

Rituximab

prof. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně

Rituximab je monoklonální protilátka proti CD20 antigenu B lymfocytů, primárně určená k terapii hematologických onemocnění. Jejím účinkem je deplece B lymfocytů, je proto využívána i v terapii autoimunitních onemocnění, včetně bulózních dermatóz, především pemfigu. Ukazuje se, že její včasné podání u pemfigu výrazně urychluje uvedení do remise a snižuje celkovou dávku podaných kortikosteroidů a imunosupresiv.

Klíčová slova: rituximab, pemphigus, terapie.

Rituximab

Rituximab is a monoclonal antibody to the CD20 antigen of B lymphocytes, primarily used in the therapy of haemato-oncologic diseases. Its effect is depletion of B lymphocytes and so it is also used in the therapy of autoimmune diseases, including bullous dermatoses, especially pemphigus. Its early administration in pemphigus has been shown to significantly shorten the time to remission and reduce the total dose of corticosteroids and immunosuppressants administered.

Key words: rituximab, pemphigus, therapy.

Úvod

Autoimunitní bulózní onemocnění patří mezi nejzávažnější dermatózy, které výrazně snižují kvalitu života a mohou být i letální. Základním lékem u těchto chorob jsou od šedesátých let minulého století kortikosteroidy, které se kombinují s kortikoidy šetřícími imunosupresivy (mykofenolát mofetil, azathioprin, cyklofosamid aj.). Jedná se o léčbu dlouhodobou, často doživotní, s četnými nežádoucími účinky, které dále zatěžují pacienta. V adjuvantní terapii lze dále použít nákladnou léčbu intravenózními imunoglobuliny, hůře dostupnou imunoabsorpce a v posledních 16 letech i biologickou terapii rituximabem. Rituximab výrazně redukuje počty CD20 B lymfocytů a blokuje tak účinně tvorbu autoprotilátek. Jeho efekt se ukazuje jako zásadní pro dosažení remise, její udržení a snížení celkové dávky kortikosteroidů a imunosupresiv. Dostal se tak zaslouženě do schválených indikací SÚKL pro terapii *pemphigus vulgaris*, v současné době je

k aplikaci stále nutné schválení pojišťovnou. V České republice jsou schváleny preparáty Mabthera, Rixathon a Truxima.

Charakteristika přípravku

Rituximab (Rtx) je chimérická myší/lidská monoklonální protilátka IgG1 proti CD 20 antigenu. Konstantní část je humánní, variabilní části jsou myší. Protilátka je produkována ovariálními buňkami čínských křečků, je purifikována a zbavena případných virů.

Mechanismus účinku

Rituximab se váže svým Fab fragmentem na CD20 antigen B lymfocytů, spouští imunitní reakci, která vede k lýze B lymfocytu. CD20 antigen je specifický marker B lymfocytů, je přítomen na normálních i maligních B lymfocytech, není přítomen na kmenových hematopoetických buňkách, plazmatických buňkách, necirkuluje volně. Jsou známy tři mechanismy účinku. Vazba rituximabu na CD20 spouští za

účasti komplementu cytotoxickou reakci, aktivace Fcγ receptoru granulocytů, makrofágů a NK buněk spouští protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu, akumulace navázaného rituximabu na CD20 indukuje též apoptózu (1). Rituximab inhibuje také reaktivní Th1 a Th2 lymfocyty, neovlivňuje ale desmoglein specifické T regulační lymfocyty (2).

Indikace přípravku

Indikace k použití rituximabu jsou primárně hematologické.

Podle souhrnu údajů o přípravku je indikován u pacientů s non-hodgkinskými lymfomy – u folikulárního lymfomu, v kombinaci s chemoterapií u CD20 pozitivního difuzního velkobuněčného lymfomu, Burkittova lymfomu a u chronické lymfocytární leukemie.

Rituximab se dále používá k útlumu aktivity B lymfocytů u autoimunitních onemocnění.

