Rituximab v léčbě primárních glomerulopatií – naše zkušenosti

Karol Graňák¹, Matej Vnučák¹, Margaréta Pytliaková², Ľudovít Laca¹, Marián Mokán³, Ivana Dedinská¹

¹Chirurgická klinika a Transplantačné centrum, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

²Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

³I. interná klinika, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

Úvod: Od roku 2012, keď iniciatíva „The Kidney Disease: Improving Global Outcomes publikovala prvé odporúčania pre manažment a liečbu glomerulárnych chorôb, došlo k enormnému pokroku v porozumení patogenézy, identifikácii nových diagnostických biomarkerov a liečbe týchto ochorení. Rituximab sa stal liečebnou možnosťou so sľubným efektom u pacientov s primárnymi chorobami glomerulov, čo potvrdzujú viaceré klinické štúdie, kde viedol k významnej redukcii proteinúrie a zníženiu incidence relapsov základného ochorenia. V práci prezentujeme naše skúsenosti s liečbou rituximabom.

Materiál a metódy: Retrospektívne sme analyzovali 9 pacientov s primárnou glomerulopatiou rezistentnou na štandardnú imunosupresívnu liečbu, u ktorých bol podaný rituximab ako *rescue* liečba. Vyhodnotili sme vplyv indukčnej liečby rituximabom na vývoj kvantitatívnej proteinúrie (KVPÚ).

Výsledky: Vyhodnotením 24 hodinovej KVPÚ pred začatím liečby a po jej ukončení sme v našej skupine pacientov dokázali štatisticky signifikantný pokles KVPÚ ihneď po poslednej dávke rituximabu. Nezaznamenali sme významnú zmenu obličkových funkcií.

Záver: Rituximab predstavuje účinnú alternatívu v terapeutických postupoch primárných glomerulopatií, obzvlášť v prípadoch rezistencie na štandardnú imunosupresívnu liečbu, s čím sa stotožňujú aj nami prezentované klinické skúsenosti.

Kľúčové slová: primárna glomerulopatia, proteinúria, rituximab.

Rituximab in the treatment of primary glomerulopathies – our experience

Introduction: Since 2012, when The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative published the first recommendations for the management and treatment of glomerular diseases, there has been enormous progress in understanding pathogenesis, identifying new diagnostic biomarkers and treating these diseases. Rituximab had become a promising treatment option in patients with primary glomerular disease, as confirmed by several clinical studies, where it has led to a significant reduction in proteinuria and a reduction in the incidence of relapses of the underlying disease. In this work we present our experiences with rituximab treatment.

Materials and methods: We retrospectively analyzed 9 patients with primary glomerulopathy resistant to standard immunosuppressive therapy who received rituximab as rescue treatment. We evaluated the effect of rituximab induction treatment on the development of quantitative proteinuria.

Results: By evaluating the 24-hour proteinuria before and after treatment, we demonstrated a statistically significant decrease in proteinuria in our group of patients immediately after the last dose of rituximab. We did not notice a significant change in renal function.

Conclusion: Rituximab represents an effective alternative in the treatment of primary glomerulopathies, especially in cases of resistance to standard immunosuppressive therapy, which is shared by the clinical experience presented by us.

Key words: primary glomerulopathy, proteinuria, rituximab.

Zoznam skratiek

ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibody – protilátka proti cytoplazme neutrofilov
 anti-PLA2R – protilátka proti receptorom pre fosfolipázu A2
 CB – celkové bielkoviny
 CKD-EPI – chronic kidney disease – epidemiology collaboration
 CNI – calcineurin inhibitor – kalcineurínový inhibítor
 eGFR – estimated glomerular filtration rate – glomerulárna filtrácia
 FSGS – fokálno-segmentálna glomeruloskleróza
 CHCHO – chronická choroba obličiek
 CHKaTC – Chirurgická klinika a Transplantačné centrum
 Ig – imunoglobulín
 KDIGO – the kidney disease: improving global outcomes
 KVPÚ – kvantitatívna proteinúria
 MENTOR – Membranous Nephropathy Trial of Rituximab
 MMF – mykofenolát mofetil
 MPGN – membráno-proliferatívna glomerulonefritída
 TAC – tacrolimus – takrolimus
 THSD7A – protilátka proti doméne trombospondínu typu I obsahujúcej proteín 7A
 TO – transplantácia obličky
 UNM – Univerzitná nemocnica Martin

