

Pozarejestrowane wykorzystanie rytuksymabu u pacjentów z chorobami nerek

Off-label use of rituximab in patients with kidney diseases

Łukasz Świątek^{1,2}, Julia Dzierła¹, Michał Łączak¹, Jan Jeske¹,
Miłosz Miedziaszyk³, Ilona Idasiak-Piechocka³

¹Studenckie Koło Naukowe Transplantacji i Chorób Nerek, Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Studenckie Koło Naukowe Chirurgii Naczyniowej, Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrznej, Angiologii i Flebologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Rytuksymab (RTX) to przeciwciało monoklonalne anti-CD20, którego pierwsza rejestracja obejmowała pacjentów onkologicznych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (1997). Skuteczność RTX była powodem dalszych badań. Pozarejestrowana ordynacja tego leku w dużym aspekcie dotyczy pacjentów z chorobami nerek i ratuje życie tych chorych. Celem naszego artykułu jest przegląd aktualnego stanu wiedzy w kontekście pozarejestrowanych zastosowań RTX u pacjentów nefrologicznych. Rytuksymab wykazuje skuteczność immunoterapii zarówno w nefropatii błoniastej, chorobie zmian minimalnych, ogniskowym segmentowym stwardnieniu kłębuszków nerkowych, błoniasto – rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek, a także w nefropatii IgG4, zakrzepowej płamicy małopłytkowej, toczniowym zapaleniu nerek, płamicy Schönleina-Henocha i eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń czy krioglobulinemii mieszanej. Zastosowanie farmakoterapii z użyciem opisywanego leku umożliwia obniżenie białkomoczu, redukcję stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz przede wszystkim wydłuża czas do kolejnego nawrotu choroby (remisję). Szereg zastosowań potwierdza duży potencjał RTX nie tylko w nefrologii, ale też w innych dziedzinach, co wskazuje na potrzebę dalszych badań nad tym lekiem. (*Farm Współ* 2024; 17: 3-12) doi: 10.53139/FW.20241702

Słowa kluczowe: rytuksymab, off-label, zakrzepowa płamica małopłytkowa, nefropatia błoniasta, białkomocz

Abstract

Rituximab (RTX) is a monoclonal antibody anti-CD20, primarily registered in 1997 for treating patients with Non-Hodgkin lymphoma. Off-label use of this drug applies primarily to patients with kidney diseases and saves the lives of these patients. This study aims to review the existing knowledge about off-label use of RTX in kidney diseases. Rituximab has been shown to be effective in membranous nephropathy, minimal lesion disease, focal segmental glomerulosclerosis, membrano-proliferative glomerulonephritis, as well as in IgG4 nephropathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, lupus nephritis, Schönlein-Henoch purpura and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and mixed cryoglobulinemia. The use of RTX makes it possible to reduce proteinuria, reduce serum creatinine levels, and, above all, prolong the time to the subsequent relapse of the disease (remission). Many applications confirm the great potential of RTX not only in nephrology but also in other fields, indicating the need for further research. (*Farm Współ* 2024; 17: 3-12) doi: 10.53139/FW.20241702

Keywords: membranous nephropathy, off-label, proteinuria, rituximab, thrombotic thrombocytopenic purpura

Wstęp

Rytuksymab (ang. *Rituximab*, RTX) to wytwarzana za pomocą metod inżynierii genetycznej ludzko-mysia chimeryczna glikozylowana immunoglobulina monoklonalna anty-CD20, która jako pierwsza została zatwierdzona w leczeniu onkologicznym [1]. Mechanizm działania RTX polega na wiązaniu się leku z cząsteczką CD20 obecną na błonie komórkowej, zarówno komórek zdrowych jak i nowotworowych. Mechanizm lizy komórek nie został do końca poznany, jednakże najbardziej prawdopodobnym mechanizmem jest ten oparty na cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) gdzie komórki opłaszczane przez RTX stają się celem dla zaktywowanych makrofagów oraz komórek NK (ang. *natural killer cells*) [2]. W 1997 roku Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) po raz pierwszy zarejestrowała rytuksymab dla pacjentów onkologicznych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (ang. *Non-Hodgkin lymphoma*, NHL) [3].

Obecne wskazania rejestracyjne rytuksymabu zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) jak i FDA obejmują chłoniaki nieziarnicze (NHL), przewlekłe białaczki limfocytowe (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CCL), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA) oraz pęcherzycę zwykłą (ang. *pemphigus vulgaris*, PV) (rycina 1) [4]. Szerokie zastosowanie rytuksymabu zrewolucjonizowało w ostatnich dwudziestu latach leczenie nowotworów hematologicznych z komórek B redukując

śmiertelność oraz poprawiając rokowania dla pacjentów. Skuteczność leku spowodowała wprowadzenie do leczenia innych przeciwciał anty – CD20 takich jak obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab czy ocrelizumab [5]. Poza rejestracyjnymi zastosowaniami rytuksymab ma szereg innych zastosowań nie zawartych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Retrospektywne badanie z 2016 pokazało, że 0,5-1,5% chorych na toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) otrzymuje RTX w ramach leczenia off-label (pozarejestracyjnego) [6]. Natomiast u pacjentów nefrologicznych pierwsze pozarejestracyjne użycie rytuksymabu u pacjentów z nefropatią błoniastą zostało opisane w czasopiśmie Lancet w 2002 roku przez Remuzzi i wsp. [7].

