

# Primer Glomerülonefritlerde Rituximab Tedavisi: 5 Olgu Sunumu

## *Rituximab Therapy for Primary Glomerulonephritis: A Report of 5 Cases*

### ÖZ

Nefrotik sendrom, primer ya da bir çok sistemik hastalığa ikincil olarak ortaya çıkabilmektedir. Erişkinlerin yaklaşık yüzde 70'inde primer renal hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (fokal segmental glomerüloskleroz, minimal değişiklik hastalığı, membranöz nefropati vb). Rituximab tedavisi B lenfosit hücreleri üzerinden etkili olup, steroid tedavisine dirençli ya da steroid tedavisine yanıtızsız primer renal hastalıklarda alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bu hasta grubunda kullanım süresi ve dozu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Rituximab tedavisi alan hastalarda az sayıda advers reaksiyon ortaya çıkmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Nefrotik sendrom, Fokal segmental glomerüloskleroz, Minimal değişiklik hastalığı, Membranöz nefropati, Rituximab

### ABSTRACT

Heavy proteinuria with the nephrotic syndrome may occur in association with a wide variety of primary and systemic diseases. In adults, approximately 70 percent have a primary renal disorder such as minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), and membranous nephropathy. Rituximab therapy, which selectively targets B cells, may be an effective alternative therapy in adult patients with steroid-dependent/ steroid-resistant nephrotic syndrome due to primary renal disorders. More studies are necessary to characterize further the type of patients who have nephrotic syndrome and could benefit from rituximab therapy, as well as the optimal dosages and the mechanisms of action of rituximab in this disorders. Patients treated with rituximab experience few adverse reactions.

**KEY WORDS:** Nephrotic syndrome, Focal segmental glomerulosclerosis, Minimal change disease, Membranous nephropathy, Rituximab

### GİRİŞ

Nefrotik sendrom; proteinüri (günde 3.5gr/gün/1.73 m<sup>2</sup>), hipoalbuminemi (<3.5gr/dl) ve ödem triadından oluşan glomerüller bir hastalıktır. Erişkinlerde nefrotik sendromun en sık nedenleri; Membranöz nefropati, fokal segmental glomerüloskleroz ve minimal değişiklik hastalığıdır (1-3). Primer ya da sekonder nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Primer glomerülonefritler sistemik bir hastalığa ya da ilaç kullanımına bağlı olmadan gelişen temelde glomerül bazal membranda ortaya çıkan antijen-antikor kompleksine veya direkt olarak glomerüller yapıya bağlanan antikolların

başlattığı bir grup hastalıktır. Bu hastaların bir kısmı spontan remisyona girerken bir kısmın da immünsüpresif tedavilere yanıt ve bir kısmında ise tedavilere rağmen son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (4).

Rituximab (Rtx), spesifik olarak CD20 transmembran antijenine bağlanan kimerik bir monoklonal antikor olup B lenfositleri azaltarak ve podosit stabilizasyonu sağlayarak etki etmektedir. İlk olarak 1997 yılında non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (5). İmmunomodülatör ajan olarak romatoid artrit tedavisinde kullanılmış sonra ki yıllarda diğer otoimmün hastalıklarda da yaygın kullanım

**Hilmi Umut ÜNAL<sup>1</sup>**  
**Murat KARAMAN<sup>1</sup>**  
**Mahmut İlker YILMAZ<sup>1</sup>**  
**Tayfun EYİLETEN<sup>1</sup>**  
**Ayhan ÖZCAN<sup>2</sup>**  
**Abdülgaffar VURAL<sup>1</sup>**  
**Yusuf OĞUZ<sup>1</sup>**

- 1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 09.07.2015

Kabul Tarihi : 29.09.2015

Yazışma Adresi:

**Hilmi Umut ÜNAL**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel : +90 312 304 40 80

E-posta : hilmiuumut@hotmail.com

alanı bulmuştur (6). Erişkinlerde nefrotik sendromla ortaya çıkan steroid, kalsinörin inhibitörü tedavisine yanıt alınamayan ya da sık relaps olan glomerülo-nefrit hastalarında Rtx tedavisi olumlu sonuçlar verebilmektedir (7-9).

