

Současné uplatnění rituximabu ve farmakoterapii

Dana Syrová

Nemocniční lékárna VFN Praha

Rituximab je monoklonální protilátka, která byla jako první registrována k léčbě hematologických malignit. Váže se na povrch B-lymfocytů, které mají na povrchu antigen CD20. V roce 1997 byl schválen FDA (Food and Drug Administration) k použití v léčbě pro relabovaný nebo refrakterní folikulární lymfom. Výsledky dalšího zkoumání vedly později k rozšíření indikace na oblast revmatologie a nefrologie. Zavedení do praxe přineslo obrat v léčbě a změnilo osud nemocných, zejména minimalizací toxicity a vyšší specifitou účinku. Cílená léčba monoklonálními protilátkami se dnes stala (standardní) součástí léčebných postupů u řady onemocnění.

Klíčová slova: rituximab, monoklonální protilátka, CD20, B-lymfocyt.

Current application of rituximab in pharmacotherapy

Rituximab is the first registered monoclonal antibody in the treatment of hematologic malignancies. It binds to the surface of B-lymphocytes that have CD20 antigen on the surface. It was approved by the FDA (Food and Drug Administration) in 1997 for the treatment of relapsing or refractory follicular lymphoma. The results of further investigations extended its indication to other specialities such as rheumatology and nephrology. Its introduction in the practice represented a turning point in the treatment and changed the patients' fate, particularly due to its minimal toxicity and higher effect specificity. Targeted monoclonal antibody therapy has now become a regular (standard) part of medical practice in a variety of diseases.

Key words: rituximab, monoclonal antibodies, CD20, B-lymphocyte.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 84–86

Úvod

S rozvojem výzkumu v oblasti molekulární biologie a poznáváním regulačních pochodů buněk se objevily nové cesty biologické léčby, jakými jsou monoklonální protilátky. Koncepte monoklonálních protilátek byla známa již v 19. století, ale teprve objevením a popsáním tvorby v roce 1975 pomocí hybridomu začala éra v praktickém využití. Objevitelem byl George Kohler, Cesar Milstein a Niels Jerne, kteří obdrželi v roce 1984 Nobelovu cenu za tento objev a za práci v oblasti imunitního systému. Principem hybridomů je vytvoření nesmrtelných linií buněk vzniklých fúzí buněk myelomu a imunizovaných B-lymfocytů ze sleziny myši (1–3).

Charakteristika rituximabu

Jedná se o chimérickou (myši-lidskou) monoklonální protilátku namířenou proti antigenu CD20, což je neglykolyzovaný fosfoprotein. Těžké řetězce jsou složeny z 451 aminokyselin a lehké mají 213 aminokyselin. Konstantní část protilátky IgG1 je lidská a zabezpečuje efektorové funkce (Fc fragment). Tím se minimalizuje tvorba protilátek (antridrug antibodies) proti rituximabu. Variabilní část (Fab fragment), zajišťující vazbu na CD20, je myšího původu. CD20 se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech. Nevyskytuje se na kmenových hemapoetických buňkách, pro-B-buňkách, normálních plazmatických buňkách ani na jiných normálních buňkách.

Je exprimován ve vysoké koncentraci až v 95 % ne Hodgkinských B-lymfomů (2, 4). Po navázání protilátky se tento antigen neinternalizuje a neuvolňuje z povrchu buňky, necirkuluje v plazmě jako volný antigen a nevzniká tak kompetice o navázání protilátek. Rituximab se vyrábí kultivací ovariálních buněk čínských křečků.

Mechanismus účinku

Navázání rituximabu na povrch B-lymfocytu vede k zahájení imunitních reakcí, jejichž konečným důsledkem je lýza buňky. Mezi mechanismy účinku patří cytotoxická reakce vyvolaná aktivací komplementu (CDC – complement dependent cellular cytotoxicity), protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita (ADCC – antibody dependent cellular cytotoxicity), tedy aktivace na protilátce dependentních cytotoxických buněk (aktivace receptoru Fc na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk). Přímá vazba rituximabu na antigen CD20, který kontroluje vápníkový kanál v průběhu buněčného cyklu, vyvolává apoptózu, jejímž konečným výsledkem je smrt B-lymfocytů. Rituximab zvyšuje i citlivost nádorových buněk k chemoterapii (3, 5).