W literaturze naukowej pojawia się coraz więcej prac opisujących wykorzystanie RTX w leczeniu off-label. Celem tej pracy jest przegląd literatury w kontekście pozarejestracyjnego wykorzystania rytuksymabu u pacjentów nefrologicznych wskazując jednostki chorobowe, w których zastosowanie RTX zostało udokumentowane jako przynoszące znaczące korzyści i poprawiające rokowania pacjentów.

Nefropatia błoniasta

Nefropatia błoniasta (ang. *membranous nephropathy*, MN) jest jedną z głównych przyczyn zespołu nerczycowego w populacji osób dorosłych. Odkrycia na przestrzeni ostatniej dekady sprawiły, że patogenezę MN została lepiej rozumiana – zidentyfikowano przeciwciało przeciwko receptorowi fosfolipazy A2 (ang. *phospholipase A2 receptor*, PLA2R) występujące u 70-80% pacjentów z opisywanym typem kłębuszkowego zapalenia nerek, co dało podstawę poszu-

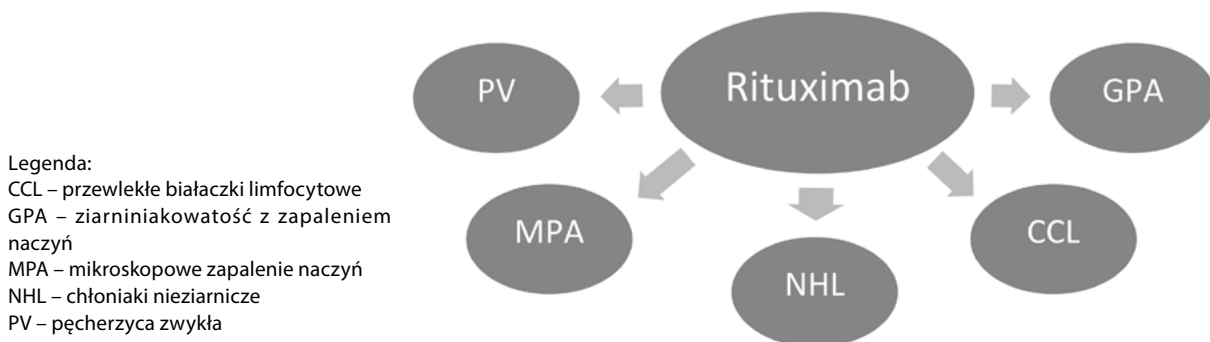


Figura 1. Rejestracyjne wskazania rytuksymabu (RTX)
 Figure 1. Registration indications for rituximab (RTX)

kiwania nowych metod terapii w tym zastosowania rytuksymabu [4]. Standardowe leczenie MN obejmuje stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACEI) lub inhibitorów receptora AT₁ dla angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*, ARB), które są skuteczne w redukcji białkomoczu. Równie ważne jest stosowanie diety niskosodowej oraz terapii przy użyciu diuretyków [8]. Według badań u 10-20% pacjentów chorych na nefropatię błoniastą rozwija się schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD). Identyfikacja immunologicznej przyczyny choroby stworzyła szereg możliwości leczenia z zastosowaniem leków immunosupresyjnych, takich jak glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, inhibitory kalcyneuryny czy rytuksymab [9]. Początkiem badań nad działaniem RTX w MN było badanie kliniczne przeprowadzone przez Remuzzi i wsp. opublikowane w 2002 roku, które wykazało istotny spadek proteinurii z początkowego 8,6 g/24 h do odpowiednio 3,8 g/24 h i 3,7 g/24 h ($P < 0,0001$) w 4. i 20. tygodniu leczenia [7]. Najnowsze analizy wykazują, że leczenie rytuksymabem pacjentów z MN zmniejsza średnio proteinurię o 67%, średnia zmiana wynosiła -4,90 g/24 h [95% CI: -6,18, -3,63] $P < 0,00001$, przy czym zanotowany spadek był większy przy wyższych początkowych wartościach białkomoczu. Zaobserwowano również spadek stężenia kreatyniny w surowicy o -0,31 mg/dl (95% CI: -0,70, 0,09) $P = 0,13$. Dodatkowo stwierdzono całkowitą remisję choroby u 67% pacjentów (95% CI: 61, 73) $P = NA$ [10]. Metaanaliza przeprowadzona przez You i wsp. dowiodła, że leczenie z użyciem RTX wydłuża remisję choroby, zmniejsza zapotrzebowanie na glikokortykosteroidoterapię u pacjentów z MN przy jednoczesnym dobrym efekcie terapeutycznym i niskim odsetku działań niepożądanych [11]. Dane podsumowujące efekty działania RTX w poszczególnych chorobach przedstawione są w tabeli I. Badania dla rytuksymabu w nefropatii błoniastej dają dobrą perspektywę na kolejne rejestracyjne wskazanie dla tego leku.