Bu çalışmada nefrotik sendromla seyreden primer glomerülo-nefritli 5 olgunun rituximab tedavisine yanıtları değerlendirilmiş ve mevcut literatürler gözden geçirilmiştir.

### **OLGU 1**

50 yaşında erkek hasta, nefrotik sendrom nedeniyle 2002 yılında yapılan böbrek biyopsi sonucu membranöz glomerülo-nefrit (MN) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Steroid ve siklofosfamid tedavisi başlanan fakat yanıt alınmayan hastaya 10 kür immüno-globulin ( İVİG) tedavisi uygulandı. Mevcut tedavilere yanıt vermeyen hastaya mikofenolat mofetil başlandı. 1 yıl süreyle takip edilen hastaya tekrar 4 kür İVİG tedavisi verildi. Sonrasında 3 ay süreyle azatiopürin 100 mg/gün başlandı. Sonrasında 6 ay takrolimus tedavisi verildi (ilaç düzeyi 5,6-8,9). Mevcut immüno-supresif tedavilere yanıt alınamayan hastaya 2011 yılının mart ayında Rtx tedavisi başlandı. 375 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozunda Rtx 4 kez uygulandı. Öncesinde premedikasyon amaçlı prednizolon+antihistaminik ve parasetamol verilen hastada herhangi bir yan etki gözlenmedi. 4 doz tedavi sonrası takiplerinde proteinürisinde gerileme, serum albümin değerinde yükselme izlendi ancak remisyona sağlanmadı. Bunun üzerine tekrar takrolimus 6 mg/gün (5,4-9,2) tedavisi başlandı. 3 aylık takip sonrası serum kreatinin değerlerinde belirgin artış izlenen hastada muhtemel kalsinörin toksisitesi düşünülerek immüno-supresif ilaçları azaltılarak kesildi. Tanıdan 15 yıl sonra serum kreatinin değeri 5,7 gr/dl iken volüm yüklenmesi ve dirençli metabolik asidoz nedeniyle renal replasman tedavisine başlandı. Halen düzenli hemodiyaliz tedavisine devam etmektedir.

### **OLGU 2**

20 Yaşında erkek hasta, nefrotik sendrom nedeniyle 2013 yılında renal biyopsi yapılan hastanın patoloji sonucu Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) ile uyumlu olarak raporlandı. Hastaya steroid (60 mg gün metilpredizolon) ve siklosporin (300 mg gün) tedavisi başlandı. 3 aylık tedavi sonrası yanıt alınamayan hastanın siklosporin tedavisi kesilip takrolimus tedavisine (8 mg/gün) geçildi. Oral steroid tedavisi azaltılarak 5 mg güne düşüldü. 3 Aylık tedavi sonrası yanıt alınamayan hastaya Rtx tedavisine başlandı. 375 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozunda 4 kez uygulandı. Tedaviden 1 ay sonra kısmi yanıt sağlanan hastanın tedavisine takrolimus ile devam edildi. Rtx tedavisi sonrası 1 yıllık takipte kısmi yanıtı devam eden hastanın serum kreatinin değerleri normal aralıkta olup proteinürisi 800 mg/gün ve serum albümin 2,9 gr/ dl düzeylerinde sebat etmektedir.

### **OLGU 3**

40 yaşında erkek hasta, nefrotik sendrom nedeniyle 2006 yılında renal biyopsi yapılan hastanın patoloji sonucu minimal değişiklik hastalığı (MDH) ile uyumlu olarak rapor edildi.

