

Účinnost rituximabu u ANCA-asociované vaskulitidy ve srovnání se standardní indukční a udržovací léčbou

Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417–427.

Cyklofosfamid v kombinaci s kortikosteroidy byl po více než 40 let standardní indukční léčbou ANCA-asociované vaskulitidy (granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy). Dvě nedávno publikované randomizované kontrolované studie (RAVE – Stone et al., 2010 a RITUXVAS – Jones et al., 2010) ale prokázaly, že rituximab navodí remisi stejně účinně jako cyklofosfamid i u pacientů se závažnou ANCA-asociovanou vaskulitidou (AAV). U pacientů s relapsem AAV byl rituximab dokonce účinnější (Stone et al., 2010). Na základě těchto studií byl rituximab registrován v USA i Evropě k indukci remise u pacientů se závažnou formou AAV.

Až u 50 % pacientů s AAV (významně častěji pacienti s granulomatózou s polyangiitidou), u nichž se vyvine po indukční léčbě remise onemocnění, se do pěti let objeví relaps onemocnění, vyžadující opakovaní indukční léčby cyklofosfamidem. S kumulativní dávkou cyklofosfamidu narůstá jeho chronická toxicita (zejména riziko sekundárních malignit). Pacienti v rituximabové větvi studie RAVE, u nichž se vyvinula remise onemocnění, byli od 6. do 18. měsíce sledování pouze na placebo, tedy bez aktivní imunosupresivní léčby. Pacienti vstupně léčení cyklofosfamidem, naproti tomu dostávali po skončení indukční léčby jako udržovací léčbu azathioprin. V komentované práci srovnávali autoři dlouhodobou účinnost a bezpečnost obou srovnávaných terapeutických režimů.

Do studie RAVE byli zařazeni pacienti se závažnou formou AAV s pozitivitou protilátek proti proteináze 3 nebo myeloperoxidáze birminghamským skórem aktivity modifikovaným pro Wegenerovu granulomatózu (BVAS/WG – rozmezí hodnot 0–63) alespoň 3. Závažné onemocnění bylo definováno jako postižení vitálně důležitých orgánů (zejména plic a ledvin), které způsobovalo bezprostřední ohrožení funkce těchto orgánů nebo života pacientů. K odhadu glomerulární filtrace byla v této studii použita rovnice dle Cockcrofta a Gaulta, k posouzení chronického orgánového poškození index VDI (Vasculitis Damage Index).

V obou větvích studie byly dle protokolu rychle snižovány dávky kortikosteroidů a u pacientů, kteří dosáhli remise, byly kortikosteroidy po 5,5 měsíce kompletně vysazeny. Pacienti v rituximabové větvi dostali v týdenních intervalech čtyři dávky rituximabu (vždy 375 mg/m² – tzv. lymfomový protokol) a dále denně místo cyklofosfamidu tabletové placebo. Pacienti v rituximabové větvi, u nichž byla dosažena stabilní remise, byli po vysazení kortikosteroidů bez aktivní imunosupresivní léčby. Pacienti ve větvi se standardní léčbou dostali placebové infuze rituximabu a denně perorální cyklofosfamid v dávce 2 mg/kg s redukcí dávky u pacientů se sníženou renální funkcí. Po dosažení remise byla léčba cyklofosfamidem mezi 3.–6. měsícem ukončena a nahrazena azathioprinem v dávce 2 mg/kg, který byl podáván až do konce 18. měsíce sledování (Stone et al., 2010).

Hlavním srovnávaným parametrem byl podíl pacientů, kteří zůstali v kompletní remisi, tzn. že měli na konci 12. a 18. měsíce

léčby BVAS/WG = 0, nedostávali žádné kortikosteroidy a neměli ani relaps ani jiné známky selhání léčby.

