

Možnosti použití rituximabu v léčbě nemocných s glomerulárními chorobami

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Úvod

Rituximab (RTX) je chimerická monoklonální protilátka obsahující lidskou konstantní oblast protilátky IgG₁ a myší variabilní oblasti těžkého a lehkého řetězce cílené proti molekule CD20. RTX navozuje selektivní depleci CD20+ subpopulace lymfocytů. Deplece B buněk je vyvolávána jejich lýzou na základě komplement-dependentní cytotoxicity, na základě buněčné toxicity závislé na protilátkách nebo na základě signálem zprostředkované apoptózy. CD20 je ideální cílovou terapeutickou strukturou. Jde o povrchový antigen, který je téměř výlučně a vysoce exprimován na B lymfocytech. CD20 je membránově vázaný fosfoprotein o molekulové hmotnosti 33–37 kDa. Nenachází se ve všech vývojových stádiích B buněk. Je přítomen na povrchu tzv. preB buněk a zralých B lymfocytů. CD20 není přítomen na kmenových buňkách, dendritických a dále plazmatických buňkách (Keystone, 2005). Tento fakt spolu s vysokou expresí na povrchu B lymfocytů činí antigen CD20 obzvláště atraktivním pro terapeutickou intervenci. Na jedné straně ani dlouhotrvající deplece B buněk nevedla k významnému poklesu produkce imunoglobulinů (protože plazmatické buňky přezívají), na druhé straně kmenové buňky zajistí po určité době (individuálně, ale převážně po 4–8 měsících) návrat periferních buněk.

Monitorování bezpečnosti léčby RTX je obdobné jako u ostatních cytotoxických/immunosupresivních léčiv. Navíc se doporučuje provádět vyšetření hladiny imunoglobulinů, a to v tříměsíčních intervalech. Monitorování hladiny B buněk není rutinně nutné. Protože RTX je chimerická monoklonální protilátka, byl popsán výskyt antichimerických protilátek (HACA), a to v 9,2 % léče-

ných případů. Ačkoli jsou alergické nežádoucí příhody ve vztahu k HACA protilátkám vzácné, byly popsány případy závažné alergické reakce u pacientů, kde HACA protilátky bránily depleci B buněk. V literatuře byla dále popsána pozdní neutrocytopenie až u 8 % pacientů v rámci kombinované léčby. Proto se doporučuje monitorování krevního obrazu. Zatím nemáme k dispozici žádné bezpečnostní signály týkající se malignit po léčbě RTX, ale je nutné získat další data z registrů biologické léčby (Pavelka, 2007). Mezi možné nežádoucí účinky podávání RTX patří reaktivace virových onemocnění (zejména virových hepatitid, cytomegaloviru a vzácně JC polyoma viru způsobujícího progresivní multifokální leukoencefalopatii – PML).

ANCA asociované vaskulitidy (AAV)

Standardní immunosupresivní léčba kombinací kortikosteroidů s pulsním cyklofosfamidem v indukci a azathioprinem v udržovací léčbě navodí remisi AAV u 70–90 % nemocných. U 30–50 % nemocných na udržovací léčbě ale dochází k relapsu onemocnění. Tito pacienti spolu s těmi, kteří omezeně reagují na podávání cyklofosfamidu nebo u nichž je léčba spojena s vysokou toxicitou, jsou kandidáty pro použití alternativních léčebných postupů.

RTX byl podáván u pacientů s AAV refrakterních na běžnou terapii v několika menších studiích, kde se podařilo eliminaci B lymfocytů RTX (čtyři dávky RTX 375 mg/m² podané v odstupu jednoho týdne, nebo dvě dávky RTX à 1 g podané v odstupu dvou týdnů) úspěšně navodit kompletní, ale často dočasnou remisi onemocnění (Keogh, 2006; Stasi, 2006). Zároveň se ukázalo, že někteří pacienti, zejména pacienti s dominujícím granuloma-

tózním postižením, na RTX odpovídají omezeně (Aries, 2006). Terapie RTX byla obvykle kombinována s podáním pulsů methylprednisolonu či cyklofosfamidu. V některých studiích nebyla předchozí imunosupresivní terapie různými cytotoxickými látkami ukončována. RTX může být (a úspěšně byl) podán i opakovaně po obnovení počtu B lymfocytů – zde však hrozí zvýšené riziko tvorby HACA protilátek a protrahovaná hypogamaglobulinémie (Jayne, 2006). Případný relaps onemocnění ale u většiny nemocných nebyl závislý ani na replaci B lymfocytů v periferní krvi, ani na vzestupu titru ANCA protilátek. Předpokládá se totiž, že relaps může být způsoben obnovením aktivity B lymfocytů přímo ve tkáních, což většinou nejsme schopni adekvátně monitorovat (Vos, 2007; Ferraro, 2005).

