

RITUXIMAB BIJ DE BEHANDELING VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

Auteurs R.M. Thurlings, D.M. Gerlag en P.P. Tak

Trefwoorden B-cel, humorale respons, reumatoïde artritis, rituximab

Samenvatting

Reumafactoren en antistoffen tegen gecitrulineerde peptiden (anti-CCP-antistoffen) komen specifiek voor bij patiënten met reumatoïde artritis en kunnen lang vóór het stellen van de diagnose aanwezig zijn. In ontstoken synovium van patiënten met reumatoïde artritis worden autoantistoffen geproduceerd en treedt lymfoïde neogenese op, wat pleit voor een actieve humorale respons.

B-celdepletie door middel van behandeling met rituximab, een monoklonale antistof tegen CD20, heeft dan ook een goed klinisch effect. Na toediening treedt een afname van de synoviale ontsteking en een daling van autoantistoffen op. Tot op heden wijzen studies uit dat rituximab in ieder geval gedurende enkele jaren veilig gegeven kan worden.

(Ned Tijdschr Allergie 2008;8:127-31)

Inleiding

Reumatoïde artritis (RA) is een invaliderende aandoening van het bewegingsapparaat die bij ongeveer 1% van de bevolking voorkomt. Bij deze aandoening is het synovium, dat de binnenzijde van de gewrichten bekleedt, ontstoken. Dit leidt tot synoviale woekering (pannusvorming) en ingroei in het kraakbeen en bot, met destructie tot gevolg. Klinisch is er sprake van een polyartritis met bewegingsbeperking, waarbij in een later stadium deformatie van de gewrichten kan ontstaan, resulterend in invaliditeit.

Het afgelopen decennium is de diagnostiek en behandeling van RA sterk verbeterd met als gevolg dat patiënten eerder en agressiever worden behandeld met effectievere medicijnen. Dit heeft tot gevolg dat bij een groot gedeelte van de patiënten het ziekteproces in een vroege fase tot staan kan worden gebracht en er minder vaak erosieve veranderingen van de gewrichten optreden. Toenemende kennis over het onderliggende pathogenetische proces heeft geleid tot een groeiend arsenaal aan nieuwe medicijnen. Verder onderzoek zal naar verwachting het inzicht in en de behandeling van RA verder verbeteren. Het uiteindelijke doel is een volledige genezing of zelfs preventie van de aandoening.

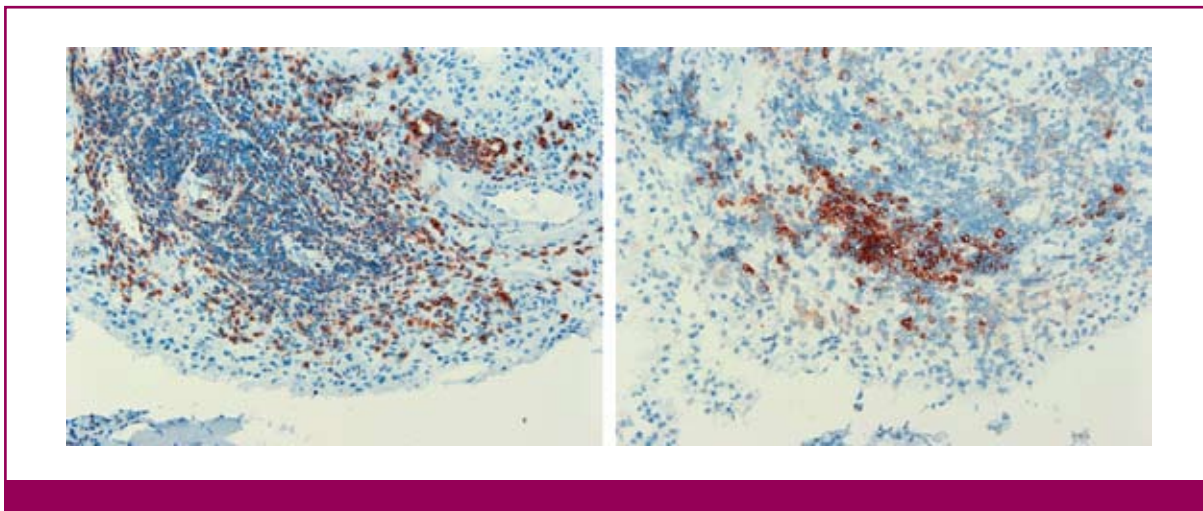
De ontdekking van de sleutelrol van de humorale