Úvod

Od roku 2012, keď iniciatíva „The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) publikovala prvé odporúčania pre manažment a liečbu glomerulárnych chorôb, došlo k enormnému pokroku v porozumení patogenézy, identifikácii nových diagnostických biomarkerov a liečbe týchto ochorení (1). Napríklad, už ich nie je možné viac aplikovať v prípade idiopatickej membránovej nefropatie, ako vyplýva zo záverov pracovnej skupiny KDIGO 2019. Tento fakt vychádza z objavu nových autoprotilátok proti receptorom pre fosfolipázu A2 (anti-PLA2R), ktoré umožňujú monitoring ochorenia, ako aj z výsledkov recentných klinických štúdií, komparatívnych kohortových štúdií a meta-analýz (2). Pravdepodobne najviac prelomovou z nich bola štúdia MENTOR (Membranous Nephropathy Trial of Rituximab) porovnávajúca rituximab a cyklosporín A, ktorá poukázala na nadradenosť liečby rituximabom v účinnosti a bezpečnosti (3).

Membránová nefropatia je najčastejšou príčinou nefrotického syndrómu v kaukasskej rase, ktorá v 40 až 50 % prípadov progreduje v priebehu 10 rokov do terminálneho štádia chronickej choroby obličiek (CHCHO) (4). Celkovo 70 až 80 % týchto pacientov má cirkulujúce protilátky anti-PLA2R a 1 až 3 % má protilátky proti doméne trombospondínu typu I obsahujúcej proteín 7A (THSD7A) (5, 6). Podľa KDIGO odporúčaní je indikovaná imunosupresívna liečba po úvodnej podpornej terapii v prípade perzistujúceho nefrotického syndrómu (7). Jednou z možností je podávanie glukokortikoidov v alternujúcom režime a cyklofosfamidu, ktoré sa však spájajú s klinicky významnými nežiaducimi účinkami (2). Druhou efektívnou možnosťou, preferovanou v USA a Kanade, sú kalcineurínové inhibítory (CNI – calcineurin inhibitors). Ich ukončenie je však asociované so zvýšenou incidenciou relapsu aktívnej nefropatie (8). V prípade membránoproliferatívnej

glomerulonefritídy (MPGN) je podľa súčasných odporúčaní zvažovaná liečba kortikoidmi, cytotoxickými preparátmi s alebo bez plazmaferézy v štádiu nefrotickej proteinúrie s poklesom renálnych funkcií. Pre použitie mykofenolát mofetilu (MMF), cyklosporínu A a takrolimu sú dostupné len obmedzené klinické dáta, a v konečnom dôsledku sa zdá byť celkový benefit štandardnej imunosupresívnej terapie pri MPGN značne limitovaný a kvalita evidencie je slabá (9). Častým glomerulárnym ochorením je fokálno-segmentálna glomeruloskleróza (FSGS), ktorá je identifikovaná v 35 % biopsických nálezov u dospelých s idiopatickým nefrotickým syndrómom (10). U pacientov po transplantácii obličky (TO) je spojená s vysokou mierou rekurencie v štepe. Recentná multicentrická medzinárodná štúdia TANGO zistila 32 % incidenciu rekurencie FSGS v transplantovanej obličke s následnou mierou straty funkcie štepu 39 % (11). Primárnou liečbou je podávanie kortikoidov, v prípade kontraindikácie CNI. Steroid-rezistentná forma FSGS je častá, vyskytuje sa v 40–60 % prípadov, indikované sú CNI alebo iné alternatívne preparáty ako cyklofosamid alebo MMF (10).