Hastaya steroid tedavisi (deflazakort 90 mg gün) başlandı ve 6 aylık oral steroid tedavisine rağmen yanıt alınamayınca tedavisine siklosporin (300 mg gün) eklendi. Mevcut kombinasyon tedavisi ile 6 ay sonra, serum kreatinin değeri 1,4 mg/dl olan hastanın serum albümin değeri 4,2 gr/ dl ve 24 saatlik idrar proteini 280 mg gün olup tam remisyona olarak değerlendirildi. Kontrollerine düzenli gelmeyen hastada tanıdan 4 yıl sonra, 20,490 mg/ gün proteinürisi, 2,4 gr/ dl serum albümin ve 1,02 mg/ dl serum kreatinin sonuçları saptandı ve relaps olarak değerlendirildi. Oral 100 mg /gün siklofosfamid ve 60 mg /gün deflazakort tedavisi başlandı. Oral siklofosfamid tedavisinin 3. ayında kısmi yanıt sağlanmasına rağmen (8 gr/ gün proteinürisi, 3,47 gr/ dl serum albümin ve 1,2 mg/dl serum kreatinin ) karaciğer enzim yüksekliği gelişmesi üzerine siklofosfamid tedavisi kesilerek takrolimus tedavisine geçildi. Fakat takrolimus tedavisi sonrası aşikar diabetes mellitus gelişen hastanın takrolimus ve steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Sonrasında mikofenolat mofetil 2000 mg/ gün başlandı. Tedavinin 3. ayında proteinürisi 12 gr/ gün, serum albümin değeri 2,8 gr/ dl olan hastanın serum kreatinin değeri 1,3 mg/dl ölçüldü. Mevcut tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastaya, tanıdan 6 yıl sonra Rtx tedavisi başlandı. 375 mg/m<sup>2</sup> /hafta dozunda 3 kez uygulandı. 3 doz sonrası kısmi yanıt sağlanan hastaya siklosporin 200 mg /gün başlandı. Siklosporin tedavisi devam eden hasta kısmi remisyona durumunu sürdürmektedir.

### **OLGU 4**

Nefrotik sendrom nedeniyle 2009 yılında renal biyopsi yapılan kadın hastanın patoloji sonucu FSGS ile uyumlu olarak rapor edildi. Hastaya 60 mg gün deflazakort başlandı. 6 aylık tedavinin sonunda yanıt alınmaması üzerine siklosporin (300 mg/gün) başlandı. 1 yıllık tedavi sonunda tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirilen olguya siklosporin yerine mikofenolat sodyum 720 mg/gün başlandı. 6 aylık takip sonunda, mevcut tedaviye rağmen nefrotik düzeyde proteinürisi devam eden hastaya Rtx tedavisi başlandı. Rtx tedavisi 375 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozunda 4 kez uygulandı. Fakat tedaviden de beklenen yanıt alınamayan hasta takrolimus (4 mg/gün) başlandı. Hastanın 5 yıllık takiplerinde nefrotik düzeyde proteinürisi devam etmekte olup serum kreatinin değeri normal aralıktadır.

### **OLGU 5**

30 yaşında erkek hastaya 2011 yılında nefrotik sendrom nedeniyle renal biyopsi yapıldı ve patoloji sonucu minimal değişiklik hastalığı (MDH) ile uyumlu olarak rapor edildi. Hastaya deflazakort 60 mg /gün tedavisi başlandı. 2 ay süreyle steroid tedavisine rağmen proteinüride gerileme olmaması üzerine siklosporin (200 mg gün) tedavisi başlandı ve deflazakort 45 mg güne düşüldü. 4 aylık süreyle uygulanan siklosporin tedavisine de yanıt alınamayan hastada siklofosfamid tedavisine geçildi. Siklofosfamid tedavisi ile karaciğer enzim yüksekliği gelişmesi üzerine hasta Rtx tedavisi başlandı. Rtx tedavisi 375 mg/m<sup>2</sup> /hafta dozunda 4 kez uygulandı. Rtx tedavisi sırasında herhangi bir yan etki gözlenmeyen hastanın idamesine

mikofenolat mofetil ve prednizolon kombinasyonu ile devam edildi. Rtx tedavisi sonrası 2 yıllık takiplerinde kısmi yanıt durumu devam etmiştir