respons in het ziekteproces speelt een belangrijke rol in deze ontwikkelingen. Toediening van het B-celdepletende antilichaam rituximab leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziekteactiviteit bij patiënten die onvoldoende reageren op anti-tumornecrosefactor (TNF) α -blokkerende middelen. In dit artikel wordt dieper ingegaan op de rol die de humorale respons speelt in RA en de hieruit voortvloeiende inzichten voor de behandeling.

Autoantistoffen bij reumatoïde artritis

Sinds de ontdekking van reumafactoren (autoantilichamen gericht tegen de Fc-staart van lichaamseigen antistoffen van de IgG-klasse) in 1937 bestaat het vermoeden dat humorale mechanismen een rol spelen bij RA.¹ Omdat er echter geen directe rol voor reumafactoren in de synoviale ontsteking gevonden kon worden, werden deze lange tijd als epifenomeen beschouwd. Na de ontdekking van de T-cel werd RA als een ziekte beschouwd die primair door T-cellen (Th1-respons) werd gedreven.² Aanwijzingen hiervoor werden gevonden in de grote aantallen T-cellen in het ontstoken synoviale weefsel en het feit dat een polymorfisme in het HLA-gen, dat betrokken is bij antigeenpresentatie aan T-cellen ('shared epitope'), geassocieerd is met RA.

Eind jaren 90 van de vorige eeuw toonde experi-



Figuur 1. Seriële coupes van het synovium van een patiënt met reumatoïde artritis (RA) waarin door middel van immunohistochemische aankleuring van CD3⁺-T-lymfocyten (links) en anti-CD20⁺-B-lymfocyten (rechts) lymfocytair aggre-gaatvorming worden waargenomen. In een gedeelte van de RA-patiënten worden deze aggregaten van T- en B-cellen waargenomen. Deze vertonen kenmerken van kiemcentra ('germinal centers') in lymfoïde organen. Dit proces wordt lymfoïde neogenese genoemd. Originele vergroting: 400x.

menteel onderzoek aan dat autoantilichamen mogelijk toch betrokken zouden kunnen zijn bij het veroorzaken van de synoviale ontsteking.³ Belangrijk hierbij was de nadere typering van een andere klasse van autoantilichamen die bij RA-patiënten aanwezig zijn: de zogenoemde anti-keratineantistoffen (AKF). Uit nadere typering bleek dat deze antistoffen gericht zijn tegen gecitrullineerde peptiden (anti-CCP). Citrullinerig is een vorm van modificatie van eiwitten, waarbij het aminozuur arginine wordt omgezet in citrulline. Dit proces, waarvan de functie nog onopgehelderd is, vindt plaats in meerdere weefsels, waaronder de huid, meningen en het ontstoken synovium.⁴ Ondanks de nog onvolledig begrepen rol van reumafactoren en anti-CCP in RA, blijkt in het bijzonder de aanwezigheid van deze laatste sensitief (circa 70%) en specifiek (99%) te zijn voor deze aandoening.⁴ Hiernaast blijkt dat anti-CCP en reumafactoren al tot 14 jaar voor het klinisch manifest worden van de ziekte, aanwezig kunnen zijn in het serum van patiënten.⁵

