

aj.) a chronickou (gonadotoxická, riziko sekundárních malignit), jejíž riziko narůstá s kumulativní dávkou cyklofosfamidu, tedy s délkou indukční léčby a s počtem relapsů léčených cyklofosfamidem. Alternativní, srovnatelně účinná a méně toxická léčba je tedy naléhavě potřebná. Rituximab je chimerická monoklonální protilátka proti CD20 navozující depleci periferních B lymfocytů, ale nikoli plazmatických buněk, používaná v léčbě maligních lymfomů a revmatoidní artritidy.

Řada menších studií ukázala, že většinu (cca 80 %) pacientů s relabující nebo refrakterní ANCA-asociovanou vaskulitidou lze úspěšně (i opakovně) léčit navozením deplece B lymfocytů rituximabem (Keogh et al., 2005; Eriksson et al., 2005; Smith et al., 2006). Rituximab lze podávat ve dvou základních režimech, v tzv. lymfomovém režimu ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ v týdenních intervalech) nebo v tzv. režimu revmatoidní artritidy ($2 \times 1 \text{ g}$ v intervalu 14 dní).

Komentovaná studie představuje retrospektivní analýzu léčby rituximabem ve čtyřech velkých britských centrech (Cambridge, Birmingham, Great Ormond Hospital a Hammersmith Hospital v Londýně). Hodnocení většího souboru (65 nemocných) umožnilo posoudit vliv různých dávkovacích režimů, pokračující (navazující, udržovací) imunosupresivní léčby, úrovně a délky deplece B lymfocytů a titru ANCA protilátek na účinnost a bezpečnost léčby.

Ze 65 pacientů mělo 85 % prokázanou pozitivitu ANCA někdy v průběhu svého onemocnění. Pozitivita ANCA nebyla podmínkou pro podání rituximabu. Rituximab byl podán pacientům s refrakterní ANCA-asociovanou vaskulitidou (pacienti, kteří nevyvinuli kompletní remisi nebo relabovali na standardní imunosupresivní léčbě – Hellmich et al., 2007) nebo pacientům, u nichž byla standardní imunosupresivní léčba kontraindikována.

Kompletní remise byla definována jako absence příznaků nemoci se současnou redukcí dávek kortikosteroidů. Parciální remise byla definována jako alespoň 50% pokles aktivity (měřeno dle Disease Extent Index – DEI, dle autorů snadnější interpretace retrospektivních dat než při použití obvyklejšího birminghamského skóre aktivity – BVAS). Relaps byl definován jako znovuoživení příznaků vaskulitidy, které si vynutilo větší akcentaci terapie než jen přechodné zvýšení dávky kortikosteroidů. Za závažné nežádoucí účinky byly považovány ty situace, které vyústily v hospitalizaci, nutnost intravenózní léčby, ohrožení života nebo smrt. Deplece B lymfocytů byla definována jako pokles jejich absolutního počtu pod $0,02 \times 10^9/\text{l}$ a replece B lymfocytů byla definována jako opětovný vzestup nad tuto hodnotu.

Průměrný věk pacientů byl 47 let, 52 % z nich byli muži, 71 % mělo Wegenerovu granulomatózu. Střední doba trvání onemocnění před zahájením léčby rituximabem byla 72 měsíců a v době jejího zahájení bylo onemocnění aktivní ve dvou (medián, rozmezí 1–6) orgánech. Z postižených orgánů dominovala oblast ORL a plic, dále se objevovaly systémové projevy, bolesti kloubů a kožní a oční změny. Akutní postižení ledvin bylo přítomno jen u méně než 10 % pacientů, což je u relabujících/refrakterních pacientů obvyklé (renální relapsy jsou poměrně vzácné). Většina (92 %) pacientů byla v době prvního podání rituximabu na trvalé imunosupresivní léčbě.

Rituximab byl u 26 pacientů podán v tzv. lymfomovém protokolu ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ v týdenních intervalech), u 32 pacientů v režimu obvyklém u revmatoidní artritidy ($2 \times 1 \text{ g}$ s intervalem 14 dní mezi oběma dávkami), u zbývajících sedmi pacientů byl použit nestandardní protokol podání rituximabu. Celkem 28 pacientů obdrželo současně s rituximabem jednorázově puls cyklofosfamidu, 17 pacientů obdrželo současně vysoké dávky

Léčba refrakterní ANCA-asociované vaskulitidy rituximabem

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.

