

Rituximab (MabThera) til behandling af aktiv reumatoid arthritis

Læge Daniel El Fassi, læge Claus Henrik Nielsen & professor Klaus Bendtzen

H:S Rigshospitalet, Institut for Inflammationsforskning, Finsencentret, og Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M

Resume

Rituximab (RTX) er et murint/humant monoklonalt antistof mod CD20, et protein udtrykt næsten udelukkende på humane B-lymfocytter. RTX inducerer hurtig og markant depletering af blodets B-celler og har god klinisk effekt hos mellem en tredjedel og halvdelen af patienterne med reumatoid arthritis. Behandling gives som to infusioner intravenøst med to ugers interval og i kombination med methotrexat. Milde til moderate bivirkninger er hyppige, især i forbindelse med første infusion, men langtidsbivirkninger er relativt sjældne, skønt lungesyntomer og reaktivering af virusinfektioner i leveren er bekymrende.

Rituximab (RTX; MabThera, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz) er et monoklonalt murint/humant kimærantistof rettet mod CD20 på normale og maligne humane B-lymfocytter. Antistoffet er fra 1998 markedsført i Europa til kombinationsbehandling med kemoterapi af patienter med B-celle-non-Hodgkins lymfom [1]. Det har siden vist sig at have effekt ved autoimmunsygdomme, f.eks. idiopatisk trombocytopenisk purpura, systemisk lupus erythematosus og reumatoid arthritis (RA) [2-5]. RTX er af det europæiske lægemiddelagentur (EMA) godkendt til kombinationsbehandling med methotrexat (MTX) af svær aktiv RA hos voksne med behandlingsresistens eller intolerans over for hæmmere af tumornekrotiserende faktor- α (TNF- α).

Reumatoid arthritis

RA er formentlig en gruppe af systemiske immunsygdomme med ukendt ætiologi. Det patofysiologiske billede præges af symmetrisk, kronisk, synovial inflammation med involvering af immunceller, hvilket ubehandlet kan føre til brusk- og knogledestruktion evt. med ekstraartikulære manifestationer. RA er primært betragtet som en T-celle-medieret sygdom, men også B-celler synes at være af central patogenetisk betydning, ikke mindst pga. de gunstige effekter, der ses efter specifik anti-B-celle-terapi med RTX af RA-patienter [6].

Kemi

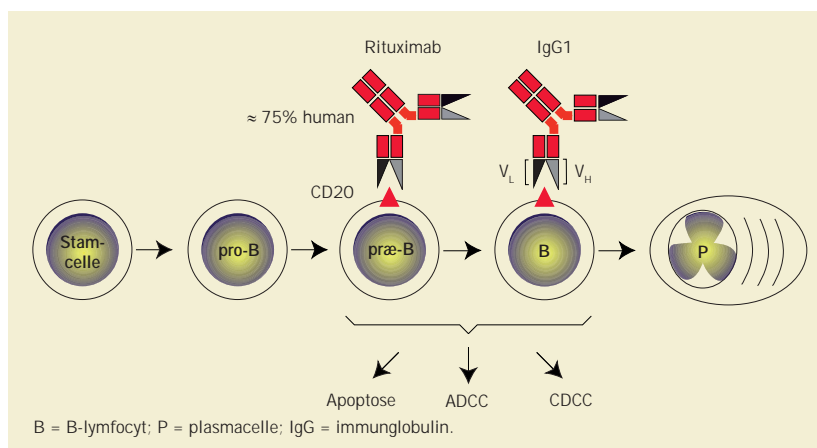
RTX er et monoklonalt IgG1: κ kimærantistof udtrykt i pattedyrceller. De variable dele af tung- og letkæderne er af murin oprindelse, mens de øvrige dele af antistoffet har humane peptidsekvenser (Figur 1).

Virkningsmekanisme

RTX binder specifikt og højaffint til CD20, et fosfoprotein bestående af 297 aminosyrer (mw 35 kDa) lokaliseret i celledelen af humane B-celler. CD20 er næsten udelukkende udtrykt på B-celler (præ-B og mature, inkl. maligne ditto). Stamceller, pro-B- og plasmaceller er CD20-negative (Figur 1) [4]. Der er ingen kendt ligand til CD20, og dets biologiske funktion er uafklaret.

Behandling med RTX fjerner blodets B-celler via mindst tre mekanismer: induktion af apoptose samt antistof- og komplementafhængig cytolyse [5]. Rationalet bag RTX-behandling ved lymfoproliferative sygdomme er målrettet B-celledrab, mens det ved autoimmunsygdomme antagelig er depletering af B-celler som antigenpræsenterende og dermed

Figur 1. CD20 er et transmembrant fosfoprotein udtrykt på to forskellige B-celle-stadier. Det kimære antistof, rituximab, er rettet mod CD20⁺-B-celler. Antistoffet udløser programmeret celledød (apoptose), antistofafhængigt celledrab (ADCC) eller komplementafhængigt celledrab (CDCC). De murine komponenter af rituximab er vist i grå/sort (V_H = variable del af tungkæden og V_L = variable del af letkæden); de »humane« dele af antistoffet er vist i rødt.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

T-celle-aktiverende celler, cytokinproducenter og ophav til autoantistofproducerende plasmaceller [4, 5].