Studies van het ontstoken synovium van RA-patiënten suggereren dat er sprake is van een actieve humorale respons.⁶ Bij een deel van de patiënten worden structuren (lymfoïde neogenese) in het synovium gevonden die gelijkenissen tonen met structuren die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de humorale respons in lymfeklieren (zogenoemde kiemcentra of 'germinal centers'). Bovendien blijken reumafacto-

ren en anti-CCP geproduceerd te worden door plasmacellen in het synovium.⁴

Ten slotte verklaart voortschrijdend immunologisch onderzoek met toenemende nauwkeurigheid de verschillende functies van B-cellen, naast het uitrijpen tot plasmacel. Zo blijken B-cellen differentiatie en activering van dendritische en T-cellen te kunnen beïnvloeden en een aantal belangrijke cytokines en chemokines te kunnen produceren.⁷ In het synovium is een rol voor B-cellen in het onderhouden van T-celactivering aangetoond.⁸

Rituximab

Naar aanleiding van deze experimentele bevindingen besloot een Engelse onderzoeksgroep RA-patiënten te behandelen met rituximab. Rituximab is een chimeer anti-CD20-antilichaam dat na toediening een tijdelijke depletie van B-cellen induceert en geregistreerd is voor de behandeling van het B-cel-non-hodgkinlymfoom. In een pilotstudie, waarbij RA-patiënten die onvoldoende reageerden op anti-TNF α -therapie, werden behandeld met 2 infusen van 1.000 mg rituximab in 2 weken tijd, werd een sterk klinisch effect bereikt.⁹ Dit werd later bevestigd in een grotere, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie.¹⁰ Rituximab in combinatie met methotrexaat leidde tot een significant sterkere vermindering van de ziekteactiviteit dan de placebobehandeling in combinatie met methotrexaat. De verandering van ziekteactiviteit na 6 maanden,

uitgedrukt als American College of Rheumatology (ACR) 20, 50 en 70 (maatstaf voor een klinische verbetering van respectievelijk 20, 50 en 70% op grond van een samengestelde index die gebaseerd is op onder andere artritiseactiviteit, invaliditeit en de acute-faserespons) was in de rituximabgroep respectievelijk 76, 43 en 23% en in de controlegroep 38, 13 en 5%. Het gunstige effect van rituximab werd recentelijk bevestigd in grotere vervolgstudies.^{11,12}

Rituximab is recent geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een actieve RA die onvoldoende reageert op behandeling met 'disease modifying antirheumatic drugs', zoals methotrexaat en TNF α -blokkerende therapie. Rituximab is hiernaast met succes toegepast bij kleine series van patiënten met onder andere systemische lupus erythematosus, auto-immuuncytopenieën, dermatomyositis, het sjögrensyndroom en de ziekte van Wegener.¹³

Werkingsmechanisme van rituximab

In het bloed van RA-patiënten ontstaat na toediening van rituximab in korte tijd een depletie van de CD20-positieve B-celpopulatie. Dit betreft B-celsubsets vanaf de immature fase in het beenmerg tot en met 'memory'-B-cellen. Plasmacellen brengen geen CD20 tot expressie en blijven zodoende gespaard.^{14,15} De depletie houdt gemiddeld gedurende 8 maanden aan, waarna de cellen weer terugkeren in het perifere bloed.^{9,15}

In het synovium is een duidelijke afname in het ontstekingsinfiltraat te zien, waarbij de B-cellen als eerste verdwijnen. Er treedt echter niet bij alle patiënten een volledige B-celdepletie op. Het is nog onbekend waarom bij een gedeelte van de patiënten onvolledige B-celdepletie optreedt, maar uit dieronderzoek blijkt dat overlevingsfactoren die door de micro-omgeving kunnen worden uitgescheiden de B-cellen in het synovium zouden kunnen beschermen tegen depletie.

Het blijkt hiernaast dat de klinische respons gerelateerd is aan een indirecte afname van plasmacellen in het synovium die enige tijd nadat de B-cellen gedepleteerd zijn, optreedt.^{16,17} Parallel hieraan treedt in het serum van patiënten een geleidelijke, specifieke afname van reumafactoren en anti-CCP op.^{9,17} Opvallend genoeg daalt de titer van antilichamen tegen microbiële antigenen, zoals pneumokokken en tetanus in het bloed slechts licht en blijft binnen de normaalwaarden.^{11,12} Deze data suggereren dat de plasmacellen die betrokken zijn bij de synoviale ontsteking bij RA een kortere levensduur hebben dan de plasmacellen die (mogelijk vanuit het beenmerg)

beschermende antistoffen produceren. Anderzijds zou hun overleving beperkt kunnen worden door afname van de synoviale ontstekingsfactoren door het verdwijnen van de B-cellen.

