

Het gebruik van monoklonale antistoffen bij immuun-gemedieerde cytopenieën

Daan Dierickx¹, Soetkin Thijssen²

1. Dienst Hematologie, UZ Leuven

2. Studente geneeskunde, KU Leuven

Auto-immune hematologische aandoeningen omvatten een brede groep van aandoeningen, gekarakteriseerd door het verlies aan tolerantie voor eigen antigenen. Ondanks het feit dat er de laatste jaren een duidelijke verbetering is opgetreden van de therapeutische mogelijkheden, blijft gebrek aan ziektecontrole op lange termijn een frequente bevinding. In dit artikel beschrijven we het gebruik van monoklonale antistoffen, en dan in het bijzonder de anti-CD20-molecule rituximab, voor de behandeling van de meest voorkomende auto-immune cytopenieën.

Inleiding

Auto-immune cytopenieën omvatten een breed spectrum van aandoeningen, gekarakteriseerd door een immuunaanval op eigen antigenen, leidend tot cytopenie. De best en meest bestudeerde auto-immune cytopenieën omvatten immuuntrombocytopenie (ITP), auto-immune hemolytische anemie (AIHA) en tromboti-

seleutelrol te spelen, niet alleen als antistofproducerende cellen, maar ook door de productie van cytokines en door hun rol als antigen presenterende cel voor autoreactieve T-cellen. Deze majeure bijdrage van B-cellen heeft geleid tot het inzetten van therapie met monoklonale antistoffen, gericht op specifieke B-celdeplicatie in auto-immune aandoeningen. In dit artikel zullen we een beknopt overzicht geven van het gebruik van rituximab en andere monoklonale antistoffen (MAbs) in de behandeling van auto-immune cytopenieën (**Tabel 1**).

Immuuntrombocytopenie (ITP)

Immuuntrombocytopenie (ITP) is een auto-immuunaandoening gekenmerkt door destructie van bloedplaatjes. De ziekte wordt veroorzaakt door de aanmaak van autoantistoffen en een beperkte trombopoëse,

Tabel 1: Beschikbare evidentie voor het gebruik van therapie met monoklonale antistoffen in auto-immune cytopenieën.

| Gericht tegen | Monoklonale antistof | Type | Gerandomiseerde klinische studie | Prospectieve studie (niet-gerandomiseerd) | Retrospectieve gevalseries |
|---------------|----------------------|---------------|----------------------------------|---|----------------------------|
| CD20 | Rituximab | Chimeer | ITP | ITP, AIHA, TMA | ITP, AIHA, TTP |
| CD20 | Veltuzumab | Gehumaniseerd | | ITP | |
| CD52 | Alemtuzumab | Gehumaniseerd | | | ITP, AIHA |
| CD154 | IDEC-131/E6040 | Gehumaniseerd | | ITP | |
| C5 | Eculizumab | Gehumaniseerd | | | AIHA, TMA |

sche microangiopathie (TMA), alhoewel ook andere (*pure red cell aplasia*, auto-immune neutropenie, auto-immune pancytopenie) ernstige klinische problemen kunnen veroorzaken. Ondanks sterk verbeterde inzichten gedurende de laatste jaren, blijft de pathogenese van deze aandoeningen grotendeels onduidelijk. Naast de reeds langer bestaande rol van verschillende subtypes van T-lymfocyten, blijken ook de B-lymfocyten een

wat de hoge *response rate* op trombopoëtinereceptoragonisten verklaart. Deze autoantistoffen leiden tot trombocytopenie en de hieraan gerelateerde bloedingssymptomen (1). ITP kan onderverdeeld worden in primaire en secundaire ITP. De diagnose van primaire ITP kan gesteld worden door het vinden van geïsoleerde trombocytopenie ($< 100.000/\text{mm}^3$) zonder een duidelijk initiërende of onderliggende oorzaak. Secun-

daire oorzaken omvatten auto-immuunaandoeningen (o.a. antifosfolipidensyndroom en systemische lupus erythematosus), infecties (o.a. hepatitis C-virus, hiv en *Helicobacter pylori*), lymfoproliferatieve aandoeningen en medicatie. Tijdens het ziekteverloop kunnen drie stadia onderscheiden worden. Gedurende de eerste drie maanden spreekt men van nieuw gediagnosticeerde ITP. Indien er dan geen spontane of door medicatie geïnduceerde remissie is, wordt dit stadium gevolgd door persisterende ITP. Als de ziekte meer van 12 maanden duurt, gebruikt men de term chronische ITP (2).

