

ANCA ilişkili Vaskülitlerde İdame Tedavide

Siklofosfamid mi? Rituksimab mı?

Dr. Müge Bıçakçıgil Kalaycı

Yeditepe Üniversitesi Romatoloji BD

AAV'de İdame Tedavi

- AAV'lerde CYC ve yüksek doz GC'lerin indüksiyon tedavisinde kullanılması ile 1 yıllık mortalite %80'lerden %10-20'lere gerilemiştir.
- Hastaların çoğunda remisyon sağlansa da IS veya GC kesildikten sonra relapslar sık (%50)
 - tekrarlayan indüksiyon tedavisine ve kümülatif ilaç toksisitesine neden olur
- Uzun dönem remisyon idame tedavisi relapsların önlenmesi için önemli.

Remisyon idame tedavisinin amacı

- Hastalık aktivitesinin kontrolünü sağlamak
- Doz azaltıldığında veya kesildiğinde relapsların önlenmesi
- İlaç toksisite riskini en aza indirmektir

Siklofosfamid' i idame tedavide kullanalım mı?

CYCAZAREM (the Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis) çalışmasında;

-Oral CYC (2 mg/kg/gün) + GC ile remisyon sağlanan 144 hastaya

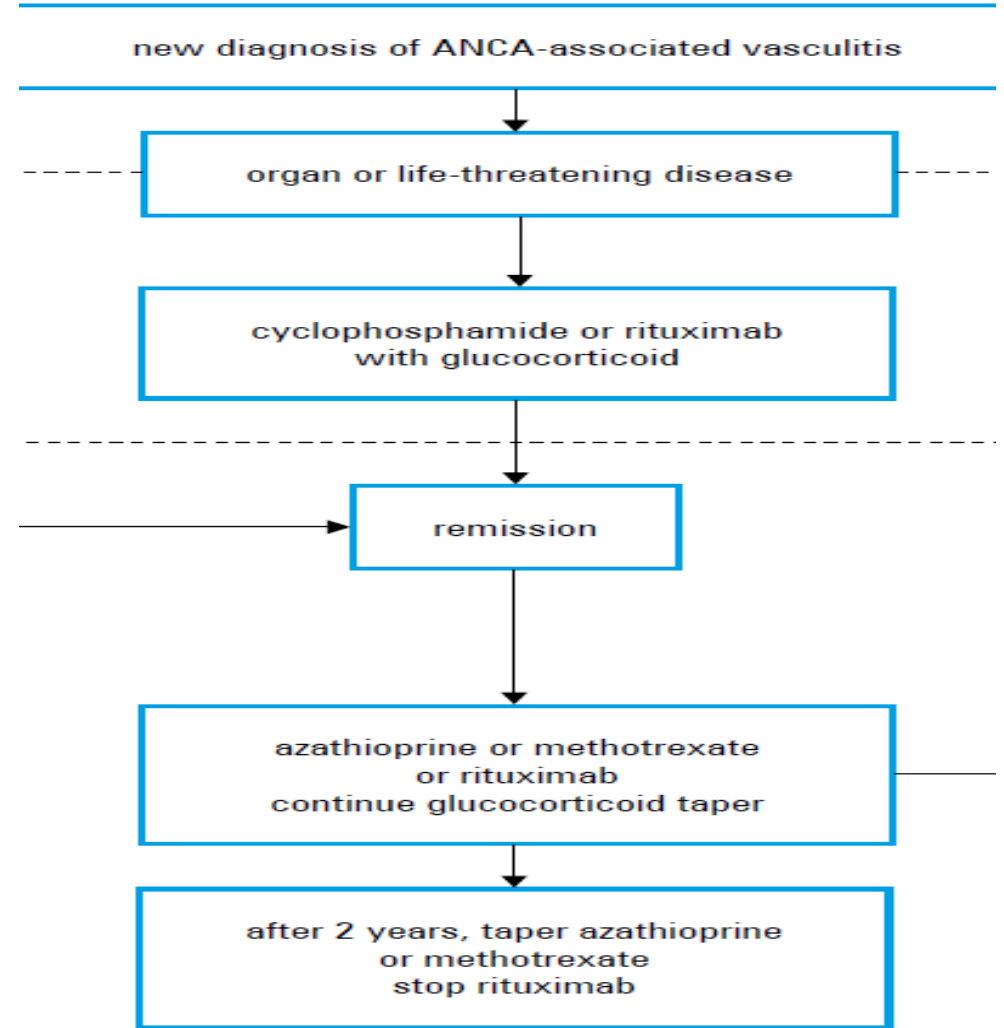
-idame tedavide verilen oral CYC (1.5 mg/kg/gün) ile AZA (2 mg/kg/gün) karşılaştırıldığında;