V posledných rokoch sa v manažmente glomerulárnych chorôb upriamila pozornosť na biologickú liečbu namierenú voči B lymfocytom. Rituximab je monoklonálna protilátka viažúca sa na CD20 receptor na povrchu nezrelých, zrelých a aktivovaných B buniek, avšak nie na kmeňových a plazmatických bunkách (12). Účinok je preto selektívnejší v porovnaní s cyklofosamidom (3). Rituximab sa tak stal liečebnou možnosťou so sľubným efektom u pacientov s primárnymi chorobami glomerulov ako FSGS, idiopatická membránová nefropatia a systémových autoimunitných ochorení s postihnutím obličiek, čo potvrdzujú viaceré klinické štúdie, kde viedol k významnej redukcii proteinúrie a zníženiu incidencie relapsov základného ochorenia (9). V tejto práci prezentujeme naše skúsenosti s rituximabom v terapii primárnych glomerulopatií.

Materiál a metódy

Retrospektívne sme analyzovali dospelých pacientov s primárnou glomerulopatiou, ktorým bola podaná liečba rituximabom cestou hospitalizácie na Chirurgickej klinike a Transplantačnom centre Univerzitnej nemocnice v Martine (CHKaTC UNM). Podanie rituximabu bolo u pacientov indikované ako **rescue** liečba pri zlyhaní štandardnej imunosupresívnej terapie. Rituximab bol aplikovaný u každého pacienta v dávke 375 mg/m² 4 krát v týždenných odstupoch. Podávanie prebiehalo formou krátkej hospitalizácie pre riziko syndrómu z uvoľnenia cytokínov. U každého pacienta sme zaznamenali pohlavie, vek, základnú diagnózu, typ imunosupresívnej liečby. Z laboratórnych parametrov sme pri každej návšteve zaznamenali hodnotu sérového kreatinínu, glomerulárnej filtrácie (eGFR – estimated glomerular filtration rate) stanovenej pomocou formuly *chronic kidney disease – epidemiology collaboration* (CKD-EPI), krvný obraz. Pred začatím a po ukončení celej liečby sme stanovili hodnotu kvantitatívnej proteinúrie z 24 hodinového zberu moču, hodnotu sérového albumínu a celkových bielkovín.

Výsledky

Do sledovania boli zaradení celkovo 9 pacienti, z toho boli 8 muži a jedna žena. Priemerný vek pacientov bol 49,7 ± 11,6 rokov. Z hľa-

Graf 1. Vývoj priemernej hodnoty kreatinínu počas sledovaného obdobia bez závislosti od typu glomerulárnej choroby **Graf 3.** Pokles priemernej KVPÚ po liečbe rituximabom

diska základnej diagnózy malo 5 pacientov histologicky potvrdenú membránovú glomerulopatiu, 4 pacienti MPGN a jeden pacient FSGS. Všetci pacienti boli nastavení na imunosupresívnej liečbe, každý z nich užíval kortikoidy (prednizón alebo metylprednizolón), pričom traja pacienti ho dostávali formou monoterapie, štyria pacienti dostávali kombinovanú liečbu s MMF, jeden s cyklosporínom A a jednému bol aplikovaný cyklofosamid. V tabuľke 1 sú zaznamenané hodnoty kreatinínu, eGFR, KVPÚ, sérového albumínu a celkových bielkovín u všetkých pacientov počas sledovaného obdobia. Stanovili sme priemernú hodnotu kreatinínu počas každej kontroly pre celý súbor a následne v závislosti od typu glomerulárnej choroby. Zistili sme, že v priebehu liečby nedošlo k významnej zmene obličkových funkcií vyplývajúcich z hodnôt sérového kreatinínu a vypočítanej eGFR (graf 1 a 2). Vyhodnotením 24 hodinovej KVPÚ pred začatím liečby a po jej ukončení sme v našej skupine pacientov dokázali štatisticky významný pokles KVPÚ ihneď po poslednej dávke rituximabu (graf 3). K poklesu KVPÚ došlo pri všetkých troch typoch glomerulárnej choroby (graf 4). V tomto čase sme zaznamenali vzostup hodnôt sérového albumínu a celkových bielkovín u všetkých sledovaných pacientov (tabuľka 1).