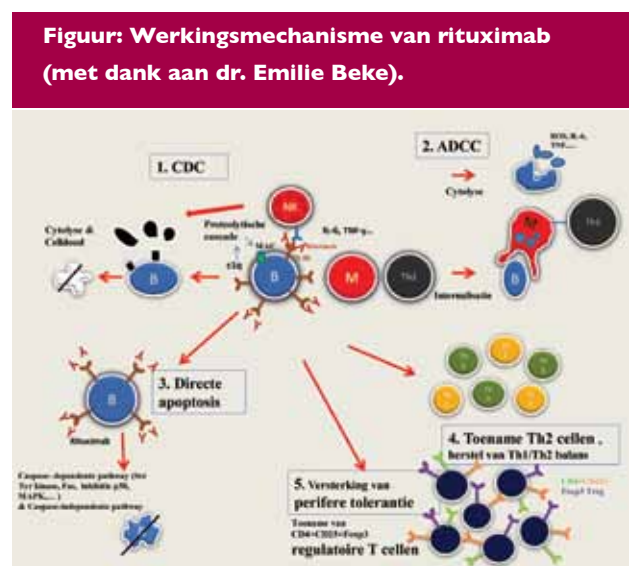
De hoekstenen van de ITP-behandeling zijn enerzijds het inschatten van het risico op een ernstige bloeding en anderzijds het nastreven van veilige bloedplaatjeswaarden, hoewel er geen uniforme consensus bestaat over een exacte grenswaarde die bepaalt of een behandeling dient gestart te worden (2, 3).

De eerstelijnsbehandeling van ITP bestaat uit corticosteroiden, hoofdzakelijk methylprednison in een dosis van 1-2mg/kg per dag. Meer dan twee derde van de patiënten heeft een respons op deze therapie; doch slechts 10-15 procent is na 6 maanden nog in volledige remissie. Als alternatief kan een hoge dosis dexamethason gegeven worden, wat leidt tot een duurzame respons bij 70 procent van de patiënten (4). Als er na een behandeling met corticosteroiden geen respons is of bij terugval, zullen andere therapeutische mogelijkheden overwogen moeten worden. De huidige tweedelijnsbehandeling bestaat in vele landen nog uit (laparoscopische) splenectomie (2, 3). In een systematische review van Kojouri et al. werd het effect van splenectomie bestudeerd (5). Na een mediane opvolging van 7,25 jaar (range 5-12,75) vonden ze bij 64 procent van de patiënten een duurzame respons. Maar ondanks deze uitstekende resultaten staan veel artsen en patiënten argwanend tegenover deze procedure wegens mogelijke complicaties, zoals peroperatieve trombose, bloeding en infectie (6). Nieuwe medische behandelingen zoals trombopoëtinereceptoragonisten (romiplostim, eltrombopag) en MAbs (rituximab) kunnen zowel gebruikt worden bij gesplenectomiseerde als niet-gesplenectomiseerde patiënten. De terugbetalingscriteria hiervoor verschillen echter van land tot land.

Het gebruik van MAbs in de behandeling van ITP is beperkt tot een aantal antistoffen en dan vooral rituximab, een chimere antistof gericht tegen het CD20-antigen op B-cellen.

De menselijke CD20-molecule is een transmembranair glycoproteïne, die zowel op normale als maligne B-cellen tot expressie komt. In maligne cellen is de expressie beperkt tot de meeste mature B-cel-non-hodgkinlymfomen. In normale cellen echter, komt ze tot expressie op precursor- en mature B-