Choroba zmian minimalnych

Choroba zmian minimalnych (ang. *Minimal change disease*, MCD) jest glomerulopatią o nieznanym przyczynie. Charakteryzuje się prawidłowym obrazem histopatologicznym w mikroskopii świetlnej, natomiast w mikroskopii elektronicznej obserwowana jest patologia w obrębie podocytów (ang. *foot process effacement*) [12]. MCD należy do najczęstszych przyczyn

zespołu nerczycowego u dzieci [13], natomiast wśród dorosłych odpowiada za ok. 10-25% przypadków [14]. Wtórne postaci choroby mogą występować w przebiegu chłoniaków lub jako skutek podawania leków immunomodulujących [15]. Ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek wynosi $< 5\%$ i często wiąże się z alternatywnym rozpoznaniem w postaci ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS) [16]. Pierwszym sposobem leczenia MCD wg rekomendacji KDIGO (ang. *The Kidney Disease Improving Global Outcomes*) jest podawanie glikokortykosteroidów [17]. Nawroty występują u 65%-80% chorych z MCD, najczęściej w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po remisji. W przypadku braku jej uzyskania włącza się alternatywne schematy leczenia zawierające: cyklofosfamid, cyklosporynę A, takrolimus, mykofenolan mofetylu [17]. W ostatnich latach podjęto próby leczenia MCD przy pomocy RTX w przypadkach opornych na leczenie glikokortykosteroidami zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Wg meta-analizy przeprowadzonej przez Hansrivijit i wsp. po leczeniu RTX, całkowitą remisję, definiowaną jako redukcję proteinurii $< 0,3$ g/24 h osiągnano w około 75% przypadków. W około 2 letniej obserwacji nawroty występowały u około 36% pacjentów. Nie stwierdzono istotnej różnicy w remisji w zależności od stosowanej dawki RTX [18].

Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (ang. *focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS) to rodzaj kłębuszkowego zapalenia nerek, któremu często towarzyszy zespół nerczycowy. Wyróżnia się cztery postaci FSGS: pierwotną (idiopatyczną), wtórną, uwarunkowaną genetycznie oraz o nieokreślonej przyczynie. Klasyczną formą leczenia jest glikokortykosteroidoterapia przy użyciu dużych dawek leków tej grupy. Obecnie w rekomendacjach międzynarodowej organizacji KDIGO 2021 polecaną formą leczenia jest stosowanie inhibitorów kalcyneuryny [17]. W metaanalizie z 2020 roku 72,7% pacjentów po przeszczepieniu nerki (95% CI 52,3-86,6%) uzyskało całkowitą remisję choroby po zastosowaniu terapii przy użyciu plazmaferezy lub wymianie osocza w połączeniu z RTX. Ponadto wykazano obniżenie stężenia kreatyniny w osoczu o -0,65 mg/dl (95% CI: -1,15, -0,14) ($P < 0,05$) na przestrzeni 18 miesięcy. Również zaobserwowano redukcję białkomoczu o -4,79 g/24 h

Tabela I. Skuteczność immunoterapii RTX w chorobach nerek u osób dorosłych
 Table I. Efficacy of RTX immunotherapy in kidney diseases in adults

