

DR. C.A. STEGEMAN  
INTERNIST-NEFROLOOG UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM GRONINGEN

# Rituximab een alternatief?

## RITUXIMAB: EEN NIEUWE BEHANDLING VOOR ACTIEVE ANCA-GEASSOCIEERDE VASCULITIS?

### Achtergrond.

Bij activiteit van de ziekte van Wegener, microscopische polyangiitis en de tot de nier beperkte vasculitis (samen de ANCA-geassocieerde vasculitis) bestaat de behandeling nog steeds uit cyclofosfamide (Endoxan) in combinatie met prednisolon<sup>1</sup>. Deze behandeling is over het algemeen effectief in het tot rust brengen van de ziekte en het voorkomen van verdere schade, zekent echter vele bijwerkingen en risico's. Bovendien blijkt de activiteit van de ANCA-geassocieerde vasculitis na verloop van tijd bij een deel van de patiënten weer terug te komen (recidief) ondanks een succesvolle behandeling en moet opnieuw behandeling met cyclofosfamide en prednisolon gegeven worden. Omdat met name de

▼ DR. C.A. STEGEMAN



cyclofosfamide als de grote boosdoener wat betreft risico's en bijwerkingen wordt beschouwd, wordt al geruime tijd middels onderzoek geprobeerd een andere behandeling te ontwikkelen.

Zo heeft onderzoek in de laatste 15 jaar laten zien dat de duur van de cyclofosfamide behandeling kan worden bekort door de cyclofosfamide te vervangen door het 'mildere' azathioprine (Imuran) 3 maanden nadat de ANCA-geassocieerde vasculitis geheel tot rust is gekomen (remissie), wat meestal neerkomt op een totale behandelperiode met cyclofosfamide van ongeveer 6-7 maanden. Dit in tegenstelling tot vroeger waarbij minstens 2 jaren cyclofosfamide werd gegeven. Het is echter nog maar heel mondjesmaat gelukt om patiënten te behandelen zonder cyclofosfamide. Alternatieven zijn wel geprobeerd en in onderzoeken toegepast, maar blijken minder effectief te zijn of slechts voor een klein deel van de patiënten met de minst ernstige ziekte bruikbaar te zijn. Er bestaat dus nog steeds grote behoefte aan medicijnen die de cyclofosfamide geheel of gedeeltelijk kan vervangen bij de behandeling van actieve ANCA-geassocieerde vasculitis, met name ook bij de wat meer ernstige vormen. De vraag is nu of rituximab zo'n vervangend medicijn kan worden.

### WAT IS RITUXIMAB?

Rituximab is een geneesmiddel dat bepaalde witte bloedcellen (de B lymfocyten) tijdelijk uitschakelt. Deze B lymfocyten maken deel uit van het afweersysteem. B lymfocyten maken antistoffen (immuunglobulines) die we nodig hebben

voor onze afweer tegen indringers van buiten zoals bacteriën en virussen. Echter deze B lymfocyten maken soms antistoffen tegen lichaamseigen bestanddelen en kunnen dan leiden tot zogenaamde auto-immuunziekten waartoe ANCA-geassocieerde vasculitis ook behoort. Rituximab is zelf ook een immuunglobuline dat echter kunstmatig is gemaakt en dat heel specifiek is gericht tegen één bepaald eiwit (CD20) dat op B lymfocyten en mogelijk een klein deel van andere lymfocyten voorkomt. Toediening van dit middel per infuus resulteert in binding van rituximab aan dat bepaalde eiwit en daarmee tot uitschakeling van een groot deel van de B lymfocyten. Deze vermindering van het aantal B lymfocyten kan daarom de ziekte tot rust brengen.

