

Andreja Aleš Rigler¹

Rituksimab

PREDSTAVITEV

Rituksimab (angl. *rituximab*, RTX) je himerno, humano-mišje monoklonsko protitelo, podrazreda imunoglobulin (Ig) G1, ki se veže na transmembransko beljakovino CD (angl. *cluster of differentiation*) 20 na limfocitih B. CD20 oz. antigen za diferenciacijo, ki se izraža le na človeških limfocitih B (Bp35) je hidrofobna transmembranska beljakovina z molekulsko maso okoli 35 kDa. Prisotna je na pre-limfocitih B, nezrelih, zrelih, aktiviranih ter spominskih limfocitih B, ni pa prisotna na matičnih celicah, pro-limfocitih B in plazmatkah. Lahko se nahaja na plazmablastih in stimuliranih plazmatkah. Regulira zgodnje stopnje aktivacijskega procesa za pričetek celičnega cikla in diferenciacijo ter verjetno deluje kot kalcijev kanalček. Nikoli se ne odcepi od celične membrane in po vezavi s protitelesom se kompleks CD20-protitelo ne internalizira. Antigena CD20 nikoli ne najdemo prostega v cirkulaciji.

Vloga limfocitov B v avtoimunskih reakcijah je v procesiranju in predstavitvi (avto)antigenov celicam T, nastanku citokinov in diferenciaciji v plazmatke, ki izdelujejo (avto)protitelesa. Limfociti B sodelujejo tudi pri arhitekturi limfatičnega tkiva.

RTX je beljakovina, sestavljena iz dveh lahkih verig dolgih 213 aminokislinskih preostankov in dveh težkih verig sestavljenih iz 451 aminokislinskih preostankov. Njegova molekulsko masa je 145 kDa. Z vezavo na receptor CD20 povzroči izginotje oz. deplecijo limfocitov B in tako poleg zmanjševanja kloniranja limfocitov B (v primeru limfoma), vpliva še na vse zgoraj naštetih (avto)imunske mehanizme pri katerih so udeleženi limfociti B (1, 2, 17).

Leta 1997 je ameriška agencija za zdravila prvič odobrila RTX za zdravljenje ne-Hodkinovega B celičnega limfoma. Kasneje so odobrili RTX za zdravljenje kronične limfocitne levkemije, ter avtoimunskih bolezni, pri katerih so udeleženi limfociti B in je bila hkrati učinkovitost RTX dokazana z randomiziranimi kliničnimi študijami, kot sta revmatoidni artritis in vaskulitis, povzročeni protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA). Pri številnih avtoimunskih boleznih, kjer je v patogenezi udeležen B celični odgovor, se RTX, poleg odobrenih indikacij, uporablja tudi v primerih odpovedi standardnega zdravljenja.

NAČIN DELOVANJA

Način delovanja RTX in njegovi ugodni klinični učinki pri različnih boleznih še niso povsem poznani. RTX na različne načine povzroča izginotje oz. deplecijo limfocitov B. Verjetno najpomembnejši način delovanja je od komplementa odvisna citotoksičnost (angl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*). RTX vezan na limocit B lahko aktivira komplement in povzroči nastanek končnega litičnega kompleksa na B limfocitu. Različna učinkovitost RTX je odvisna od izražanja regulatornih beljakovin komplementa, kot so CD46, CD55 in CD59 na tarčnem limfocitu B. V kolikor so te regulatorne beljakovine bolj izražene na površini limfocita B, večja je odpornost na RTX. Učinki RTX, ki delujejo na limfocite B z aktivacijo komplementa, se pokažejo hitro.

Drug način delovanja je od protiteles odvisna celična citotoksičnost (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Pri tej reakciji pride do vezave CD16 receptorja na celicah ubijalkah (angl. *natural killer*) in Fc (konstantni del imunoglobulinske molekule, angl. *fragment, crystallizable*) dela RTX vezanega na limfocit B. Aktivirane celice ubijalke aktivirajo druge imunske efektorske celice in izločajo interferon- γ , ki ima neposredni antitumorski učinek na maligne celice.

¹ Dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.ales1@gmail.com

Tretji način delovanja RTX je zaustavitev celičnega cikla in apoptoza limfocita B, saj vezava RTX na CD20 lahko neposredno povzroči zaviranje antiapoptotičnih poti v limfocitu B brez vpletanja imunskih mehanizmov.

Klinična učinkovitost RTX je pri limfoproliferativnih boleznih ponavadi povezana z obsegom in trajanjem deplecije limfocitov B, tako v periferni krvi kot v tkivih, kar pa ni vedno sočasno. Tako lahko ugotovimo popolno deplecijo CD20 pozitivnih limfocitov B v periferni krvi, želenega kliničnega učinka pa še ni. Pri avtoimunskih boleznih ponoven pojav limfocitov B v periferni krvi, po predhodni z RTX povezani depleciji, večinoma ni povezan s poslabšanjem klinične slike oz. relapsom bolezni (2, 3).

FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA

Način dajanja, biološka uporabnost in odmerjanje

RTX se daje v veno. Nekatere raziskave so dokazale, da je podkožno dajanje RTX prav tako varno in ima podobno farmakokinetiko kot intravensko. V te raziskave so bili vključeni bolniki z limfomom. Za podkožno dajanje se uporablja višja koncentracija RTX (120 mg/ml), kot pri intravenskem dajanju, kjer se uporablja razredčitev v območju 1–10 mg/ml. Učinkovit odmerek RTX pri podkožnem dajanju je 1.400–1.600 mg RTX (4).

Odmerek, ki se uporablja v onkologiji je 375 mg/m² telesne površine intravensko (i. v.) enkrat tedensko, štiri tedne zapored. Pri zdravljenju avtoimunskih bolezni se uporablja enak režim ali pa dva odmerka po 1 g RTX i. v. v razmaku dveh tednov. RTX se pri nekaterih avtoimunskih boleznih lahko daje v enkratnem odmerku 375 mg/m² telesne površine i. v., naslednji odmerek pa se daje čez en teden, če takrat še zaznamo CD20 pozitivne limfocite B v krvi. Vzdrževalno se RTX daje v dveh do šest mesečnih razmakih, v odmerku 375 mg/m² telesne površine i. v., odvisno od posamezne bolezni (17).

Navidezna prostornina porazdelitve za RTX je 9,6 L, kar pomeni, da se RTX razporedi po vseh tkivih, razen v centralni živčni sistem, kar preprečuje hematoencefalna bariera. RTX hitro, v nekaj dneh, povzroči deplecijo limfocitov B v periferni krvi in tkivih (kostnem mozgu), ki pri večini bolnikov traja šest do devet mesecev, lahko tudi več, predvsem pri bolnikih, ki prejmejo RTX po presaditvi ledvice (5, 6).

Večina farmakokinetičnih in farmakodinamičnih raziskav je bila napravljena pri bolnikih z B celičnim limfomom. Pri devetih bolnikih z limfomom, ki so prejeli intravensko infuzijo RTX v odmerku 375 mg/m² telesne površine v štirih odmerkih v razmaku enega tedna, je bil povprečen razpolovni čas 59,8 ur – 2,5 dni po prvem odmerku in 174 ur – 7,25 dni (26 do 442 ur) po četrtem odmerku. Serumsko koncentracija RTX je bila premo sorazmerna kliničnemu odgovoru in obratno sorazmerna obsegu limfoma. Pri drugi raziskavi, kjer so vključili 20 bolnikov z limfomom, ki so prejeli osem odmerkov RTX, je bil razpolovni čas daljši – 30,7 dni pri ženskah in 24,7 dni pri moških. Širok razpon razpolovnega časa lahko tako odraža različen obseg limfoma in spremembe v številu CD20 pozitivnih limfocitov B po ponavljajočih odmerkih zdravila (5–7).