Standardní imunosupresivní léčba nově diagnostikované ANCA-asociované vaskulitidy vysokými dávkami kortikosteroidů a cyklofosfamidem navodí remisi u 70–90 % pacientů. Z pacientů, u nichž je navozena remise, cca 50 % přes udržovací léčbu (obvykle nízkými dávkami kortikosteroidů a azathioprinem) relabuje do pěti let od diagnózy. Standardní léčba je tedy účinná, ale je spojena s vysokým rizikem relapsů a závažnou toxicitou akutní (myelosuprese, hepatotoxicita, porucha tolerance glukózy

kortikosteroidů, 22 pacientů nedostalo k rituximabu žádnou další přídatnou léčbu. Střední doba sledování po podání první dávky rituximabu byla 20 měsíců (minimální doba sledování byla šest měsíců). Celkem 38 pacientů obdrželo druhý cyklus rituximabu, 27 při relapsu, šest preemptivně, ostatní pro parciální remisi nebo přetrvávající aktivitu onemocnění po podání první dávky.

Efektivní deplece B lymfocytů byla navozena u všech 65 pacientů. K repleci B lymfocytů došlo u 44 % pacientů po střední době 11 měsíců po podání prvního cyklu rituximabu.

V době podání rituximabu mělo 85 % pacientů relaps nebo zhoršení onemocnění, zbylých 15 % pacientů mělo dlouhodobě (alespoň tři měsíce) přetrvávající aktivitu onemocnění. Kompletní remise onemocnění byla navozena u 49 pacientů (75 %), parciální remise u dalších 15 (23 %) pacientů a léčba nebyla účinná pouze u jednoho pacienta (2 %) s retroorbitálním granulomem. Střední doba do dosažení remise byla dva měsíce (rozmezí 1–5 měsíců). Dávka prednisolonu byla během šesti měsíců po podání rituximabu snížena z 12,5 mg na 9 mg denně. Imunosupresivní léčba byla vysazena u 37 ze 60 pacientů (62 %).

Celkem 28 ze 49 pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (57 %) relabovalo za střední dobu 11,5 měsíců. Znovuobjevení B lymfocytů předcházelo relapsu u 14 z 27 pacientů (52 %), u 48 % pacientů se tedy relaps onemocnění vyvinul před replecí B lymfocytů. Ačkoli titr ANCA po léčbě poklesl, relapsy nebyly asociovány ani s pozitivitou ANCA, ani se vzestupem jejich titru, ani s typem ANCA. Ani typ vstupního režimu podání rituximabu ani ukončení podávání imunosupresivní léčby (vysazena u 37 ze 60 pacientů, tj. 62 %) neměly vliv na dobu do relapsu onemocnění.

Celkem 38 pacientů dostalo alespoň dva cykly rituximabu a kompletní remise byla navozena nebo udržena u 32 z nich (84 %). V jednom z center byl u 15 pacientů podáván rituximab preemptivně v dávce 1 g každých šest měsíců; žádný z těchto pacientů nevyvinul relaps onemocnění.

Po léčbě rituximabem došlo k poklesu hladin IgM, hodnoty IgG zůstaly stabilní. Během léčby bylo zaznamenáno 46 závažných nežádoucích příhod, mezi nimi i dvě epizody pozdní krátkodobé neutropenie. Dva z 65 pacientů zemřeli, jeden v remisi (příčina smrti nebyla zjištěna), druhý (sedmileté dítě) s rozsáhlou plicní fibrózou před podáním rituximabu zřejmě v důsledku závažnosti onemocnění.

Rituximab tedy účinně navodil remisi u pacientů s refrakterní ANCA-asociovanou vaskulitidou bez rozdílu mezi dvěma hlavními léčebnými režimy. Udržovací imunosuprese neměla vliv na riziko relapsů. Opakovaná léčba byla u relabujících pacientů opět účinná a bezpečná. Ani replece B lymfocytů, ani titry ANCA nebyly spolehlivými prediktory rizika vzniku relapsů.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Podání rituximabu bylo u této dosud největší kohorty pacientů s refrakterní/relabující ANCA-asociovanou vaskulitidou velmi účinné. Kompletní remise byla navozena po jednom cyklu u 75 % pacientů, prakticky všichni pacienti odpověděli alespoň parciální remisí. Relapsy se sice vyskytly u 58 % pacientů, ale opakované preemptivní (protokolární) podávání rituximabu v šestiměsíčních intervalech navodilo trvalou remisi onemocnění. Někteří z pacientů dostali vstupně i vyšší dávky kortikosteroidů a krátkodobou léčbu cyklofosfamidem, tento postup je zřejmě na místě k urychlení vývoje remise u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění a postižením orgánů (zejména plic), je-

jichž poškození ohrožuje pacienta na životě. U pacientů s méně závažnými relapsy a přetrvávající aktivitou onemocnění však zřejmě ani puls cyklofosfamidu ani puls methylprednisolonu nutné nejsou.