Farmakokinetik

Hos RA-patienter er de maksimale serumkoncentrationer efter infusion af 2×500 mg respektive 2×1.000 mg hhv. 183 og 370 $\mu\text{g/ml}$. Efter 2×1.000 mg fandtes et middeldistributionsvolumen på 4,3 l, en middel-serum-*clearance* på 0,01 l/time og middelhalveringstid efter anden dosis på 19 dage. Kvinder med RA har generelt 37% lavere *clearance* end mænd. Farmakokinetikken er endnu ikke undersøgt hos børn eller unge.

Målt flowcytometrisk med anvendelse af anti-CD19- og/eller anti-CD20-antistoffer medfører en infusion af 500-1.000 mg RTX total perifer B-celledeplettering i løbet af få dage. Ved RA er patienterne typisk depleterede for cirkulerende B-celler i 6-7 måneder [4].

Kliniske studier

Der foreligger nu tre prospektive, randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede studier af RTX-terapi ved RA: I et firearmsstudie med 40 respektive 41 reumafaktorpositive RA-patienter i hver gruppe opnåede 13% af patienterne på standard MTX-terapi + placebo mindst 50% reduceret sygdomsaktivitet efter 24 uger (American College of Rheumatology ACR50) [7]. Efter samme periode opnåedes ACR50 hos 33% behandlet med RTX alene (1.000 mg givet dag 1 og dag 14), hos 41% behandlet med RTX + cyklofosamid, og hos 43% behandlet med RTX + MTX. Efter 48 uger bibeholdt hhv. 5%, 15%, 27% og 35% af de behandlede ACR50. Alle patienter blev i dette studie behandlet med 100 mg methylprednisolon givet intravenøst (i.v.) inden RTX-behandling og peroral prednisolon dag 2-14, i alt 580 mg. Grundet MTX's bedre bivirkningsprofil i forhold til cyklofosamid har man i de følgende studier alene anvendt MTX i kombination med RTX.

I et studie, DANCER, hvori man søgte at afdække den optimale dosering af RTX (n = 465), afsløredes ikke oplagte forskelle mellem 2×500 mg og 2×1.000 mg RTX i kombination med MTX [8]. Efter 24 uger opnåedes ACR50 hos 13% af de placebo + MTX-behandlede og hhv. 33% og 34% af de RTX + MTX-behandlede. Patienterne i hver af de tre hovedarme blev yderligere inddelt i tre undergrupper, som enten ikke modtog glukokortikoider eller fik 100 mg i.v. methylprednisolon inden infusionerne \pm peroral supplerings dag 2-14, i alt 580 mg. Mens i.v. glukokortikoid reducerede antallet af infusionsreaktioner ved første RTX-infusion, havde glukokortikoid ingen selvstændig effekt på behandlingseffektiviteten.

I et nyligt publiceret studie, REFLEX, inkluderedes alene RA-patienter, som oplevede behandlingssvigt eller bivirkninger i forbindelse med anti-TNF- α -behandling [9]. Der var efter 24 ugers behandling ACR50-respons hos 5% på placebo + MTX (n = 209) og 27% på 2×1.000 mg RTX + MTX (n = 311).

I alle tre studier evalueredes patienterne også efter *disease activity score 28* (DAS28) og ud fra European League Against

Rheumatism's (EULAR) responskriterier - med lignende resultater. Maksimal effekt af RTX kan være op til tre måneder om at manifestere sig hos RA-patienter [8]. Der er for nylig rapporteret om bedringer i radiografisk påviselige parametre hos RTX-behandlede, især vedrørende ledspalteforsnævring [9]. I studiet med længst opfølgningstid fandt man aftagende responsfrekvens efter 48 uger, om end 35% af patienterne fortsat havde ACR50 [7]. Hvorvidt gentagen behandling vil være relevant, er ikke endeligt afklaret [4].

Generelt giver enkeltinfusion af RTX kun anledning til moderate ændringer i blodets indhold af immunglobuliner, muligvis fordi stoffet ikke har effekt på langlevende, antistofproducerende plasmaceller [5]. Der er observeret et hurtigt fald i RA-patienters indhold af reumafaktor, men ikke af antistoffer mod tetanustoksoid eller pneumokokpolysakkarid [7, 8, 10]. Det er uklart, om RTX hos RA-patienter med i øvrigt nogenlunde intakt immunforsvar hæmmer udviklingen af specifikke antistoffer i forbindelse med vaccination.

Indikationer og kontraindikationer

RTX har siden 1998 været godkendt af EMEA til behandling af visse maligne hæmatologiske lidelser [1], og dette indikationsområde er løbende blevet udvidet. RTX er herudover godkendt af EMEA (maj 2006) til kombinationsbehandling med MTX af svær aktiv RA hos voksne med behandlingsresistens eller intolerans over for TNF- α -hæmmere. Kontraindikationer er graviditet, allergi over for indholdsstoffet, inkl. kendt immunglobulin E (IgE)-allergi over for murine proteiner, og stoffet må betragtes som kontraindiceret ved akut infektion.

