

Dlouhodobý vliv rituximabu a cyklofosfamidů na renální funkci je u pacientů s těžkou ANCA-asociovanou renální vaskulitidou srovnatelný

Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178–1182.

Dvě randomizované kontrolované studie – RITUXVAS (Jones et al., 2010) a RAVE (Stone et al., 2010) – ukázaly srovnatelnou krátkodobou účinnost a bezpečnost deplece B-lymfocytů rituximabem a standardní léčby cyklofosfamidem v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy (AAV). Dle observačních studií by ale vstupní léčba cyklofosfamidem mohla být zejména u pacientů s relapsem AAV spojena s vyšším rizikem dalšího relapsu vaskulitidy (Smith et al., 2012). U pacientů ve studii RAVE byla po šesti měsících vysazena veškerá imunosupresivní léčba, ve studii RITUXVAS byli pacienti po šesti měsících ponecháni jen na nízké dávce kortikosteroidů. U pacientů ve studii RAVE bylo zastoupení relapsů na konci 18měsíčního sledování (Specks et al., 2013) vstupně léčených jedním cyklem rituximabu bez další imunosuprese stejné jako u pacientů léčených standardním režimem cyklofosfamid-azathioprin (39 % vs. 33 %).

Nedávno bylo publikováno dvouleté sledování pacientů ve studii RITUXVAS (Jones et al., 2015), kterého se naše pracoviště také mělo možnost zúčastnit. V této studii bylo 44 pacientů s těžkou

renální AAV (střední glomerulární filtrace 20 ml/min/1,73 m²) randomizováno v poměru 3 : 1 k léčbě rituximabem (v lymfomovém protokolu) se dvěma vstupními pulsy cyklofosfamidů bez další imunosupresivní léčby s výjimkou postupně se snižujících dávek kortikosteroidů, nebo ke standardní léčbě pulsy cyklofosfamidů s následnou udržovací léčbou azathioprinem. Asi čtvrtina pacientů v obou větvích byla navíc v úvodu léčena plazmaferézou. Ve dvouleté prespecifikované analýze byla hodnocena mortalita, riziko terminálního selhání ledvin vyžadujícího léčbu náhradou funkce ledvin a výskyt relapsů. Primárně byl sledován složený ukazatel zahrnující všechny tři výše uvedené jednotlivé parametry, sekundárním sledovaným ukazatelem byly samostatně čas do úmrtí, terminální selhání ledvin a relapsy.