- 18 ay sonunda relaps oranlarında AZA ve CYC gruplarında anlamlı farklı saptanmıyor (% 15.5 vs %13.7 %)
- İdame tedavi boyunca her iki grupta benzer sayıda ciddi yan etki

Siklofosfamid' i idame tedavide kullanalım mı?

- CYC ile yan etkiler; hemorajik sistit, infertilite, enfeksiyon, kemik iliđi depresyonu ve kanser (mesane kanseri, myelodizplaziler ve akut lösemi) kümülatif doz ile ilişkili
- CYC uzun dönemde kümülatif doz ilişkili ciddi yan etkiler nedeniyle GPA ve MPA'ın idame tedavisinde artık önerilmiyor.

2016 tavsiye kararlarında idame tedavide düşük doz GC'e ek olarak, CPA yerine daha az toksik olan immunosupresifler, örneğin **AZA, RTX ve MTX** önerilmektedir.



İDAME TEDAVİYE NE ZAMAN BAŞLANILMALI ?

- **İndüksiyon rejimi CYC ise:**

kullanılan CYC indüksiyon rejimine göre değişmektedir:

- **Oral CYC:**

İdame tedavi aşağıdaki kriterler tutar tutmaz başlanmalıdır:

- WBC sayısı >4000 hücre/microL ve absölu nötrofil sayısı >1500 hücre/microL.
- Bazı hastalarda idame tedavi siklofosamid kesildiği gün de başlanılabilir

- **IV CYC:**

- son CPA dozundan 2-4 hafta sonra eğer WBC kriterleri tutuyorsa başlanılmalıdır

- **İndüksiyon rejimi rituksimab ise;**

- İdame tedavi, son indüksiyon dozundan 4-6 ay sonra idame tedavide kullanılacak ajandan bağımsız olarak başlanılmalıdır.

AAV'lerde idame tedavide Rituksimab

- RTX remisyon indüksiyonunda RAVE ve RITUXVAS çalışmalarında etkin

Specks U et al: N Engl J Med 2013

Jones RB, et al: Clin Exp Immunol 2011

- RAVE çalışmasında, 18. ayda RTX grubunda sadece %39, CYC-AZA grubunda %33 hasta komplet remisyonda.
 - ANCA ilişkili vaskülitlerde yüksek relaps riskini desteklemekte
- İdame tedavi ile relaps oranları azalabilir mi?

Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis (MAINRITSAN)

- Çalışmada CYC ve GC ile indüksiyon tedavisi sonrasında idame tedavide RTX ile AZA karşılaştırılmış.
- Primer sonlanım 28 ayda relaps oranları ve advers olaylar

Hastaların özellikleri:

155 hasta

- yeni tanı almış/relaps olan (80 vs 20%)
- GPA/ MPA (76 vs 20 %)
- PR3 ANCA pozitif /(MPO) – ANCA pozitif (70 vs 23%)

Guillevin L et al, N Engl J Med 2014;371:19

MAINRITSAN alışması

Tedavi protokolü:

- **RTX** bazalde 14 gün ara ile 2 kez 500 mg verildikten sonra 6,12 ve 18 aylarda tekrarlanmıř.
- **AZA** ise 12 ay boyunca 2 mg/kg/gün dozunda verildikten sonra 1.5 mg/kg /gün dozunda 6 ay , 4 ayda 1 mg /kg dozu 22. aya kadar devam edilmiş.
- Prednison dozları her iki grupta azaltılmış ama düşük bir dozda kalınmış (yaklaşık 5 mg/gün dozunda) -18 ay boyunca.