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Rtx verilen 5 hasta değerlendirmeye alınmış olup Tablo I,II de hastaların klinik özellikleri ve aldığı tedaviler özetlenmiştir. Hastalarda Rtx tedavisi ile sadece 2 hastada kısmi remisyon sağlanmış diğer hastalarda 24 saatlik idrar proteininde gerileme, serum albümin değerinde artış izlense de kısmi remisyon

düzeyine ulaşmamıştır (Tablo III). Ancak tedaviye yanıtız iki hastada tedavi öncesi serum kreatinin değerlerinin yüksek olması önemli bir dezavantaj olarak değerlendirilmiştir. Rtx tedavisine geç başlanması, FSGS olan olguda genetik testlerin yapılamaması, biyopsi örneklerinde kronik değişiklik lehine bulgular olması tedavi sonuçlarını olumsuz etkilemiştir.

Literatürde ilk olarak lupus nefritli hastalarda Rtx eklenmesinin primer ve sekonder sonlanım noktasına bir etkisi olmadığı izlenmiştir (10). Fakat daha sonra değişik çalışmalarda örneğin,

**Tablo I:** Hastaların özellikleri ve RTX tedavisi öncesi kullanılan immünsupresifler.

Hasta	Cinsiyet	Yaşı (Tanı anında)	RTX öncesi tedaviler	RTX öncesi hastalık süresi (ay)	Tanı
1	E	35	KS, MMF, IVIG, Tac, CY, AZA	120	MN
2	E	20	KS, CsA, Tac	7	FSGS
3	E	31	KS, CsA, Tac, CY	72	MDH
4	K	28	KS, CsA, MS	36	FSGS
5	E	30	KS, CsA		MDH

**E:** Erkek, **K:** Kadın, **MMF:** Mikofenolat Mofetil, **CY:** Siklofosamid, **IVIG:** İmmünoglobulin, **CsA:** Siklosporin, **MS:** Mikofenolat sodyum, **AZA:** Azatiopürin, **KS:** Kortikosteroid, **Tac:** Takrolimus, **MN:** Membranöz Nefropati, **FSGS:** Fokal segmental glomerüloskleroz, **MDH:** Minimal değişiklik hastalığı, **RTX:** Rituximab

**Tablo II:** RTX tedavi öncesi hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Hasta	Serum albumin (g/dl)	Serum kreatinin (mg/dl)	Serum LDL kolesterol (mg/dl)	24 saatlik idrar proteini (mg/gün)	RTX uygulanması
1	1,67	1,39	204	16270	4x375 mg/m2/hafta
2	1,43	0,84	222	7830	4x375 mg/m2/hafta
3	1,8	1,07	197	12690	3x375 mg/m2/hafta
4	2,2	0,73	258	9749	4x375 mg/m2/hafta
5	1,28	1,6	232	16740	4x375 mg/m2/hafta

**Tablo III:** Rtx tedavisinden 6 ay sonra hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Hasta	Serum albumin (g/dl)	Serum kreatinin (mg/dl)	Serum LDL kolesterol (mg/dl)	24 saatlik idrar proteini (mg/gün)	Tedavi yanıtı
1	2,4	1,65	165	14500	Tedaviye yanıtız
2	2,9	1,1	156	1960	Kısmi remisyon
3	4,3	1,3	85	2590	Kısmi remisyon
4	1,69	0,7	225	7250	Tedaviye yanıtız
5	2,19	1,6	86	9200	Tedaviye yanıtız

**Kısmi remisyon:** Proteinürinin azalması 0.2-2 gr/gün ve eGFR değerinin stabil seyretmesi veya bazale göre eGFR stabil seyrederken proteinürinde %50 azalma.