Přípravek se používá v kombinaci s methotrexátem u pacientů s těžkou aktivní revma-

toidní artritidou, kteří nereagovali na léčbu nemoc modifikujícími protirevmatickými přípravky (DMARD), včetně anti TNF alfa preparátů nebo tuto léčbu netolerovali.

Další indikací jsou závažné aktivní vaskulitidy u dětí i dospělých, a to granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) a mikroskopická polyangiitida. Léčba se podává v kombinaci s kortikosteroidy.

Od roku 2019 má přípravek schválenou i indikaci dermatologickou, a to středně těžký až těžký pemphigus vulgaris (3).

Tento článek se věnuje dermatologickým indikacím rituximabu.

Způsob podání

Rituximab musí být podáván lékařem, který je obeznán s biologickou léčbou, na pracovišti, které má vybavení pro řešení anafylaktických reakcí. Přípravek je distribuován jako 10ml/100mg koncentrovaný roztok pro přípravu infuze. Ředí se fyziologickým roztokem nebo glukózou, měl by být použit okamžitě, doba uchování by neměla překročit 24 hodin. Podává se v pomalé intravenózní infuzi. Subkutánní podání je možné v hematologických indikacích. Průměrný terminální eliminační poločas je v rozmezí 19–22 dnů (3).

Před každým podáním má být podáno antihistaminikum a antipyretikum, například paracetamol a bisulepin. Pacientům se též podávají před infuzí rituximabu kortikosteroidy, k ztlumení cytokinové reakce na rozpad nádorových buněk u lymfomů. Premedikace se podává ale i u revmatoidní artritidy a pemfigu, např. methylprednisolon 80 mg i.v.

Během podávání přípravku a po něm se doporučuje profylaktické podávání cotrimoxazolu, jako prevence pneumonie způsobené pneumocystis jiroveci. Doporučujeme i zvážit podávání acykloviru a antimykotik.

Před podáním má být proveden skrínk hepatitid A, B, C, E (HbsAg a HbcAb), případně HIV.

V diferenciálním krevním počtu má být zhodnocen počet neutrofilů, s pravidelnými kontrolami po podání (3).

Hodnotí se i hladiny imunoglobulinů IgG a IgM, počty B lymfocytů. U nízkých hladin IgG a B lymfocytů je nutno zvážit poměr benefit/riziko. Kontrola efektu terapie se vyšetřuje stanovením absolutního i relativního počtu CD19

B lymfocytů, a proto je vhodné toto vyšetření před samotným podáním.

Kontraindikace jsou alergie na léčivý přípravek nebo na myší bílkovinu, nebo na pomocné látky, aktivní závažné infekce, závažný útlum imunity, srdeční selhávání NYHA IV (3).

Fertilita, těhotenství, kojení

Ženy musí během podání léku a 12 měsíců po ukončení léčby užívat účinnou antikoncepci. Rituximab by neměl být podáván těhotným ženám, u dětí takto narozených byla pozorována deplece B lymfocytů. Během podání by neměly kojít. Účinky na fertilitu se na zvířatech neprokázaly (3).

Bezpečnost terapie

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou infuzní reakce, jejich četnost je nejvyšší u první infuze, při opakovaném podání se snižuje.

Syndrom z uvolnění cytokinů se rozvíjí v počátku infuze, od půlhodiny do dvou hodin, s dušností, bronchospasmem a hypoxií, dále se objevuje horečka, zimnice, třesavka, hypotenze, kopřivka, angioedém. Dalšími příznaky je hyperurikemie, hyperkalemie, hyperfosfatemie, zvýšení LDH, renální selhání, respirační selhání s edémem plic (popsáno u rozpadu tumoru).

Alergické reakce na myší bílkovinu se objevují ihned, během několika minut po zahájení infuze. Vyskytují se méně často než syndrom z uvolnění cytokinů. Byla popsána i toxická epidermální nekrolýza (3).