MAINRITSAN alışması:

Relaps geliřimi:

- Major relaps oranı RTX grubunda AZA grubuna göre anlamlı düşük
 - RTX grubu :%5 (3/57)
 - AZA grubu :%29 (17/58)
p=0.002 (Relaps için HR,6.61;%95 CI:1.56-27.96)
- AZA grubunda relapların 8' i ilk 12 ayda 2 mg /kg/gün alırken
- AZA grubunda 13/17(% 76)→relaps sırasında ANCA pozitif
- RTX grubunda 3 relapsın 2'sinde pANCA (+) iken hiç birinde CD19(+) hücre oluřumu geliřmemiř
- Diđer çalışmalarda olduğu gibi tedavi kesildikten sonra relapslar en fazla
 - AZA 7/17 ve RTX 2/3 – tedavi kesildikten sonra

MAINRITSAN- daha önce relaps olan hastalar

- Daha önce relaps olan 23 hasta.
- 11'ine idame tedavi olarak AZA
- 12 sine RTX verilmiş.
- 23 hastada 5 relaps mevcut ve 5 hastanın hepsi AZA grubunda.
- Relapsı olan hastada idame tedaviye yol gösterecek sınırlı veri mevcut ve genel olarak bu grupta rituksimab'ın kullanımını desteklemekte.

MAINRITSAN alışması

Ciddi advers olay:

- Her iki grupta benzer oranda (her iki grupta 43%)
- Enfeksiyon: AZA %13 vs RTX %18
- Malignansi: AZA grubunda 2 hastada, RTX 1 hastada
- Ölüm: AZA grubunda 2 hasta (1 sepsis, 1 pankreas CA)

Sonuç olarak RTX ile AZA karşılaştırıldığında :

- RTX ile kalıcı remisyon oranları istatiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ve
- ciddi advers olay (kanser ve enfeksiyon) her iki grupta benzer.

AAV vaskülitlerde idame tedavisinde uzun-dönem etkinlik

MAINRITSAN çalışmasının 60 aylık verileri:

Relaps oranı-relaps free survi-survi oranları –kümülatif GC kullanımı ve advers olaylar değerlendirilmiş