Jednou z prvních větších studií, která posuzovala efekt různých režimů podání RTX (lymfomový vs. revmatický), byla retrospektivní analýza ze čtyř britských pracovišť (Jones, 2009). Hodnocení se týkalo celkem 65 nemocných s relapsy či trvale aktivní AAV. Střední doba onemocnění před zahájením léčby RTX byla 72 měsíců a medián počtu postižených orgánů byl 2 (1–6). Podání pulsů steroidů a cyklofosfamidu spolu s RTX nebylo standardizováno a lišilo se podle zvyklostí pracoviště i aktivity onemocnění u jednotlivých nemocných. Kompletní remise onemocnění bylo dosaženo u 49 pacientů (75 %), parciální remise u 15 nemocných (23 %) a pouze v jednom případě nebyla léčba účinná. Střední doba do dosažení remise byla dva měsíce. Léčba umožnila snížení průměrných denních dávek prednisonu z 12,5 na 9 mg a ukončení stávající imunosupresivní léčby u 62 % pacientů. Druhý či další cyklus léčby RTX obdrželo 38 nemocných, přičemž v 27 případech byl indikací relaps (střední doba do relapsu byla 11,5 měsíce) a v šesti případech byl podán preemptivně. Opakované podání RTX vedlo k tomu, že 32/38 nemocných mělo dlouhodobou remise. S ohledem na skutečnost, že RTX byl podáván u silně předléčených nemocných, byl výskyt infekčních či jiných závažných komplikací poměrně malý.

V loňském roce byly publikovány dvě větší, multicentrické studie, které se snažily posoudit účinnost RTX i v indikaci indukční léčby AAV – evropská studie RITUXVAS (Jones, 2010) a americká studie RAVE (Stone, 2010). Ve studii RITUXVAS (otevřená, randomizovaná) byl RTX použit jako indukční léčba u nově diagnostikovaných AAV s těžkým renálním postižením (vstupní průměrná GFR byla 18 ml/min/1,73 m²): 33 nemocných bylo randomizováno k léčbě RTX v dávce 375 mg/m² celkem 4× v týdenním intervalu spolu se dvěma pulsy i.v. cyklofosfamidu v 1. a 3. týdnu; 11 nemocných bylo v kontrolní skupině léčené i.v. pulsy cyklofosfamidu po dobu 3–6 měsíců, která byla následována podáváním azathioprinu jako udržovací léčby. Primárním cílem byla trvalá remise onemocnění ve 12. měsíci od randomizace. Trvalé remise bylo dosaženo u 76 % nemocných léčených RTX a 82 % léčených cyklofosfamidem ($p = 0,68$). Obě skupiny měly srovnatelný výskyt závažných nežádoucích účinků či úmrtí. Do studie RAVE (randomizovaná, dvojité slepá) bylo zařazeno 197 nemocných s AAV, a to jak nově diagnostikovaných, tak relabujících. RTX byl podáván v dávce 375 mg/m² celkem 4× v týdenním intervalu, cyklofosfamid v kontrolní větvi se aplikoval perorálně v dávce 2 mg/kg/den. Ani v jedné větvi nebyla podávána udržovací imunosuprese a steroidy byly rychle detrahovány. Primárním cílem studie byla remise šest měsíců po randomizaci bez použití steroidů, jehož dosáhlo 64 % nemocných ve větvi s RTX a jen 53 % ve větvi s cyklofosfamidem ($p < 0,001$). RTX byl účinnější než cyklofosfamid i v dosažení remise u podskupiny relabujících onemocnění (67 % vs. 42 %; $p = 0,01$), srovnatelně

účinný pak byl v léčbě podskupin s těžkým renálním postižením či krvácením do plic. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný.

