. Role of monoclonal antibodies in the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Nefrologia*. 2014;34(3):388-97.
5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32.
6. 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.
7. Tarzi R, Pusey C. Vasculitis syndromes: RAVE about rituximab in ANCA vasculitis? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(11):628-9.
8. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178-82.
9. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3770-8.
10. McGregor JG, Hogan SL, Kotzen ES, et al. Rituximab as an immunosuppressant in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(Suppl. 1):123-31.
11. Pendergraft WF, Cortazar FB, Wenger J, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell de-

- pletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):736-44.
12. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2015;54(7):1153-60.
 13. Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(1):15-23.
 14. Pagnoux C, Guillevin L. Rituximab or azathioprine maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2015;372(4):386-7.
 15. EudraCT Number. 2012-001102-14.
 16. De Jooode AA, Sanders JS, Rutgers A, et al. Maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: who needs what and for how long? *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl. 1):i150-8.
 17. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):403-41.
 18. Timlin H, Lee SM, Manno RL, et al. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):67-9.
 19. Geetha D, Hruskova Z, Segelmark M, et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol.* 2015.
 20. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(3):159-69.
 21. Bonilla-Abadia F, Coronel Restrepo N, Tobón GJ, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2014;2014: 731806.
 22. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):154-63.
 23. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. LUNAR Investigator Group. 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.
 24. Beckwith H, Lightstone L. Rituximab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(3-4):250-4.
 25. Ekö SL, van Vollenhoven RF. Rituximab and lupus--a promising pair? *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(9):444.
 26. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):175-85.
 27. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8): 1280-6. <http://www.isrctn.com>. ISRCTN84054592.
 28. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(12):3987-92.
 29. Chiche L, Bataille S, Kaplanski G, et al. The Place of Immunotherapy in the Management of HCV-Induced Vasculitis: An Update. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:315167.
 30. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):48-55.
 31. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):843-53.
 32. Sneller MC, Hu Z, Langford CA, et al. A Randomized Controlled Trial of Rituximab Following Failure of Antiviral Therapy for Hepatitis C-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):835-42.
 33. Saadoun D, Rigon MR, Sene D, et al. Rituximab plus Pegylated interferon-alpha/ribavirin compared with Pegylated interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2010;116(3):328-34.
 34. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood.* 2010;116(3):343-53.
 35. Saadoun D, Rigon MR, Thibault V, et al. Peg-IFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):831-7.
 36. Ignatova T, Chernova O, Novikov P, et al. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):e58.
 37. Urraro T, Gragnani L, Piluso A, et al. Combined treatment with antiviral therapy and rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia: review of the literature and report of a case using direct antiviral agents-based antihepatitis C virus therapy. *Case Reports Immunol.* 2015;2015:816424.
 38. Collins M, Navaneethan SD, Chung M, et al. Rituximab treatment of fibrillary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(6):1158-62.
 39. Hogan J, Restivo M, Canetta PA, et al. Rituximab treatment for fibrillary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(10):1925-31.
 40. Castro JE, Diaz-Perez JA, Barajas-Gamboa JS, et al. Chronic lymphocytic leukemia associated with immunotactoid glomerulopathy: a case report of successful treatment with high-dose methylprednisolone in combination with rituximab followed by alemtuzumab. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(9):1835-8.
 41. Perry M, Delarche A, Ribes D, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone is highly effective in patients with monoclonal Ig deposit-related glomerulopathy and indolent non-Hodgkin lymphomas. *Am J Hematol.* 2014;89(10): 969-73.
 42. Chauvet S, Bridoux F, Ecoti re L, et al. Kidney Diseases Associated With Monoclonal Immunoglobulin M-Secreting B-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Case Series of 35 Patients. *Am Kidney Dis.* 2015.
 43. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015;57:60-5.