Do studie RAVE bylo v letech 2004–2008 randomizováno celkem 197 pacientů se závažnou formou AAV, z nich 99 bylo randomizováno k léčbě rituximabem a 98 k léčbě cyklofosfamidem a následně azathioprinem. Na konci 18. měsíce sledování zůstávalo v původním léčebném režimu (aniž by u nich došlo k časnému selhání léčby, relapsu nebo porušení protokolu) 62 % pacientů vstupně léčených rituximabem a 64 % pacientů vstupně léčených cyklofosfamidem.

V rituximabové větvi dosáhlo do konce šestého měsíce kompletní remisi 64 % pacientů, v kompletní remisi zůstalo na konci 12. měsíce 48 % a na konci 18. měsíce 39 % pacientů. V cyklofosfamidové větvi dosáhlo do konce šestého měsíce kompletní remise 53 % pacientů, v kompletní remisi zůstávalo na konci 12. měsíce léčby 39 % a na konci 12. měsíce léčby 33 % pacientů. Rituximab nebyl v tomto režimu ve srovnání s cyklofosfamidem horší (bylo dosaženo non-inferiority), ale nebyl lepší (nebylo dosaženo superiority). Mezi oběma větvemi nebyly významné rozdíly ani co se týče (jakékoli) remise, délky trvání remise, počtu a závažnosti relapsů, BVAS/WG ani VDI.

Kompletní remise se vyvinula v některém okamžiku studie mezi začátkem léčby a 18. měsícem u 74 % pacientů (77 % v rituximabové větvi a 71 % v cyklofosfamidové větvi). Střední trvání remise bylo v obou terapeutických větvích podobné. V rituximabové větvi se vyvinul u 32 % z pacientů, kteří se po léčbě dostali do kompletní remise, do konce 18. měsíce relaps onemocnění s průměrnou dobou do jeho vzniku (remission-free interval) 176 dní. Ve větvi léčené cyklofosfamidem a azathioprinem se vyvinul do konce 18. měsíce relaps u 29 % pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, s průměrnou dobou do vzniku relapsu 142 dní (rozdíl mezi oběma větvemi nebyl statisticky významný).

Pacienti s pozitivitou protilátek proti proteináze 3 měli statisticky vysoce významně vyšší riziko vzniku relapsu než pacienti s protilátky proti myeloperoxidáze ($p < 0,001$) a pacienti s granulomatózou s polyangiitidou měli vyšší riziko relapsu než pacienti s mikroskopickou polyangiitidou. Vyšší riziko relapsu měli ve srovnání s nově diagnostikovanými pacienty také pacienti, kteří byli zařazeni do studie pro relaps onemocnění. Největší riziko relapsu měli anti-PR3 pozitivní pacienti s granulomatózou a polyangiitidou, kteří byli zařazeni do studie v době relapsu. Pravděpodobnost relapsu nesusouvisela v této studii s přítomností závažného renálního postižení.

Relaps onemocnění mělo v době zařazení do studie RAVE 101 pacientů. V této podskupině pacientů dosáhlo kompletní remise do konce šestého měsíce 67 % pacientů léčených rituximabem, ale jen 42 % pacientů léčených cyklofosfamidem ($p = 0,01$). Po 12 měsících zůstalo v remisi 49 % pacientů léčených rituximabem, ale jen 24 % pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem ($p = 0,009$), po 18 měsících již nebyl rozdíl mezi skupinou s rituximabem a cyklofosfamidem statisticky významný (v remisi zůstalo 37 % pacientů léčených rituximabem a 20 % pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem) ($p = 0,06$). Pacienti s relabujícím onemocněním léčení vstupně rituximabem měli v průběhu sledování také méně tzv. velkých relapsů jak na konci šestého ($p = 0,02$), tak na konci 12. měsíce ($p = 0,03$); po 18 měsících (tedy v době, kdy se u většiny pacientů léčených rituximabem již normalizovaly počty B-lymfocytů) již rozdíl mezi oběma skupinami opět nebyl statisticky významný.

Zlepšení renální funkce na konci doby sledování bylo u pacientů s renálním postižením v obou větvích srovnatelné (cca o 10 ml/min),

a to přesto, že pacienti léčení rituximabem měli vstupně statisticky významně horší renální funkci (54 vs. 71 ml/min; $p = 0,01$).