110 hasta

AAV vaskülitlerde idame tedavide uzun-dönem etkinlik

- **Survı oranları:**

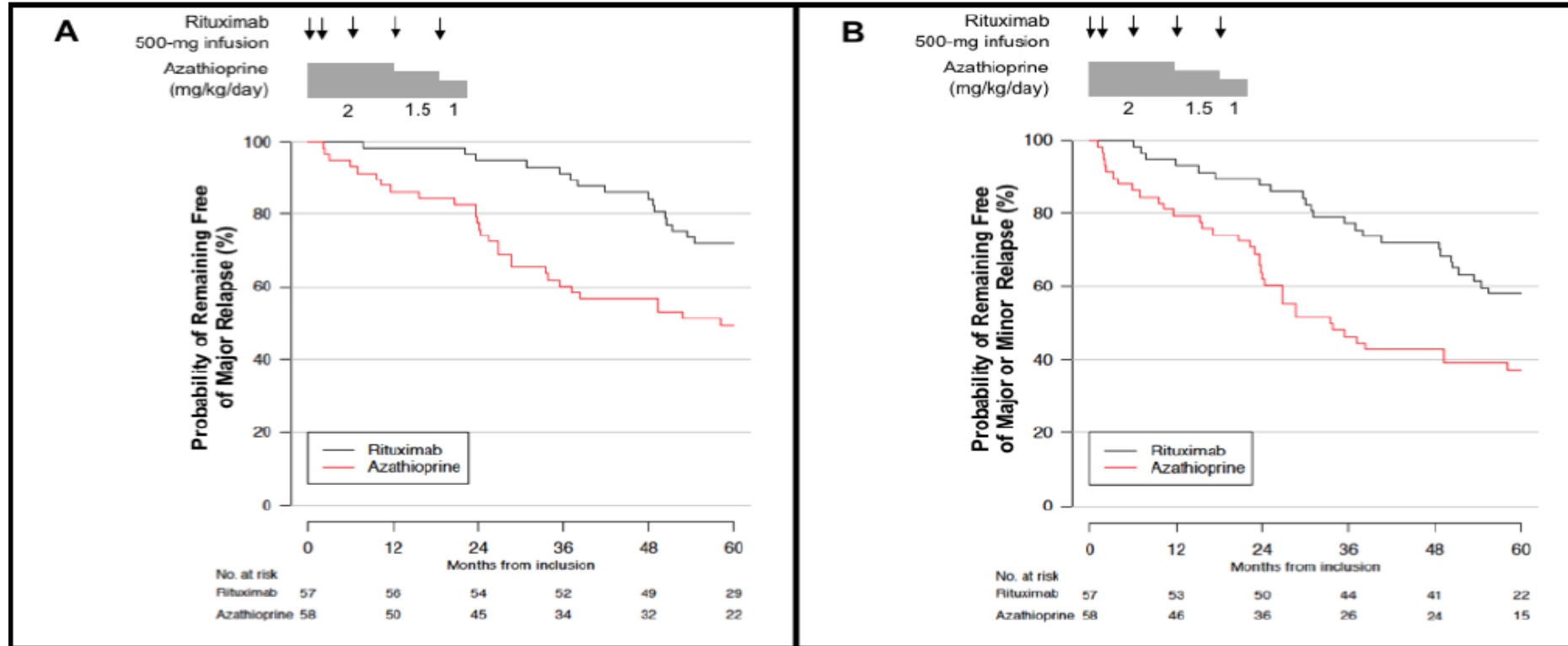
- RTX %100 AZA :%93 (%95 CI 86.7-99.9) (p=0.045)

- **Kümülatif steroid dozu 2 grupta benzer**

- **SAE free survi** her iki tedavi grubunda benzer.

- ciddi enfeksiyon –AZA (%28) RTX %26
- Kanser
 - AZA 6 (%10) (4 non-melanom cilt kanseri)
 - RTX grubunda 2 (%4) (prostat kanseri)

Relaps ve relaps free survi



Major relapslar için AZA vs RTX HR:2.51 (%95CI 1.35-4.69) p= 0.003

Major relaps free survi :

RTX grubunda %71.9 (%95 CI %61.2-%84.6)

AZA grubunda %49.4(%95 CI %38-%64.3)

Major ve minör relapslar için AZA vs RTX HR:2.11 (%95 CI 1.19 -3.73)(P=0.012)

Major ve minör relaps free survi oranları:

AZA %37.2 (%95 CI % 26.5-%52.2)

RTX %57.9 (%95 CI %46.4-%72.2)

Table 2 Univariate and multivariate analysis of factors predictive of vasculitis relapse in treated patients

Variables	HR (95% CI)	P values
Univariate analysis		
Age (years)	1.00 (0.98 to 1.02)	0.984
Male (vs female)	1.00 (0.59 to 1.68)	0.997
GPA (vs MPA or renal-limited vasculitis)	2.08 (1.07 to 4.03)	0.030
PR3-ANCA (vs MPO-ANCA or no ANCA)	2.18 (1.18 to 4.00)	0.012
Serum creatinine >2.27 mg/dL	0.58 (0.30 to 1.10)	0.093
Ear, nose and throat involvement	1.59 (0.83 to 3.02)	0.161
Pulmonary involvement	1.04 (0.61 to 1.76)	0.884
Cardiovascular involvement	1.10 (0.60 to 2.00)	0.764
Induction to remission ANCA evolution (persistence vs disappearance)	1.09 (0.65 to 1.82)	0.756
Multivariate analysis		
PR3-ANCA (vs MPO-ANCA or no ANCA)	2.04 (1.06 to 3.91)	0.032
Serum creatinine >2.27 mg/dL	0.58 (0.31 to 1.11)	0.100
Ear, nose and throat involvement	1.18 (0.59 to 2.35)	0.634
Arm (AZA vs RTX)	2.72 (1.55 to 4.76)	<0.001

ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies; AZA, azathioprine; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; PR3, antiproteinase 3; RTX, rituximab.

- PR3-ANCA (+) liđi ve AZA grubunda olmak relaps için risk faktörü

Relaps-ANCA(+)liği, CD19(+) B hücre sayısı

- **AZA** grubunda majör relapsı olan 27 hastanın %81 'inde relaps ile ANCA pozitif .
- **RTX-**
 - 28 ay öncesi major relaps yaşıyan 3 hastanın hiç birinde relapslarda CD 19(+) B hücre ortaya çıkışı yokken 2 sinde ANCA pozitif
 - 28-40 aylarda relaps olan 13 hastanın 12 sinde ANCA pozitif iken hepsinde B hücre ortaya çıkışı saptanmış.
- ANCA'nın relapsları predikte etme HR'u zaman içinde artmaktadır.

- RTX grubunda relapslar geç dönem (36-42 ay)-yüksek riskli hastaları iyi tanımlayıp daha uzun tedavi etmek?
- Q-TWİST analizi yapıldığında; RTX ile tedavi edilen hastalarda toksisite ve relaps olmaksızın geçen süre AZA'ya göre 12.6 ay daha uzundur. (p<0.001)

RTX'in 60 ay sonunda kalıcı remisyon oranları ve AZA'ya göre daha iyi ve daha iyi bir surviye sahipler ve yan etkiler benzerdir

MAINRITSAN 2

- 3 aylık periodlar ile takip edilen biyolojik parametreler ile verilen bireyselleşmiş RTX dozları ile sabit 0-14 ,gün, 6,12 ve 18 aylarda 500 mg RTX karşılaştırılmış.
- 162 hasta (117 GPA, 45 MPA)
- İndüksiyon :
CYC-%61 RTX %37 MTX (%0.6)
- Primer sonlanım: Relaps oranları ve infüzyon sayısı
- Bireysel tedavi- 3 ayda 1 bakılan CD19(+) B lenfosit ortaya çıkması veya ANCA nın yeniden pozitifleşmesi veya titresinde belirgin artış varsa → RTX infüzyonu

MAINRITSAN 2

Relaps oranları:

Bireyselleşmiş infüzyon grubu :14/81 (%17.3)

Sabit infüzyon 8/81 (%9.9) (p=0.22)

İnfüzyon sayısı:

Tailored:248

Sabit :381

- AAV relaps oranları gruplar arasında benzer. Kişiyeye özel infüzyon grubunda infüzyon sayısı az
- Ciddi advers olay ve kümüle GC dozunda gruplar arasında fark yok

MAINRITSAN 2

Relaps ile ANCA ve CD19(+) B hücre ilişkisi

Table 2 ANCA evolution and B-cell detection patterns throughout follow-up for patients with ≥ 1 relapses or none

Parameter profile	Patients with	
	≥ 1 relapse(s) (n=22)*	No relapse (n=139)
ANCA evolution (%)		
Always negative	7 (31.8)	33 (23.7)
Negative at inclusion and became positive	3 (13.6)	14 (10.1)
Positive at inclusion and became negative	2 (9.1)	51 (36.7)
Positive at inclusion and titres rose	1 (4.5)	10 (7.2)
Positive at inclusion and remained stable	9 (40.9)	29 (20.9)
Circulating CD19+ B cell evolution (%)		
Always negative	11 (50)	8 (5.8)
Detected at least once	11 (50)	131 (94.2)
ANCA and circulating CD19+ B cell evolutions (%)		
ANCA-negative and no circulating B cells detected	4 (18.2)	5 (3.6)
Other	18 (81.8)	134 (96.4)

Values are expressed as n (%).