V raziskavi farmakokinetike RTX pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, kjer so aplicirali RTX v odmerku 1 g i. v. dvakrat v razmaku 14 dni, je bil razpolovni čas 20 dni, enak kot pri nativnih IgG. Razlike v farmakokinetiki med dajanjem RTX v štirih tedenskih odmerkih glede na telesno površino in v dvakratnem odmerku po 1 g na dva tedna niso ugotovili (8).

Pri bolnikih, ki so prejeli RTX za zdravljenje revmatoidnega artritisa kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s ciklofosfamidom ali metotreksatom je prišlo do deplecije limfocitov B v periferni krvi 15 dni po prejetju zdravila. Raziskovalci niso ugotovili povezave med kliničnim učinkom zdravila in deplecijo limfocitov B. Pri bolnikih pri katerih je po RTX prišlo do remisije revmatoidnega artritisa so limfocite B v periferni krvi ponovno zaznali v različnih obdobjih po prejetju RTX, vendar to ni sovpadalo s klinično sliko oz. relapsom bolezni. Ponovno zdravljenje z RTX so predlagali glede na klinično sliko in ne glede na ponovno prisotne limfocite B v periferni krvi. Farmakokinetične lastnosti RTX so bile enake pri tistih, ki so prejeli samo RTX ali so prejeli RTX v kombinaciji z drugimi zdravili (9).

Farmakokinetika RTX je pri bolnikih z nefrotskim sindromom drugačna kot pri bolnikih brez proteinurije. Ravni RTX v serumu so pri bolnikih z nefrotskim sindromom nižje kot pri bolnikih brez pro-

teinurije. Pri bolnikih z nefrotskim sindromom po predhodnem izginotju limfocitov B (depleciji) pride do hitrejšega porasta limfocitov B in tudi razpolovni čas RTX je krajši (14,6 dni). Opisan je primer dečka z rezistentnim nefrotskim sindromom, ki je imel razpolovni čas RTX manj kot en dan. Avtorji so to pripisali izgubi RTX skozi ledvice, v pleuralno tekočino in ascites, večji presnovi v jetrih zaradi hipoalbuminemije ter polimorfizmu Fc- γ receptorja na limfocitih B (10). Zdravila, ki so beljakovine, se sicer navadno razgradijo s povsod prisotnimi proteazami in ne le v jetrih kot zdravila z majhno molekulsko maso. V drugi farmakokinetični raziskavi so pri bolnikih s proteinurijo pokazali, da je klirens RTX skozi ledvice 25 % in očistek RTX v pleuralni prostor 2 %, pri bolnikih brez proteinurije pa izločanja skozi ledvice ni (8).

Fervenza in sodelavci so ugotovili, da imajo bolniki z membransko nefropatijo nižje serumske koncentracije RTX kot bolniki z drugimi avtoimunskimi boleznimi, vendar v nasprotju z zgoraj navedeno raziskavo niso ugotovili korelacije med serumsko koncentracijo RTX, proteinurijo, nivojem serumskega albumina in neselektivnostjo proteinurije (11).

Glede pravega učinkovitega odmerka in števila odmerkov RTX so še vedno neznanke. Pri nekaterih boleznih je ponoven odmerek potrebno aplicirati na konstantna časovna obdobja, pri nekaterih glede na ponoven pojav CD20 pozitivnih limfocitov B v periferni krvi. Največkrat pa se ravnamo glede na klinično sliko in posameznega bolnika.

Presnova in izločanje

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, ne pride do eliminacije RTX po tej poti, kar je predvidljivo, saj je RTX IgG protitelo, ki se s hemodializo ne odstranjuje. Ob sočasnem zdravljenju s plazmaferezo je le-to potrebno zamakniti na več kot tri dni po aplikaciji RTX, saj s plazmaferezo odstranimo pomembno količino RTX. Ugotovili so, da se odstrani od 47 % do 54 % RTX, če je plazmafereza opravljena 24–72 ur po aplikaciji RTX (12–14).

Nosečnost in dojenje

RTX je monoklonsko protitelo, ki prehaja placento. Opisanih je več kot 170 primerov, ko so bolnice prejele RTX pred ali med nosečnostjo zaradi zdravljenja avtoimunskih bolezni ali limfoma, ko druga zdravila niso bila učinkovita, bolezen pa je bila življenjsko ogrožujoča (15). Dve raziskavi sta pokazali, da ni nevarnosti za plod, če se RTX uporabi pred (tudi tik pred) nosečnostjo. Če se RTX uporabi v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, je raven RTX v serumu ploda enaka kot v serumu matere, ali celo večja in pada glede na znan razpolovni čas RTX. Limfociti B pri novorojenčku ob rojstvu niso zaznavni, po treh mesecih pride do postopnega porasta limfocitov B in njihova raven je normalna pri šestih mesecih starosti. Dojenčki so imeli normalen odgovor na predhodna cepljenja. Opisani pa so tudi primeri dobrega izida za otroka in mater, ko so bolnice prejele RTX v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti (17).

Sicer je v analizi 153 nosečnosti, med katerimi je bil uporabljen RTX (večinoma pred nosečnostjo, v 21 primerih med nosečnostjo), bilo 59 % živorojenih otrok (od teh je bilo 24 % prezgodnjih porodov, ostali so bili ob roku), 22 % je bilo spontanih splavov, 18 % nosečnosti je bilo prekinjenih. Opisali so eno nepojasnjeno smrt novorojenčka pri šestih tednih. Dva otroka sta imela prirojene nepravilnosti, 11 otrok spremembe krvne slike, ki so postopno izzvenele, opisali pa so še štiri primere okužb pri novorojenčkih (16).

Na splošno avtorji preglednega članka iz leta 2008 in 2017 na osnovi objavljenih poročil zaključujejo, da verjetno ni neugodnih učinkov na plod v kolikor se RTX aplicira pred (tik pred) nosečnostjo ali v prvem trimesečju, čeprav je opisanih nekaj primerov prehodne limfopenije ali nevtropenije pri novorojenčkih. V kolikor se RTX uporabi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, pa le ta povzroči deplecijo limfocitov B, katere dolgoročni učinki še niso znani. Glede na razpolovni čas RTX priporočajo prenehanje zdravljenja z RTX vsaj šest mesecev, še boljše pa 12 mesecev pred predvideno nosečnostjo (15, 18).

Izločanje IgG v materinem mleku je omejeno. Materini IgG predstavljajo le 2 % sestavin v mleku. Ko otrok popije materine IgG, se jih večina razgradi v prebavnem traktu. Opisan je primer, ko je bolnica

prejela RTX zaradi granulomatoze s poliangiitisom med dojenjem. Ugotovili so, da je raven RTX v mleku okoli 240-krat manjša kot raven RTX v materinem serumu. Na podlagi te ugotovitve avtorji raziskave ne priporočajo opustitve dojenja pri bolnicah, ki potrebujejo zdravljenje z RTX, vendar poudarjajo, da so za potrditev varnosti uporabe RTX med dojenjem potrebne še dodatne raziskave (19).

NEŽELENI UČINKI

RTX je v večini primerov varno zdravilo. Pogosti neželeni učinki RTX so blagi in povezani z infuzijo RTX, ki se kaže z vročino, mrzlico, glavobolom. Ob kratki prekinitvi infuzije RTX, simptomatskem zdravljenju in izboljšanju simptomov, se lahko z infuzijo s polovično hitrostjo nadaljuje. Opisane pa so tudi redke, vendar hude, z infuzijo povezane reakcije, ki se običajno pojavijo 30–120 minut po pričetku infuzije in se kažejo s hipotenzijo, angioedemom, bronhospoazmom, akutno dihalno stisko (akutni respiratorni distress sindrom), kardiogenim šokom, hudimi aritmijami, miokardnim infarktom in anafilaksijo (20). Lahko se pojavita slabost in bruhanje, opisani so redki primeri obstrukcije in perforacije črevesa.