lymfocyten, maar niet op pro-B-cellen en plasmacellen (7). Rituximab is een chimeer humaan-muis IgG1-MAb, initieel gemaakt voor de behandeling van B-cel-non-hodgkinlymfomen. Omdat het middel alleen bindt aan cellen die CD20 tot expressie brengen, worden hematopoëtische stamcellen, myeloïde cellen en plasmacellen gespaard. Dit verklaart dan ook de geringe toxiciteit van deze antistof (7). Door te binden aan CD20 veroorzaakt rituximab een cascade van immunologische reacties, die resulteert in apoptose van de premature en mature B-lymfocyten. Er zijn verschillende werkingsmechanismen bestudeerd en beschreven. De bekendste mechanismen omvatten antistof-afhankelijke celgedemedieerde cytotoxiciteit (ADCC), complement-afhankelijke cytotoxiciteit (CDC), directe apoptose en verstoorde T-celreacties (8). Recent werd beschreven dat rituximab mogelijk ook vaccinale effecten bezit, aangezien het doden van de B-cel door rituximab bij patiënten met folliculaire lymfomen, resulteerde in de stimulatie van een specifieke T-celrespons (9). De **figuur** geeft de belangrijkste werkingsmechanismen van rituximab weer.



Rituximab wordt intraveneus toegediend. Dit leidt tot een snelle daling van B-lymfocyten in het perifere bloed die meestal ongeveer 6 maanden blijft bestaan. Daarna is er binnen de 12 maanden een herstel van de lymfopenie (8). Het optimale doseringsschema van rituximab bij auto-immuunaandoeningen is nog niet vastgesteld, maar meestal doet men beroep op studies bij lymfomen. Bijgevolg gebruiken de meeste artsen een dosis van 375mg/m²/week gedurende vier opeenvolgende weken. In recente studies werd echter aangetoond dat een lagere dosis leidt tot dezelfde efficaciteit (vermoedelijk omdat er minder B-cellen gedood moeten worden) met een gunstiger toxiciteitsprofiel (10).

Het gebruik van rituximab in ITP is uitgebreid gerapporteerd. De meeste evidentie is echter gebaseerd op retrospectieve *case reports* en *case series*, met slechts enkele niet-gecontroleerde prospectieve studies en slechts twee gerandomiseerde prospectieve studies (10). In de eerste studie includeerden Zaja et al. 130 patiënten met ITP. Daarna werden de patiënten gerandomiseerd en kregen ze ofwel dexamethason 40mg/d gedurende vier dagen met rituximab 375mg/m²/week gedurende vier opeenvolgende weken ofwel placebo. Uit de resultaten bleek dat de patiënten behandeld met combinatietherapie veel frequenter een duurzame respons (gedefinieerd als bloedplaatjeswaarde van $50 \times 10^9/l$ of hoger, 6 maanden na het starten van behandeling) hadden (63% vs 36%; $p = 0,004$). De patiënten behandeld met rituximab vertoonden daarentegen wel meer nevenwerkingen van graad 3 of 4, maar de incidentie van de echt ernstige nevenwerkingen (met noodzaak van ziekenhuisopname en/of stopzetten van de studie) was gelijk in beide groepen (11). In tegenstelling tot deze bevindingen publiceerde Arnold et al. recent resultaten van een andere gerandomiseerde prospectieve studie, waarin niet-gesplenectomiseerde patiënten vergeleken werden met patiënten met nieuw gediagnosticeerde of gerecidiveerde ITP. Na inclusie werden de patiënten gerandomiseerd naar het krijgen van adjuvante therapie met rituximab (vier wekelijkse toedieningen van 375mg/m²) of placebo. Na 6 maanden werd er tussen beide groepen geen verschil qua efficaciteit en bloedingstendens gezien (12).

Een andere grote beperking van al deze publicaties over het gebruik van rituximab bij ITP is dat de criteria, gebruikt voor het rapporteren van respons en klinische uitkomsten, zeer heterogeen zijn (13).

Toch lijkt rituximab werkzaam te zijn voor de behandeling van ITP. Globaal kunnen we stellen dat de *overall response rate* (ORR) ongeveer 60 procent is, waarbij bij 40 procent van de patiënten een complete respons (CR) gezien wordt. Gemiddeld treedt er 4 tot 6 weken na de eerste dosis respons op en deze houdt dan ongeveer 10,5 maanden aan (10, 14). Daarnaast is het ook belangrijk te vermelden dat patiënten met een reeds eerdere respons op rituximab in geval van terugval ook opnieuw kunnen behandeld worden met rituximab, leidend tot gelijkaardige respons.