*At the last visit, 23 patients had suffered 24 relapses; 2 relapses that occurred after month 28 were censored in the principal analysis. Thus, with 1 missing value and 1 patient who relapsed twice, we have 22 patients with ≥ 1 relapses.

- 5 ANCA profilinin hiçbirisinin relaps ile ilişkisi yok.
- Relaps olanların yarısında B hücre evolution saptanmıyor

AAV'de relaps gelişen hastaların tedavisinde RTX

- GPA ve MPA lı relaps olan hastaların idame tedavisinde RTX kullanımını değerlendiren iyi dizayn edilmiş randomize çalışma yok.
- MAINRITSAN –alt grup analizinde etkin ancak az sayıda hasta

Gözlemsel çalışmalarda;

- Relaps oranı daha önce relapsı olan hastalarda daha yüksek (%27)

Reinhold-Keller E. Arthritis Rheum 2002; 47:326

- 73 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada:
- relapse eden GPA veya MPA hastalarında remisyon rituksimab ile re-induced yapılmış
- takipte idame tedavide 73 hastanın 64 ünde idame tedavi olarak rituksimab 2 yıla kadar süreyle verilmiş.
- İdame tedavi boyunca relaps %11 hastada gelişmiş;
- Rituksimab kesildikten sonra 2 yıllık süre içerisinde ek %18 hastada relaps gelişmiş.

Smith RM . Arthritis Rheum 2012; 64:3760

RTX idame tedavisi ne zaman kesilmeli?

- Eular tavsiyelerinde , 2 yıl sonunda idame tedavide RTX in kesilmesi konusunda konsensüs sağlanmıştır.
- Uzun dönem takip verilerinde relapslar tedavi kesildikten sonra fazla
- Yürüyen çalışmalar (MAINRITSAN 3) daha uzun süre kullanılmasının yanıtını verecektir
- İleride tedavi süresinin belirlenmesi prognostik faktörlere ve relaps indikatörlerine göre bireyselleştirilebilir.
 - Eular önerilerinde
 - PR3 ANCA (+) ,kardiovasküler ve lung involment olanlarda relaps fazla. AZA VE MTX için : bu grup hastalarda tedavi doz azaltılarak 3 yıla uzatılabilir.

İdame tedavide Rituksimab dozu ve sıklığı ne olmalı?

Düzenli aralıklarla RTX uygulanımı:

- Farklı çalışmalarda 4 aylık ve 6 aylık aralar ve 500 mg-1000 ve 2000 mg gibi farklı dozlarda uygulanmış ve hepsinde relaps oranları düşük. Karşılaştırmalı çalışma yok.
- Kullanılan farklı RTX stratejilerinden en iyi seçeneğin hangisi olduğu net değil
- MAINRITSAN çalışmasında kullanılan rejim kullanılabilir :
 - 14 gün ara ile 500 mg 2 kez idame tedavinin başlangıcında verildikten sonra, 500 mg 6,12, ve 18. aylarda verilebilir.
- **ANCA ile birlikte peripheral B lenfosit sayısını takip ederek RTX uygulanması:**
 - Sonuçlar birbirinden çok farklı cevabı netleşmeli

Pendergraft WF et al Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:736

Smith RM et al , Arthritis Rheum 2012;64:3760

Cartin-Ceba R. Arthritis Rheum 2012;64:3370

Rituksimab tedavisinin AAV'lerde Güvenilirliđi

• Hipogammaglobulinemi:

- CYC maruziyeti ve devam eden GC tedavisi RTX sonrası gelişen hipogammaglobulinemiye katkıda bulunur
- Tekrarlayan enfeksiyona neden olan orta veya ciddi hipogammaglobulinemi varsa RTX kesilmesi düşünölmeli ve IgG replasman tedavisi verilmelidir.