Vzhledem k možné hypotenzii během infuze se doporučuje zvážit přechodné vysazení antihypertenzní medikace před infuzí. V průběhu podání se mohou objevit srdeční obtíže jako arytmie, angina pectoris, fibrilace síní i infarkt myokardu.

Je nutné sledovat i pozdní nežádoucí účinky.

Mohou se vyskytnout těžké infekce včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML se projevuje kognitivními a psychiatrickými symptomy. Při vzniku PML musí být podávání rituximabu ukončeno. Dále byly popsány případy vzplanutí hepatitidy B. Pacienti se sérologicky pozitivní hepatitidou B mají být před zahájením léčby vyšetřeni hepatologem. Infekce se objevují u léčby rituximabem až ve 30–50 procentech. Jedná se

o herpes zoster, bakteriální i další virové infekce, bronchitidy, pneumonie, sepse, plísňové infekce, sinusitidy. Pneumocystové infekce a PML jsou vzácné (3).

Po podání rituximabu se vyskytuje snížení IgG a IgM, dlouhodobě jsou sníženy hladiny B lymfocytů (40 týdnů až dva roky). V některých případech vznikají neutralizační protilátky proti rituximabu, které mohou mít klinický dopad (4).

U pemfigu se vyskytují při podání rituximabu obdobné nežádoucí účinky jako u terapie lymfomů, časté jsou infuzní reakce, častá je bolest hlavy, zimnice, výkyvy tlaku, dyspnoe aj.

Očkování

Před podáním rituximabu je doporučeno očkování dle aktuálních doporučení (pneumokoková vakcína, vakcína proti chřipce, nyní vakcinace proti covid-19). Očkování by mělo být dokončeno 4 týdny před podáním rituximabu.

Pacienti léčení rituximabem nesmí být očkováni živými vakcínami. Mohou být očkováni inaktivovanými vakcínami, očekává se ale nižší účinnost. Není doporučeno očkovat dříve jak tři měsíce po podání rituximabu (5).

Pacient léčený rituximabem by měl mít u sebe Kartu pacienta (ke stažení na stránkách SÚKL) (3).

Podání u pemphigus vulgaris

Rtx je indikován u středně těžkého a těžkého pemphigus vulgaris jako adjuvantní terapie první linie. Podle systému PDAI (Pemphigus Disease and Area Index) je skóre více nebo rovno 15 pro středně těžký a 45 pro těžký pemfigus, resp. podle ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score) 17 a 53.

U pemphigus vulgaris jsou doporučena dvě schémata podání.

Prvním je podání 1 000 mg v infuzi v rozmezí dvou týdnů (schéma jako u revmatoidní artritidy), za současného podávání kortikosteroidů, s postupným snižováním a případně i vysazením.

Efekt této terapie většinou nastupuje během několika týdnů, u pacientů v kompletní remisi je pak doporučena udržovací léčba 500 mg v měsíci 12 a 18 s dalším možným opakováním dle stavu a titru protilátek. Při

inkompletní remisi po 6 měsících je možno podat 500 mg – 2 × 1 g.

Druhé schéma, méně používané, je 375 mg/m² ve čtyřech dávkách po týdnu (hematologické schéma) (5).

Existují také kazuistiky s dobrým efektem u nízkodávkovaného rituximabu 200–500 mg v jedné dávce a navozením dlouhodobé remise (6).

Původně byl Rtx podáván u pacientů s pemfigem, kteří byli rezistentní na imunosupresivní terapii. Navozená remise byla často dlouhodobá a významný byl kortikoidy šetřící efekt. Metaanalýzy těchto studií ukázaly navození remise až u 76–90% pacientů, s jejím trváním 7–15 měsíců. Malé procento pacientů zůstávalo v remisi trvale. Ještě lepší výsledky ukázaly studie s časným podáním Rtx v začátku onemocnění (2).