Initieel werd het gebruik van rituximab als een relatief veilige behandeling beschouwd, maar tegenwoordig blijkt gebruik ervan mogelijk toch geassocieerd te zijn met verschillende toxiciteiten. Hoewel de meeste nevenwerkingen werden gezien bij zwaar voorbehandelde patiënten met lymfomen, zijn er ook

ernstige complicaties beschreven bij een aantal patiënten met immuun-gemedieerde stoornissen. Daarom is er zeker ook oplettendheid nodig bij het toedienen van rituximab bij auto-immuunaandoeningen, vooral bij patiënten die al herhaalde kuren van rituximab toegediend kregen en bij patiënten die gelijktijdig met andere immunosuppressiva worden behandeld. Zoals recent werd beschreven in meerdere rapporten, zijn de meest voorkomende complicaties infusiegerelateerd, infectieus (voornamelijk progressieve multifocale leuko-encefalopathie en hepatitis B-reactivering) en hematologisch (laattijdig optreden van neutropenie, in mindere mate trombocytopenie) (14-16).

Hoewel de nieuwe generatie anti-CD20 MABs meer en meer gebruikt wordt in de behandeling van B-cellymfomen, is het gebruik bij ITP beperkt. Liebman et al. voerden een fase I/II-studie uit bij 41 patiënten met ITP met een lage dosis (intraveneus of subcutaan) veltuzumab. De ORR was 17 procent, met een CR in 17 procent van de patiënten, met een aanvaardbaar toxiciteitsprofiel (17).

Het gebruik van anti-CD52 MAB alemtuzumab (alleen of in combinatie met rituximab) is slechts in een aantal *case reports* en in kleine reeksen onderzocht. Almaguer et al. bestudeerden het gebruik van alemtuzumab in combinatie met rituximab bij 11 patiënten met ITP. Alemtuzumab werd op dag 1 tot 3 subcutaan gegeven aan een vaste dosis van 10mg/dag en rituximab gaf men op dag 4, 11, 18 en 25 intraveneus in een dosis van 100 mg/week. Men vond een ORR van 100 procent, met een CR in 58 procent van de patiënten. Alle patiënten vertoonden een respons na één week en deze hield gemiddeld 46 weken aan (18).

Het gehumaniseerde anti-CD154 MAB is een ander potentieel interessant geneesmiddel voor de behandeling van ITP. Door de interactie tussen CD40 op APC's en CD154 (= CD40-ligand) op geactiveerde CD4-positieve T-cellen te blokkeren, wordt de auto-immune respons selectief onderdrukt. Maar alhoewel de fase I-studie bemoedigende resultaten toonde, werden er toch geen verdere studies gedaan wegens onaanvaardbare, trombo-embolische nevenwerkingen (19).

Tot slot beschreven Najaoui et al. recent de bevinding van auto-immuun gemedieerde complementactivering bij veel patiënten met chronische ITP, zelfs wanneer er geen autoantistoffen detecteerbaar zijn (20). Verdere studies over de rol van complementactivering bij ITP zouden dan ook kunnen leiden tot nieuwe therapeutische mogelijkheden, bijvoorbeeld door het gebruik van het anti-C5 MAB eculizumab.