V redkih primerih se že prvi dan po aplikaciji lahko pojavijo hude mukokutane reakcije, kot so Stevens Johnson sindrom, epidermalna nekroza, lihenoidni dermatitis, vezikobulozni dermatitis.

Po prejetju RTX se lahko razvijejo humana antihimerna protitelesa, ki so usmerjena proti mišjemu delu RTX. Našli so jih pri 30 % bolnikov s sistemskim lupusom eritmatozusom (SLE), ki so prejeli RTX, niso pa vplivala na klinično učinkovitost RTX (21). Bolniki, pri katerih se razvijejo ta protitelesa lahko utrpijo serumske bolezni en do dva tedna po aplikaciji RTX. Le-ta se kaže z izpuščajem, vročino in artralgijski.

Infekcijske bolezni so pogoste, pojavijo se v 50 % v zgodnjem obdobju po aplikaciji RTX, vendar so ponavadi blage. Ponavadi se razvijejo okužbe zgornjih dihal, okužbe s herpes zoster virusom in gripa. Hujše okužbe so redke, lahko se reaktivira mikobakterijska okužba, okužba s hepatitisom B, virusom citomegalije in JC (angl. *John Cunningham*) poliomavirusom, ki povzroča progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) pri imunsko oslabljenih bolnikih. Besada in sodelavci so analizirali 35 bolnikov z ANCA vaskulitisom, ki so prejeli RTX indukcijsko in vzdrževalno. Povprečni skupni odmerek RTX je bil 8 g, vsi bolniki so imeli remisijo bolezni, vendar je moralo 37 % bolnikov prekiniti zdravljenje največkrat zaradi hipogamaglobulinemije. Hudo okužbo je utrpelo 26 % bolnikov. Dejavniki tveganja za okužbo so bili (22):

- kumulativna doza predhodnega zdravljenja s ciklofosfamidom,
- nizko število CD4 limfocitov in
- pomemben padec IgG po prvem odmerku RTX.

Za kronično okužbo je zbolelo 29 % bolnikov, za katero so bili dejavniki tveganja nizke ravni IgG in kumulativni odmerek RTX.

Med pogostejše neželene učinke sodijo tudi citopenije – limfopenija (se popravi po 14 dneh), anemija, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija. Ponavadi so prehodne.

Pri primerih PML, ki je posledica okužbe z virusom JC, gre za demielinizacijsko bolezen centralnega živčevja, ki se kaže z zmedenostjo, dezorientiranostjo, motorično slabostjo, motnjo govora in vida. Simptomi so progresivni. Med bolniki, ki so bili od leta 1997 do 2008 zdravljeni z RTX je bilo teh primerov 57. Med njimi jih je bilo največ z limfoproliferativno boleznijo, ki je sama dejavnik tveganja za razvoj PML. Vsi bolniki, ki so razvili PML so predhodno prejeli druga imunosupresijska zdravila. PML se je v povprečju razvila 5,5 mesecev po pričetku zdravljenja z RTX (23).

INDIKACIJE ZA UPORABO V NEFROLOGIJI

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami

Glomerulonefritis z minimalnimi spremembami je v 20 % vzrok nefrotskega sindroma pri odraslih bolnikih. Čeprav gre pri večini bolnikov bolezni po zdravljenju z glukokortikoidi v remisijo, jih približno

ena tretjina ostane odvisna od glukokortikoidov oz. se po ukinitvi glukokortikoidov bolezen ponovi. Pri teh bolnikih se v zadnjem času, poleg ustaljene s smernicami podprte terapije, za zdravljenje uporablja tudi RTX. Njegova uporaba je utemeljena s spoznanjem, da v patogenezi glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami sodelujeta tako T-celični, kot B-celični imunski odziv. Dokazali so tudi, da se RTX veže na SMPDL3b (angl. *sphingomyelin phosphodiesterase acide like 3b*) beljakovino na podocitu in regulira aktivnost sfingomielaze, tako da stabilizira aktinski citoskelet in preprečuje apoptozo podocitov (24–26).

Prvi opis uporabe RTX v zdravljenju glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami je bil objavljen leta 2007. RTX so uporabili pri bolniku, ki je utrpel več kot 30 relapsov glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami in je bilo zdravljenje s številnimi drugimi imunosupresijskimi zdravili neuspešno. Prejel je štiri tedenske odmerke RTX, po tretjem tednu zdravljenja se je pričela dolgotrajna remisija, ki je trajala do 28 mesecev (27).

Kasneje sta bili objavljeni še dve raziskavi, kjer so uporabljali RTX po različnih protokolih in dosegli remisijo bolezni pri približno dveh tretjinah bolnikov z odporno boleznijo (25).

V prospektivni raziskavi, kjer je bilo vključenih 25 bolnikov z glukokortikoidno odvisnim glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, so bolniki prejeli RTX dvakrat na pol leta v odmerku 375 mg/m² telesne površine i. v. Vsi bolniki so prejeli glukokortikoide, 20 bolnikov je prejelo še ciklosporin. Dvanajst mesecev po začetku prejemanja RTX so zaznali relaps le pri štirih bolnikih, pri večini teh so v krvi ponovno zaznali limfocite B. Razen štirim bolnikom so vsem ukiniteli glukokortikoide, ciklosporina niso ukiniteli šestim bolnikom, so pa vsem tem lahko zmanjšali odmerke zdravil (28). Kasneje so bolnike razdelili v dve skupini – skupino, ki je nadaljevala z zdravljenjem z RTX na pol leta in skupino, ki je z zdravljenjem z RTX prenehala (pet bolnikov). V opazovanem obdobju 36–54 mesecev po začetku zdravljenja z RTX ni nihče v skupini, ki je nadaljevala z RTX, utrpel relapsa, v skupini, ki je prenehala z RTX, pa le eden. Vsi v tej skupini so imeli v periferni krvi ponovno limfocite B, relaps pa je utrpel le en bolnik. Avtorji so zaključili, da ponoven pojav limfocitov B v periferni krvi ne pomeni vedno relapsa (29).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana, smo RTX uspešno uporabili in ga uporabljamo za zdravljenje bolnikov z glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, ki so odvisni od glukokortikoidov ali so nanje odporni. Po aplikaciji RTX smo lahko dolgotrajno terapijo z glukokortikoidi ukiniteli. Bolniki z glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami niso prejeli vzdrževalnega zdravljenja z RTX.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

Objavljenih je le nekaj raziskav zdravljenja fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS) z RTX. Le dva od osmih bolnikov, ki so prejeli RTX v različnih odmerkih, a vedno najmanj štiri odmerke po 375 mg/m² telesne površine i. v., sta odgovorila na zdravljenje z zmanjšanjem proteinurije (25, 30). V japonski raziskavi sta dva bolnika z glukokortikoidno odvisno FSGS dosegla remisijo, kasneje se je bolezen ponovila, kar je sovpadalo s ponovnim pojavom limfocitov B v krvi. Po ponovni aplikaciji RTX sta ponovno dosegla remisijo. Dva bolnika s FSGS odporno na glukokortikoide na RTX nista odgovorila. Vsi so prejeli le en odmerek RTX (31). V prospektivni raziskavi Ruggentija in sodelavcev je vseh 30 bolnikov z glukokortikoidno odvisnim ali rezistentnim nefrotskim sindromom (10 otrok in 20 odraslih, med njimi pet odraslih s FSGS) po enkratnem odmerku RTX po enem letu utrpelo petkrat manj relapsov kot pred zdravljenjem (32).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana zdravimo bolnike s FSGS z RTX. Teh primerov je malo, večinoma je dober uspeh po zdravljenju z RTX. Popolno remisijo smo dosegli pri bolniku s FSGS, pri katerem se je čez dve leti izkazalo, da je imel nizko-maligni limfom.

