

Rituximab je v léčbě relapsu ANCA-asociované vaskulitidy účinnější než cyklofosfamid

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.

Standardní indukční léčbou ANCA-asociované vaskulitidy je již po více než 40 let kombinace cyklofosfamidu a kortikosteroidů. Tato léčba zásadním způsobem změnila charakter tohoto onemocnění a prognózu pacientů. Zatímco před zavedením cyklofosfamidu většina pacientů umírala do jednoho roku od diagnózy, u pacientů léčených cyklofosfamidem se obvykle vyvine remise, ale za cenu závažných akutních (leukopenie, infekce) a chronických (infertilita, sekundární malignity) nežádoucích účinků a s vysokým rizikem relapsu (50 % relabuje do pěti let od diagnózy onemocnění).

Důležitou roli v patogenezi ANCA-asociované vaskulitidy hrají B-lymfocyty a účinek cyklofosfamidu lze alespoň zčásti vysvětlit ovlivněním počtu a funkce B-lymfocytů. Nekontrolované studie ukázaly, že deplecí B-lymfocytů navozenou monoklonální anti-CD20 protilátkou lze navodit remisi u pacientů s relabující ANCA-asociovanou vaskulitidou (Jones et al., 2009).

Studie RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) byla multicentrická prospektivní randomizovaná dvojité slepá studie, která srovnávala standardní indukční léčbu ANCA-asociované vaskulitidy cyklofosfamidem s léčbou rituximabem.

Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou nebo relabující Wegenerovou granulomatózou nebo mikroskopickou polyangiitidou s pozitivitou protilátek proti proteináze 3 nebo myeloperoxidáze, známkami „těžké (závažné)“ vaskulitidy (definované jako onemocnění bezprostředně ohrožující život nebo funkci některého z vitálních orgánů – obvykle šlo o postižení ledvin, plic nebo periferní neuropatii – WGET, 2005) a se skóre aktivity (BVAS/WG – Stone et al., 2001) alespoň 3, které odpovídá aktivnímu onemocnění.

Celkem 197 pacientů bylo v poměru 1 : 1 randomizováno k léčbě rituximabem (infuze 375 mg/m² jednou týdně po 4 týdny – současně podávány placebo tablety nerozeznatelné od tablet cyklofosfamidu) nebo perorálním cyklofosfamidem (2 mg/kg váhy

s redukcí dle renální funkce, současně podány 4 placebové infuze). Pacienti léčení cyklofosfamidem byli po dosažení remise (za 3–6 měsíců) převedeni na perorální azathioprin, pacienti léčení rituximabem byli po dosažení remise převedeni na placebo. V obou větvích byl srovnatelný režim podávání kortikosteroidů (s 1–3 pulsy methylprednisolonu v úvodu, vstupní perorální dávkou prednisonu 1 mg/kg a postupným snižováním steroidů až do jejich úplného vysazení na konci 5. měsíce léčby). Mezi oběma větvemi studie nebyly rozdíly v zastoupení pacientů s Wegenerovou granulomatózou vs. mikroskopickou polyangiitidou, s nově diagnostikovaným vs. relabujícím onemocněním, v aktivitě onemocnění, orgánovém postižení, léčbou před zařazením do studie, včetně předchozí expozice cyklofosfamidu.

Primárním sledovaným cílovým parametrem bylo dosažení remise (BVAS/WG = 0) se současným úspěšným vysazením steroidů do šesti měsíců. Kromě celkového hodnocení byla po skončení studie provedena i subanalýza předem definovaných podskupin (typ vaskulitidy, typ ANCA, nově diagnostikované onemocnění vs. relaps onemocnění, krvácení do plic, těžké postižení ledvin).

Celkem 75 % pacientů mělo Wegenerovu granulomatózu a 24 % mikroskopickou polyangiitidu, 49 % pacientů mělo nově diagnostikované onemocnění, průměrné skóre aktivity před zahájením léčby bylo 8,5 v rituximabové větvi a 8,2 v cyklofosfamidové větvi. Studii dokončilo dle protokolu 85 % pacientů v rituximabové a 83 % pacientů v cyklofosfamidové větvi.