Naast een afname van plasmacellen zou de depletie van pathogene B-cellen kunnen leiden tot verminderde activering van de dendritische cel, macrofaag of T-cel, al is hier vooralsnog nog geen direct bewijs voor gevonden.

Veiligheid van rituximabbehandeling

De frequentst gerapporteerde bijwerkingen betreffen infuusreacties, die tijdens of vlak na het infuus optreden. Dit betreft klachten als koorts, koude rillingen, dyspnoe, duizeligheid en erytheem. Het zijn over het algemeen milde reacties die verdwijnen bij het tijdelijk stoppen van het infuus. Zelden treden ernstige anafylactische reacties op. De frequentie van infuusreacties neemt af naarmate vaker infusen zijn gegeven. Ze treden mogelijk op door de lysis van B-cellen die optreedt na rituximabtoediening. Voor de behandeling met rituximab wordt 100 mg methylprednisolon als premedicatie gegeven om de kans op infuusreacties te verminderen.

Een andere belangrijke bijwerking betreft de mogelijk licht toegenomen kans op infecties.

Bij circa 9% van de patiënten worden na behandeling antistoffen tegen rituximab gevormd. Over het algemeen lijkt de vorming hiervan geen invloed te hebben op de klinische respons. In incidentele gevallen is de aanwezigheid van deze antistoffen gerelateerd aan een verminderd effectieve B-celdepletie, al zijn de data vooralsnog beperkt.¹⁸

Herhalen van rituximabkuren

De klinische respons houdt gemiddeld 6 tot 9 maanden stand, maar kan in enkele gevallen ook langer aanhouden. Indien de ziekteactiviteit relatief hoog blijft of weer toeneemt, kan vanaf 6 maanden na de eerste kuur een nieuwe kuur worden gegeven.¹⁹ De klinische respons na deze nieuwe kuur is vergelijkbaar met die na de eerste kuur en neemt mogelijk zelfs licht toe in de loop van de tijd.

Er is tot op heden beperkte ervaring met langdurige behandeling met rituximab. De huidige ervaring leert dat rituximab in ieder geval gedurende enkele jaren veilig gegeven kan worden.¹⁸ Bij een gedeelte van de patiënten treedt een progressieve daling van het totaal serum-IgM en -IgG op. Dit is echter vooralsnog niet geassocieerd met een toegenomen kans op infecties. Verder onderzoek moet uitwijzen hoe lang rituximab veilig gegeven kan worden.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Rituximab is een nieuwe, effectieve therapie voor reumatoïde artritis en mogelijk ook voor andere reumatische aandoeningen.
2. Rituximab induceert een tijdelijke B-celdepletie, wat door indirecte effecten leidt tot een vermindering van de ziekteactiviteit.
3. Rituximab is een relatief veilig medicijn, dat in ieder geval gedurende enkele jaren veilig gegeven kan worden.
4. Belangrijkste bijwerkingen van rituximab betreffen infuusreacties, al zijn deze over het algemeen mild. Hiernaast treedt er mogelijk in de loop van de tijd een licht toegenomen gevoeligheid voor infecties op.

Verdere ontwikkelingen in B-celgerichte therapie voor reumatoïde artritis

Naar aanleiding van het succes van rituximab bij de behandeling van RA wordt onderzoek verricht naar effectievere B-celdepletende medicijnen. Om een betere klinische respons te bereiken is het hiernaast wellicht mogelijk rituximab te combineren met andere biologische middelen. Op dit moment wordt bijvoorbeeld klinisch onderzoek gedaan naar de combinatie van rituximab met TNF-blokkerende medicatie. De resultaten van dit onderzoek zijn nog niet bekend.