Membranska nefropatija

Razumevanje in zdravljenje membranske nefropatije (MN) sta v zadnjem desetletju dosegla velik napredek. Le-to je posledica odkritja protiteles proti receptorju za fosfolipazo A₂ (angl. *anti-phospholipase A₂ receptor*, anti-PLA₂R) na podocitu. Točna vloga teh receptorjev na podocitu in protiteles proti njim ni znana, je pa dokazano, da so anti-PLA₂R občutljiva in specifična za MN ter prisotna pri 70 % bolnikov

s primarno obliko bolezni. Titer protiteles pri večini bolnikov sovпада s klinično sliko. Pri bolnikih z manjšim titrom protiteles je večja verjetnost spontane remisije MN, pri bolnikih z večjim titrom protiteles je možnost spontane remisije manjša. Zmanjšanje ali zvečanje titra protiteles napoveduje zmanjšanje ali zvečanje proteinurije (33, 35).

Glede na udeležnost B-celične imunosti v patogenezi MN zadnje čase za zdravljenje vse več uporabljamo RTX. Za zdravljenje MN so uporabljali RTX v različnih odmerkih in pri tem ugotovili, da so pri bolnikih z MN učinkoviti tudi nižji odmerki, ki jih apliciramo glede na število CD 20 pozitivnih celic (11, 36). Po aplikaciji RTX pride do negativizacije anti-PLA₂R povprečno po devetih mesecih, do remisije bolezni pa lahko celo šele po dveh letih. Zadnje raziskave kažejo, da odmerka RTX ni smiselno ponavljati po tem, ko pride do ponovnega pojava limfocitov B, ampak ga ponovno apliciramo v kolikor pride do porasta anti-PLA₂R in proteinurije (33). Slabost RTX je torej dolgo obdobje do remisije, zato tečejo raziskave glede sočasne uporabe RTX in zaviralcev kalcinevrina – po slednjih pride do remisije v treh do šestih mesecih (25).

Prve izkušnje pri zdravljenju MN so leta 2002 opisali Remuzzi in sodelavci. Osem bolnikov z nefrotsko proteinurijo, ki so bili šest mesecev zdravljeni z zaviralci angiotenzin konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) ali sartani so zdravili s štirikratnimi odmerki RTX po 375 mg/m² telesne površine v enotedenskih presledkih. Dosegli so zmanjšanje proteinurije od 8,6 na 3,8 g/dan. Dva bolnika sta dosegla popolno (< 1 g/dan), trije bolniki pa delno remisijo bolezni (< 3,5 g/dan) (34).

Fervenza in sodelavci so za zdravljenje MN uporabil drug protokol – aplicirali so 1 g RTX 1. in 15. dan ter tistim, ki so po šestih mesecih imeli še vedno nefrotsko proteinurijo in je prišlo do restitucije celic B, ponovno aplicirali 1 g RTX. Po enem letu se je povprečna proteinurija razpolovila pri 15 bolnikih. Po enem letu je 60 % bolnikov doseglo delno ali popolno remisijo bolezni (11).

Ruggenti in sodelavci so napravili nerandomizirano prospektivno raziskavo, v katero so vključili 100 bolnikov s polno razvitim nefrotskim sindromom zaradi MN. Predhodno zdravljenih z drugo imunosupresivno terapijo je bilo 32 bolnikov in do prehodne delne remisije je prišlo pri 20 bolnikih. Povprečno trajanje proteinurije pred zdravljenjem z RTX je bilo pri teh bolnikih 65,4 mesecev. Po 29-mesečni terapiji z RTX je pri 65 od 100 bolnikov prišlo do delne ali popolne remisije. Povprečni čas do remisije je bil 7,1 mesecev. Razmerje bolnikov, ki so dosegli remisijo, je bilo podobno tako pri tistih, ki pred RTX niso bili zdravljeni z drugimi imunosupresivi (47 od 68 bolnikov), kot pri tistih, ki so predhodno prejeli drugo terapijo MN (18 od 32 bolnikov) (36).

Kontroliranih prospektivnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost ciklofosfamida, kalcinevrinskih zaviralcev in RTX, ter raziskav dolgoročnih posledic RTX še ni. Zato, glede na smernice, zaenkrat ostaja RTX zdravljenje drugega reda.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana uporabljamo RTX za zdravljenje MN. Stopnja remisije je pri naših bolnikih, ki so prejeli samo en odmerek zdravila nižja, kot so opisi v literaturi, zato v zadnjem letu bolnike z MN zdravimo s štirimi odmerki RTX v tedenskih presledkih in imamo večje uspehe. Primerjalne raziskave med dvema različnima načinoma odmerjanja RTX še nismo napravili.

IgA nefropatija

IgA nefropatija je najbolj pogosta primarna glomerulna bolezen na svetu. Po desetih letih 50 % bolnikov s proteinurijo > 1 g dnevno in zmanjšanim ledvičnim delovanjem napreduje do končne ledvične odpovedi. Blokada renin-angiotenzinskega sistema upočasni napredovanje bolezni, samega vnetja pa ne pozdravi. Zato so bile napravljene številne raziskave, ki so preverjale vrednosti glukokortikoidov, ciklofosfamida, azatioprina in mikofenolata in imajo zelo različne rezultate (20). Ker so v patogenezo IgA nefropatije vpleteni protitelesni odgovori so v ZDA izvedli randomizirano, multicentrično raziskavo, v katero so vključili 34 bolnikov. Poleg standardne terapije je 17 bolnikov prejelo RTX, 17 bolnikov pa samo standardno terapijo – blokado RAAS (renin-angiotenzin-aldosteronski sistem). Povprečna koncentracija kreatinina je bila 124 μmol/l, povprečna proteinurija pa 2,1 g/dan. Po enem letu je glomerulna filtracija ostala stabilna (se ni slabšala) in le pri treh bolnikih v obeh skupinah se je protei-

nurija zmanjšala za več kot 50 % (37). Pri IgA nefropatiji s sliko kroničnega nefritičnega sindroma učinkovitosti RTX z zgornjo raziskavo niso dokazali, ima pa verjetno vlogo pri zdravljenju hitro napredujoče IgA nefropatije, saj so Shin in sodelavci dokazali učinkovitost ciklofosfamida v tem primeru (38). Tako lahko sklepamo glede na analogijo z drugimi glomerulnimi boleznimi, ki potekajo kot hitro napredujoči glomerulonefritis, in ki jih uspešno zdravimo s ciklofosfamidom ali RTX. V literaturi zaenkrat ni opisane raziskave, ki bi preverila učinkovitost RTX pri hitro napredujoči IgA nefropatiji.

IgA vaskulitis (Henoch-Schönlein purpura)

IgA vaskulitis je najpogostejši vaskulitis, ki se pojavlja pri otrocih. Pri odraslih je redkejši, a je ponavadi klinična slika hujša kot pri otrocih. Življenjsko ogrožujoča je prizadetost prebavnega trakta in pljuč. Prizadetost ledvic v sklopu IgA vaskulitisa se kaže kot IgA nefropatija vendar z več žilnimi depoziti IgG kot izolirana nefropatija in poteka kot kronični nefritični sindrom ali v primeru difuznega ekstrakapilarnega ali endokapilarnega glomerulonefritisa kot akutni ali hitro napredujoči glomerulonefritis. V 30 % primerov napreduje do končne odpovedi ledvic. Zdravljenje IgA vaskulitisa z imunosupresivnimi zdravili je vprašljivega pomena, tako pri otrocih, kot pri odraslih. Opisani so primeri hudega vaskulitisa s prizadetostjo več organov, ki se spontano pozdravi in tudi primeri blagega kroničnega glomerulonefritisa v sklopu IgA vaskulitisa, ki napreduje v končno ledvično odpoved. V randomizirani prospektivni raziskavi iz leta 2010 niso ugotovili, da bi ciklofosamid dodan glukokortikoidom bil uspešnejši kot sami glukokortikoidi glede ledvične prizadetosti in samega vaskulitisa (bolniki s hitro napredujočim glomerulonefritsom niso bili vključeni) (39).