ANCA pozitif renal tutulumlu vaskülitlerde Rtx kullanımını hem serum kreatinin hem antikör değerlerinde gerileme sağladığı gösterilmiştir (11,12). Yine Rtx tedavisinin erişkin MDH ve FSGS hastalarında ki sonuçları ile ilgili çalışmalar mevcut olmakla birlikte mevcut bilgiler sınırlıdır (8,9). Guitard ve ark. yaptığı çalışmada nefrotik düzeyde proteinürisi olan erişkin MDH olan grupta Rtx tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. 41 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada 3 hasta sadece Rtx almış 38 hasta ise diğer immünsupresif ilaçlar ile birlikte Rtx tedavisi almıştır. 25 hastada tam cevap alınmış ortalama 39 aylık takip sonrasında 12 hastada relaps gelişmemiştir. Erişkin MDH grubunda Rtx kullanımı özellikle sık relaps nedeniyle steroid ve diğer immünsupresif ajanların toksik etkisinden dolayı tercih edilebilir güvenilir bir ilaç olarak değerlendirilmiştir (13).

Membranöz nefropatili olgularda ise 375 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozunda 4 kür tedavinin ya da 1. ve 15. günlerde 1 gr/gün dozunda 2 kür Rtx tedavisi ile %35-40 kısmi remisyon ve %15-20 tam remisyon sağlanabilmektedir. Bu ilacın kullanımına bağlı yapılan çalışmalarda ciddi bir yan etki izlenmemiştir (14).

Yapılan bir diğer çalışmada steroid tedavisine yanıt vermeyen FSGS tanısıyla takip edilen erişkin 8 hastada Rtx tedavisinin sonuçları değerlendirilmiştir. Sadece 3 hastada olumlu sonuç alınmış diğer beş hastada proteinüri de masif artış ve sonrasında renal fonksiyonlarda bozulma izlenmiştir (15). Tek merkezli bir çalışmada ise tedaviye dirençli 5 nefrotik sendromlu olguda Rtx tedavisi ile 2 hastada tam remisyon 3 hastada parsiyel remisyon sağlanmıştır (16).

İdiyopatik nefrotik sendromlu steroid bağımlısı ya da sık relaps gösteren hastalardan oluşan çok merkezli randomize bir çalışmada ise Rtx tedavisi yan etki profilinin düşüklüğü, relaps oranlarını azaltması ve immünsupresif gerekliliği azaltması ile olumlu sonuçlar sağlamıştır (17). Sonuç olarak Rtx tedavisi erişkin primer glomerülonefrit hastalarında özellikle MDH ve MN hasta grubunda diğer immünsupresif ajanlarla birlikte ya da alternatif tedavi seçeneği olabileceği değerlendirilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis: Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66:898-904
- Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004;66:905-908
- Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Rohlinger A, Fervenza FC: Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: A 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:483
- Johnson JR, Feehally J: *Textbook of Comprehensive Clinical Nephrology*. Barcelona: Harcourt Publishers Limited, 2000; 20.1-8
- Boye J, Elter T, Engert A: An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 2003;14:520-535
- Sanz I, Anolik JH, Looney RJ: B cell depletion therapy in autoimmune diseases. *Front Biosci* 2007;12:2546-2567
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG: 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
- Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U: Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262-268
- Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D: Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1432-1436
- Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF: Rituximab: Effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2100-2102
- Peters HP, van de Kar NC, Wetzels JF: Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: Report of four cases and review of the literature. *Neth J Med* 2008;66:408-415
- Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira T, Shimizu A, Tsuruta Y, Amemiya N, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K: Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract* 2011;117:c98-c105
- Guitard J, Hebral AL, Fakhouri F, Joly D, Daugas E, Rivalan J, Guignon V, Ducret F, Presne C, Pirson Y, Hourmant M, Glachant JC, Vendrely B, Moranne O, Faguer S, Chauveau D: Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: Predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2084-2091
- Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH: Rituximab therapy for membranous nephropathy: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:734-744
- Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, Egido J, Praga M; Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología: Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1317-1323
- Kisner T, Burst V, Teschner S, Benzing T, Kurschat CE: Rituximab treatment for adults with refractory nephrotic syndrome: A single-center experience and review of the literature. *Nephron Clin Pract* 2012;120:79-85
- Ruggenti P1, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, Chianca A, Rubis N, Ene-Iordache B, Rudnicki M, Pollastro RM, Capasso G, Pisani A, Pennesi M, Emma F, Remuzzi G; 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;25:850-863