Na tyto výsledky navázaly další klinické studie, které prokázaly lepší efekt rituximabu v dosažení kompletní remise než u standardní terapie prednisonem v monoterapii nebo prednisonem v kombinaci s jinými imunosupresivy. Kumulativní dávka kortikosteroidů byla významně nižší u kombina-

ce s Rtx. Nižší byl i počet relapsů. V randomizované kontrolované studii RITUX 3 měl Rtx s krátkodobě podávaným prednisonem u pacientů s dosud neléčeným pemphigus vulgaris a foliaceus téměř 3× vyšší počet kompletních remisí po vysazení prednisonu v porovnání se standardní léčbou prednisonem v monoterapii (7).

Rituximab s krátkodobě podávaným prednisonem do 6 měsíců snižoval celkovou dávku kortikosteroidů a výrazně tak snížil výskyt těžkých nežádoucích účinků kortikosteroidů v porovnání se standardním dávkováním (7).

V posledních 15 letech bylo publikováno více jak 1 000 případů pacientů s pemfigem léčených rituximabem (8). Výsledky studií vedly k aktualizaci světových a evropských doporučených postupů s uvedením rituximabu do první linie terapie pemfigu a tato terapie v indikaci pemfigus vulgaris byla již schválena SÚKL. Aktualizované doporučené postupy EADV z konce roku 2020 dokonce rozšířily indikace a doporučují použití Rtx v první linii u mírného pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus s kortikosteroidy nebo i v monoterapii (9).

Další autoimunitní bulózní onemocnění

Další podtypy pemfigu jako pemfigus vegetans, IgA pemfigus, pemfigus herpetiformis, vzhledem k jejich vzácnosti, zatím nemají mezinárodní terapeutická doporučení s použitím Rtx. Vzácny je i paraneoplastický pemfigus (PNP), který se často pojí s lymfoproliferativními onemocněními. PNP také nemá jednotná terapeutická doporučení, odpověď na terapii Rtx není tak jednoznačná jako u PV. Projevy na sliznicích jsou velmi úporné a bylo pozorováno i zhoršení PNP po aplikaci Rtx (2).

Rtx je také používán u refrakterních případů ostatních imunobulózních onemocnění jako je bulózní a jizvící pemfigoid a epidermolysis bullosa acquisita (10).

Stále zůstává řada otázek k zodpovězení – nejvhodnější protokol úvodní i udržovací terapie, kombinace s imunosupresivy, pozdní nežádoucí účinky, význam neutralizačních protilátek, další možnosti deplece B lymfocytů apod. Je ale zřejmé, že rituximab je v současnosti průlomovým lékem v terapii pemphigus vulgaris a patří již mezi základní terapeutická léčiva.

LITERATURA

1. Zdražil J, Horák P, Karásek D, a kol. Rituximab in Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob. 2. aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf. 2019, 488.
2. Didona D, Maglie R, Rüdiger Erming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies Front. Immunol., 25 June 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>
3. Souhrn údajů o přípravku Mab Thera 100 mg. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_cs.pdf
4. Boyer-Suavet S, Andreani M, Lateb M, a kol. Neutralizing Anti-Rituximab Antibodies and Relapse in Membranous Nephropathy Treated With Rituximab Front. Immunol., 13 January

2020. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03069>
5. Murrell D, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts J Am Acad Dermatol. 2020; 82(3): 575–585.
6. Russo I, Miotto S, Saponeri A, Alaibac M. Ultra-low dose rituximab for refractory pemphigus vulgaris: a pilot study. Expert Opin Biol Ther. 2020; 20(6): 673–678.
7. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet Lond Engl 2017; 389: 2031–2040

8. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, Daneshpazhooch M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. Int Immunopharmacol 2018; 54: 131–138.
9. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, a kol. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). JEADV. 2020; 34: 1900–1913.
10. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. Front Immunol. 2018; 9: 248. doi: 10.3389/fimmu.2018.00248. PMID: 29520266.