Eular tavsiye: gammaglobulin seviyeleri RTX infüzyonu öncesi ve tekrarlayan enfeksiyonlarda bakılmalı

• Geç ortaya çıkan nötropeni: (%5)

- Nötropeni genellikle geçicidir.
- Gerektiğinde granulosit koloni stimölatör faktör verilebilir.
- RTX doz sayısı artışı ile korele

Rituksimab tedavisinin AAV'lerde Güvenilirliđi

- **Fatal enfeksiyon komplikasyonları:**

- **JC virüs reaktivasyonu** sonrası progresif multifokal lökoensefalopati
- **Hepatit B reaktivasyonu** nedeniyle fulminan karaciđer yetmezliđidir
 - Rituksimab öncesi aktif enfeksiyon veya önceki maruziyetler açısından hastalar taranmalı. Önceki maruziyette lamivudin profilaksisi verilmelidir. Aktif hepatit B hastalarına RTX verilmemelidir
- **P. jiroveci pnomonisi:**
- Profilaksi her hastaya verilmeli

- **Malignansi:**

- RA' da RTX+MTX ile kanserde artış yok

Van Vollenhoven RF. Ann Rheum Dis 2013;72:1496

- Onkolojide, RTX+kemoterapi verildiğinde 5-10 yıllık takiplerde tek başına kemoterapi alan gruba göre daha fazla solid organ malignansisi mevcut

Tarella C et al J Clin Oncol 2011; 29:814

- MAINRITSAN çalışması 5 yıllık takip verilerinde artış yok.

DEVAM EDEN ÇALIŞMALAR

MAINRITSAN 3: süre ne olmalı – 18 ay sonrası 4 doz daha 500 mg RTX veriliyor . Prognostik faktörler ve relaps indikatörleri ile.

RITAZAREM çalışmasında (daha yüksek doz RTX 4 ayda 1 veriliyor) Relaps olan AAA hastalarında RTX indüksiyon tedavisi sonrası(2x1000 mg) 4 ayda 1 verilen 1000 mg RTX , AZA ile karşılaştırılmakta. (NCT01697267).

MAINTANCAVAS: 2 doz 1000 mg RTX tekrarı – B hücre yeniden ortaya çıkması vs ANCA flare (NCT02749292)

Eosinofilik granüloamatöz polianjiit (EGPA)'de Ritüksimab ın yeri

- Açık uçlu ve vaka serilerlerinde özellikle ANCA (+), refrakter, relapsing vakalarda etkili olduğu bildirilmiř.
- 41 EGPA hastasına tek doz (19 hasta) veya 6 ve 12. ayda tekrarlayan dozlar (22 hasta)
- Refrakter -%37 Relapsing -%51 ve yeni tanı- %12
- 12. ayda hastaların %49'unda remisyon ve %39 unda kısmi cevap alınmış.
- ANCA pozitif hastalarda remisyon (%80), ANCA negatif hastalara (%38) göre anlamlı fazla (p=0.013)

Moohammad AJ et al 2014;Ann Rheum Dis:14

MAINRITSEG çalışması –idame tedavide AZA ile karşılaştırma (NCT03164473)

Özet

- ANCA ilişkili vaskülitler'de idame tedavide kümülatif toksik etki nedeniyle siklofosamid önerilmemektedir.
- Rituksimab remisyon idamesinde etkindir . AZA ile karşılaştırmalı yapılan RCT' larda AZA' ya üstün saptanmış ve yan etki profili benzerdir.
- İdame tedavide optimal doz, verilme sıklığı ve idame süresini netleştirecek çalışmalara gerek var
- Relaps için risk faktörlerin belirlenip, bu grup hastalarda daha uzun süreli tedavi konusunda araştırmalar gerekli.