Jaká jsou tedy na základě výše zmíněných studií doporučení pro léčbu AAV pomocí RTX? Odpověď na tuto otázku přinesla práce Guerry a spol. z letošního roku (Guerry, 2011). U nově diagnostikovaných AAV je použití RTX preferováno tam, kde není možné podat cyklofosfamid. V této indikaci byla léčba RTX a cyklofosfamidem srovnatelná v počtu navozených remisí. V léčbě refrakterních či relabujících AAV byla léčba RTX účinnější než léčba cyklofosfamidem (studie RAVE) a byla schopna navodit remise až u 80 % nemocných. Proto u této skupiny nemocných by měla být léčba RTX preferována. V případě léčby relabujících forem AAV s postižením v ORL oblasti bývá odpověď opožděná a doporučuje se vyčkat efektu léčby až po dvou cyklech RTX (tedy nejméně po šesti měsících léčby). Zvolený léčebný režim (lymfomový vs. revmatický) nemá vliv na procento navozených remisí. Preemptivní podávání 1 g RTX pravidelně po šesti měsících bez ohledu na supresi B lymfocytů se doporučuje u velmi rizikových a opakovaně relabujících nemocných a je spojeno s menším výskytem relapsů (10 % v porovnání se 73 % ve skupině bez opakovaného podání). Shrnutí těchto doporučení je možné najít v české verzi na webu: www.mojemedicina.cz.

Systémový lupus erythematoses (SLE) a lupusová nefritida (LN)

Podávání RTX u nemocných se SLE se zdá být opodstatněným zejména proto, že jedním z rysů onemocnění je ztráta tolerance B lymfocytů s následnou tvorbou protilátek (Kazkaz a Isenberg, 2004). První pilotní práce zkoušely podávání RTX v různých dávkách a režimech, přičemž nesetralá odpověď na léčbu spočívala zejména v klinickém zlepšení kožních a kloubních obtíží, imunologická odpověď byla většinou velmi malá a nekonzistentní (Anolik, 2002). RTX se zkoušel především u nemocných s refrakterními formami onemocnění, kteří byli rezistentní na jinou dříve podávanou léčbu (Smith, 2006). Účinek léčby, někdy opakované, byl většinou dobrý a v některých sděleních byl dokumentován i zlepšením histologických nálezů (Melander, 2009). V této práci hodnotili výzkumníci účinnost podávaného RTX celkem u 20 nemocných: 12 z nich mělo refrakterní onemocnění, šest relabujících a ve dvou případech šlo o léčbu první linie. Devět nemocných podstoupilo rebiopsii ledvin, kdy u všech došlo k poklesu indexu aktivity (z 9 na 2,5), a to i přesto, že laboratorně nebylo u některých remise dosaženo. Pozitivem léčby bylo i významné snížení dávek steroidů (z 0,7 mg/kg/den na 0,1 mg/kg/den). Důležité bylo, že i u skupiny non-responderů bylo možné steroidy snížit, a to zhruba na polovinu iniciační dávky.

Problémem opakované léčby u nemocných se SLE se zdá být větší výskyt HACA protilátek a PML než u jiných diagnóz, což je dáváno do souvislosti s větší komorbiditou těchto nemocných (Driver, 2007). Protilátková odpověď na podání RTX je variabilní, většinou se pozoruje pokles titru či vymizení antinukleosomových, anti-dsDNA, anti-C1q a ACLA protilátek, naopak nezměněný bývá titr ANab či ENA protilátek.

Asi největším zklamáním v poslední době byly závěry studie LUNAR (LUpus Nephritis Assessment with Rituximab), která měla za cíl ukázat lepší odpověď LN na léčbu kombinací RTX a mykofenolát mofetilu oproti samotnému mykofenolátu (Zpravodaj ASN 2009; nepublikovaná data). Šlo o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do níž bylo zařazeno 144 nemocných s proliferativními formami LN (třída III a IV). Nemocní

