



Nederlandse Vereniging
voor Reumatologie

STANDPUNTEN

**STANDPUNT NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE OVER
RITUXIMAB.**

Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met Rituximab.

April 2008

De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van redenen vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2008

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van dit standpunt mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van dit standpunt kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Postbus 20071, 3502 LB Utrecht
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Telefoon (030) 28 23 818
Fax (030) 28 23 858
E-mail secrnvr@tiscali.nl

STANDPUNT NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE OVER RITUXIMAB.

Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met Rituximab.

Inleiding

Behandeling van patiënten met reumatoïde artritis (RA) bestaat anno 2007 uit DMARD's (disease modifying anti rheumatic drugs) en bij onvoldoende effect van minimaal twee DMARDs uit TNF- α blokkerende middelen, meestal in combinatie met methotrexaat(1). Diverse studies hebben aangetoond dat minstens 60% van de patiënten met RA nog steeds ziekteactiviteit blijven vertonen, ondanks een behandeling met (combinaties van) deze therapieën (2).

Door veranderend inzicht in de pathofysiologie van RA komt er steeds meer aandacht voor de rol van B-lymfocyten. B-lymfocyten worden in het synovium gevonden in lymfocytair aggregaten die soms lijken op kiemcelcentra. B-lymfocyten scheiden cytokines af die ontstekings-reacties in stand kunnen houden en ook tot verdere activering van B-lymfocyten kunnen leiden (3). Net als dendritische cellen kunnen B-lymfocyten antigenen presenteren. Dit leidt tot verdere activering van T-lymfocyten en productie van pro-inflammatoire cytokines (4). Zowel rijpe B-lymfocyten als plasmacellen kunnen autoantilichamen produceren, waaronder reumafactoren (RF) en anti-CCP antilichamen die complement kunnen fixeren en ontstekingsreacties in stand kunnen houden. Deze autoantilichamen kunnen macrofagen activeren (5). De ontstekingscascade die in gang gezet wordt door B-lymfocyten kan uiteindelijk leiden tot destructie van bot- en kraakbeen.

Rituximab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen CD20, een membraan eiwit dat alleen tot expressie komt op pre B-lymfocyten, naïeve en memory B-lymfocyten en niet op stam- of plasmacellen. Rituximab is geregistreerd voor de behandeling van non-Hodgkin lymfomen en sinds juli 2006 ook voor de behandeling van patiënten met RA. Onderzoek heeft aangetoond dat patiënten die inadequaat reageren op één of meerdere TNF-blokkerende middelen, na behandeling met rituximab, een klinisch relevante vermindering van de ziekteactiviteit vertoonden (6-8). Ook bleek dat de progressie van gewrichtsschade na 28 en 56 weken geremd werd (9).

B-lymfocyten in het perifere bloed werden volledig gedepleteerd en de productie van autoantilichamen zoals RF werd significant gereduceerd. De antilichaam titers bleven na een eenmalige cyclus bestaande uit twee infusen met 1000 mg rituximab in de range van normaal doordat de langlevende plasmacellen niet direct worden beïnvloed. Het percentage infecties was licht verhoogd, zoals ook gezien wordt bij andere biologicals, en ernstige infecties waren in deze gerandomiseerde klinische trials met kleine aantal patiënten ongewoon.

B-lymfocyt depletie met rituximab is sedert 1998 geregistreerd voor de behandeling van non-Hodgkin lymfoom. Hierin zijn wereldwijd reeds meer dan 730.000 patiënten behandeld, waarmee een grote database met betrekking tot de verdraagbaarheid en veiligheid van rituximab is opgebouwd. Tenslotte zijn er casuïstische mededelingen over gebruik van en/of (registratie) onderzoek gaande met rituximab bij verschillende (auto)immuunziekten zoals Sjögren syndroom, SLE, sclerodermie, vasculitis, Graves disease, nefrotisch syndroom, lupus nefritis, multipole sclerose en dermatomyositis.

Dit standpunt is bedoeld om een praktisch hulpmiddel te bieden bij de behandeling van RA-patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met rituximab, hoe de behandeling

uit te voeren en te volgen. Het standpunt heeft van juli tot en met september 2007 op het NVR net gestaan, om de leden gelegenheid te bieden om commentaar te geven.

De onderbouwing van deze richtlijn vormt de literatuur en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC, ook wel 1B-tekst genoemd) van rituximab. Aan het opstellen van de richtlijn hebben meegewerkt prof. dr. P.P. Tak, prof.dr. J.W.J. Bijlsma, prof. dr. Sj. van de Linden, prof.dr. W.F. Lems, dr. T.L.Th.A. Jansen, prof.dr. M.A.F.J. van de Laar en prof.dr. P.L.C.M. van Riel (coördinator).