Auto-immune hemolytische anemie

Auto-immune hemolytische anemie (AIHA) is een auto-immune aandoening veroorzaakt door vorming van antistoffen tegen eigen rode bloedcellen, wat zowel een primair als een secundair proces kan zijn. De aandoening wordt gekenmerkt door een hemoglobinegehalte $< 11 \text{ mg/l}$ in combinatie met tekens van hemolyse (gestegen indirect bilirubine, laag haptoglobine en gestegen LDH) en een positieve directe antiglobuline-test (DAT; directe coombs). AIHA kan onderverdeeld worden in twee groepen op basis van de karakteristieken van de verantwoordelijke antistof: warme antistoffen en koude antistoffen (21). Tachtig procent van de AIHA-gevallen wordt veroorzaakt door warme antistoffen, die meestal van het IgG-type zijn. Rode bloedcellen geopsoniseerd met IgG worden herkend en gefagocyteerd door macrofagen in de milt. Op deze manier veroorzaken warme antistoffen dus extravasculaire hemolyse. Secundaire oorzaken van warme AIHA omvatten virale infecties, systeemziekten, (hematologische) maligniteiten, medicatie en immunodeficiënties. Eerstelijnsbehandeling bestaat uit corticosteroïden. Deze zijn geassocieerd met een hoge initiële *response rate*, doch duurzame antwoorden worden slechts gezien in ongeveer 20 procent van de gevallen. In tweede lijn bestaat de behandeling uit splenectomie, wat leidt tot een duurzame respons bij 67 procent. Andere tweedelijnsbehandelingen zijn immunosuppressiva, immunomodulatoren en MAb's zoals rituximab (22). Een tweede groep (20%) van auto-immune antistoffen die kan leiden tot AIHA zijn koude antistoffen, die actief zijn bij een temperatuur lager dan 37°C . Deze zijn meestal van het IgM-type en zijn zeer krachtige complementactivatoren, wat aanleiding geeft tot cytolyse en extravasculaire hemolyse. Ook dit type van AIHA kan primair zijn (CAD – *Cold Agglutinin Disease*) of secundair aan infecties (vooral epstein-barrvirus en *Mycoplasma pneumoniae*), systeemlijden en lymfoproliferatieve aandoeningen. Behandeling met steroïden en splenectomie is meestal zeer teleurstellend vergeleken met warme AIHA, terwijl respons op immunosuppressieve therapie en MAb's beter is (23). Ervaring met het gebruik van MAb's, in het bijzonder van rituximab, bij AIHA is nog beperkter dan met ITP.

Het gebruik van rituximab bij AIHA is geassocieerd met ORR van ongeveer 60 procent, hoewel terugval vaak geobserveerd wordt (10). Vanwege de gelijkaardige *response rates* en duur, vertoont warme AIHA een duidelijke gelijkenis met ITP. Bij koude AIHA is de situatie echter totaal verschillend. Zoals hierboven reeds gesteld, is het effect van steroïden en splenectomie bij dit soort AIHA slechts minimaal. Daarentegen is het gebruik van rituximab, vooral in het geval van CAD, zeer veelbelovend, ondanks het feit dat de CR-rate eerder laag is. Naast

tal van retrospectieve kleinere reeksen, komt de evidentie voor het gebruik van rituximab in CAD bijna uitsluitend uit de Scandinavische literatuur. Berentsen et al. rapporteerden het gebruik van rituximab in CAD in een prospectieve studie van 27 patiënten. De ORR was er 54 procent, hoewel CR slechts bereikt werd bij 3 procent (24). In een tweede, retrospectieve follow-upstudie van 52 patiënten behandeld met rituximab werden gelijkaardige resultaten geobserveerd met ORR en CRR van 50 procent en 8 procent respectievelijk (25). Ook in een derde, prospectieve studie, vonden Schollkopf et al. gelijkaardige resultaten (26). Om *response rate* en duur van respons te verbeteren, voerden Berentsen et al. recent een niet-gecontroleerde, prospectieve studie uit met combinatie van rituximab en fludarabine, een purineanaloog gebruikt bij meerdere lymfoproliferatieve aandoeningen, bij patiënten met primaire CAD. De ORR was 76 procent, waarbij bij 21 procent van patiënten CR werd gezien. Daarenboven was de geschatte responsduur meer dan 66 maanden en werd effect gezien bij patiënten waarbij rituximab in monotherapie geen respons had opgeleverd. In tegenstelling tot het gunstige toxiciteitsprofiel van rituximab, was combinatietherapie echter geassocieerd met een hogere frequentie (41%) van hematologische toxiciteit van graad 3 of 4 (27).

Trombotische microangiopathie

Trombotische microangiopathie (TMA) omvat een groep van levensbedreigende aandoeningen gekarakteriseerd door de aanwezigheid van microangiopathische destructie van bloedvaten met vorming van trombi, trombocytopenie en mechanische (coombs-negatieve) hemolyse (28). TMA kan onderverdeeld worden in drie belangrijke categorieën: ADAMTS13-deficiënte trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) en secundaire TMA (**Tabel 2**) (29).