Primární složený sledovaný ukazatel se vyskytl u 42 % pacientů léčených rituximabem a u 36 % pacientů léčených cyklofosfamidem ($p = \text{n.s.}$). Rozdíl nebyl významný ani v čase do první příhody (úmrtí, terminálního selhání ledvin nebo relapsu, 246 vs. 363 dnů) či v kumulativním přežití bez terminálního selhání ledvin (58 % vs. 73 %). Mezi 33 pacienty léčenými rituximabem bylo šest úmrtí (18 %), mezi 11 pacienty léčenými cyklofosfamidem byla tři úmrtí (27 %; $p = 0,06$). Kumulativní renální přežití po dvou letech bylo 93 % u pacientů léčených rituximabem a 100 % u pacientů léčených cyklofosfamidem ($p = 0,39$). Relaps se vyskytl u 21 % pacientů léčených rituximabem (jeden velký a šest malých relapsů) a u 18 % pacientů léčených cyklofosfamidem (dva velké relapsy). Zastoupení anti-PR3 pacientů bylo přitom vyšší ve skupině léčené rituximabem (61 % vs. 45 %), ale u pacientů léčených rituximabem nebyl rozdíl v zastoupení anti-PR3 a anti-MPO ve skupině s relapsem tak výrazný jako u pacientů léčených cyklofosfamidem. V době relapsu měli čtyři ze sedmi relabujících pacientů léčených rituximabem pozitivní protilátky proti PR3 a dva pacienti měli pozitivní protilátky proti MPO (v cyklofosfamidové skupině byl v době relapsu anti-PR3-i anti-MPO-pozitivní jeden pacient). Čtyři ze sedmi pacientů, kteří ve skupině vstupně léčené rituximabem relabovali, prodělali ještě druhý (ve všech případech malý) relaps. Na konci dvouletého sledování bylo kumulativní dožití bez relapsu 73 % ve skupině vstupně léčené rituximabem a 90 % ve skupině vstupně léčené cyklofosfamidem ($p = 0,32$). Vzhledem k dalšímu relapsu ve skupině léčené cyklofosfamidem ve 26. měsíci bylo kumulativní dožití na konci sledování ve skupině původně léčené cyklofosfamidem 78 %. Počet B-lymfocytů klesl po léčbě rituximabem i cyklofosfamidem, ale pokles byl na konci šestého měsíce výraznější u pacientů léčených rituximabem ($p < 0,01$). Úplné deplece B-lymfocytů bylo dosaženo u všech pacientů léčených rituximabem, ale jen u jednoho pacienta léčeného cyklofosfamidem. K replaci B-lymfocytů došlo ve skupině léčené rituximabem u 23 z 33 pacientů (71 %) po střední době 12,6 měsíce. Sedm z 23 pacientů, u nichž došlo k replaci B-lymfocytů, relabovalo, ani jeden z deseti pacientů, u kterých k replaci B-lymfocytů nedošlo, nere-laboval. U 88 % pacientů léčených rituximabem a u 73 % pacientů léčených cyklofosfamidem došlo k negativizaci antineutrofilních cytoplazmatických protilátek (ANCA), u pacientů vstupně léčených rituximabem došlo ke znovuoobjevení ANCA v 59 %, 41 % pacientů zůstalo dlouhodobě ANCA-negativních. Relaps se vyvinul u 35 % pacientů s novou pozitivitou ANCA a jen u 8 % pacientů, kteří zůstali ANCA-negativní. V kontrolní skupině se vyvinula opětová pozitivita ANCA u 63 % pacientů, 37 % pacientů zůstalo dlouhodobě ANCA-negativních. Relaps se vyskytl u dvou z pěti pacientů, u kterých se po předchozí negativizaci opět objevily pozitivní ANCA (40 %), ale ani u jednoho z pacientů, kteří zůstali ANCA-negativní.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie RITUXVAS a RAVE prokázaly účinnost a bezpečnost rituximabu jako indukční léčby ANCA-asociované vaskulitidy. Hlavním současným problémem je definování optimální strategie udržovací léčby. Dlouhodobé sledování pacientů ve studii RITUXVAS potvrdilo informace získané z dlouhodobého sledování pacientů ve studii RAVE (Specks et al., 2013). Jeden cyklus rituximabu bez další imunosuprese (s výjimkou malých dávek kortikosteroidů) je schopný navodit srovnatelné přežití bez relapsů jako vstupní léčba cyklofosfamidem následovaná standardní udržovací léčbou azathioprinem.

Nejdůležitější informací je, že i ve studii RITUXVAS byl po 24 měsících (bez standardní udržovací léčby) rozdíl mezi žijícími pacienty bez terminálního selhání ledvin a bez relapsu vstupně léčenými rituximabem a cyklofosfamidem nevýznamný (58 % vs. 64 %).

Mortalita ve studii RITUXVAS byla vysoká (20 %), ale odpovídala mortalitě pacientů s AAV s výrazně sníženou renální funkcí (těžkou renální vaskulitidou) v jiných studiích. Např. ve studii MEPEX, která srovnávala vliv plazmaferézy a methylprednisolonu jako přídatné léčby k základní léčbě kortikosteroidy a cyklofosfamidem u pacientů s těžkou renální ANCA-asociovanou vaskulitidou (se sérovou koncentrací kreatininu > 500 µmol/l), byla roční mortalita 26 % (Jayne et al., 2007).