K alespoň parciální replaci B-lymfocytů došlo u 21 z 24 pacientů léčených vstupně rituximabem, u nichž se v průběhu sledování vyvinul relaps onemocnění. Průměrná doba mezi znovu se objevením B-lymfocytů v cirkulaci a relapsem onemocnění byla 80 dní, u tří pacientů, u nichž se vyvinul relaps před znovu se objevením B-lymfocytů v cirkulaci, šlo vždy o malý relaps. U pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem, byly B-lymfocyty detekovány v cirkulaci jen u 55 % relabujících pacientů s průměrnou dobou od znovu se objevení B-lymfocytů do vzniku relapsu 102 dní. U šesti pacientů vstupně léčených cyklofosfamidem se vyvinul relaps onemocnění v době, kdy u nich nebyly detekovatelné B-lymfocyty, ve dvou případech šlo o velký relaps.

Vzestup titru ANCA v této studii relaps nepredikoval, ale relapsy byly velmi vzácné u pacientů s nepřítomností B-lymfocytů v cirkulaci a negativitou ANCA (pouze jeden limitovaný relaps u pacientů vstupně léčených rituximabem a jeden limitovaný a jeden velký relaps u pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem).

Obě léčebné skupiny se nelišily ve výskytu závažných nežádoucích účinků, v obou větvích došlo ke dvěma úmrtím. Pacienti léčení rituximabem měli ale ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem významně méně epizod (5 vs. 23; $p < 0,001$) závažné leukopenie ($< 3\ 000$ leukocytů/mm³). Obě skupiny se nelišily ve výskytu závažných infekcí, pacienti v rituximabové větvi ale měli ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem a azathioprinem významně méně často pneumonii (4 vs. 11 epizod; $p = 0,03$). Leukopenie vedla v cyklofosfamidové větvi k častějším úpravám dávky léků než ve větvi rituximabové, nebyla však spojena s výskytem závažných infekcí ani pneumonie. Pacienti v obou větvích se nelišili ani v hodnotách IgG a nebyl zjištěn ani vztah mezi koncentracemi IgG a závažnými infekcemi. Mezi 6.–18. měsícem léčby se ani v jedné skupině nevykytl nově diagnostikovaný maligní nádor.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Pacienti léčení vstupně jedním cyklem rituximabu měli tedy i po 18 měsících sledování srovnatelnou prognózu s pacienty vstupně léčenými cyklofosfamidem s následnou udržovací léčbou azathioprinem, a to přesto, že pacienti vstupně léčení rituximabem, kteří dosáhli kompletní remise onemocnění, byli více než rok bez aktivní imunosupresivní léčby.

Riziko relapsu bylo velmi nízké u pacientů s negativitou ANCA a nepřítomností B-lymfocytů v cirkulaci, pacienti léčení rituximabem před replací B-lymfocytů prakticky vůbec nerelabovali. Preemptivní léčba rituximabem, která pacienty udržuje v dlouhodobé depleci B-lymfocytů, je opravdu spojena s velmi nízkým rizikem relapsů. Dosud nepublikovaná francouzská randomizovaná kontrolovaná studie MAINRITSAN ukázala, že pacienti preemptivně léčení rituximabem mají ve srovnání s pacienty léčenými azathioprinem statisticky vysoce významně nižší riziko velkých relapsů (5,2 % vs. 25,4 %). Vzhledem k vysokému riziku relapsů u pacientů s pozitivitou anti-PR3 protilátek a zejména u podskupiny pacientů s anti-PR3 protilátkami, kteří už jednou relabovali, by zejména u těchto pacientů měla být zvážena udržovací léčba rituximabem a lze očekávat, že by mohla být na základě citované francouzské studie v blízké době regulačními orgány schválena.

Léčba jedním cyklem rituximabu byla ve srovnání s léčbou cyklofosfamidem a azathioprinem spojena s menším rizikem leukopenie a pneumonie, jinak se ale obě léčebné větve ve výskytu infekcí ani jiných závažných nežádoucích účinků nelišily.