ADAMTS13-deficiënte TTP is een aandoening veroorzaakt door een tekort aan ADAMTS13, een desintegrinechtig metalloproteïnase geproduceerd door de lever bij verhoogde vasculaire stress. Onder normale omstandigheden zal ADAMTS13 von Willebrand Factor (vWF)-multimeren (die deels geproduceerd worden in vasculaire endotheliale cellen) klieven tot inactieve afbraakproducten en zo trombosevorming verhinderen. In de afwezigheid van ADAMTS13 zullen ongewoon grote hoeveelheden vWF-multimeren aangetroffen worden in de circulatie, leidend tot trombusvorming, beschadiging van de vaatwand, trombocytopenie en DAT-negatieve hemolytische anemie. Tekort aan ADAMTS13 kan congenitaal zijn (ten gevolge van genmutaties) of verworven, veroorzaakt door vor-

ming van autoantistoffen tegen ADAMTS13 (30). HUS wordt gedefinieerd door optreden van mechanische hemolytische microangiopathie, trombocytopenie en achteruitgang van de nierfunctie. HUS kan onderverdeeld worden in typische en atypisch HUS. In typisch HUS, wat meestal gezien wordt op kinderleeftijd, wordt de ziekte veroorzaakt door shigatoxineproducerende bacteriën, vooral *E. coli* 0157:H7. Atypisch HUS daarentegen is het gevolg van afwijkingen van de alternatieve complement-pathway, typisch veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor complement-regulerende factoren en activatoren (factor H, factor I, membraancofactorproteïne, trombomoduline, factor B en C3) (31). Daarnaast kan atypisch HUS ook veroorzaakt worden door vorming van autoantistoffen tegen factor H (32). TMA kan ten slotte ook secundair zijn aan verschillende onderliggende aandoeningen of toestanden, zoals gebruik van medicatie. In de meeste van deze secundaire gevallen liggen de ADAMTS13-bepalingen binnen de normale waarden, zonder aantoonbare autoantistoffen.

dienden aan 25 patiënten met *relapsing/refractory* verworven ADAMTS13-deficiënte TTP. Alle patiënten bereikten CR binnen de 11 dagen na toediening van rituximab. Deze studie toonde ook een omgekeerde relatie aan tussen succesvolle rituximabtherapie en gedaalde antistofniveaus of gestegen ADAMTS13-activiteit (34). Het groeiende gebruik van rituximab bij patiënten met TTP werd recent aangetoond door een rapport van de *United Kingdom TTP Registry*, waaruit blijkt dat er een significante stijging is in het gebruik van rituximab vergeleken met andere adjuvante therapieën in de periode 2004-2006 ten opzichte van de jaren ervoor (35). Hoewel in de meeste beschreven gevallen geen terugval gerapporteerd wordt, dienen we wel te noteren dat de opvolging in de meeste series beperkt is. Chemnitz et al. publiceerden gegevens over langetermijnopvolging bij 12 patiënten, die allen initiële remissie vertoonden na toediening van rituximab. Na een mediane opvolging van 49,6 maanden, bleken er toch drie patiënten terugval te vertonen. De auteurs concludeer-

Tabel 2: Classificatie van TMA.

| TMA-subtype | Oorzaak |
|-------------------------|--|
| ADAMTS13-deficiënte TTP | - Congenitaal (mutaties in ADAMTS13-gen) - Verworven (antistoffen tegen ADAMTS13) |
| HUS | - Typisch HUS (shigatoxine producerende bacteriën) - Atypisch HUS (mutaties in complement-regulerende factoren) |
| Secundaire TMA | - Medicatie (clopidogrel, ticlopidine, mitomycine C, gemcitabine, calcineurine-inhibitoren,...) - Auto-immune aandoeningen - Solide orgaantransplantatie - Hematopoëtische stamceltransplantatie - Zwangerschap - Infecties (hiv,...) |

Aangezien enkel verworven ADAMTS13-deficiënte TTP en een minderheid van de gevallen van atypisch HUS kunnen beschouwd worden als auto-immune aandoeningen, zal enkel het gebruik van MAbs in deze subcategorieën besproken worden. De standaardbehandeling bestaat uit onmiddellijk opstarten van therapeutische plasma-uitwisseling, meestal in associatie met corticosteroiden (28, 29).