Diskusia

V analýze našich pacientov sme zistili, že liečba rituximabom viedla k štatisticky významnej redukcii 24 hodinovej KVPÚ a to ihneď po absolvovaní mesačného terapeutického režimu. Zároveň sme u týchto

Graf 2. Vývoj priemernej hodnoty kreatinínu počas sledovaného obdobia v závislosti od typu glomerulárnej choroby **Graf 4.** Graf 4 Pokles KVPÚ po liečbe rituximabom v závislosti od typu glomerulárnej choroby

pacientov nezaznamenali zmenu renálnych funkcií na základe vývoja sérového kreatinínu a eGFR.

Efektivita a bezpečnosť rituximabu bola najlepšie preukázaná v skupine pacientov s primárnou membránovou nefropatiou. V roku 2017 boli publikované výsledky francúzskej multicentrickej randomizovanej štúdie GEMRITUX porovnávajúcej rituximab so štandardnou antiproteinurickou liečbou. Z celkovej vzorky 75 pacientov dostávala polovica 6 mesačnú štandardnú neimunosupresívnu liečbu, druhej polovici bol infúzne aplikovaný rituximab v dávke 375 mg/m² 2 krát s týždňovým odstupom. Analýza nedosiahla primárny cieľ, kedy po 6 mesiacoch liečby nebol prítomný rozdiel v navodení parciálnej alebo kompletnej remisie proteinúrie medzi liečebnými režimami. *Post hoc* vytvorená observačná fáza však preukázala signifikantne vyšší počet remisií v skupine s rituximabom v 17 mesiaci (13). Dôležité závery priniesla minulý rok štúdia MENTOR, ktorá porovnávala rituximab a cyklosporín A u dospelých s idiopatickou membránovou nefropatiou. Randomizovala 130 pacientov s proteinúriou ≥ 5 g/deň napriek 3 mesačnej blokade systému renín-angiotenzín-aldosterón na skupinu liečenú orálnym cyklosporínom A po dobu 12 mesiacov a skupinu, ktorej boli podané dve infúzie rituximabu, každá 1 000 mg, s odstupom 14 dní. V prípade parciálnej odpovede v 6 mesiaci sa liečba rituximabom zopakovala. Táto analýza preukázala, že liečba rituximabom bola non-inferiorna k liečbe cyklosporínom v navodení

Tab. 1. Základné laboratórne markery počas sledovaného obdobia

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4	Pacient 5	Pacient 6	Pacient 7	Pacient 8	Pacient 9
kreatinín 1 (μmol/l)	84	179	233	162	67	179	457	170	81
kreatinín 2 (μmol/l)	87	167	248	157	64	107	487	131	83
kreatinín 3 (μmol/l)	72	151	275	172	70	108	465	124	83
kreatinín 4 (μmol/l)	84	182	178	195	65	111	474	127	96
eGFR 1 (ml/min/1.73 m ²)	100	41	30	39	90	45	11	36	94
eGFR 2 (ml/min/1.73 m ²)	96	45	28	41	96	83	10	50	91
eGFR 3 (ml/min/1.73 m ²)	111	51	34	37	85	82	11	53	91
eGFR 4 (ml/min/1.73 m ²)	100	41	42	32	94	80	10	51	76
KVPÚ 0 (g/24 hodín)	18,315	3,78	4,93	2	2,71	3,34	10,8	5,77	21,45
KVPÚ po liečbe (g/24 hod)	8,67	3,65	0,84	1	1,96	1,2	5,06	4,3	4,5
albumín pred (g/l)	16,5	30,4	31,7	33	30	14,2	32,1	14,5	15,4
albumín po (g/l)	24,9	34,5	41,1	33,4	32,2	31,9	38,8	18,5	19,9
CB pred (g/l)	33,1	49,2	55,5	50,3	49,2	37,9	52,9	34,9	33,4
CB po (g/l)	46,1	52,8	64,9	50,9	53,7	48	65	36,5	38,7