Immuunglobulines zoals rituximab zijn grote eiwitstructuren die alleen per infuus kunnen worden toegediend. Wanneer iemand behandeling met rituximab krijgt, betekent dit dan ook dat het middel een aantal keren per infuus wordt toegediend. Meestal betreft dit een kuur van van 4 infusen die elk 6 tot 8 uur duren telkens met 1 week tussenpoos. Ook bestaat er een schema waarbij 2 x een hogere dosis wordt gegeven met 2 weken er tussen. Een dergelijke kuur van 4 of 2 infusen leidt tot een sterke onderdrukking van het aantal B lymfocyten in het bloed die wel 6 tot 9 maanden kan duren. Ervaring met rituximab bij andere ziekten zoals reumatoïde arthritis (RA), systemische lupus erythematosus (SLE) en de ziekte van Sjögren, maar ook sommige kwaadaardige lymfomen hebben geleerd dat deze behandeling vaak

## MEDICIJNEN

goed verdragen wordt en dat het aantal infecties dat als complicatie optreedt niet hoger lijkt in vergelijking met andere vormen van therapie waaronder cyclofosfamide. Bovendien heeft in theorie rituximab nog een voordeel boven andere vormen van afweerremmende therapie, omdat het heel specifiek alleen de B-lymfocyten uitschakelt en bijna alle andere cellen ongemoeid laat in tegenstelling tot middelen zoals cyclofosfamide. Of dit theoretische voordeel ook daadwerkelijk tot minder bijwerkingen zal leiden moet nog blijken uit onderzoek. Omgekeerd kan het natuurlijk ook zo zijn dat een smallere werking van rituximab (alleen uitschakelen van B-lymfocyten) leidt tot minder effectiviteit voor de behandeling van bijvoorbeeld vasculitis, waarbij het er sterk op lijkt dat ook andere afweercellen een rol spelen.

### WAT WETEN WE INMIDDELS VAN DE BEHANDELING MET RITUXIMAB BIJ ANCA-GEASSOCIEERDE VASCULITIS?

Zoals altijd bij een nieuw middel dat beschikbaar komt en mogelijk een rol kan gaan spelen bij de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis, wordt eerst op zeer kleine schaal het nieuwe middel geprobeerd. Zo is het ook met rituximab gegaan: in 2001 werd de eerste patiënt met ANCA-geassocieerde vasculitis beschreven die rituximab had gekregen en daar goed op had gereageerd. Heel voorzichtig komen in de jaren daarna meer gegevens beschikbaar en zijn er nu ruim 100 patiënten beschreven in de medische literatuur die zijn behandeld met rituximab en prednisolon, vaak ook nog in combinatie met andere behandelingen. Heel vaak ging het hierbij om patiënten die onvoldoende reageerden op de gebruikelijke behandeling met cyclofosfamide of die om allerlei redenen niet met de meer gebruikelijke medicamenten konden worden behandeld. De uitkomsten waren dan ook zeer wisselend met soms zeer opmerkelijk succes maar ook falen. Bovendien is uit deze beschreven patiënten door de veelheid aan andere therapieën die tegelijkertijd of vlak voor

de rituximab waren gegeven niet duidelijk of de rituximab verantwoordelijk was voor het resultaat. Een en ander gaf echter wel genoeg redenen om verder onderzoek te doen naar de mogelijke rol van rituximab bij de behandeling van actieve ANCA-geassocieerde vasculitis. Inmiddels zijn van 2 onderzoeken voorlopige gegevens gepresenteerd op recente congressen<sup>2</sup>.

Eén van deze 2 onderzoeken is inmiddels geheel afgerond (RITUXVAS studie), de andere is bijna voltooid maar de gegevens van de eerste 6 maanden zijn al wel bekend (RAVE studie). De voorlopige resultaten van deze 2 studies worden hier kort besproken.

#### RITUXVAS STUDIE:

In deze studie werden 44 patiënten in een aantal Europese centra met actieve ANCA-geassocieerde vasculitis, waarbij ook de nieren in het ziekteproces waren betrokken, behandeld met of de standaard behandeling met cyclofosfamide gevolgd door azathioprine en prednisolon (11 patiënten) of 4 infusen rituximab met eenzelfde hoeveelheid prednisolon (33 patiënten). Na 12 maanden bleken er geen duidelijke verschillen in uitkomst van de therapie wat betreft het tot rust brengen van de ziekte en het herstel van nierfunctie tussen de 2 groepen. Het percentage patiënten dat een ernstige bijwerking of infectie doormaakte was echter niet lager in de rituximab groep dan in de met cyclofosfamide behandelde groep. De studie is te klein wat betreft aantal behandelde patiënten en de vervolgduur van de patiënten te kort om iets over het effect van de 2 therapie vormen op het eventueel terugkeren van de ziekte te kunnen zeggen.