Overzicht van de recente literatuur toont dat bijna 200 gevallen van TTP-patiënten werden gerapporteerd die tijdens het verloop van hun ziekte behandeld zijn met rituximab (10, 33). In de meerderheid van deze gevallen werd rituximab toegediend wegens refractaire ziekte of terugval, in combinatie met re-initiëren van plasmatherapie, leidend tot remissies in meer dan 85 procent van de gevallen. De grootste gedetailleerde reeks werd gepubliceerd door Scully et al., die rituximab toe-

den dat langdurige opvolging ook na het gebruik van rituximab belangrijk blijft (36). Naast gebruik van rituximab bij patiënten met refractaire TTP of terugval, werd deze MAb ook profylactisch toegepast in patiënten met herhaaldelijk recidief, met veelbelovende resultaten (37, 38).

Deze bevindingen deden de vraag rijzen of rituximab ook upfront gebruikt kan worden, samen met therapeutische plasma-uitwisseling bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde of gerecidiveerde TTP.

Om deze vraag te beantwoorden, werd een Amerikaanse fase III-studie opgezet (STAR-studie) in 2009. In deze studie, waarin 220 patiënten zouden geïnccludeerd worden, werden patiënten gerandomiseerd naar behandeling met TPE en corticosteroiden met of zonder rituximab. De studie werd echter vroegtijdig

stopgezet wegens trage patiëntenrekrutering (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799773>).

In een prospectieve open-labelstudie van de *French Thrombotic Microangiopathies Reference Center* werden 22 volwassen TTP-patiënten met suboptimale respons op TPE behandeld met rituximab 375mg/m² op dag 0, +3, +7 en +14, met dag 0 gedefinieerd als de dag van diagnose van suboptimale respons op TPE. In vergelijking met historische controles die behandeld werden met TPE met of zonder vincristine, was rituximab-

Gebaseerd op de majeure rol van complementactivering in de pathogenese van atypisch HUS, werden verschillende gevallen gepubliceerd met betrekking tot het veelbelovende gebruik van de monoklonale anti-C5-antistof eculizumab in de behandeling van gerecidiveerde atypisch HUS (41). Om het echte werkings- en veiligheidsprofiel van eculizumab in zowel atypisch als typisch HUS te kennen, zullen we echter moeten wachten op de resultaten van de verschillende lopende studies.

Tabel 3: Plaats van rituximab in de behandeling van immuungemedieerde cytopenieën.

| | België | Internationale richtlijnen/aanbevelingen |
|-------------------|--|---|
| ITP | Geen terugbetaling Wel mogelijkheid tot bekomen van rituximab in derde lijn na splenectomie via het MMSP* (vaak pas goedgekeurd na falen TPO-agonisten) | Tweedelijnsbehandeling naast andere therapieën (geen voorkeur) zoals splenectomie en TPO-agonisten (2, 3) |
| Warme AIHA | Geen terugbetaling Wel mogelijkheid tot bekomen van rituximab in derde lijn na splenectomie via het MMSP* | Geen duidelijke richtlijnen |
| Koude AIHA | Geen terugbetaling Wel mogelijkheid tot verkrijgen van rituximab in eerste lijn via het MMSP* | Eerstelijnsbehandeling (23) |
| TTP | Geen terugbetaling Wel mogelijkheid tot verkrijgen van rituximab bij falen plasma-uitwisseling via het MMSP* | Eerstelijnsbehandeling in combinatie met plasma-uitwisseling en steroiden bij patiënten met hoog mortaliteitsrisico (neurologische/cardiale aantasting) (42) Bij relaps of refractaire ziekte (42) |

*MMSP = Mabthera® Medical Supplies Program

therapie geassocieerd met een kortere behandelingsduur en een gereduceerde kans op terugval na één jaar. In deze studie werden geen ernstige nevenwerkingen gerapporteerd (39). In een andere multicentrische, niet-gerandomiseerde, fase II-studie uit het Verenigd Koninkrijk werd het effect van rituximab nagegaan bij 40 patiënten met nieuw gediagnosticeerde of gerecidiveerde TTP. In deze studie kregen alle patiënten 375mg/m²/week gedurende vier opeenvolgende weken, waarbij de eerste toediening van rituximab gestart werd binnen de drie dagen na diagnose. Ook hier werd de studiegroep vergeleken met een historische controlegroep die nooit rituximab had gekregen. De resultaten waren analoog, met een duidelijk verminderde duur van TPE, ziekenhuisopname en kans op terugval in de rituximabgroep. Bij 92,5 procent van de patiënten werd een stijging van de ADAMTS13-activiteit gezien, in combinatie met een daling van ADAMTS13-antistoffen. Er werden geen duidelijke infectieuze of andere ernstige nevenwerkingen beschreven (40). Alhoewel dus (nog) niet bevestigd in een gerandomiseerde studie, wijzen deze data toch op een voordelige rol van rituximab voor auto-immune subtypes van TMA.