V zadnjem času tudi v zdravljenje IgA vaskulitisa vključujejo RTX. Opisan je primer IgA vaskulitisa s prizadetostjo ledvic, ki se je kazal z nefrotsko proteinurijo, hematurijo, poslabšanjem ledvičnega delovanja (serumski kreatinin 124 $\mu\text{mol/L}$) ter aktivnimi polmeseci v 38 % glomerulov na ledvični biopsiji, ki ni odgovoril na zdravljenje z glukokortikoidi, ciklofosfamidom in plazmaferezo. Po prejetju treh odmerkov RTX po 1 g v dvotedenskih presledkih pa sta se tako ledvična, kot tudi izvenledvična prizadetost izboljšali (40). Opisani so še drugi primeri, tako pri nativnih kot pri presajenih ledvicah, s hudo izvenledvično prizadetostjo (predvsem kožno), ki ni odreagirala na glukokortikoidno zdravljenje in sočasno blago ledvično prizadetostjo, kjer je prišlo do popolne ozdravitve bolezni po 1 g RTX v dveh odmerkih na 14 dni (41, 42).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana smo uporabili RTX tako pri hitro napredujočem glomerulonefritisu, kot kroničnem glomerulonefritisu v sklopu IgA vaskulitisa in po njem dosegli dobre rezultate, čeprav je čas opazovanja pri bolniku s kroničnim glomerulonefritsom še prekratek za dokončno sklepanje.

Sistemski lupus eritematozus

V sklopu SLE so ledvice prizadete pri 75 % bolnikov. V zadnjih 50 letih se je petletno preživetje bolnikov z lupusnim nefritsom razreda IV po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije povečalo. Vendar še vedno pri 10–20 % bolnikih, kljub zdravljenju, pride do končne ledvične odpovedi. Ključno pri zdravljenju SLE je doseganje remisije, saj to dolgoročno izboljša tako bolnikovo, kot ledvično preživetje.

Z indukcijskim zdravljenjem, ki vključuje glukokortikoide in ciklofosamid ali mikofenolat pri večini bolnikov dosežemo remisijo, prav tako z vzdrževalnim zdravljenjem z nizkim odmerkom glukokortikoidov in mikofenolatom preprečujemo relapse bolezni (43–45). Vloga RTX pri zdravljenju SLE je pri na tovrstno zdravljenje odpornih primerih ali v primeru, ko se želimo izogniti dolgotrajnemu zdravljenju z glukokortikoidi, ki je zvezano s številnimi zapleti, predvsem kardiovaskularnimi (46).

V britanski raziskavi so analizirali 164 bolnikov z lupusnim nefritsom, ki so bili zdravljeni z RTX v različnih evropskih centrih. V 10 % so RTX uporabili kot terapijo prvega reda, v 44 % ob relapsu bolezni ter v 46 % zaradi odpornosti na standardno zdravljenje. Popolna in delna remisija sta bili doseženi pri 67 % bolnikov v šestih in 12 mesecih (47).

V raziskavi LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab) so analizirali 144 bolnikov z lupusnim nefritsom razreda III in IV po WHO klasifikaciji. Bolniki so bili indukcijsko zdravljeni z glu-

kokortikoidi in mikofenolatom, nato pa so bili randomizirani v dve skupini. Eni skupini bolnikov so aplicirali 1 g RTX 1., 15., 168. in 182. dan, druga skupina pa je prejela placebo. Remisijo je 52. teden doseglo 56,9 % bolnikov v skupini, ki je prejela RTX in 45,8 % bolnikov v skupini s placebom, kar ni bilo statistično značilno. Popolno remisijo je doseglo 26,4 % v skupini z RTX in 30,6 % bolnikov v skupini s placebom. Delno remisijo pa je doseglo 30,6 % bolnikov v skupini z RTX in 15,3 % bolnikov v skupini s placebom. V skupini, ki je prejela RTX je bilo, v nasprotju z drugo skupino izboljšanje seroloških markerjev večje (zmanjšanje titra anti-DNA in povečanje komplemента) (48). Zagovorniki RTX, kljub neprepičljivim rezultatom, menijo, da je bil verjetno opazovani čas prekratek in da bi čez daljši čas več bolnikov doseglo popolno remisijo, saj so se jim izboljšali serološki markerji.

Condon in sodelavci so naredili raziskavo, kjer so bolnikom v vzdrževalnem zdravljenju uvedli samo mikofenolat, brez glukokortikoidov. V indukcijskem zdravljenju so prejeli intravenski pulz glukokortikoidov ter 1 g RTX na dva tedna, nato pa so uvedli vzdrževalno zdravljenje z mikofenolatom. Izmed 50 bolnikov je 72 % doseglo popolno (po povprečno 36 tednih) in 18 % delno remisijo bolezni (po povprečno 32 tednih). Omenjene rezultate preverjajo v večji raziskavi (49).

ANCA vaskulitis

ANCA vaskulitis oz. vaskulitis, povzročen s protitelesi ANCA je najpogostejši vzrok hitro napredujočega glomerulonefritisa. Približno 75–90 % bolnikov ima v sklopu ANCA vaskulitisa prizadete ledvice. Imunosupresijsko indukcijsko zdravljenje je indicirano tudi v primerih, kjer je ledvično delovanje že močno oslajeno. Pri več kot polovici bolnikov z ocenjeno glomerulno filtracijo pod 10 ml/min namreč po zdravljenju pride do izboljšanja ledvičnega delovanja. Indukcijsko zdravljenje s ciklofosfamidom in glukokortikoidi ter s ali brez plazmafereze je močno povečalo preživetje bolnikov z ANCA vaskulitisom. Slaba stran tega zdravljenja so zgodnji in kasni neželeni učinki ciklofosfamida (poglavje Ciklofosfamid). Glede na udeležbo limfocitov B v patogenezi ANCA vaskulitisa so uporabili RTX sprva kot indukcijsko zdravljenje v primerih odpornih na klasično zdravljenje. Kasneje sta bili izvedeni dve raziskavi – RITUXIVAS (A randomized trial of rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis) in RAVE (Rituximab in ANCA-associated Vasculitis), ki sta potrdili učinkovitost RTX v indukcijski terapiji ANCA vaskulitisa. Na osnovi teh dveh raziskav sta ameriška in evropska agencija za zdravila odobrili zdravljenje ANCA vaskulitisa z RTX.

V raziskavi RITUXIVAS je bilo randomiziranih 44 bolnikov z novo odkritim ANCA vaskulitisom, napredovalo ledvično okvaro in standardnim zdravljenjem z glukokortikoidi razdeljenih v skupino, ki je prejela RTX v štirih tedenskih odmerkih (375 mg/m² iv.) ter hkrati dva ciklusa ciklofosfamida (15 mg/kg telesne teže i. v.) skupaj s prvo in tretjo aplikacijo RTX brez vzdrževalnega zdravljenja, in v skupino, ki je prejela klasično indukcijsko zdravljenje s ciklofosfamidom ter vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom. Med skupinama ni bilo razlike v pojavu neželenih učinkov, stopnja remisije po enem letu pa je bila v skupini, ki je prejela RTX 76 % in v skupini s standardnim zdravljenjem 82 %.