Forsigtighedsregler

RTX er anvendt til mere end en halv million patienter, primært med lymfomer. Alligevel er sikkerheden ved klinisk anvendelse utilstrækkeligt belyst. F.eks. er der ingen langtidsdyrestudier af karcinogent eller mutagent potentiale, og det er ukendt, om RTX øger risikoen for udvikling af lymfoproliferative sygdomme. Anvendelse af RTX frarådes foreløbig til gravide, og amning bør undgås, så længe medikamentet er påviseligt i blodbanen. Alle potentielle patienter bør udredes for igangværende infektion. Der er især ved højt cirkulerende lymfocytal risiko for *cytokine release syndrome* i forbindelse med første behandling, og der anvendes altid forbehandling med antihistamin og paracetamol. Alle patienter bør informeres om den hyppige forekomst af infusionsrelaterede bivirkninger, den teoretiske mulighed for øget infektionstendens og den mulige forekomst af uforudsigelige immunologiske bivirkninger.

Interaktioner

I de foreliggende kliniske undersøgelser er der ikke registreret interaktioner mellem RTX og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer, glukokortikoider eller MTX. Det er endnu uvist,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

om antistoffer mod andre IgG-baserede diagnostiske eller terapeutiske lægemidler, e.g. anti-TNF- α -biofarmaka, interfererer med RTX.

Bivirkninger

Akutte infusionsrelaterede bivirkninger forekommer hos op mod en tredjedel af RA-patienterne, primært under første infusion. De hyppigste symptomer, som indtræder 30-120 minutter efter infusionsstart, er kløe, kulderystelser (feber), urticaria/udslæt, nysen/hoste/bronkospasme, svaghed (hypotension), angioneurotisk ødem og kramper, men mange andre er beskrevet. Hyppigheden af infusionsrelaterede bivirkninger nedsættes betydeligt ved efterfølgende infusioner, og præmedicinering med glukokortikoid kan mindske antal og sværhedsgrad af de akutte bivirkninger [2, 8]. Når bivirkningerne optræder, pauseres infusionen, og ved milde reaktioner nedsættes infusionshastigheden. Efter 30 minutter kan infusionen ofte genstartes med nedsat hastighed. Patienter med maligne sygdomme, især kvinder, og patienter med lungeinfiltrater synes at være særlig udsatte; fatale tilfælde er beskrevet hos disse patienter.

I dagene efter en RTX-infusion ses nu og da influenzalignende symptomer. Infektioner er set i tilslutning til RTX-behandling, væsentligst i øvre luftveje og urinveje, men incidensen synes ikke at være væsentligt hyppigere end hos RA-patienter, der er underlagt anden behandling [4]. I DANCER-studiet havde 28% af kontrolpersonerne og 35% af de RTX-behandlede milde infektioner, og 1,3% i begge grupper havde svære infektioner [8].

De foreløbige fund ved RA tyder på, at gentagen RTX-behandling er sikker. Dog kan immunglobulinniveaue i serum blive umåleligt lavt, og reaktivering af hepatitis- og cytomegalovirus samt immunologiske bivirkninger som følge af anti-RTX-antistoffer, f.eks. serumsyge, er beskrevet [4]. Der er herudover begrænset viden om RTX's immungenicitet.

Dosis og pris

RTX leveres som infusionskoncentrat i hætteglas med 500 mg, som fortyndes med isotonisk NaCl. Opløsningen infunderes umiddelbart i stigende dosering (initialt 50 mg/time, maks. 400 mg/time).

Pris for et hætteglas er 10.833,33 kr. (sept. 2006). En standardbehandlingsserie ved RA (2.000 mg) koster således ca. 43.000 kr.

Monitorering

Behandlingen er en specialisopgave og administreres i Danmark kun via sygehuse. Monitorering af patienterne inkluderer anamnese, sygdomskriterier og kliniske, biokemiske og evt. bakteriologiske/serologiske undersøgelser for at udelukke infektion, malign sygdom, nyreinsufficiens og graviditet. I forbindelse med infusionerne monitoreres blodtryk, puls og temperatur løbende, og der skal være mulighed for at be-

handle anafylaktiske reaktioner samt kardiovaskulære og pulmonale komplikationer. Der er endnu ikke fastlagt biokemiske/immunologiske monitoreringsstrategier for RTX-terapi.

Korrespondance: Klaus Bendtzen, Institut for Inflammationsforskning (IIR 7521), H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: kben@mail.dk

Antaget: 3. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Hansen PB, Hasselbalch HC. Rituximab. Et monoklonalt CD20-antistof – hæmatologiske indikationsområder og mulige behandlingsperspektiver inden for immuninflammatoriske sygdomme. *Ugeskr Læger* 2004;166:466-9.
- Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125:232-9.
- Smith KG, Jones RB, Burns SM et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-82.
- Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006;6:394-403.
- Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:564-76.
- Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:S1-S6.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
- Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum* 2006;54:723-32.