#### RAVE STUDIE:

In deze studie werden 197 patiënten uit een zestal Amerikaanse en één Europees centrum met actieve ANCA-geassocieerde vasculitis behandeld. Ook hier werd behandeling met cyclofosfamide gevolgd door onderhoudsbehandeling met azathioprine (98 patiënten) vergeleken met rituximab (99 patiënten), met in beide

armen van de studie eenzelfde hoeveelheid prednisolon. Deze studie is nog niet helemaal afgerond omdat nog niet alle patiënten tenminste 18 maanden zijn gevolgd na het starten van de therapie. Echter de gegevens na 6 maanden zijn wel compleet en laten geen duidelijk verschil zien wat betreft het tot rust brengen van de ziekte (ongeveer 70% zonder additionele therapie na 6 maanden in beide groepen). Ook in deze studie wordt tot 6 maanden na start van de therapie geen duidelijk verschil in bijwerkingen en complicaties gezien, alhoewel er iets minder ernstige bijwerkingen lijken te zijn in de met rituximab behandelde groep. Ook hier geldt weer dat de vervolgduur te kort is om iets te kunnen zeggen over het effect van de therapie op de kans op terugkeer van de ziekte.

### WAAR STAAN WE NU WAT BETREFT DE ROL VAN RITUXIMAB BIJ DE BEHANDELING VAN ACTIEVE ANCA-GEASSOCIEERDE VASCULITIS?

Het is nu nog te vroeg om een plaats aan te wijzen voor rituximab bij de behandeling van actieve ANCA-geassocieerde vasculitis. Het lijkt er op dat rituximab in combinatie met prednisolon wat betreft de effectiviteit op korte termijn voor het tot rust brengen van de ziekte niet duidelijk onder lijkt te doen voor de combinatie cyclofosfamide en prednisolon. Ook het aantal bijwerkingen en complicaties is echter niet duidelijk lager in patiënten die met rituximab worden behandeld. Onduidelijk is nog hoe het zit met de kans op terugkeer van de ziekte na behandeling met rituximab in vergelijking met cyclofosfamide. Mogelijk dat de completering van de RAVE studie gegevens na 18 maanden vervolg daarop ook nog geen afdoende antwoord geeft. Aangezien rituximab een zeer duur medicament is, zal het zijn meerwaarde duidelijk moeten bewijzen, voordat het een plaats in de standaard behandeling van deze ziektes kan gaan krijgen.

Het uiteindelijke doel van een optimale behandeling is natuurlijk om met een zo mild mogelijke therapie de ziekte zo snel

## MEDICIJNEN

mogelijk tot rust te krijgen en de kans op terugkeer zo laag mogelijk te maken. Vervolgonderzoek zal moeten duidelijk maken of rituximab een mogelijke rol speelt in de optimale therapie. De gegevens tot nu toe zijn niet slecht, maar het is nog te vroeg om de vlag uit te hangen.

HET CHURG-STRAUSS SYNDROOM WORDT OOK GEREKEND TOT DE ANCA-GEASSOCIEERDE VASCULITIS, ECHTER DE BEHANDELING VAN DIT SYNDROOM IS MEESTAL ANDERS DAN VOOR DE

GENOEMDE VORMEN VAN ANCA GEASSOCIEERDE VASCULITIS EN WORDT DAAROM HIER BUITEN BESCHOUWING GELATEN.

GEGEVENS VAN DEZE 2 STUDIES ZIJN O.A. GEPRESENTEERD OP DE RECENTE ANCA EN VASCULITIS WORKSHOP IN LUND (ZWEDEN) IN JUNI 2009.

NOOT VAN DE REDACTIE: ZIE VOOR MEER INFORMATIE OVER DE RITUXIVAS EN DE RAVE STUDIE OOK DE SECTIE RESEARCH OP DE WEBSITE VAN DE WEGENER STICHTING [WWW.VASCULITIS.NL](http://WWW.VASCULITIS.NL)



**RITUXIMAB: DE GEGEVENS TOT NU TOE ZIJN NIET SLECHT, MAAR HET IS NOG TE VROEG OM DE VLAG UIT TE HANGEN.**