

Rituximab v udržovací léčbě ANCA asociované vaskulitidy

Delestre F, Charles P, Karras A, et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials.

Ann Rheum Dis 2023 Nov 2;ard-2023-224623. doi: 10.1136/ard-2023-224623. Epub ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: ANCA – biologická terapie – relaps – remise – rituximab – vaskulitida

Rituximab se od roku 2010 postupně stal podstatnou součástí našich léčebných možností u ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jak v indukční,^{1,2} tak v udržovací³ fázi terapie. Francouzská randomizovaná studie MAINRITSAN prokázala, že 500 mg rituximabu podávaného v pravidelných intervalech po dobu 18 měsíců bylo proti azathioprinu účinnější v udržení remise po dobu 28 měsíců.³ Lepší efekt pak trval i v prodlouženém sledování po dobu 60 měsíců.⁴ Studie MAINRITSAN2⁵ pak porovnávala individuálně upravovaný režim podávání rituximabu (při znovuoobjevení se CD19+ lymfocytů či ANCA protilátek nebo při vzestupu hodnot ANCA) s podáváním v pravidelných intervalech a nenalezla mezi oběma možnostmi signifikantní rozdíl ve výskytu relapsů po 28 měsících, i když numericky byl počet relapsů vyšší při individuálním podávání (17 % vs. 10 %). Pacienti v remisi na konci studie MAINRITSAN2 dále pokračovali do studie MAINRITSAN3, v níž byly během 18 měsíců podány buď další čtyři infuze rituximabu, nebo placebo. Prodloužené podávání rituximabu bylo spojeno s nižším výskytem relapsů (9 % vs. 26 %).⁶ V nyní komentované práci byly prezentovány výsledky sdružené a dlouhodobé analýzy těchto tří randomizovaných studií.

Studie byly prováděny ve Francii v letech 2008 až 2020. Do studií byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou nebo relabující AAV, kteří dosáhli remise po indukční terapii. Primárním cílovým parametrem byla doba do prvního velkého relapsu, sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do jakéhokoli relapsu, výskyt nežádoucích účinků či mortalitu. Pacienti byli následně sledováni do doby 84 měsíců.

V komentované sdružené analýze bylo hodnoceno celkem 277 pacientů, kteří byli rozděleni do pěti skupin

dle obdržené udržovací terapie s možnostmi: azathioprin (n = 58); 18měsíční individuálně upravované podávání rituximabu (n = 40); 18měsíční pravidelné podávání rituximabu (n = 97); 36měsíční nejdříve individuální/dále pravidelné podávání rituximabu (n = 42); 36měsíční po celou dobu pravidelné podávání rituximabu (n = 41).

Celkem bylo pozorováno 195 relapsů (102 velkých) u 134 pacientů. Medián doby do velkého relapsu byl 25 měsíců u skupiny léčené azathioprinem a 36 měsíců pro pacienty léčené rituximabem (v jakékoli skupině). Rizikovými faktory pro velký relaps byly relabující onemocnění a postižení orgánů, jimiž se zabývá obor otorinolaryngologie (ORL). S celkovým vyšším výskytem (jakýchkoli) relapsů byly spojeny ORL postižení a lepší renální funkce. Osmnáctiměsíční pravidelné podávání rituximabu bylo v době 84 měsíců spojeno s nižším výskytem relapsů než podávání azathioprinu (poměr rizik [HR] = 0,38, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,2–0,71) i než individuálně upravovaný režim podávání rituximabu (HR 0,34, 95% CI 0,17–0,70). Prodloužení na 36měsíční pravidelné podávání už proti 18měsíčnímu nebylo spojeno s významným poklesem rizika výskytu ani velkého (HR = 0,88, 95% CI 0,47–1,66), ani jakéhokoli (HR = 0,69, 95% CI 0,38–1,25) relapsu. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem byly obecné infekce (závažné se objevily u celkem 27 % pacientů), ale v době přežití bez závažné infekční komplikace nebyly mezi skupinami významné rozdíly.