eGFR – glomerulárna filtrácia, KVPÚ – kvantitatívna proteinúria, CB – celkové bielkoviny

kompletnej alebo parciálnej remisie v 12 mesiaci a bola superiorna v udržaní remisie v 24 mesiaci (3). V blízkej dobe očakávame výstupy zo štúdie STARMEN porovnávajúcu, aktuálne prvo-líniovú liečbu, cyklofosamid spoločne so steroidom (Ponticelliho schéma) s kombináciou rituximabu s takrolimom (TAC – tacrolimus) a štúdie RI-CYCLO hodnotiacu bezpečnosť a efektivitu rituximabu verzus cyklofosamid/steroid (14, 15). Tie môžu byť podkladom pre obmedzenie alkalyzujúcich preparátov ako prvo-líniovej liečby, ktoré sú typické vysokým výskytom vážnych nežiaducich účinkov.

Rituximab sa zdá byť efektívny v liečbe imunoglobulin (Ig)-asociovej MPGN, obzvlášť u tých prípadov, ktoré sú spojené s monoklonálnou gamapatiou, chronickou lymfocytovou leukémiou a kryoglobulinémiou, avšak limitáciu môžu predstavovať nežiaduce účinky, predovšetkým infekčné. Na druhej strane u C3 glomerulopatie asociovej s komplementom a chorobe denzných depozitov viaceré práce nepreukázali efektivitu tejto liečby (9). V prípade FSGS je použitie rituximabu u steroid-rezistentnej formy zdokumentované iba v kazuistikách a malých nekontrolovaných sériách prípadov (10). Dostupné dáta ukazujú, že môže byť účinný v liečbe rekurentnej FSGS po TO, avšak pre potvrdenie sú potrebné randomizované klinické štúdie. Okrem toho boli títo pacienti zvyčajne liečení kombináciou preparátov a preto ťažko s presnosťou určiť efektivitu špecifického lieku (16, 17). Z ostatných typov glomerulárnych chorôb priniesli posledné roky dôležité výsledky v liečbe rituximabom pri lupusovej nefritide. Komparatívna Indická štúdia na vzorke 222 pacientov s biopsky verifikovanou lupusovou nefritídou priamo porovnávala nízko-dávkovaný, vysoko-dávkovaný cyklofosamid, MMF a rituximab v indukčnej liečbe. Autori potvrdili, že vysoko-dávkovaný cyklofosamid a rituximab predstavujú najefektívnejšie terapeutické stratégie v tejto skupine pacientov, pričom rituximab bol obzvlášť efektívny v liečbe relabujúcej formy (18). Efektivita v liečbe ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody – protilátky proti cytoplazme neutrofilov)-asociovej vaskulitídy bola potvrdená už v roku 2010 multicentrickou randomizovanou dvojito-zaslepenou štúdiou na 197 ANCA pozitívnych pacientoch s Wegenerovou granulomatózou

alebo mikroskopickou polyangitídou, liečba rituximabom bola non-inferiorna k cyklofosfidu v navodení remisie a pravdepodobne nadradená pri relabujúcom ochorení (19). Aktuálne u nás disponujú oficiálnou indikáciou na liečbu rituximabom práve pacienti s ANCA-asociovanou vaskulitídou.