Farmacologie

Rituximab bindt zich specifiek aan het transmembraan antigeen CD20, een niet-geglycosyleerd fosfo-proteïne, voorkomend op nog niet volgroeide en volwassen B-cellen. Dit antigeen wordt niet geïnternaliseerd na antilichaambinding en het wordt niet van het celoppervlak afgestoten. CD20 circuleert niet als een vrij antigeen in het plasma en het gaat daardoor geen competitie aan wat betreft de antilichaambinding.

Het Fab-domein van rituximab bindt aan het CD20 antigeen op B-lymfocyten en het Fc-domein kan immunologische effectorfuncties activeren, resulterend in lysis van B-cellen.

Mogelijke mechanismen van celdood omvatten antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC), complement afhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en apoptose.

De perifere B-cel aantallen daalden significant na de eerste dosis met bij sommige patiënten een beginnend herstel na zes maanden. Er is vooralsnog geen overtuigende correlatie tussen de B-cel depletie in het perifere bloed en de klinische respons en toxiciteit vastgesteld.

Indicatie

B-lymfocyt deplerende therapie met rituximab is geïndiceerd indien een RA-patiënt met een actieve ziekte inadequaat reageert of intolerant is voor één of meer TNF-blokkerende therapieën. Voordat geconcludeerd kan worden dat patiënt een inadequate respons heeft op de voorafgaande behandeling, dient maximale aandacht besteed te worden deze te optimaliseren volgens bestaande richtlijnen. Rituximab vervangt de voorafgaande TNF-blokkerende therapie. Het wordt, net als over het algemeen gebruikelijk is bij TNF-blokkerende therapie, gecombineerd met methotrexaat voor een optimaal effect. Veel studies met rituximab zijn verricht bij TNF-naïeve patiënten. Het is voorstelbaar dat rituximab behandeling ook voor deze categorie in de toekomst een plaats krijgt. Daarnaast kan rituximab overwogen worden wanneer er een contra-indicatie is voor TNF blokkerende therapie.

Contra-indicatie

- Overgevoeligheid voor één component van dit product of voor muizen-eiwitten.
- Actieve, ernstige infecties.
- Ernstige, niet gecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen en ernstig hartfalen (NYHA klasse 4).
- Zwangerschap.

Dosering

De optimale dosering van rituximab bij RA staat nog niet vast. Het merendeel van het onderzoek is uitgevoerd met een dosering van 2 x 1000 mg. De dosering van 2 x 500 mg wordt momenteel verder onderzocht. Een dosering van 2 x 1000 mg geeft op de 'hardere' eindpunten mogelijk een iets beter effect (ACR70 response, EULAR response, DAS28 remissie) dan een dosering van 2 x 500 mg (7). Vooral nog is de geregistreerde en dus aanbevolen dosering van rituximab 1000 mg infusie (dag 1), gevolgd door een tweede 1000 mg infusie twee weken later (dag 15). In de verrichte klinische onderzoeken werden eventuele vervolgcuren met rituximab op indicatie van de ziekteactiviteit gegeven (12). Het interval

tussen de kuren was variabel, de meerderheid van de patiënten ontvingen een vervolgkuur rituximab 6-12 maanden na de voorgaande kuur. (zie ook Evaluatie van behandeling)

Medicatie

Rituximab infusies dienen toegediend te worden in een omgeving waar volledige reanimatie-faciliteiten ter beschikking staan. Om de ernst en frequentie van een infusiereactie te beperken dient (ten minste voor elk eerste infuus binnen een cyclus) 30 minuten voor toediening van rituximab 100 mg methylprednisolon i.v. toegediend te worden. Daarnaast kan paracetamol 1000 mg per os en antihistaminica (clemastine 2 mg i.v.) bij de start van de infusie gegeven worden (14) . Gezien de gemelde hypotensieve effecten valt te overwegen om bij die patiënten die antihypertensiva gebruiken deze 12 uur vóór toediening te staken.

Interacties

Op dit moment is er weinig bekend over medicatie interacties met rituximab. Methotrexaat heeft geen effect op de farmacokinetiek van rituximab in RA patiënten. In het algemeen is het wenselijk om rituximab te combineren met methotrexaat. Wanneer dit niet mogelijk is kan besloten worden om rituximab als monotherapie geven of te combineren met een van de andere DMARD's, hoewel voor dit laatste geen evidence aanwezig is. Rituximab mag vooralsnog niet gegeven worden in combinatie met TNF α blokkerende middelen omdat hierdoor naar verwachting het risico op infecties toeneemt. Er zijn onvoldoende data beschikbaar om definitieve uitspraken te doen hoe lang TNF α blokkerende therapie gestaakt moet worden alvorens rituximab gegeven kan worden c.q. wanneer TNF α blokkerende therapie gegeven kan worden na rituximab behandeling . In diverse studies werd rituximab gegeven 4-8 weken na stoppen van TNF α blokkerende behandeling. Omdat de effecten van rituximab op de B cel depletie en immunoglobuline spiegels lang aan kunnen houden is het raadzaam om een eventuele TNF α blokkerende therapie niet eerder dan 16 weken na de laatste rituximab infusie te starten. Opgemerkt dient te worden dat er nog onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid van het instellen van TNF α blokkade indien er na 6 maanden nog steeds sprake is van B cel depletie, zodat waakzaamheid geboden blijft.