Primární cílový parametr dosáhlo 64 % pacientů v rituximabové a 53 % pacientů v cyklofosfamidové větvi (rozdíl nebyl statisticky významný). Typ ANCA, renální funkce, vstupní aktivita onemocnění, ani renální funkce neměly vliv na účinek rituximabu či cyklofosfamidu. U pacientů s nově diagnostikovanou vaskulitidou byl rituximab stejně účinný jako cyklofosfamid. U pacientů s relabujícím onemocněním byl ale rituximab účinnější. V této předem definované podskupině (celkem 101 pacientů) dosáhlo remise se současným vysazením steroidů 67 % pacientů léčených rituximabem, ale pouze 42 % pacientů léčených cyklofosfamidem ($p = 0,01$). Významný rozdíl mezi oběma větvemi ve prospěch rituximabu přetrvával i po korekci na typ ANCA a typ orgánového postižení.

Renální postižení mělo v obou větvích 52 % pacientů. Vstupní clearance kreatininu byla u pacientů s renálním postižením 54 ml/min v rituximabové větvi a 69 ml/min v cyklofosfamidové větvi ($p = 0,04$), na konci sledování stoupla clearance kreatininu v rituximabové větvi o 11,2 ml/min a v cyklofosfamidové větvi o 10,5 ml/min ($p = \text{n.s.}$). Alveolární krvácení se vyskytlo v obou větvích u 28 % pacientů, odpověď na léčbu se v obou větvích statisticky významně nelišila. Deplece B-lymfocytů bylo dosaženo u 94 % pacientů léčených rituximabem, pokles B-lymfocytů u pacientů léčených cyklofosfamidem byl pomalejší a méně výrazný. Po půl roce léčby bylo ANCA negativních 47 % pacientů v rituximabové větvi a jen 24 % pacientů v cyklofosfamidové větvi ($p = 0,004$). Rozdíl byl způsoben rozdílnou odpovědí pacientů s protilátkami proti proteáze 3 (50 % vs. 17 %; $p < 0,001$), zatímco u pacientů s protilátkami proti myeloperoxidáze byla odpověď na terapii z hlediska negativizace ANCA protilátek stejná (40 % vs. 41 %). Vztah mezi negativizací ANCA a dosažením primárního cílového parametru nebyl statisticky významný.

Mezi oběma větvemi nebyl statisticky významný rozdíl v celkovém výskytu nežádoucích účinků ani ve výskytu závažných nežádoucích účinků. Léčbu pro nežádoucí účinky ukončilo 14 % pacientů v rituximabové a 17 % pacientů v cyklofosfamidové větvi. Statisticky významně více pacientů v cyklofosfamidové větvi mělo ale alespoň jeden z předem definovaných nežádoucích účinků (33 %

vs. 22 %; $p = 0,01$). Tento rozdíl byl způsoben především rozdílným výskytem významné leukopenie ($< 3 \times 10^9$). Během šestiměsíčního sledování se vyskytl maligní nádor u jednoho pacienta v každé větvi, v rituximabové větvi zemřel jeden pacient a v cyklofosfamidové větvi zemřeli dva pacienti.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Dle studie RAVE byl tedy u pacientů s nově diagnostikovanou ANCA-asociovanou vaskulitidou rituximab z hlediska navození remise srovnatelně účinný jako cyklofosfamid. U pacientů s relapsem ANCA-asociované vaskulitidy ale rituximab navodil remise významně častěji než cyklofosfamid. Léčba rituximabem vedla k rychlejšímu a výraznějšímu poklesu cirkulujících B-lymfocytů a k významně častější negativizaci c-ANCA protilátek (proti proteináze 3). Celkový výskyt nežádoucích (i závažných nežádoucích) účinků byl v obou skupinách srovnatelný, ale pacienti léčení rituximabem měli ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem méně často významnou leukopenii. Více než polovina pacientů zařazených do studie RAVE měla postižení ledvin, průměrná glomerulární filtrace ale ukazuje, že těžká renální insuficience se vyskytovala jen u menší části z nich.