V raziskavo RAVE je bilo vključenih 197 bolnikov z novo odkritim ANCA vaskulitisom ali relapsom bolezni, brez hude ledvične prizadetosti. Vsi bolniki so prejeli klasično zdravljenje z glukokortikoidi, nato pa je ena skupina prejela RTX v štirih tedenskih odmerkih, druga skupina pa standardno zdravljenje s ciklofosfamidom in azatioprinom. Po šestih mesecih je remisijo bolezni doseglo 64 % bolnikov v skupini z RTX in 53 % bolnikov v skupini, ki je prejela klasično zdravljenje. Razlika je bila še večja pri tistih, ki so imeli veliko relapsov bolezni – remisija pri 67 % bolnikov v skupini z RTX in 42 % bolnikov v skupini s klasičnim zdravljenjem (50, 51). Kasnejša raziskava je pokazala, da po zdravljenju z RTX, brez ciklofosfamida, pride do remisije bolezni, tudi pri bolnikih z ANCA vaskulitisom, ki imajo hudo ledvično prizadetost (53).

Raziskava, kjer so sledili bolnike iz RAVE raziskave dalj časa, je pokazala ugodne učinke RTX pri bolnikih s pogostimi relapsi še 12 mesecev po pričetku zdravljenja, ne pa več pri bolnikih z relapsi 18 mesecev po pričetku zdravljenja, ko jih je večina imela ponovno zaznavne limfocite B v periferni krvi (52). Tudi kasnejše raziskave so pokazale, da preventivno zdravljenje z RTX vsakih šest mesecev močno zmanjša število relapsov. Leta 2014 je bila objavljena raziskava MAINRITSAN (Maintenance of remission using

rituximab in systemic ANCA-associated vasculitis), v katero je bilo vključenih 115 bolnikov, ki so prejeli klasično indukcijsko zdravljenje z glukokortikoidi in s ciklofosfamidom. Nato je ena skupina prejela 500 mg RTX v dveh odmerkih na dva tedna in še enak odmerek 6., 12. in 18. mesec, druga skupina pa azatioprin do vključno 22. meseca. V skupini, ki je prejela RTX, je prišlo do relapsa pri 5 % bolnikov, v skupini, ki je vzdrževalno prejela azatioprin, pa pri 29 % bolnikov, 28 mesecev po začetku zdravljenja (54).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana zdravimo bolnike s hudo potekajočim ANCA vaskulitisom kombinirano z glukokortikoidi, ciklofosfamidom, plazmaferezo in RTX ter dosegamo dobre rezultate zdravljenja. Pri bolnikih s pogostimi relapsi uporabljamo RTX tudi kot vzdrževalno zdravljenje.

Vaskulitis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani

Vaskulitis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (GBM) oz. anti-GBM vaskulitis se kaže ponavadi z dramatično sliko pljučnih krvavitev in hitro napredujočega glomerulonefritisa. Slednji je posledica difuzne prizadetosti glomerulov v obliki polmesečastega glomerulonefritisa, povzročene ga z odlaganjem protiteles proti glomerulni bazalni membrani, posledične aktivacije komplemента in nastanka hudega vnetja. Pred uvedbo zdravljenja s plazmaferezo, glukokortikoidi in ciklofosfamidom, je bila smrtnost velika. V kolikor je serumski kreatinin ob začetku zdravljenja > 500 $\mu\text{mol/l}$, ponavadi pride do končne ledvične odpovedi kljub zdravljenju. V zadnjih letih je bilo objavljenih nekaj posamičnih primerov ali malih retrospektivnih študij, kjer so anti-GBM vaskulitis zdravili z RTX. Zdravilo je imelo ugoden učinek pri sočasno prisotnih protiteles anti-GBM in ANCA ter pojavu trombotične trombocitopenične purpore, ki se ni popravila po zdravljenju z glukokortikoidi, ciklofosfamidom in plazmaferezo. Prej je prišlo do zmanjšanja titra protiteles anti-GBM in možnosti opustitve zdravljenja s plazmaferezo. Ledvično delovanje se je v nekaj primerih po zdravljenju z RTX popravilo, v večini primerov pa ne (55, 56).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana smo z RTX, poleg ostale standardne terapije, uspešno zdravili nekaj bolnikov z anti-GBM vaskulitisom.

Krioglobulinemični vaskulitis

Krioglobulinemični vaskulitis malih žil je posledica vnetja, ki nastane zaradi odlaganja imunskih kompleksov (krioglobulinov) v endotel ter posledične aktivacije komplemента. Za krioglobuline je značilno, da precipitirajo na hladnem, pod 37 °C. V sklopu krioglobulinemičnega vaskulitisa je lahko prizadet katerikoli organ, pogosteje so to sklepi, koža, periferni živci, ledvica in pljuča. Prizadetost ledvic se največkrat kaže s sliko membranoproliferativnega glomerulonefritisa, ki se klinično odraža kot nefrotsko-nefritični sindrom, z različnim časovnim slabšanjem ledvične funkcije. Do nastanka mešanih krioglobulinov pride, ko pride do povečanja števila limfocitov B, lahko kot odgovor na infekcijo (največkrat okužbo z virusom hepatitisa C ali B), malignom ali idiopatsko. Povečano število limfocitov B povzroči večji nastanek IgM protiteles, ki imajo značilnosti revmatoidnega faktorja in se vežejo z drugimi poliklonalnimi protitelesi IgG ter virusnimi delčki in tako tvorijo mešane krioglobuline. Ledvično prizadetost v sklopu krioglobulinemičnega vaskulitisa kot posledico idiopatske mešane krioglobulinemije tipa II, ki se kaže kot hitro napredujoči glomerulonefritis, zdravimo agresivno s plazmaferezo, glukokortikoidi, ciklofosfamidom, v zadnjem času pa tudi z RTX. V raziskavi CryoVas (Cryoglobulinemic Vasculitis) so ugotovili večji tako klinični kot tudi imunološki odgovor v skupini bolnikov, ki je prejela glukokortikoide in RTX, kot v skupini, ki je prejela glukokortikoide in ciklofosfamid. V celotni skupini je bilo veliko okužb, vendar jih je bilo v skupini z RTX nekoliko več – 29 % bolnikov v tej skupini je utrpelo hudo okužbo (57).

Glede na literaturo je krioglobulinemični vaskulitis (mešana krioglobulinemija tipa II) največkrat posledica kroničnega hepatitisa C. V tem primeru je potrebno najprej pozdraviti vzrok, to je okužbo z virusom hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV), kar v zadnjem času uspešno zdravijo s pegiliranim interferonom- α in ribavirinom, na voljo pa so tudi novejša zelo učinkovita protivirusna zdravila. To ponavadi zadostuje, če je ledvična prizadetost blažja. V kolikor gre za hitro slabšanje ledvičnega delovanja, dodamo imunosupresivno terapijo, pri čemer je potrebna previdnost, saj tako lahko povečamo

viremijo. Ker gre v primeru krioglobulinemije za B-limfocitno klonsko bolezen, so v zadnjih desetih letih pričeli težje primere zdraviti tudi z RTX. Saadoun in sodelavci so primerjali zdravljenje s HCV povezanega krioglobulinemičnega vaskulitisa samo z antivirusnimi zdravili ali z antivirusnimi zdravili in RTX pri 93 bolnikih. V skupini z RTX je prišlo prej do remisije bolezni – po 5,4 mesecih, v nasprotju z drugo skupino kjer je prišlo do remisije po 8,4 mesecih. Popolno izboljšanje ledvičnega delovanja je doseglo pri prvi skupini 80 % bolnikov v primerjavi s 40 % v drugi skupini. Ob tem ni prišlo do poslabšanja viremije v skupini, ki je prejela RTX (58). Da Vita in Sneller sta dokazala, da je dodatek RTX k antivirusni terapiji bolj učinkovit kot drugi imunosupresivi oz. standardno imunosupresivno zdravljenje. V šestih mesecih po pričetku zdravljenja je prišlo do remisije pri 83 % bolnikov v skupini, ki je prejela RTX, v primerjavi z 8 % remisijo v drugi skupini (59, 60).