s těžší renální dysfunkcí nebyli zařazováni ($GF < 25$ ml/min). Primární sledovaný ukazatel studie v 52. týdnu (renální odpověď – kompletní či parciální remise LN) byl dosažen u 57 % nemocných léčených kombinací s RTX a u 45,9 % nemocných léčených mykofenolátem. Remise tedy dosáhlo o něco více nemocných léčených RTX, ale rozdíl mezi skupinami nebyl významný. Pokud se skupiny rozdělily podle etnika, pak se ukázalo, že nejmenší rozdíl v počtu navozených remisí byl u bělošské populace (52,6 % u RTX s mykofenolátem, 50 % u samotného mykofenolátu), naopak nejvíce z léčby RTX profitovala populace Afroameričanů (70 % remisí u RTX s mykofenolátem, 45 % u samotného mykofenolátu). Skupina s RTX byla také na konci studie léčena menšími udržovacími dávkami steroidů než skupina na mykofenolátu (10,9 mg vs. 12,9 mg prednisonu). Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný. Celkem došlo ke dvěma úmrtím; jednou to byla sepse a jednou pneumonitida. K podobných závěrům dospěla i studie EXPLORER, která sledovala účinek podávání RTX u nemocných se středně a vysoce aktivním SLE bez renálního poškození (Merrill, 2010). Efekt přidaného RTX na parametry aktivity onemocnění (BILAG) nebyl celkově větší, než byl efekt původně podávané léčby. I zde se ale ukázala lepší účinnost RTX u Afroameričanů a Hispánců v porovnání s bělošskou populací.

Některá kasuistická sdělení se zabývají i možností použití RTX v léčbě primárního či sekundárního antifosfolipidového syndromu či v léčbě Sjögrenova syndromu (Hughes, 2009). Výsledky ale nejsou přesvědčivé a je potřeba si počkat na závěry větších studií.

Minimální změny glomerulů (MCN) a fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS)

Zprávy o účinnosti RTX u idiopatického nefrotického syndromu (NS) pocházejí zejména z pediatrické literatury, kdy se autoři pokoušeli léčit dětské pacienty s opakovanými relapsy onemocnění. Opodstatnění měla tato léčba zejména tehdy, když nemocní předlčení celou řadou imunopresiv měli další komplikace, jako např. autoimunní hemolytickou anémii či trombocytopenickou purpuru (Benz, 2004). Práce Peterse a spol. popisovala nekonzistentní účinek podávání RTX u čtyř adolescentů, kteří byli léčeni pro refrakterní MCN, FSGS a v jednom případě pro rekurenci FSGS po transplantaci ledviny. Ve dvou případech (MCN a FSGS) nebyl účinek jednorázového podání RTX prokázán (Peters, 2008). V jednom případě FSGS stačila na navození remise jedna dávka RTX. U nemocného po transplantaci ledviny bylo jednorázové podání RTX přechodné a vyžádalo si pokračování dalšího podávání. Odpověď na léčbu byla odlišná i přesto, že u všech nemocných byla navozena kompletní deplece CD19+ buněk. Nedostatečný účinek jedné dávky RTX potvrzují i jiná práce u čtyř nemocných s FSGS či MCN (Kari, 2011). Naopak v práci japonských autorů došlo k remisi NS u 10 nemocných již po podání jedné série RTX (Fujinaga, 2010). Tato skupina nemocných ale na rozdíl od předcházejících pacientů v řadě případů pokračovala v léčbě cyklosporinem A a RTX byl přidán jako doplňující léčba. Asi neobjektivnější zhodnocení účinnosti léčby RTX u pediatrických nemocných lze nalézt v práci iniciované International Paediatric Nephrology Association (Prytula, 2010). Zde byl na řadu pediatrických pracovišť rozeslán dotazník vyhodnocující účinek podávání RTX u nemocných s idiopatickým NS. Použití RTX bylo rozděleno do tří skupin: 1. skupina steroid-dependetních a frekventně relabujících NS, 2. skupina steroid-rezistentních NS a 3. skupina recidivy NS po transplantaci ledviny. Pozitivní efekt na podání RTX byl

zaznamenán u 82 % nemocných ve skupině 1 (z celkem 28 referovaných nemocných), u 44 % ve skupině 2 (z 27 nemocných) a u 60 % ve skupině 3 (z 15 nemocných). Autoři zde spekulují, že účinek RTX ve skupině 3 mohl být pozitivně zkreslen podáváním současné imunoprese po transplantaci ledviny. Celkem bylo zaznamenáno 27 % nežádoucích účinků.

Multicentrická studie z Indie zahrnovala 57 nemocných s idiopatickým NS (33 nemocných steroid-rezistentních, SRNS; 24 nemocných steroid-dependetních, SDNS) (Gulati, 2010). Po šesti měsících od podání RTX byla jakákoli forma remise zaznamenána u poloviny nemocných s SRNS; po 1,5 roce byla kompletní remise pozorována u 7/33 nemocných a parciální u 8/33 nemocných. U skupiny se SDNS byl účinek léčby dle očekávání lepší: 83,3 % nemocných mělo nějakou formu remise po 12 měsících od podání a u 71 % pacientů remise přetrvávala ještě dalších 16 měsíců. U této skupiny pacientů došlo ke snížení počtu relapsů o 3,9 epizod/pacienta/rok.