Choroba	Skuteczność RTX	Rok	liczba pacjentów	Ref.
Nefropatia błoniasta	Zmiana proteinurii: -4,90 g/24 h (95% CI: -6,18; -3,63) P<0,00001	2021	602	[10]
	Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy: -0,31mg/dl (95% CI:-0,70; 0,09) P=0,13	2021	602	[10]
	Całkowita remisja – 67% (95% CI: 61; 73) P=NA Całkowita remisja – 66% (95% CI: 0,6; 0,72) P=NA	2021 2021	602 357	[10] [11]
	Mniejsze zużycie glikokortykosteroidów lub brak potrzeby	2021	357	[11]
	Mały odsetek poważnych działań niepożądanych 3-17% CI=NA P=NA	2021	357	[11]
Choroba zmian minimalnych	Całkowita remisja u 80,3% (95% CI: 68,5-88,5%) P=NA	2020	170	[17]
Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych	Całkowita reemisja: 72,7% (95% CI 52,3-86,6%) P=NA	2020	85	[16]
	Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy: -0,65 mg/dl (95% CI: -1,15; -0,14) P<0,05	2020	85	[18]
	Obniżenie proteinurii: -4,79 g/24 h (95% CI -7,02; -2,56) P<0,05	2020	85	[18]
Błoniasto rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek	Obniżenie proteinurii: -1,8 g/24 h (95% CI -0,66; 4,26), P<0,05	2012	6	[20]
Nefropatia IgA	Spadek proteinurii u pacjentów o przeszczepieniu nerki o 40%. CI=NA P=NA	2016	3	[26]
	Niepotwierdzony spadek proteinurii u pacjentów z ubogogalaktozowymi IgA.	2017	34	[27]
Choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej	Całkowita reemisja u 87,5% pacjentów CI=NA P=NA	2015	8	[31]
	Uzyskano obniżenie poziomu przeciwciał anti-GBM do poziomu niewykrywalnego	2013	1	[32]
Nefropatia IgG4	Obniżenie IgG4 o -42,2% (95% CI:-51,2;-33,4) P=0,001 Spadek CRP o -62,5 (95%CI -84,7; -40,2) P=0,001 Odpowiedź na leczenie u 95% pacjentów CI=NA P=NA	2016	60	[36]
Zakrzepowa plamica małopłytkowa	Stabilna aktywność ADAMTS13 u 37% pacjentów w okresie 31,5 miesiąca, poprzez zmniejszenie przeciwciał anti- ADAMTS13 CI=NA P=NA	2018	92	[39]
	Spadek nawrotów w leczeniu ostrej fazy do 40% (95% CI: 0,19-0,85), P=0,02 Spadek nawrotów choroby w leczeniu zapobiegawczym do poziomu 9% 95% (CI: 0,04; 0,24), P<0,00001	2019	570	[40]
Tocznikowe zapalenie nerki	Zmiana białkomoczu: -0,36 g/24 h, (95% CI: -0,71; 0,00) P=0,05	2021	588	[43]
	Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy: -0,13 mg/dl, (95% CI: -0,15; 0,42) P=0,36	2021	588	[43]
	Wyższy współczynnik remisji w porównaniu z cyklosporyną. OR=2,80, (95% CI: 1,08; 7,26) P=0,03	2020	238	[42]
Plamica Schönleina-Henocha	Obniżenie dobowego białkomoczu z poziomu 2,26 g/24 h do 0,48 (95% CI 0,1-1), P=0,043 U 91,7% pacjentów osiągnięto reemisję CI=NA P=NA	2020	12	[49]
Eozynoflowa ziarniakowatość z zapaleniem naczyń	Poprawa kliniczna u 88% pacjentów w okresie 12 miesięcy	2014	41	[52]
	Remisja choroby u 34% CI=NA P=NA, nie zaobserwowano znaczącego spadku stężenia kreatyniny w ciągu 12 miesięcy Poprawa wyników odpowiedzi całkowitej u 40,6% pacjentów po 6 msc, u 77,3% po 24 msc CI=NA P=NA	2017	69	[53]
Mieszana krioglobulinemia	Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy: -0,4 mg/dl, (95% CI 0,11;0,68) P=0,0001	2011	87	[57]
	Obniżenie białkomoczu: -1,3 g/24 h, (95% CI 0,72; 1,87). P=0,0001	2011	87	[57]

(95% CI -7,02, -2,56) $P < 0,05$ [19]. Leczenie pierwotnego FSGS często wiąże się z dużą toksycznością GKS oraz neurotoksycznością inhibitorów kalcyneuryny. Rytuksymab może być odpowiednią linią terapii dla glikokortykosteroido-zależnych pacjentów z FSGS, jednak nadal istnieje potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań w tym zakresie [20].

Łoniasto rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek

Łoniasto rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. *membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN). Badanie przeprowadzone w 2012 roku przez Dillon i wsp. podkreśliło pozytywny wpływ RTX u pacjentów z MPGN redukując białkomocz o $-1,8 \text{ g}/24 \text{ h}$ (95% CI $-0,66, 4,26$) ($P < 0,05$) [21]. Nadal niezbędne są dalsze badania na większych grupach z dłuższym czasem obserwacji, co może być trudne z powodu rzadkiego występowania choroby [22].

Nefropatia IgA

Rytuksymab jest lekiem wykazującym duży potencjał w leczeniu nefropatii IgA (IgAN) [23]. Ponadto, dotychczasowe rekomendowane wg KDIGO metody leczenia, czyli kontrola ciśnienia tętniczego krwi oraz redukcja białkomoczu głównie za pomocą leków z grupy ACEI nie przynoszą w pełni zadowalających efektów [24]. Cechą charakterystyczną IgAN jest odkładanie się kompleksów IgA, szczególnie IgA1 z deficytem galaktozy (Gd-IgA1) w mezangium, czemu towarzyszy powstawanie autoprzeciwciał [25]. W trzech dostępnych w piśmiennictwie naukowym przypadkach opisanych przez jedną grupę autorów, pacjenci po transplantacji nerki z nawracającym IgAN potwierdzonym biopsją byli leczeni rytuksymabem przez cztery miesiące bez dodatkowo podawanych glikokortykosteroidów. Wyniki wykazały spadek białkomoczu o 40%, a także spowolnienie progresji choroby [26]. Jednakże, w randomizowanym badaniu przeprowadzonym na grupie 34 pacjentów z potwierdzoną biopsją IgAN, wyniki opisane w studium przypadków nie zostały potwierdzone. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, jedna otrzymywała standardowe leczenie, druga natomiast standardowe leczenie + RTX. Nie zaobserwowano istotnej redukcji białkomoczu w grupie stosującej RTX. Ponadto, stężenie ubogogalaktozowych IgA1 oraz ich przeciwciał w surowicy nie uległo zmianie [27].

Choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej

Choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej (ang. *anti-GBM disease*) jest rzadką chorobą zapalną małych naczyń, która może dotyczyć zarówno kłębuszków nerkowych, jak i naczyń włosowatych płuc. W jej przebiegu dochodzi do gromadzenia się w błonie podstawnej przeciwciał anti-GBM, które są specyficzne dla domeny niekolagenowej 1 (NC1) regionu $\alpha 3$ kolagenu typu 4. Typowym objawem histologicznym jest tworzenie się półksiężyców w obrębie większości kłębuszków nerkowych. Choroba przebiega w zdecydowanej większości przypadków w postaci kłębuszkowego zapalenia nerek o gwałtownym przebiegu, ponadto u ok. 50% chorych współwystępuje krwotok płucny [28,29].

Standardowe leczenie obejmuje stosowanie plazmaferez, cyklofosfamidu i glikokortykosteroidów [30]. Nieliczne opisy przypadków omawiające stosowanie RTX jako leczenie kolejnej linii u pacjentów z anti-GBM disease wskazują na obniżenie poziomu przeciwciał anti-GBM do poziomu niewykrywalnego, reemisję choroby u 87,5% pacjentów, bez poprawy filtracji kłębuszkowej [31,32].

Nefropatia IgG4 (IgG4-RKD)

Choroba związana z IgG4 (IgG4-RKD) charakteryzuje się naciekami limfoplazmocytnymi komórek IgG4+ i włóknieniem obejmującymi zwykle kilka narządów. Jedną z jej odmian, przebiegającą najczęściej pod postacią cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek jest nefropatia IgG4-zależna (IgG4-RKD) [33]. Rozpoznanie IgG4-RKD opiera się na zaktualizowanych w 2020 roku kryteriach diagnostycznych, uwzględniających poziom przeciwciał IgG4, nieprawidłowości w obrazie radiologicznym i histologicznym oraz objawy uszkodzenia nerek i innych narządów [34]. Podstawowy schemat leczenia IgG4-RKD opiera się na stosowaniu glikokortykosteroidów. Większość pacjentów leczonych glikokortykosteroidami uzyskuje szybką poprawę czynności nerek [35].

W nielicznych dostępnych doniesieniach RTX prowadził do obniżenia poziomu IgG4 w surowicy i umożliwił pacjentom redukcję dawki lub nawet odstąpienie glikokortykosteroidów. W jednej z analiz mimo wysokiej częstości odpowiedzi na leczenie RTX, nawroty wystąpiły u 37% pacjentów w medianie czasu wynoszącej 244 dni. Wśród pacjentów z IgG4-RKD RTX prowadził do poprawy filtracji kłębuszkowej

[36,37]. Uzyskano również obniżenie wykładników zapalnych – spadek wartości stężenia białka C reaktywnego (CRP) o 62,5 (95%CI -84,7, -40,2) ($P = 0,001$) [36].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) to choroba, która prowadzi do niedokrwienia organów w mechanizmie mikroangiopatii zakrzepowej, gdzie występuje brak metaloproteazy ADAMTS13, odpowiedzialnej za rozszczepienie jednego wiązania peptydowego, znajdującego się w środkowej domenie czynnika von Willebranda. Choroba ta wymaga różnicowania z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. *atypical hemolytic uremic syndrome*, aHUS) [38]. Badania potwierdziły skuteczność RTX w leczeniu nawrotów TTP u pacjentów z aktywnością ADAMTS13 poniżej 10%. Pozytywne działanie RTX obejmowało zmniejszenie przeciwciał anti-ADAMTS13 co wpłynęło na wzrost aktywności metaloproteazy, u 37% pacjentów obserwowano ustabilizowanie poziomu enzymu w okresie 31,5 miesięcy [39]. Metaanaliza obejmująca 570 pacjentów z TTP potwierdziła wysoką skuteczność RTX, co skutkowało mniejszą ilością nawrotów choroby zarówno podczas stosowania w ostrej fazie, gdzie ryzyko nawrotu było o 60% niższe OR: 0,40, (95%CI: 0,19, 0,85) ($P=0,02$) jak i w leczeniu podtrzymującym gdzie uzyskano 91% remisję choroby OR: 0,09, (95%CI: 0,04, 0,24) ($P<0,0001$) [40].

Toczniove zapalenie nerek

Toczniove zapalenie nerek (ang. *Lupus nephritis*, LN) to rodzaj kłębuszkowego zapalenia nerek rozwijającego się u osób chorujących na toczeń rumieniowaty układowy – około 40% pacjentów rozwija LN w ciągu życia. Jedną ze strategii leczenia jest indukcja remisji i zapobieganie nawrotom choroby poprzez wydłużenie czasu remisji, lekiem pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy [41]. Metaanaliza z 2022 roku wykazała, że w porównaniu z drugorzutową cyklosporyną, RTX osiąga lepsze wyniki w przypadku całkowitej remisji (ang. *complete remission*) OR=2,80, (95% CI: 1,08, 7,26), $P=0,03$, przy zachowaniu bezpieczeństwa terapii [42]. Nie potwierdzono pozytywnego wpływu RTX na proteinurię. Wyniki badania wykazały nieistotną redukcję (-0,36 g/24 h, [95% CI: -0,71, 0,00] $P=0,05$). Stężenie kreatyniny w surowicy również nie uległo znaczącemu obniżeniu (0,13 mg/dl, 95% CI -0,15, 0,42 mg/dl, $P=0,36$) [43]. Porównanie czterech leków immunomodulujących:

takrolimus (TAC), rytuksymab, mykofenolan mofetylu (MMF) i cyklosporyna wykazało, że zarówno TAC jak i RTX mają porównywalny wynik SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*) 96,94% dla RTX i 80,15% dla TAC, co oznacza dużą skuteczność terapii jednak terapia z użyciem RTX wiązała się z większym ryzykiem infekcji (74,98%), ryzyko dla takrolimusu wynosiło 30,17% [41].

Plamica Schönlein-Henocha

Plamica Schönlein-Henocha (ang. *Henoch-Schönlein purpura*, HSP) to zapalenie małych naczyń krwionośnych, w którym dochodzi do odkładania się kompleksów immunologicznych IgA [46]. Objawy kliniczne to przede wszystkim plamica, bóle stawów oraz objawy wynikające z kłębuszkowego zapalenia nerek, czy też zajęcia naczyń krwionośnych przewodu pokarmowego i nerwów obwodowych. Głównie dotyczy populacji pediatrycznej, jednak w przypadku dorosłych przebieg jest dużo gorszy, bardzo często powikłany poważnymi uszkodzeniami nerek i zwiększoną częstością występowania nowotworów [44].

Wielu dorosłych pacjentów (około 30%) w przebiegu choroby rozwija schyłkową niewydolność nerek, zwłaszcza przy obecności zespołu nefrytyczno-nerczycowego. Klasyczna terapia oparta na glikokortykosteroidach wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi, ponadto może nie być wystarczająca do pełnej kontroli choroby [45]. W ostatnich latach badania wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu w terapii HSP [46,47]. Opis przypadku 22-letniego pacjenta z ciężkimi zmianami skórными i umiarkowanym zajęciem nerek pokazał, że po podaniu dwóch dawek RTX doszło do całkowitej remisji [47]. Inna publikacja opisuje pacjenta z nawrotowym HSP, opornego na leczenie GKS i z słabą odpowiedzią na cyklofosfamid, u którego po pięciu podaniach RTX doszło do całkowitej remisji choroby [48]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym u dwunastu dorosłych pacjentów z ostrym nawrotowym przebiegiem HSP, aż jedenastu z nich (91,7%) po sześciu miesiącach uzyskało odpowiedź na leczenie, a dziesięciu (83,3%) całkowitą remisję. Uzyskano również obniżenie dobowej proteinurii z poziomu 2,26 g/24 h do 0,48 [95% CI 0,1–1], ($P=0,043$) [49].

Mimo, że mechanizm działania RTX w HSP nadal nie jest w pełni poznany, to najprawdopodobniej poza możliwą deplecją limfocytów B, prawdopodobne jest też bezpośrednie oddziaływanie na podocyty poprzez stabilizację cytoszkieletu co zostało opisane

w badaniu przeprowadzonym przez Fornoniego [50]. RTX wydaje się efektywnym i bezpiecznym lekiem nie tylko w indukcji, ale też w utrzymaniu długotrwałej remisji [49].

Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń

Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA), dawniej zespół Churg i Strauss to układowe zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), które najczęściej obejmuje małe naczynia i powoduje eozynofilowe, ziarniniakowe zapalenie głównie dróg oddechowych, z klasycznym obrazem choroby: alergicznym nieżytem nosa, astmą i hipereozynofilią [51].

RTX jest standardowym leczeniem (zarówno w indukcji jak i w utrzymaniu remisji) zapalenia naczyń z obecnością przeciwciał ANCA, takich jak mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA) i ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA), a ostatnie badania retrospektywne pokazują też możliwą skuteczność opisywanego leku w EGPA [51,52]. Analiza pacjentów (n=41) z EGPA leczonych RTX pokazała, że w trakcie dwunastomiesięcznej obserwacji 88% pacjentów uzyskało poprawę (w tym 80% z przeciwciałami ANCA i 38% bez nich), a u 100% pacjentów zmniejszono dawki glikokortykosteroidów, nie zaobserwowano istotnej różnicy stężenia kreatyniny [52]. Kolejne badanie (n = 69) prowadzone w latach 2003-2017 z zastosowaniem RTX wykazało poprawę odpowiedzi całkowitej po 24 miesiącach u 77,3% chorych. Ponadto, zmniejszono też stosowaną dawkę prednizolonu, a pacjenci z przeciwciałami ANCA mieli znacząco wydłużony czas do kolejnego nawrotu choroby i krótszy czas uzyskania remisji [53].