Ve stejném červencovém čísle *New England Journal of Medicine* byly současně publikovány také výsledky malé evropské studie RITUXVAS, které se zúčastnilo i naše pracoviště (Jones et al., 2010). Studie RITUXVAS randomizovala 44 pacientů s nově diagnostikovanou ANCA-asociovanou renální vaskulitidou v poměru 3 : 1 k léčbě rituximabem s pouze dvěma úvodními pulsy intravenózního cyklofosfamidu nebo standardní 3–6měsíční léčbě pulsním cyklofosfamidem. Pacienti ve studii RITUXVAS měli výrazně závažnější poškození funkce ledvin než pacienti ve studii RAVE. Průměrná glomerulární filtrace ve studii RITUXVAS byla 20 ml/min/1,73 m² v rituximabové větvi a 12 ml/min/1,73 m² ve větvi cyklofosfamidové, 24 % pacientů v rituximabové větvi a 9 % pacientů v cyklofosfamidové větvi bylo vstupně dialyzováno. Mikroskopická polyangiitida (často spojená se závažnějšími a více ireverzibilními sklerotickými a fibrotickými změnami v ledvinách) se vyskytovala ve studii RAVE jen u 24 % pacientů, ve studii RITUXVAS to bylo u 43 % pacientů. Důvodem podání dvou pulsů cyklofosfamidu v rituximabové větvi byla obava z pomalého nástupu účinku rituximabu s rizikem ireverzibilní ztráty renální funkce. Zatímco ve studii RAVE byly zatím publikovány jen výsledky půlroční léčby, ve studii RITUXVAS bylo prezentováno roční sledování. Režim s rituximabem byl ve studii RITUXVAS srovnatelně účinný jako standardní léčba cyklofosfamidem (remise u 76 % vs. 82 % pacientů) a srovnatelný byl i výskyt nežádoucích účinků (včetně 18% mortality) v obou léčebných ramenech. Glomerulární filtrace se po léčbě v obou větvích rovněž zlepšila srovnatelným způsobem (o 19 vs. 15 ml/min/1,73 m²).

Obě studie tedy shodně ukazují, že rituximab lze použít místo cyklofosfamidu jako indukční léčbu nově diagnostikované ANCA-asociované vaskulitidy, a to dokonce i u pacientů s těžkým renálním onemocněním a krvácením do plic (Falk a Jennette, 2010). Rituximab je účinnější než cyklofosfamid u pacientů s relapsem ANCA-asociované vaskulitidy.

Otevřenou otázkou zůstává trvání remise (riziko relapsů) a optimální udržovací léčba u pacientů vstupně léčených rituximabem. Retrospektivní hodnocení souboru 65 pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou léčených rituximabem ve čtyřech britských centrech ukázalo kromě vysoké účinnosti rituximabu v indukční léčbě, také vysokou účinnost preemptivního podávání rituximabu

v šestiměsíčních intervalech, které bez další imunosuprese zcela eliminovalo výskyt relapsů vaskulitidy (Jones et al., 2009).

Cílená biologická léčba (v tomto případě deplece B-lymfocytů) by se tedy měla stát významnou alternativou standardní léčby cyklofosfamidem a azathioprinem. Než budou k dispozici data z dalších studií, měl by být i u nás rituximab dostupný minimálně pro pacienty refrakterní na léčbu cyklofosfamidem, pacienty netolerující cyklofosfamid a pro pacienty, kteří již dostali vysokou kumulativní dávku cyklofosfamidu.

Literatura

Falk RJ, Jennette C. Rituximab in ANCA-associated disease. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.

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.

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, Hoffman GS, Merkel PA, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum* 2001;44:912–920.

WGET Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351–361.