Závěrem autoři shrnují, že míra udržení remise po 84 měsících sledování se zdá být vyšší u pacientů léčených 18měsíčním pravidelným podáváním rituximabu než u pacientů na terapii azathioprinem či při individuálně upravovaném režimu rituximabu. Naopak prodloužení terapie nad 36 měsíců už nesnížilo výskyt relapsů.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Rituximab se stal v posledních letech standardní terapeutickou volbou u (nejen relabující) ANCA asociované vaskulitidy a je dnes u většiny pacientů minimálně srovnatelnou alternativou k cyklofosfamidu v léčbě indukční a k azathioprinu v léčbě udržovací.⁷ O optimálním způsobu vedení terapie (individuální vs. pravidelné intervaly dávkování), intervalu mezi dávkami (čtyři měsíce vs. šest měsíců), dávce (500 mg vs. 1 000 mg) a celkové délce podávání (18 měsíců vs. 24 měsíců vs. 36 měsíců) rituximabu v udržovací fázi se ale stále vedou diskuse, neboť všechny tyto postupy byly v některé z randomizovaných studií testovány s obecně pozitivními závěry.^{3,5,6,8} Výsledky komentované studie jsou proto důležitým krokem k upřesnění našich stávajících terapeutických postupů.

Autoři i v této sdružené analýze potvrzují superiority efekt rituximabu v porovnání s azathioprinem na udržení dlouhodobé remise při využití základního režimu dávkování studie MAINRITSAN, tj. 500 mg à šest měsíců do doby 18 měsíců.³ K podobnému závěru dospěla nedávná studie RITAZAREM, která však u rizikovější populace již relabujících pacientů využívala dávkování 1 000 mg à čtyři měsíce do doby 20 měsíců.⁸

Individuálně vedené dávkování rituximabu s další dávkou podanou jen „dle potřeby“ dle klinického stavu či nějakého biomarkeru se zdálo být nejen z ekonomických důvodů, ale i z důvodu vyhnutí se „zbytečné“ infuzi či třeba načasování očkování mezi infuzemi (jak bylo nutno v případě pandemie infekce covid-19) praktickou alternativou a publikované výsledky studie MAINRITSAN2 tuto možnost nezavrhy, i když numericky vyšší výskyt relapsů při individuálním podávání byl vždy patrný. Studie ale měla relativně krátké sledová-

ní a nebyla primárně designována jako studie k posouzení non-inferiority, navíc většina pacientů v remisi dále rychle podstupovala randomizaci v navazující studii MAINRITSAN3. A právě skupina pacientů léčených nejprve individuálním režimem ve studii MAINRITSAN2 a v navazující studii MAINRITSAN3 placebem měla v dlouhodobém sledování významně vyšší výskyt relapsů. Ve studii MAINRITSAN3 bylo zase kriticky diskutováno selektování pacientů pro zařazení (bylo omezeno na ty v remisi a bez relapsu, tedy na pacienty s obecně lepší prognózou). Všechny tyto problémy byly v komentované analýze odstraněny jednak dlouhodobým sledováním a jednak statistickými metodami se zohledněním možných zkreslujících faktorů, závěry tak lze považovat za dobře podložené, i když, jak autoři sami upozorňují, pro jednoznačné rozhodnutí o účinnosti prodlouženého podávání rituximabu by bylo třeba získat ještě více výsledků prospektivních studií.

Dle předložených závěrů se ovšem zdá, že 18měsíční pravidelné podávání rituximabu v dávce à 500 mg by mohlo být jako základní udržovací režim dostatečné pro většinu pacientů s ANCA asociovanou vaskulitidou. Pauzální prodloužení léčby na 36 měsíců zřejmě není nutné a nepřinese v obecné rovině další snížení počtu relapsů, ale stále může být voleno individuálně u pacientů s vysokým rizikem relapsu nebo tam, kde by další relaps mohl vést k nevratnému orgánovému poškození. Jako vždy tedy platí, že je třeba přistupovat ke každému pacientovi jako k jednotlivci, zvážit všechna pro i proti, rizikové faktory nejen pro relaps, ale i pro infekce a volbu postupu také diskutovat s pacientem.

LITERATURA

1. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.
3. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–1780.
4. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150–1156.
5. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143–1149.
6. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020;173:179–187.
7. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* Published online March 16, 2023.
8. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2023;82:937–944.
9. McClure ME, Zhu Y, Smith RM, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:1491–1501.