Obecnie, gromadzone są dane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych *placebo* (REOVAS trial [NCT02807103] i MAINRITSEG trial [NCT03164473]) w celu dokładnej oceny skuteczności RTX w leczeniu EGPA, zarówno w indukcji remisji (porównanie z cyklofosfamidem) jak i w terapii podtrzymującej remisję (porównanie z azatiopryną) [54,55].

Mieszana krioglobulinemia

Mieszana krioglobulinemia (ang. *mixed cryoglobulinemia*, MC) to choroba wieloukładowa charaktery-

zująca się obecnością krążących krioprecypitacyjnych kompleksów immunologicznych w osoczu. Choroba często związana jest z infekcją wirusem wątroby typu C (ang. *Hepatitis C virus*, HCV) – 50% oraz zespołem Sjögrena i może manifestować się jako błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek [56]. Użycie RTX w terapii tej jednostki chorobowej w wyniku mieszanej krioglobulinemii powoduje spadek kreatyniny w surowicy o -0,65 mg/dl (95% CI: -1,15, -0,14) (P<0,05) oraz proteinurii o -4,79 g/24 h (95% CI -7,02, -2,56) (P<0,05) u pacjentów z zapaleniem naczyń w przebiegu MC [57]. Mimo nieznacznego podniesienia poziomu enzymów wątrobowych, terapia z użyciem RTX oraz leków przeciwwirusowych przeciw HCV uznawana jest za bezpieczną. Dodatkowo RTX pozytywnie wpływa na redukcję stosowania glikokortykosteroidów u pacjentów z MC [58].

Podsumowanie

W ostatnich kilkunastu latach pojawiły się liczne badania wykazujące skuteczność terapii rytuksymabem w kolejnych jednostkach chorobowych. Duża skuteczność leku w nefropatii błoniastej sprawia, że jest on rekomendowany w zaleceniach KIDGO. Podkreśla się również bezpieczeństwo terapii. RTX wykazuje też duży potencjał terapeutyczny w chorobie zmian minimalnych, gdzie również uzyskuje się obniżenie białkomoczu oraz zadowalającą remisję choroby. Udowodniono pozytywny efekt RTX w FSGS pozwalający na redukując dawki GKS przy równoczesnej redukcji białkomoczu oraz zwiększeniu odsetka całkowitej remisji. Istnieje potrzeba większej liczby badań w chorobach takich jak nefropatia IgA (wyniki badań nie są jednoznaczne) oraz błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek (niewielka liczba dostępnych wyników badań). Zastosowanie RTX w leczeniu zakrzepowej płamicy małopłytkowej wpływa na wydłużenie czasu remisji, a w toczniowym zapaleniu nerek jest bardziej efektywne niż terapia cyklosporyną. Podanie RTX w chorobach takich jak płamica Schönleina-Henocha, eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej oraz nefropatia IgG4 umożliwia uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na leczenie. W mieszanej krioglobulinemii potwierdzono skuteczność RTX przy jednoczesnym bezpieczeństwie stosowania wraz z lekami przeciwwirusowymi, osiągnięto również znaczącą redukcję proteinurii. Powyższy artykuł podsumowuje szerokie

spektrum pozarejestrowanego często ratującego życie chorych zastosowania rytuksymabu w nefrologii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Łukasz Świątek

Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 11 74

📧 luk.swi@outlook.com

Piśmiennictwo/References

- MabThera. INN-rituximab, Charakterystyka Produktu Leczniczego n.d. https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/mabthera_100_500_koncentrat.pdf (accessed June 28, 2023).
- Weiner GJ. Rituximab: Mechanism of Action. *Semin Hematol.* 2010;47:115-23. doi:10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
- Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol.* 2018;182:29–45. doi:10.1111/bjh.15232.
- Gauckler P, Shin JI, Alberici F, et al. Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2021;6:881-93. doi:10.1016/j.ekir.2020.12.035.
- Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017;34:2232-73. doi:10.1007/s12325-017-0612-x.
- Rydén-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000163. doi:10.1136/lupus-2016-000163.
- Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet.* 2002;360:923-4. doi:10.1016/S0140-6736(02)11042-7.
- Alsharhan L, Beck Jr. LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:440-53. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.009.
- Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):983-97. doi:10.2215/CJN.11761116.
- Huang L, Dong Q-R, Zhao Y-J, et al. Rituximab for the management of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2021;53:111-9. doi:10.1007/s11255-020-02633-5.
- You L, YE P, Xiao G, Liang J, et al. Rituximab for the treatment of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Med Sci* 2021;51:2870-80. doi:10.3906/sag-2104-177.
- Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332-45. doi:10.2215/CJN.05000516.
- Cameron JS. The Nephrotic Syndrome and Its Complications. *Am J Kidney Dis.* 1987;10:157-71. doi:10.1016/S0272-6386(87)80170-1.
- Hu R, Quan S, Wang Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep.* 2020;10:10994. doi:10.1038/s41598-020-67910-w.
- Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet.* 2016;387:2036–48. doi:10.1016/S0140-6736(16)00272-5.
- Korbet SM, Whittier WL. Management of Adult Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):911-3. doi:10.2215/CJN.01920219.
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1-276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021.
- Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, et al. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020;21:134. doi:10.1186/s12882-020-01797-7.
- Hansrivijit P, Ghahramani N. Combined rituximab and plasmapheresis or plasma exchange for focal segmental glomerulosclerosis in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:1377-87. doi:10.1007/s11255-020-02462-6.
- Morris AD, Floyd L, Woywodt A, et al. Rituximab in the treatment of primary FSGS: time for its use in routine clinical practice? *Clin Kidney J.* 2023;16:1199-205. doi:10.1093/ckj/sfad122.
- Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, et al. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2012;77:290-5. doi:10.5414/CN107299.
- Tanios B, Mallat S, Itani H, et al. Rituximab use in adult primary glomerulopathy: where is the evidence? *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1317-27. doi:10.2147/TCRM.S114316.
- Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22–23. *Nat Genet.* 2000;26:354-7. doi:10.1038/81677.
- Huang X, Xu G. An Update on Targeted Treatment of IgA Nephropathy: An Autoimmune Perspective. *Front Pharmacol.* 2021;12:715253. doi:10.3389/fphar.2021.715253.
- Floege J. Rituximab therapy for IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:138-40. doi:10.1038/nrneph.2016.188.