Autoři sami připouštějí, že základní nevýhodou retrospektivních hodnocení může být nadhodnocení pozitivních výsledků. Toto riziko bylo v předkládané studii minimalizováno tím, že do hodnocení byli zařazeni všichni pacienti léčení v participujících institucích rituximabem. Rituximab byl při retrospektivním hodnocení účinnější než jiné léky použité u podobných pacientů. Např. mykofenolát mofetil snížil aktivitu onemocnění u 86 % pacientů s refrakterní vaskulitidou, ale kompletní remise byla navozena jen výjimečně (Koukoulaki et al., 2005). Vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů snížily aktivitu onemocnění až u 82 % pacientů, ale účinek trval pouze tři měsíce (Jayne et al., 2000). Alemtuzumab (monoklonální protilátka proti CD52) snížil aktivitu onemocnění u 85 % pacientů, ale u 72 % pacientů se v průměru po devíti měsících vyvinul relaps (Walsh et al., 2008). Komentovaná studie také nepotvrdila obavy, že rituximab není účinný u granulomatózních projevů ANCA-asociované vaskulitidy (plicní či retroorbitální granulomy), jak naznačovaly některé studie (Aries et al., 2005). V komentované studii odpověděli všichni pacienti s tímto typem onemocnění, s výjimkou jediného pacienta s retrobulbárním granulomem, který neodpověděl ani na předchozí léčbu cyklofosfamidem, mykofenolátem a azathioprinem.

Zásadní praktický význam mají ale dvě nová pozorování. Vysazení udržovací imunosuprese s ponecháním jen nízké dávky kortikosteroidů nezvýšilo riziko relapsů. Ty nebylo možno predikovat a objevovaly se i u pacientů s trvajícím deplecí B lymfocytů, ale bylo možno je zcela eliminovat a udržet dlouhodobou remisi bez relapsů opakovaným (protokolárním) podáváním rituximabu v dávce 1 g každých šest měsíců.

Výskyt relapsů u pacientů s velmi nízkým počtem B lymfocytů v periferní krvi lze vysvětlit buď tím, že i tyto nízké (nenulové) počty mohou být dostačující pro navození relapsu, nebo tím, že deplece B lymfocytů v periferní krvi neodráží dostatečně přesně depleci B lymfocytů v tkáních (Vos et al., 2007). Replece B lymfocytů v tkáních zřejmě předchází repleci B lymfocytů v periferní krvi (Ferraro et al., 2005). Důležitou roli může hrát také chování subpopulací B lymfocytů, např. paměťových buněk (Anolik et al., 2007).

Tolerance rituximabu byla velmi dobrá s velmi nízkým rizikem infekčních komplikací, ve shodě s podobným pozorováním u maligních lymfomů (Rafailidis et al., 2007); je však nutno myslet na riziko pozdní neutropenie (Tessa et al., 2008), která je zřejmě způsobena poruchou maturace promyelocytů, jejíž mechanismus je nejasný. Zdá se, že bezpečná je i opakovaná léčba rituximabem, pokles IgM (který je produkován plazmatickými buňkami s krátkým biologickým poločasem) nebyl provázen poklesem IgG (které jsou produkovány dlouho žijícími plazmatickými buňkami v kostní dřeni, jejichž populace není rituximabem ovlivněna). Je však nutno zdůraznit, že opakované léčení pacienti byli většinou v remisi, v dobrém celkovém stavu a bez další imunosuprese, tedy s relativně nízkým rizikem infekčních komplikací.

Rituximab (a event. další terapie zaměřená na B lymfocyty – Dorner et al., 2008) tak představuje velmi nadějnou léčbu zejména refrakterních/relabujících forem ANCA-asociované vaskulitidy. Účinnost rituximabu u nově diagnostikované ANCA-asociované renální vaskulitidy potvrdily i dosud nepublikované randomizované kontrolované studie (RITUXVAS a RAVE). Můžeme

tedy doufat, že tato léčba bude v brzké době dostupná i pro některé naše pacienty.

Literatura

Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegeners granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2005;65:853–858.

Dorner T, Burmester GR. New approaches of B-cell-directed therapy: beyond rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:263–268.

Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005;257:540–548.

Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, et al. Relapsed Wegeners 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.

Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605–617.

Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Quart J Med* 2000;93:433–439.

Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegeners granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180–187.

Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in antineutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2005;102:c100–c107.

Smith KG, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970–2982.

Tesfa D, Gelius T, Sander B, et al. Late-onset neutropenia associated with rituximab therapy: evidence for a maturation arrest at the (pro)myelocyte stage of granulopoiesis. *Med Oncol* 2008;25:374–379.

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

Walsh M, Chaudry AN, Jayne DR. Long-term followup of relapsing/refractory ANCA-associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis* 2008;48:455–459.