U pacientů léčených ve studii RITUXVAS rituximabem i cyklofosfamidem došlo k rychlému zlepšení renální funkce, která zůstávala stabilní i po 24 měsících. Vstupně byla třetina pacientů zařazených do studie dialyzována nebo měla odhadovanou glomerulární filtraci velmi blízkou dialyzačním hodnotám (< 15 ml/min/1,73 m²), ve skupině léčené rituximabem 53 % z těchto vstupně dialyzovaných pacientů nebo pacientů s velmi nízkou odhadovanou glomerulární filtrací obnovilo nezávislou renální funkci (tj. dosáhlo odhadované glomerulární filtrace > 15 ml/min/1,73 m²), což je zcela srovnatelné s 59 % pacientů ve studii MEPEX, u nichž došlo k podobnému zlepšení renální funkce (Jayne et al., 2007).

Běžná indukční/udržovací léčba cyklofosfamidem/azathioprinem je spojena s dvouletým rizikem relapsu cca 20–30 % s tím, že toto riziko je vyšší u pacientů s pozitivitou anti-PR3 protilátek, s granulomatózou s polyangiitidou a dobrou vstupní renální funkcí. Naopak terminální selhání ledvin je spojeno se sníženým počtem cirkulujících B-lymfocytů (Pahl et al., 2010) a nižším rizikem relapsu. Ve studii RITUXVAS relabovalo během dvou let 18 % pacientů léčených cyklofosfamidem a podobně jen 21 % pacientů léčených rituximabem bez další udržovací imunosuprese, pravděpodobně v důsledku prodlouženého účinku vstupní deplece B-lymfocytů.

Rituximab navodil depleci lymfocytů u všech léčených pacientů, ale u 85 % žijících pacientů došlo v průběhu dvouletého sledování k replaci B-lymfocytů. Všechny relapsy se v rituximabové větvi objevily až po replaci B-lymfocytů. Trvalá deplece B-lymfocytů je tedy zřejmě nutná k udržení dlouhodobé remise onemocnění a dlouhodobý účinek léčby souvisel u pacientů s přetrvávající deplecí B-lymfocytů se vstupním podáním rituximabu, nikoli se dvěma vstupními pulsy cyklofosfamidu či event. plazmaferézou (kterou bylo léčeno 24 % pacientů). U pacientů v kontrolní větvi byl pokles počtu B-lymfocytů méně výrazný, ale při udržovací léčbě azathioprinem přetrvával až do konce doby sledování. Většina relapsů (71 %) se u pacientů léčených rituximabem, u nichž byla navozena negativita ANCA (88 % pacientů), vyvinula až po znovuoobjevení ANCA protilátek. Odstranění B-lymfocytů specificky reagujících s antigeny azurofilních granul neutrofilů (PR3 nebo MPO) je tedy zřejmě pro udržení dlouhodobé remise onemocnění nezbytné.

I jen jednorázová léčba rituximabem je tedy u ANCA-asociované renální vaskulitidy srovnatelně účinná (a bezpečná) jako standard-

ní léčba cyklofosfamidem/azathioprinem. Relapsy se objevují zejména po replaci B-lymfocytů a znovuoobjevení přechodně negativních ANCA. Podání jednoho cyklu léčby rituximabem nevede k vyléčení onemocnění a dlouhodobá udržovací léčba zůstává nezbytná. Zda je optimální podávat pacientům s ANCA-asociovanou vaskulitidou rituximab dlouhodobě v pravidelných intervalech preemptivně, nebo zda bychom mohli (se srovnatelnou dlouhodobou účinností) s podáním rituximabu vyčkat při pravidelné monitoraci počtu B-lymfocytů a titru ANCA na replaci B-lymfocytů (a event. i znovuoobjevení ANCA), bude teprve předmětem dalších studií.

Literatura

- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:180–188.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
- Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, et al. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:205–212.
- Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–3769.
- 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.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.