26. Chancharoenthana W, Townamchai N, Leelahavanichkul A, et al. Rituximab for recurrent IgA nephropathy in kidney transplantation: A report of three cases and proposed mechanisms. *Nephrology*. 2017;22:65-71. doi:10.1111/nep.12722.
27. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1306-13. doi:10.1681/ASN.2016060640.
28. Gulati K, McAdoo SP. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):651-73. doi:10.1016/j.rdc.2018.06.011.
29. Asim M, Akhtar M. Epidemiology, Impact, and Management Strategies of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;15:129-38. doi:10.2147/IJNRD.S326427.
30. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1826-32. doi:10.1093/ndt/gfy327.
31. 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. doi:10.1016/j.jaut.2015.04.003.
32. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case-based review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:567-72. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.10.007.
33. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3061-7. doi:10.1002/art.34593.
34. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25:99-109. doi:10.1007/s10157-020-01993-7.
35. Zheng K, Teng F, Li X. Immunoglobulin G4-related kidney disease: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chronic Dis Transl Med*. 2017;3:138-47. doi:10.1016/j.cdtm.2017.05.003.
36. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1000-8. doi:10.1093/rheumatology/kev438.
37. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1990. doi:10.3389/fimmu.2019.01990.
38. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1889-900. doi:10.1111/jth.13764.
39. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe A-S, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132:2143-53. doi:10.1182/blood-2018-04-840090.
40. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, et al. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029618825309. doi:10.1177/1076029618825309.
41. Li K, Yu Y, Gao Y, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:859380. doi:10.3389/fimmu.2022.859380.
42. Yuan Z, Xie Q, Wu X, et al. Rituximab treatment for lupus nephritis: A systematic review. *Clin Invest Med*. 2020;43(2):E47-E54. doi:10.25011/cim.v43i2.33864.
43. Teng S, Tian Y, Luo N, et al. Efficacy and safety of an anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, for lupus nephritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(2):101-9. doi:10.1111/1756-185X.14240.
44. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet*. 2007;369(9566):976-8. doi:10.1016/S0140-6736(07)60474-7.
45. Lundberg S, Westergren E, Smolander J, et al. B cell-depleting therapy with rituximab or ofatumumab in immunoglobulin A nephropathy or vasculitis with nephritis. *Clin Kidney J*. 2017;10(1):20-6. doi:10.1093/ckj/sfw106.
46. Ishiguro H, Hashimoto T, Akata M, et al. Rituximab treatment for adult purpura nephritis with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2013;52(10):1079-83. doi:10.2169/internalmedicine.52.9325.
47. Pillebout E, Rocha F, Fardet L, et al. Successful outcome using rituximab as the only immunomodulation in Henoch-Schönlein purpura: case report. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):2044-6. doi:10.1093/ndt/gfr137.
48. Bellan M, Pirisi M, Sainaghi P. Long-term remission of corticosteroid- and cyclophosphamide-resistant Henoch-Schönlein purpura with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2016;45:83-4. doi:10.3109/03009742.2015.1058417.
49. Fenoglio R, Sciascia S, Naretto C, et al. Rituximab in severe immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein) with aggressive nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):195-200.
50. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011;3(85):85ra46. doi:10.1126/scitranslmed.3002231.
51. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366-83. doi:10.1002/art.41773.
52. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:396-401. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206095.
53. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis RMD Open 2019;5:e000905. doi:10.1136/rmdopen-2019-000905.

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. doi:10.1056/NEJMoa1404231.
55. Vega Villanueva KL, Espinoza LR. Eosinophilic Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(1):5. doi:10.1007/s11926-020-0881-2.
56. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:25. doi:10.1186/1750-1172-3-25.
57. 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;11:48–55. doi:10.1016/j.autrev.2011.07.005.
58. Quartuccio L, Bortoluzzi A, Scirè CA, et al. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-based recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). *Clin Rheumatol*. 2023;42:359-70. doi:10.1007/s10067-022-06391-w.