RTX je kontraindiciran za zdravljenje krioglobulinemičnega vaskulitisa kot posledico kroničnega hepatitisa B ali okužbe s HIV.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana z RTX uspešno zdravimo idiopatski krioglobulinemični vaskulitis kot posledico mešane krioglobulinemije tipa II. RTX smo v preteklosti uporabili, ko je bilo zdravljenje s ciklofosfamidom neuspešno, po uvedbi RTX pa se je ledvično delovanje močno izboljšalo. Po zdravljenju z RTX je prišlo pri dveh bolnicah, ki sta predhodno že potrebovali dializno zdravljenje, do izboljšanja ledvičnega delovanja, tako da sta postali dializno neodvisni. Glede na naše izkušnje hitro napredujoči glomerulonefritis v sklopu krioglobulinemičnega vaskulitisa sedaj zdravimo s plazmaferezo, glukokortikoidi in RTX v prvi liniji (nič več s ciklofosfamidom), če zanj ni kontraindikacij (predvsem, če ni sočasnih okužb).

Fibrilarni glomerulonefritis

Neamiloidni fibrilarni glomerulonefritis je redek glomerulonefritis (predstavlja okoli 1 % ledvičnih biopsij), za katerega so značilni na kongo rdeče barvilo negativni mezangijski in/ali žilni imunski depoziti IgG, ki imajo tipično ultrastrukturno organizacijo v naključno razporejene fibrile, katerih premer je 10–30 nm. Glede na to, kje so fibrile odložene, nastane različen tip glomerulonefritisa. Najpogosteje gre za mezangioproliferativni, membranski in membranoproliferativni glomerulonefritis. Fibrilarni glomerulonefritis pogosto primerjajo z imunotaktoidnim/mikrotubularnim glomerulonefritisom, za katerega so prav tako značilni depoziti IgG, vendar so organizirani v mikrotubule, ki imajo nekoliko večji premer kot fibrile (10–50 nm), so votli v sredini in so razporejeni vzporedno. Nekateri raziskovalci menijo, da gre za enako bolezen, drugi pa menijo, da je ključno razlikovanjem med njima. Imunotaktoidni glomerulonefritis se nekoliko pogosteje pojavlja v sklopu B-celičnih limfoproliferativnih bolezni, pri več kot 80 % primerov so z imunofluorescenco našli monoklonske IgG depozite. Tudi fibrilarni glomerulonefritis se lahko pojavi v sklopu limfo- ali imunoproliferativne bolezni, vendar redkeje. V kolikor se fibrilarni glomerulonefritis pojavi v sklopu limfo- ali imunoproliferativne bolezni, je zdravljenje hematološko, tj. zdravljenje osnovnega vzroka bolezni. Glede zdravljenja primarne oblike fibrilarnega glomerulonefritisa nismo uspešni, saj je bolezen napredujoča in glede na objavljene raziskave privede do končne ledvične bolezni. Ob analizi petih objavljenih raziskav, kjer so v povprečju bolnike sledili 46 mesecev, je pri 48 % bolnikov prišlo do končne ledvične odpovedi povprečno 44 mesecev po postavljeni diagnozi.

Objavljeni sta bili dve raziskavi, kjer so bolnike s (primarnim) fibrilarnim glomerulonefritisom zdravili z RTX. V pregledni francoski raziskavi so 13 bolnikov zdravili z imunosupresivi, od tega sedem bolnikov z RTX. Do delne remisije je prišlo pri šestih bolnikih, in sicer pri petih bolnikih, ki so prejeli RTX in pri enem bolniku, ki je prejel ciklofosfamid. V ameriški raziskavi so z RTX zdravili 12 bolnikov s fibrilarnim glomerulonefritisom, osem bolnikov je prejelo RTX kot primarno zdravljenje, štirje pa so prejeli RTX že po predhodno prejeti drugi imunosupresivni terapiji. Do delne remisije je prišlo pri štirih od 12 pacientov, bolj so na zdravljenje odgovorili bolniki, ki so prejeli RTX zgodaj v poteku bolezni in so imeli boljše ledvično delovanje (61, 62).

Glede na pregled literature izgleda zdravljenje z RTX delno uspešno, vendar (minimalno) uspešnejše kot zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Delno remisijo je po RTX doseglo 30–50 % bol-

nikov, po mikofenolatu 25 % bolnikov, vendar gre pri tem za posamične primere in male serije bolnikov, tako da je lahko tako sklepanje varljivo.

IgM nefropatija

IgM nefropatija oz. nefropatija, povzročena z odlaganjem IgM protiteles je idiopatski glomerulonefritis za katerega so značilni mezangijski depoziti IgM. Kaže se z eritrociturijo, nefrotsko proteinurijo in nefrotskim sindromom ter v 15 letih privede do končne ledvične odpovedi. Pojavi se ponavadi v otroštvu, jo pa ugotovimo občasno prvič tudi pri odraslih. Nefropatija IgM je odporna na zdravljenje z glukokortikoidi ali pa je zdravljenje z njimi dolgo. Po zdravljenju z njimi je dolgotrajna remisija dosežena le v 14 %. Vloga limfocitov B v patogenezi IgM nefropatije še ni dokazana. So pa v literaturi opisani posamezni primeri zdravljenja IgM nefropatije z RTX pri otrocih, opisan je tudi primer učinkovitega zdravljenja pri ponovitvi nefropatije IgM na presajeni ledvici (63–65).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana se zdravi bolnik z nefrotskim sindromom v sklopu nefropatije IgM z RTX. Več mesecev po terapiji nismo dosegli remisije bolezni, vendar tudi ni prišlo do poslabšanja ledvičnega delovanja.

Presaditev ledvice

Pri presaditvi ledvice se RTX uporablja za desenzibilizacijo visoko senzibiliziranih bolnikov pred predvideno presaditvijo, tako pri bolnikih, ki čakajo na presaditev umrlega darovalca, predvsem pa pri bolnikih, ki so predvideni za presaditev ledvice živega darovalca. RTX so uporabili tudi pri visoko senzibiliziranih bolnikih po uspešni presaditvi ledvice. Uporabljajo ga v protokolih za presaditev ledvice živega darovalca pri neskladnih krvnih skupinah. Z njim so že uspešno zdravili ponovitev membranske nefropatije, FSGS, glomerulonefritisa in IgA vaskulitisa ter ANCA vaskulitisa na presajeni ledvici. RTX je bolj učinkovit pri zdravljenju dokazane ponovitve FSGS na presajeni ledvici, kot pri preprečevanju ponovitve FSGS na presajeni ledvici. RTX je indiciran za zdravljenje CD 20 pozitivne post-transplantacijske limfoproliferativne bolezni in je sestavni del protokolov za zdravljenje akutne humoralne zavrnitve – nekatere raziskave so pri tem dokazale njegovo učinkovitost, nekatere pa ne, zato bi bile potrebne večje randomizirane raziskave (66).

Napravljena je bila raziskava, ki je preučevala farmakodinamiko RTX po enkratnem odmerku 375 mg/m² telesne površine pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so prejeli standardno trojno imunosupresivno terapijo in so prejeli RTX kot del indukcijskega zdravljenja ali zdravljenja zavrnitve. Popolno izginotje limfocitov B v periferni krvi so dosegli pri 88 % bolnikov. Pri 78 % bolnikov je bila po 15 mesecih raven CD 20 pozitivnih limfocitov v periferni krvi še vedno pod normalno vrednostjo. Imunohistokemična barvanja so pokazala popolno izginotje limfocitov B v tkivu presajene ledvice in zmanjšanje limfocitov B v bezgavkah (13).