Celkově lze tedy konstatovat, že poměrně pozitivní vliv léčby RTX lze očekávat u SDNS, a to dokonce po podání jedné série léčby. U SRNS je účinek léčby menší a lze předpokládat nutnost jeho opakovaného podání.

Membranózní glomerulonefritida

Idiopatická membranózní glomerulonefritida (MGN) odpovídá na standardní léčbu v 60–70 % případů, ale existuje řada nemocných s refrakterním průběhem onemocnění, kteří nereagují ani na podávání alkylačních cytostatik, ani na léčbu kalcineurinovými inhibitory. První zprávy o pozitivním efektu RTX u MGN přišly od skupiny kolem G. Remuzziho (Remuzzi, 2002; Ruggenti, 2003), kteří prokázali, že podávání RTX v lymfomovém režimu snížilo proteinurii o 65–70 % do 20 týdnů po léčbě spolu se vzestupem sérového albuminu o 31 %. Postupně se objevovaly další práce, které tento efekt potvrzovaly. Dvouletá studie z Rochesteru srovnávala oba režimy podávání RTX – lymfomový (4×375 mg/m² v týdenním intervalu) či revmatický (2×1 g ve čtrnáctidenním intervalu); u obou pak byla podávána pre-emptivní dávka 1 g po šesti měsících bez ohledu na subpopulace lymfocytů (Fervenza, 2010). Oba režimy byly srovnatelně účinné, proteinurie poklesla v celém souboru z průměrných 11,9 g/den na 4,2 g/den ve 12. měsíci a na 2,0 g/den ve 24. měsíci sledování. Celkově se také zlepšila GF z 72,4 na 88,4 ml/min. Práce také ukázala, že ani vstupní, ani průběžné hodnocení subpopulací lymfocytů (resp. počet CD19+ buněk) nebylo prediktorem odpovědi na léčbu. Naopak dobrým markerem k monitoraci účinnosti léčby by mohla být přítomnost anti-PLA₂R protilátek (protilátky proti M-typu receptoru fosfolipázy A₂). Ve studii Becka a spol. bylo prokázáno, že nemocní se vstupní pozitivitou a následným vymizením anti-PLA₂R protilátek po léčbě RTX měli lepší terapeutickou odpověď na léčbu: u 59 % byla navozena kompletní a u 88 % parciální remise onemocnění, zatímco u skupiny s přetrvávající pozitivitou protilátek byla remise v 0 %, resp. ve 33 % případů (Beck, 2011). Pokles anti-PLA₂R protilátek navíc předcházel poklesu proteinurie, takže mohl být použit i jako indikátor předpokládané odpovědi na léčbu a rozhodování o tom, zda v léčbě pokračovat, či ne. Zdá se, že RTX je účinný i v léčbě recidivy MGN, která vznikla v transplantované ledvině u nemocných s terminálním renálním selháním (Sprangers, 2010). Ta se v daném souboru nemocných vyskytla u 44 % nemocných s mediánem času do recidivy 13,6 měsíce. U všech nemocných léčených RTX bylo dosaženo minimálně stabilizace onemocnění či redukce proteinurie.

Glomerulonefritidy s depozicí monoklonálních imunoglobulinů

Pozitivní efekt RTX na regresi NS byl pozorován v několika kasuistických sděleních u nemocných s kryoglobulinemickou nefritidou, kteří měli současně HCV infekci a lymfom, ale i u membranoproliferativní non-kryoglobulinemické nefritidy, kde byla v renální biopsii detekována depozice monoklonálních Ig, zejména IgG₃ (Guiard, 2011). Do této studie byli zahrnuti i nemocní s MGN, u nichž byl detekován monoklonální paraprotein IgG₁. Jen u 9/26 nemocných v souboru byla monoklonální gamapatie součástí hematologické malignity (mnohočetný myelom, lymfom). Velká část nemocných, kteří byli refrakterní na standardní léčbu, odpověděla kompletní remisí nefrotického syndromu po podání RTX.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

