



Was ist die beste Relapstherapie bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis?

Sibylle von Vietinghoff

Gesamtleitung Nephrologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Abstract aus 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.

Abstract

Objective: Following induction of remission with rituximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV) relapse rates are high, especially in patients with history of relapse. Relapses are associated with increased exposure to immunosuppressive medications, the accrual of damage and increased morbidity and mortality. The RITAZAREM trial compared the efficacy of repeat-dose rituximab to daily oral azathioprine for prevention of relapse in patients with relapsing AAV in whom remission was reinduced with rituximab.

Methods: RITAZAREM was an international randomized controlled, open-label, superiority trial that recruited 188 patients at the time of an AAV relapse from 29 centres in seven countries between April 2013 and November 2016. All patients received ritux-

imab and glucocorticoids to reinduce remission. Patients achieving remission by 4 months were randomised to receive rituximab intravenously (1000 mg every 4 months, through month 20) (85 patients) or azathioprine (2 mg/kg/day, tapered after month 24) (85 patients) and followed for a minimum of 36 months. The primary outcome was time to disease relapse (either major or minor relapse).

Results: Rituximab was superior to azathioprine in preventing relapse: HR 0.41; 95% CI 0.27 to 0.61, $p < 0.001$. 19/85 (22%) patients in the rituximab group and 31/85 (36%) in the azathioprine group experienced at least one serious adverse event during the treatment period. There were no differences in rates of hypogammaglobulinaemia or infection between groups.

© Author(s) (or their employer(s)) 2023.

Transfer in die Praxis

Rezidive sind charakteristisch für ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Das hohe Rezidivrisiko macht bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (ANCA = antineutrophile cytoplasmatische Antikörper) eine Erhaltungstherapie nach Erreichen einer Remission notwendig [1]. Die vor 9 Jahren publizierte Studie MAINRITSAN 1 hat ergeben, dass hierfür eine B-Zell-Depletion mit Rituximab einer antiproliferativen Therapie mit Azathioprin überlegen ist [2]. Unter Azathioprin erlitten 29% der Patienten in der Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten ein schweres Rezidiv. Unter Rituximab, das in einer Dosis von 500 mg zunächst 2-malig, dann im 6-Monats-Intervall eingesetzt wurde, waren es nur 5%. Ein ähnlicher Unterschied zeigte sich bei minderschweren Rezidiven. Diese Arbeit betrachtete Patienten direkt nach einer Erstdiagnose. Alle erhielten zur Induktion der Remission eine Kombination aus Glukokortikoiden und Cyclophosphamid.

Ziel und Studiendesign

Die aktuelle Studie untersuchte nun, wie Patienten, die bereits einen Relaps erlitten hatten, nach erneuter Remissionsinduktion auf Azathioprin versus Rituximab als Erhaltungstherapie ansprechen. Dabei wurde auf Überlegenheit von Rituximab in einem randomisiert kontrollierten, aber unverblindeten Design getestet.

Die eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt 58 Jahre alt, zur Hälfte Männer und weit überwiegend europäischer Herkunft. Drei Viertel hatten einen Anti-PR3-, ein Viertel einen Anti-MPO-ANCA (PR3 = Proteinase 3, MPO = Myeloperoxidase). Die Patienten hatten bei Einschluss eine Krankheitsdauer von 7,16 Jahren und entsprechend dem Einschlusszeitraum von 2013–2016 unter den Vortherapien bereits zu fast 80% Cyclophosphamid mit einer kumulativen Dosis von knapp 5 g erhalten.

188 Patienten erhielten eine Reinduktion mit Rituximab. In Monat 4 waren von diesen 170 in Remission und genügten auch sonst allen Kriterien zur weiteren Studienteilnahme. Sie wurden zur Gabe von Rituximab in einer vergleichsweise hohen Frequenz und Dosierung, 1 g alle 4 Monate, oder Azathioprin 2 mg/kg Körpergewicht (KG) randomisiert. Bei Azathioprin-Unverträglichkeit wurden abhängig von der glomerulären Filtrationsrate (GFR) Methotrexat oder Mycophenolsäure gegeben. In Monat 4 musste die Prednisolon-Dosis 10 mg erreicht haben, sie wurde weiter reduziert und in Monat 20 vollständig beendet.

Ergebnisse

In Monat 24 endete diese als Erhaltungsphase definierte Therapie, die Nachbeobachtung umfasste einen Gesamtzeitraum von bis zu 40 Monaten (Abb. 1). Am Ende der Erhaltungsphase hatten 45% der