K hlavním přednostem komentované studie patří její úplné zaslepení (placebové infuze rituximabu ve větvi randomizované k cyklofosfamidu a placebové tablety cyklofosfamidu ve větvi randomizované k rituximabu) a časné vysazení kortikosteroidů, které umožnilo dosažené efekty a nežádoucí účinky dát jednoznačně do souvislosti s rituximabem nebo cyklofosfamidem a azathioprinem. Počet relapsů byl ve studii pravděpodobně právě i v souvislosti s časným a úplným vysazením kortikosteroidů poměrně vysoký, ale nebyl výrazně vyšší než v předchozích randomizovaných kontrolovaných studiích u vaskulitidy se standardní medikací. Komentovaná studie jasně ilustruje vysoké riziko relapsů u pacientů léčených standardní udržovací léčbou a u pacientů po odeznění účinku jednorázového cyklu rituximabu a opět naznačuje důležitost alternativní udržovací léčby. Optimální udržovací léčbou je v této chvíli opakované podávání rituximabu, i když riziko relapsů a způsob jejich léčby po ukončení dvouletého cyklu udržovací léčby rituximabem zatím zůstává nejistý.

Nedostatkem studie bylo nezařazení některých významných podskupin AAV: pacientů s méně závažnými, ale často torpidními a terapeuticky špatně ovlivnitelnými formami AAV, ANCA negativních pacientů, pacientů s krvácením do plic vyžadujících umělou plicní ventilaci a pacientů s pokročilou renální insuficiencí (sérová koncentrace kreatininu > 354 $\mu\text{mol/l}$). Srovnatelná účinnost rituximabu a cyklofosfamidu/azathioprinu v těchto podskupinách tak zůstává nejistá.

Jaké je tedy současné místo rituximabu v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy (Alberici, 2013)? Cyklofosfamid a kortikosteroidy zůstávají standardní indukční léčbou nově diagnostikované ANCA-asociované vaskulitidy, pokud není cyklofosfamid z nějakého důvodu kontraindikován (např. pro současně probíhající infekci, nebo z důvodu ochrany fertility před event. budoucí graviditou). Rituximab je v této situaci srovnatelně účinnou, ale ekonomicky nákladnější alternativou. Na druhé straně u pacientů s relapsem AAV je rituximab účinnější než cyklofosfamid a léčbu cyklofosfamidem lze zvažovat pouze u pacientů s dobrou primární odpovědí na cyklofosfamid a prvním relapsem s dosud malou kumulativní dávkou cyklofosfamidu. Rituximabem by měli být léčení všichni pacienti s opakovanými relapsy a onemocněním refrakterním na cyklofosfamid a také pacienti ve vysokém riziku malignity pro již vysokou kumulativní dávku cyklofosfamidu a pacienti cyklofosfamid netolerující. Tzv. revmatoidní protokol (2×1 g rituximabu, vstupně a po dvou týdnech) je pravděpodobně přes nižší dávku stejně účinný jako tzv. lymfomový protokol (4×375 mg/m² v týdenních intervalech). Současné podávání rituximabu a cyklofosfamidu by mělo být vyhrazeno jen pro výjimečné situace (velmi agresivní onemocnění, snaha snížit dávky kortikosteroidů). Udržovací léčba rituximabem nevyžaduje žádnou další imunosupresi a i dávky kortikosteroidů by měly být přinejmenším minimalizovány.

Lze očekávat, že další studie přinesou další upřesnění indikací a způsobu podávání rituximabu (zejména udržovacího režimu a jeho délky) a event. ukáží bezpečnost a účinnost dalších biologických léků (belimumab v udržovací léčbě je nyní testován v randomizované kontrolované studii fáze 3). Lze jen doufat, že se pokroky v léčbě AAV odrazí ve zlepšení její dlouhodobé (dosud ne zcela uspokojivé) prognózy.

Literatura

- Alberici F, Jayne D. Impact of rituximab trials on the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; doi: 10.1093/ndt/gft318.
Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.