POSEBNOSTI

Pred infuzijo RTX v žilo apliciramo antagonist H₁ (npr. klemastin), metamizol in metilprednizolon, da se izognemo z infuzijo povezanim reakcijam.

Previdnost pri uvajanju zdravila je potrebna pri bolnikih s kardiološkimi obolenji – potreben je nadzor s snemanjem EKG.

Ob zdravljenju z RTX je potrebno spremljati raven imunoglobulinov v krvi in jih v primeru vrednosti pod 3 g/l, oz. v primeru nagibanja k okužbam že pri vrednosti pod 6 g/l, nadomeščati z intravenuskimi imunoglobulini v odmerku 100 do 200 mg/kg telesne teže.

V primeru sočasnega zdravljenja z glukokortikoidi in ugotovljene osteoporozе, bolnike zdravimo z bisfosfonati, saj bi zdravljenje s denosumabom lahko povečalo tveganje za okužbe. Tudi sicer sočasno zdravljenje z dvema monoklonskima protitelesoma ni indicirano.

V primeru sočasnega zdravljenja z RTX in plazmaferezo je potrebno slednjo odložiti za tri dni, saj se nevezan RTX s plazmaferezo odstrani.

LITERATURA

1. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994; 83 (2): 435–45.
2. Smith MR. Rituximab (monoklonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003; 22 (47): 7359–68.
3. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010; 47 (2): 115–23.
4. Solal-Celigny P. Rituximab by subcutaneous route. *Exper Rev Hematol*. 2015; 8 (2): 147–53.
5. Golay J, Semenyato G, Rambaldi A, et al. Lessons for the clinic form rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mabs*. 2013; 5 (6): 826–37.
6. Mueller C, Murawski N, Wiesen MH, et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood*. 2012; 119 (14): 3276–84.
7. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Exper Opin Biol Ther*. 2005; 5 Suppl 1: S37–47.
8. Ng CM, Bruno R, Combs D, et al. Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45 (7): 792–801.
9. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47 (9): 1119–28.
10. Counsilman CE, Jol-van der Zijde M, Stevens J, et al. Pharmacokinetics of rituximab in pediatric patient with therapy-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30 (8): 1367–70.
11. Fervenza FC, Cosio FG, Abraham RS, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (12): 2188–98.
12. Jillella AP, Dainer PM, Kallab AM, et al. Treatment of patient with end-stage renal disease with Rituximab: pharmacokinetic evaluation suggests Rituximab is not eliminated by hemodialysis. *Am J Hematol*. 2002; 71 (3): 219–22.
13. Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 84 Suppl 12: S33–6.
14. Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76 (5): 734–40.
15. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (3): 293–8.
16. Pendergraft WF 3rd, McGrath MM, Murphy AP, et al. Fetal outcomes after rituximab exposure in women with autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (12): 2051–3.
17. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MWJ, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*. 2008; 2008: 271363.
18. Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10 (6): 661–9.
19. Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, et al. Low level of rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (6): 1047–8.
20. Evans R, Salama AD. Update on rituximab: an established treatment for all immune-mediated kidney diseases. *Nephron Clin Pract*. 2014; 126 (3): 97–109.
21. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD 20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (12): 1724–31.
22. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52 (11): 2041–7.
23. 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 an Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009; 113 (20): 4834–40.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2 Suppl 2: 139–274.
25. Mallat SG, Itani HS, Abou-Mrad RM, et al. Rituximab use in adult primary glomerulopathy: where is the evidence? *Ther Clin Risk Management*. 2016; 12: 1317–27.
26. Glasscock RJ. Therapy of relapsing minimal-change disease in adults: a new approach? *Kidney Int*. 2013; 83 (3): 343–5.
27. Francois H, Dugas E, Bensman A, et al. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49 (1): 158–61.

28. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (5): 1225–32.
29. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, et al. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine*. 2014; 93 (29): e300.
30. 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 (8): 1317–23.
31. Ochi A, Takei T, Nakayama K, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med*. 2012; 51 (7): 759–62.
32. Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P. Rituximab in nephrotic syndrome of steroid-dependent or frequently relapsing minimal-change disease or focal segmental glomerulosclerosis (NEMO) study group. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (4): 850–63.
33. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (8): 1543–50.
34. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet*. 2002; 360 (9337): 923–24.
35. Waldman M, Austin 3rd HA. Treatment of Idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (10): 1617–30.
36. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (8): 1416–25.
37. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A randomised, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (4): 1306–13.
38. Shin J, Lee JE, Park JH, et al. The effects of cytotoxic therapy in progressive IgA nephropathy. *Ann Med*. 2016; 48 (3): 171–81.
39. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, et al. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein purpura. *Kidney Int*. 2010; 78 (5): 495–502.
40. El-Husseini A, Ahmed A, Sabucedo A, et al. Refractory Henoch-Schonlein purpura: atypical aetiology and management. *J Ren Care*. 2013; 39 (2): 77–81.
41. Pillebout E, Rocha F, Farder L, et al. Successful outcome using rituximab as the only immunomodulation in Henoch-Schonlein purpura: case report. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26 (6): 2044–6.
42. Sala TP, Michot JM, Snanoudi R, et al. Successful outcome of a corticoid-dependent Henoch-Schonlein purpura adult with rituximab. *Case Rep Med*. 2014; 2014: 619218.
43. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (8): 2121–31.
44. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (5): 1103–12.
45. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011; 365 (20): 1886–95.
46. Mosca M, Tani C, Carli L, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29 (5 Suppl 68): S126–9.
47. Diaz - Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012; 11 (5): 357–64.
48. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (4): 1215–26.
49. Codon 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.
50. 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.
51. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363 (3): 221–32.
52. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (11): 3760–9.
53. Shah S, Hruskova Z, Segelmark M, et al. Treatment of severe renal disease in ANCA positive and negative small vessel vasculitis with rituximab. *Am J Nephrol*. 2015; 41 (4–5): 296–301.
54. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014; 371 (19): 1771–80.

55. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case-based review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42 (6): 567–72.
56. Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: a retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015; 60: 74–9.
57. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, et al. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (3): 374–80.
58. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferon alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2010; 116 (3): 326–34.
59. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (3): 835–42.
60. 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.
61. Javaugue V, Karras A, Glowacki F, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62 (4): 679–90.
62. Hogan J, Restivo M, Canetta PA, et al. Rituximab treatment for fibrillary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. 29 (10): 1925–31.
63. Myllymaki J, Saha H, Mustonen J, et al. IgM nephropathy: Clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (2): 343–50.
64. Gu J, Sia Y, Mao J, et al. Rituximab followed by mycophenolate mofetil in children with IgM nephropathy. *Indian Pediatr.* 2012; 49 (10): 881–3.
65. Betjes MGH, Roodnat JI. Resolution of IgM nephropathy after rituximab treatment. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (6): 1059–62.
66. Sood P, Hariharan S. Anti-CD20 blocker rituximab in kidney transplantation. *Transplantation.* 2017 [Epub ahead of print].

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

ACE – zaviralci angiotenzin konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*)

ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

anti-PLA₂R – protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A₂ (angl. *anti-phospholipase A₂ receptor*)

CD – angl. *cluster of differentiation*

Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*),

FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza

GBM – glomerulna bazalna membrana

HCV – virus hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*)

Ig – imunoglobulin

JC virus – angl. *John Cunningham virus*

MN – membranska nefropatija

PML – progresivna multifokalna levkoencefalopatija

RAAS – renin, angiotenzin, aldosteron sistem

RTX – rituksimab (angl. *rituximab*)

SLE – sistemski lupus eritematosus

SMPDL3b beljakovina – angl. *sphingomyelin phosphodiesterase acide like 3b protein*

UKC – Univerzitetni klinični center