Ten slotte is het mogelijk op andere wijzen in te grijpen in de B-celfysiologie. Mogelijk interessante kandidaatmedicijnen zijn de B-celgroeifactorblokkerende middelen, de remmers van 'B-lymphocyte stimulator' (BlyS) en 'a proliferation-inducing ligand' (APRIL). Dit zijn belangrijke overlevingsfactoren voor perifere B-cellen, die een rol spelen bij het in stand houden van de B-cel- en plasmacel populaties in beenmerg en lymfeklieren.²⁰ Recent werden de resultaten van een fase I-onderzoek naar een middel dat beide factoren blokkeert, gepubliceerd.²¹ Verder onderzoek is nodig om de effectiviteit te beoordelen.

Conclusie

Met de identificatie van de essentiële rol van de humorale respons in de pathogenese van RA en de komst van behandelingen die hierop aangrijpen, is een nieuwe stap gezet in de behandeling van RA. De ontwikkeling van anti-CD20-therapie heeft hiernaast geleid tot een verdieping van het inzicht in de pathogenetische mechanismen die ten grond-

slag liggen aan deze ziekte. Rituximab is met succes toegepast in kleine series van patiënten met andere, zeldzamere reumatische aandoeningen. De hoop is dat verder onderzoek naar de humorale respons in RA en andere auto-immuunziekten zal leiden tot verdere verbetering van de behandeling van deze aandoeningen.

Referenties

1. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940;17:172-88.
2. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-61.
3. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:246-53.
4. Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I, Petit-Teixeira E, Clavel C, Nogueira L, et al. Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004;71:493-502.
5. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Dijkmans BA. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
6. Tak PP. Examination of the synovium and synovial fluid. In: Firestein GS, Panayi GS Wollheim FA, editors. *Rheumatoid arthritis: frontiers in pathogenesis and treatment*. Oxford University Press. 2000. p. 55-68.
7. Lund FE, Garvy BA, Randall TD, Harris DP. Regulatory roles for cytokine-producing B cells in infection and autoimmune disease. *Curr Dir Autoimmun* 2005;8:25-54.
8. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM.

T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. J Immunol 2001;167:4710-8.

9. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum 2003;48:2146-54.*

10. 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.*

11. Emery P, Fleischmann R, Shaw TM. 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.*

12. Cohen SB, Greenwald M, Totoritis MC. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF α therapies. *Arthritis Rheum 2005;52:S677.*

13. Looney RJ. B cell-targeted therapy in diseases other than rheumatoid arthritis. *J Rheumatol 2005;73 Suppl:25-8.*

14. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol 1980;125:1678-85.*

15. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum 2006;54:613-20.*

16. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Van Schaardenburg D, Gerlag DM, Tak PP. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum 2007;56:772-8.*

17. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman A, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis 2008;67:917-25.*

18. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, Van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: An open-label extension analysis. *Arthritis Rheum 2007;56:3896-908.*

19. Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol 2005;17:282-9.*

20. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2007;66:143-50.*

21. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, Nestorov I, Dimic A, Mircetic V. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum 2008;58:61-72.*

Ontvangen 26 mei 2008, geaccepteerd 2 juli 2008.

Correspondentieadres

Dhr. drs. R.M. Thurlings, arts

Mw. drs. D.M. Gerlag, internist-reumatoloog

Dhr. prof. dr. P.P. Tak, internist-reumatoloog

Academisch Medisch Centrum

Afdeling Klinische Immunologie en Reumatologie

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

E-mailadres: d.m.gerlag@amc.uva.nl

Correspondentie graag richten aan mw. drs.

D.M. Gerlag.

Belangenconflict: momenteel worden in het AMC klinische studies verricht met B-celgerichte medicatie voor reumatoïde artritis en systemische lupus erythematoses, ondersteund door Roche en Merck Serono.

Financiële ondersteuning: dhr. prof. dr. P.P. Tak is lid van de adviesraden van Genentec, Merck Serono en Roche. Het werk van mw. drs. D.M. Gerlag wordt gesteund door het Reumafonds.