Conclusie

Inzichten in de pathogenese van auto-immune aandoeningen hebben een majeure rol aangetoond van zowel B- als T-lymfocyten. Dit heeft het laatste decennium geleid tot een toename van het gebruik van monoklonale anti-B- en -T-celantistoffen in deze aandoeningen. In auto-immune cytopenieën is dit gebruik vooral beperkt tot rituximab, een monoklonale anti-CD20-antistof. De meeste evidentie is echter afkomstig van gevalseries, retrospectieve studies en enkele (meestal niet-gerandomiseerde) prospectieve studies, zodat de resultaten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen worden. In **tabel 3** wordt een overzicht gegeven van de plaats van rituximab, zowel nationaal als internationaal, in het therapeutische arsenaal bij immuungemedieerde cytopenieën. Hoewel ook het gebruik van potentere en specifieke monoklonale antistoffen, vooral gericht tegen T-cellen en costimulatoire signalen, de *response rates* en uitkomst op lange termijn potentieel kan verbeteren, zal dit gebruik in deze setting afgewogen dienen te worden tegen mogelijke (vooral infectieuze) ernstige nevenwerkingen.

References

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
4. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401-7.
5. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-34.
6. Stasi R, Newland A, Thornto P, Pabinger I. Should medical treatment options be exhausted before splenectomy is performed in adult ITP patients? A debate. *Ann Hematol* 2010;89:1185-95.
7. Maloney DG, Liles TM, Czervinski DK, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994;84:2457-66.
8. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;22:7359-68.
9. Hilchey SP, Hyrien O, Mosmann TR, et al. Rituximab immunotherapy results in the induction of a lymphoma idiotype-specific T-cell response in patients with follicular lymphoma: support for a "vaccinal effect" of rituximab. *Blood* 2009;113:3809-12.
10. Dierickx D, Beke E, Devos T, Delannoy A. The use of monoclonal antibodies in immune-mediated hematologic disorders. *Med Clin North Am* 2012;96:583-619.
11. Zaja F, Bacarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:2755-62.
12. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:1356-62.
13. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93:98-103.
14. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33.
15. Dierickx D, Delannoy A, Saja K, Verhoef G, Provan D. Anti-CD20 monoclonal antibodies and their use in adult autoimmune hematological disorders. *Am J Hematol* 2011;86:278-91.
16. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011;15:e2-16.
17. Liebman HA, Saleh MN, Bussell JB, et al. Phase I/II Study of subcutaneous injections of low-dose anti-CD20 veltuzumab in relapsed immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;118:abstract 3302.
18. Gomez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarin-Arzaga L, et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood* 2010;116:4783-5.
19. Kuwana M, Nomura S, Fujimura K, et al. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:1229-36.
20. Najaoui A, Backchoul T, Stoy J, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol* 2012;88:167-74.
21. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-71.
22. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol* 2011;4:607-18.
23. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2011;153:309-17.
24. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103:2925-8.
25. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91:460-6.
26. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47:253-60.
27. Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010;116:3180-4.
28. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-35.
29. Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;415-20.
30. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:11-8.
31. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60-89.
32. Moore I, Strain L, Pappworth I, et al. Associations of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2010;115:379-87.
33. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* 2010;50:2753-60.
34. Scully M, Cohen M, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136:451-61.
35. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008;142:819-26.
36. Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol* 2010;89:1029-33.
37. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932-7.
38. Bresin E, Gastoldi S, Daina E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thromb Haemost* 2009;101:233-8.
39. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012;40:104-11.
40. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118:1746-53.
41. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:15-20.
42. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-35.

Ontvangen: 05/11/2012 – Aanvaard: 28/11/2012