V našej analýze je limitáciou malá vzorka liečených pacientov a heterogenita súboru z hľadiska typu glomerulárnej choroby. Okrem toho sme zaznamenali navodenie remisie nefrotickej proteinúrie iba v prvom mesiaci keď bola ukončená liečba rituximabom, pričom sme nesledovali schopnosť udržania navodenej remisie a riziko relapsu z dlhodobšieho hľadiska.

V našej skupine pacientov sme podávali rituximab v dávke 375 mg/m² 4 krát v týždenných odstupoch. Alternatívnym režimom je podanie 1 gramu v 1. a 15. deň s možným opätovným podaním 1 gramu za 6 mesiacov. Na našom pracovisku používame originálny preparát a pre nedostupnosť nevyšetrujeme jeho hladinu a prítomnosť protilátok proti rituximabu v krvi pacientov. Pred začatím liečby je dôležité sérologicky vylúčiť prítomnosť nepoznanej hepatitídy B, C a tuberkulózy (HBsAg, anti-HCV, Quantiferon). Počas liečby sme u pacientov nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky rituximabu. Po absolvovaní mesačnej liečby boli pacienti nastavení na kombinovanú imunosupresiu, konkrétne jeden na kombináciu TAC + MMF + steroid, 3 na TAC + steroid a 5 na MMF + steroid. Každému pacientovi bol po podaní 1. dávky rituximabu nasadený trimetoprim-sulfametoxazol na 6 mesiacov ako prevencia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii*.

Záver

Na základe dostupných dát možno konštatovať, že rituximab predstavuje účinnú alternatívu v terapeutických postupoch primárnych glomerulopatií, obzvlášť v prípadoch rezistencie na štandardnú imunosupresívnu liečbu. S týmto tvrdením sa stotožňujú aj nami prezentované klinické skúsenosti. V blízkom čase možno dokonca očakávať, že vo vybraných skupinách, ako napríklad primárna membránová nefropatia alebo lupusová nefritída, bude tvoriť súčasť prvo-líniovej indukčnej liečby.

LITERATÚRA

1. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019; 95(2): 268–280.
2. Rojas-Rivera JE, Carriazo S, Ortiz A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults: KDIGO 2012, cyclophosphamide and cyclosporine A are out, rituximab is the new normal. *Clin Kidney J.* 2019; 12(5): 629–638.
3. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 381(1): 36–46.
4. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199–1205.
5. Beck LH jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21.
6. Tomas NM, Beck LH jr, Meyer-Schwesinger C et al. Trombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Eng J Med* 2014; 371: 2277–2287.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274.
8. Alfaadhel T, Cattran D. Management of membranous nephropathy in Western countries. *Kidney Dis (Basel)* 2015; 1: 126–137.
9. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2180508.
10. Beaudreuil S, Lorenzo HK, Elias M et al. Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10: 97–107.
11. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(2): 247–256.
12. Němec P. Rituximab (MabThera®) – nový biologický lék v terapii revmatoidní artritidy. *Vnitř Lek* 2007; 53(11): 1199–1210.
13. Dahan K, Debiec H, Plaisier E et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(1): 348–358.
14. Rojas-Rivera J, Fernández-Juárez G, Ortiz A et al. A European multicentre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary Membranous Nephropathy: the STARMEN study. *Clin Kidney J* 2015; 8: 503–510.
15. Scolari F. Rituximab versus steroids and cyclophosphamide in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (RI-CYCLO) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03018535> (6 August 2019, date last accessed).
16. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L et al. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs.* 2011; 35(4): 420–425.
17. Cho JH, Lee JH, Park GY et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with a low dose rituximab in a kidney transplant recipient. *Ren Fail.* 2014; 36(4): 623–626.
18. Goswami RP, Sircar G, Sit H et al. Cyclophosphamide versus mycophenolate versus rituximab in lupus nephritis remission induction. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* J Clin Rheumatol. 2019; 25(1): 28–35.
19. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-Associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 221–232.