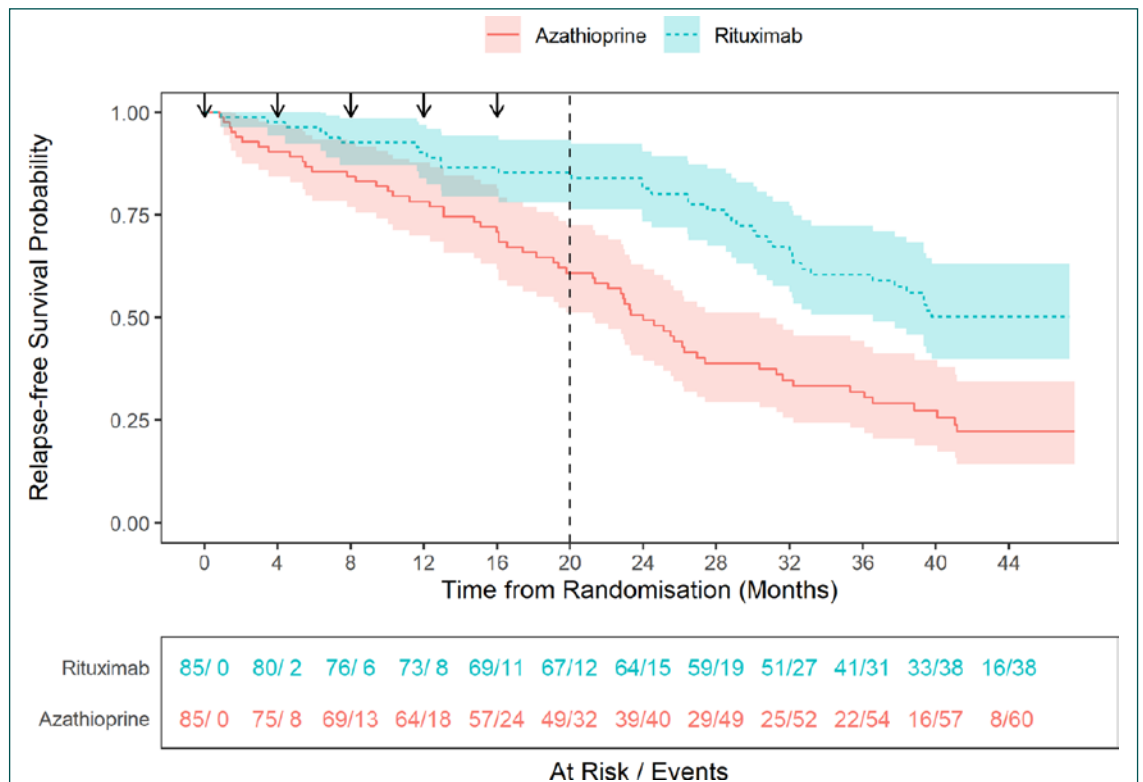


Abb. 1. Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens: Rituximab im Vergleich zu Azathioprin. Schwarze Pfeile stehen für eine Dosis von 1000 mg Rituximab. Die gestrichelte vertikale Linie zeigt das Ende der Erhaltungstherapie und den Beginn der Nachbeobachtung pro Protokoll an. Schattierte Bereiche stellen 95%-Konfidenzintervalle dar (Fig. 2 in [3]; © Author(s) (or their employer(s)) 2023).

Patienten der Rituximab- und 71% der Azathioprin-Gruppe eines oder mehrere Rezidive erlitten. Am Ende der Erhaltungphase hatte die große Mehrheit der Patienten einen Relaps erlitten, in der Azathioprin-Gruppe waren es etwa 75%, in der Rituximab-Gruppe etwa 50%.

Dies ergibt eine Hazard Ratio (HR) von 0,41 und damit eine signifikante Überlegenheit der B-Zell-Depletion. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) lagen nominal mit 36% in der Azathioprin-Gruppe höher, unterschieden sich aber nicht signifikant in den Gruppen. Insbesondere gab es keine Unterschiede im Auftreten von Infekten oder Hypogammaglobulinämien. Eine Rituximab-Therapie wurde allerdings nur gegeben, wenn der Serum-Immunglobulin-G (IgG)-Level mehr als 3,5 betrug. Der beste Prädiktor für UAW unter Rituximab war der IgG-Spiegel bei Therapiebeginn. Zur Frage von Sekundärmalignomen unter beiden Substanzen war die Studie mit einer Beobachtungszeit von bis zu 40 Monaten eher kurz, es traten aber keine messbaren Unterschiede auf.

Die Patienten waren zusätzlich nach der Prednisolon-Dosis bei der Reinduktion in 2 Gruppen mit entweder 1 oder 0,5 mg/kg KG unterschieden. Diese Einteilung beeinflusste den Hauptendpunkt, die Relapswahrscheinlichkeit, nicht, eine höhere Dosis ging allerdings mit signifikant mehr Hypogammaglobulinämien einher.

Auch die ANCA-Spezifität hatte keinen Einfluss auf das Eintreten eines Relaps. Patienten mit einem schweren Relaps bei Einschluss hatten eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit für einen Relaps als die mit einem leichten.

Fazit

Bei europäischen Patienten mit einem Relaps einer ANCA-assoziierten Vaskulitis ist Rituximab Azathioprin auch in der Remissionserhaltung nach bereits stattgehabtem Relaps und bei Reinduktion mit demselben Medikament überlegen. Dies galt trotz einer vergleichsweise hohen Azathioprin-Dosierung von 2 mg/kg KG. Die aktuelle Studie betrachtet nur eine Therapiedauer von 20 Monaten Rituximab. Die Relapshäufigkeit danach lässt – in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien – eine längere Therapie überlegenswert erscheinen.

Disclosure Statement

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

- 1 Roivin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. : Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:281–295.
- 2 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.
- 3 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.

Korrespondenz an:

Prof. Dr. Sibylle von Vietinghoff, sibylle.von_vietinghoff@ukbonn.de