Bijwerkingen

Tijdens bovengenoemde voorzorgsmaatregelen worden in het algemeen milde bijwerkingen gezien. De meest frequent voorkomende bijwerking zijn infusiereacties (pleuritis, koorts, urticaria/huiduitslag, rillingen, niezen, angioneurotisch oedeem, irritatie van de keel, hoesten en bronchospasmen, met of zonder geassocieerde hypotensie of hypertensie). Infusiereacties ontstonden bij 15% van de patiënten volgend op de eerste infusie rituximab. Na het tweede infuus namen de infusiereacties af.

In klinische studies is er tot op heden slechts sprake van een kleine toename van het aantal ernstige infecties bij RA patiënten die behandeld werden met rituximab vergeleken met placebo (4,7/100 versus 3.2/100 en 5.2/100 versus 3.7/100) (6,7). Tot op dit moment zijn er geen aanwijzingen dat behandeling met rituximab leidt tot een toename van het aantal opportunistische infecties (7,8)

Net als bij de andere biologicals sluit het niet aantoonbaar zijn van een statistisch significante toename aan ernstige infecties in fase III onderzoeken, een geringe toename aan infecties in fase IV en in de dagelijkse praktijk niet uit.

Screening vóór start rituximab

Evenals bij de TNF α blokkerende behandeling, dient voorafgaande aan de behandeling met rituximab een volledig lichamelijk onderzoek plaats te vinden. Omdat in de oncologische literatuur meerdere casus van een fulminant verloop van een reactivering van een hepatitis B

infectie zijn beschreven tijdens rituximab behandeling wordt geadviseerd om de hepatitis B status van te voren te bepalen (12). De komende jaren zal duidelijk dienen te worden of het zinvol is om hepatitis B en pneumococcon vaccinatie vóór de start van de behandeling te laten plaatsvinden. Tijdens behandeling met rituximab worden vaccinaties met levende vaccins ontraden.

Evaluatie van behandeling

De respons op de rituximab behandeling dient vastgelegd te worden middels geaccepteerde, gevalideerde criteria, zoals de DAS en de EULAR respons criteria. In het algemeen wordt er een respons waargenomen tussen de 12 en 16 weken.

Een tweede kuur met rituximab kan overwogen worden na minimaal 24 weken, wanneer er na een initiële response wederom sprake is van toename in ziekteactiviteit (15). Op dit moment is het gebruikelijk om hierbij dezelfde dosering te handhaven als bij de eerste kuur.

Er zijn momenteel onvoldoende data beschikbaar om te besluiten de behandeling te continueren wanneer er geen respons is op de eerste kuur.

Opgemerkt dient te worden dat er een oplopend risico is op permanente B-cel depletie en daling van de immunoglobulines bij toenemend aantal rituximab kuren.

Referenties

1. Richtlijn TNF blokkerende therapie NVR
2. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2006;332:152-5
3. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis : mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(3):246-52
4. Feldman M et al. Role of cytokines in RA. *Ann Rev Immunol* 1996;14:397-44 Van Amelsfoort JM et al. CD4+CD25+ regulatory T-cells in RA: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum* 2004;50:2775-85
5. Cohen S, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Genovese M et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:2739-806
6. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB double-blind, placebo-controlled, dose ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400
7. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81
8. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese M, Williams S, Tooten M, Cravets M, Shaw T. Prevention of structural damage with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to 1 or more prior tumor necrosis factor inhibitor therapies.
9. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Schaardenburg D van, Gerlag DM, Tak PP. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):772-778
10. Breedveld FC, Genovese M, Emery P, Moreland LW, Keystone E, Matteson EL, Burke L, Agarwal S, Kim D, Cooper S. safety of TNF inhibitors in rheumatoid

- arthritis patients previously treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl II) 178
11. van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K, Kavanaugh A, Tak PP, Greenwald M, et al. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open label trial (abstract). *Ann Rheum Dis* 2006;65:SAT0197
 12. Kamaki T, Kami M, kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S et al. profylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J hematomol* 2001;68:292-4
 13. Vos K, Thurlings RM, Gerlag DM, Lems WF, Tak PP. Rituximab, een nieuw biological geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis. *Ned Tijdschrift voor Reumatologie* 2007;1:6-10
 14. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 years. *Rheumatology* 2006;
 15. Smolen et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;66(2):143-150

..