RTX našel své uplatnění i u poměrně vzácných onemocnění, jako je TTP, zejména u jejich získaných forem, kde klíčovou roli hraje přítomnost protilátek proti ADAMTS13 faktoru (proteáza, která je nezbytná ke štěpení multimerů vonWillebrandova faktoru na monomery). Jen asi 30 % TTP je idiopatických, zbytek je navozen léky, přítomností jiných onemocnění (malignity, autoimunitní choroby) či souvisí s graviditou. Přestože většina případů TTP reaguje na léčbu infuzemi plazmy či výměnnými plazmaferézami, zůstává stále velká skupina nemocných, kde je onemocnění refrakterní na tuto léčbu nebo relabuje po jejím ukončení. Právě u refrakterních či relabujících forem TTP, kde závažný nedostatek ADAMTS13 je navozen vznikem protilátek proti němu, se využívá podávání RTX, i když jeho mechanismus účinku není zcela jasný. Metaanalýza Elliottové a spol. (Elliott, 2009) vyhodnocovala účinek RTX podávaného celkem u 73 nemocných, kteří splnili kritéria imunitně navozeného TTP refrakterního na léčbu. Celkem 95 % pacientů dosáhlo kompletní remise onemocnění během několika týdnů (medián počtu dnů do dosažení remise byl v jednotlivých studiích 11–35 dní). Obvykle se pokračovalo v provádění plazmaferéz, RTX byl podáván bezprostředně po proceduře. RTX byl podáván v klasickém lymfomovém protokolu, celkem čtyři týdny po sobě. Dlouhodobou účinnost léčby je ale nutno hodnotit opatrně, jelikož medián sledování pacientů byl jen 10 měsíců. Léčba byla tolerována dobře, ale u tří nemocných došlo k závažným infekčním komplikacím (reaktivace virových onemocnění). Na potvrzení pozitivního efektu podávání RTX u TTP je nutno ale vyčkat větších, randomizovaných studií (v současné době probíhá nábor do studie STAR).

Závěr pro klinickou praxi

RTX si již našel své místo v léčbě některých glomerulopatií. Nezpochybnitelnou roli má v léčbě relabujících a refrakterních forem AAV. Podobně je tomu i u nemocných s LN, závěry větších studií ale u této diagnózy nejsou tak přesvědčivé. U některých glomerulonefritid si své místo stále hledá. Dá se říci, že jeho použití je slibné v léčbě SDNS, MGN s pozitivitou anti-PLA₂R protilátek či u TTP s přítomností protilátek proti faktoru ADAMTS13. Lze očekávat, že lepší pochopení etiopatogeneze některých glomerulárních onemocnění zvýší pravděpodobnost užívání RTX, který vede k účinné depleci CD20+ B lymfocytů.

Literatura

Anolik JH, Campbell D, Felgar R, et al. B lymphocyte depletion in the treatment of systemic lupus (SLE): phase I/II trial of rituximab (Rituxan) in SLE. *Arthritis Rheum* 2002;46:S289.

Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2006;65:853–858.

Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA₂R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *A Am Soc Nephrol* 2011;22:1543–1550.

Benz K, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:794–797.

Driver CB, Ishimori M, Weismann MH. The B cell in systemic lupus erythematosus: a rational target for more effective therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1374–1381.

Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, et al. Rituximab for refractory and/or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and systematic review of the literature. *Eur J Hematol* 2009;83:365–372.

Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, et al. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy – B cells are present in new pathological lesions despite persistent „depletion“ of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3030–3032.

Fervenza FC, Abraham RS, Erikson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188–2198.

Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010;25:539–544.

Guerry MJGJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatol* 2011, online May 25.

Guiard E, Karras A, Plaisier E, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1609–1616.

Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *CJASN* 2010;5:2207–2212.

Hughes G. Rituximab in lupus and beyond: the state of art. *Lupus* 2009;18:639–644.

Jayne D. What place for the new biologics in the treatment of necrotizing vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl 41):S1–5.

Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156–2168.

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.

Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, et al. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(5):733–737.

Kazkaz H, Isenberg D. Anti B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:398–402.

Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatol* 2005;44 (Suppl 2):ii8–ii12.

Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180–87.

Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *CJASN* 2009;4:579–587.

Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222–233.

Pavelka K. Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2007;5: 440–447.

Peters HPE, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Netherl J Med* 2008;66:408–415.

Prytula A, Lijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:461–468.

Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923–924.

Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1851–1857.

Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970–2982.

Sprangers B, Lefkowitz I, Cohen SD, et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:790–797.

Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatol* 2006;45:1432–1436.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.

Vos K, Thurlings RM, Wijnbrandts CA, et al. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56: 3909–3918.