Indikace

První indikací po zavedení do praxe v roce 1997 byly ne Hodgkinské B-lymfomy. Na základě dalších výzkumů, klinických studií a prak-

tických zkušeností se jeho indikace postupně rozšířily i mimo oblast hematologické. V současné době mezi schválené terapeutické indikace patří:

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

- u dosud neléčených pacientů s folikulárním lymfomem (FL) III. a IV. klinického stadia v kombinaci s chemoterapií,
- udržovací terapie u pacientů s FL, kteří odpovídají na indukční léčbu,
- u pacientů s FL III. a IV. klinického stadia po druhém nebo dalším relapsu po chemoterapii nebo při chemorezistenci,
- u pacientů s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným lymfomem z B-buněk v kombinaci s chemoterapií.

Chronická lymfatická leukemie (CLL)

- u pacientů s dříve neléčenou nebo relabující či refrakterní CLL v kombinaci s chemoterapií.

Revmatoidní artritida (RA)

- v kombinaci s metotrexátem u pacientů, kteří odpovídali nedostatečně či netolerovali léčbu chorobu modifikujícími léky (DMARD – disease modifying antirheumatic drugs), včetně jednoho či více inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF – tumour necrosis factor alpha).

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

- u pacientů k indukci remise v kombinaci s glukokortikoidy.

Farmakodynamické vlastnosti

Podání rituximabu vede ke snížení počtu B-lymfocytů v periferní krvi již od první dávky. U pacientů s hematologickou malignitou je pokles velmi rychlý – do 3 dnů. Jejich počet se obnovuje v průběhu 6 měsíců po léčbě a k normálu se vrací během 12 měsíců po ukončení terapie. Koncentrace sérových imunoglobulinů zůstávají stabilní (4). Hluboká deplece B-lymfocytů byla pozorována u pacientů s RA po podání dvou infuzí rituximabu. Obnova začala obvykle od 24. do 40. týdne. U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou počet B-lymfocytů klesal po dvoutýdenním podání infuzí pod 10 buněk/ μ l (6). Obnova začala až po 6 měsících s návratem po 12 respektive 18 měsících. U malého počtu pacientů dochází k obnově po delší době trávající až 2 roky i déle.

Dávkování

Při léčbě lymfomů je doporučená dávka intravenózně (i.v.) 375 mg/m² tělesného povrchu dle předepsaného chemoterapeutického režimu. U CLL se podává v prvním cyklu léčby 375 mg/m² a v každém dalším cyklu se pokračuje dávkou 500 mg/m². V indikaci RA se podávají celkem dvě infuze 1 000 mg rituximabu s odstupem 14 dnů. Léčbu je možné zopakovat nejdříve za 24 týdnů pokud přetrvává reziduální aktivita nemoci. U granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy se aplikují 4 dávky rituximabu 375 mg/m² jednou týdně.

Způsob podávání

Léčivo se musí podávat na specializovaném pracovišti pod dohledem zkušeného lékaře s návazností na možnost intenzivní léčby včetně resuscitace. Podání je možné ambulantně s monitorováním vitálních funkcí. Před každou aplikací je nutno podat premedikaci: antipyretikum a antihistaminikum. U hematologických malignit se navíc přidává i glukokortikoid, pokud není součástí léčby. Pacientům s RA se doporučuje 100 mg methylprednisolonu i.v. (7, 8). U nemocných s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou se doporučuje podat i.v. 1 000 mg methylprednisolonu 1 až 3 dny před první infuzí rituximabu. Poslední dávka může být v den infuze. Na ni by mělo navazovat perorální podávání, maximálně však

80 mg denně a postupně snižovat methylprednisolon dle klinického stavu.

V hematoonkologické indikaci (NHL) je možné aplikovat lék od konce roku 2014 i subkutánně (s.c.) ve fixní dávce 1 400 mg. Nelze ho podat pacientům v monoterapii s FL ve stadiu III. a IV., kteří jsou rezistentní k chemoterapii nebo prodělávají druhý či další relaps onemocnění. V těchto indikacích nebyla zatím stanovena bezpečnost podávání. První dávka rituximabu musí být ale vždy podána i.v. a další dávky lze podat s.c. K tomuto podání je dostupný přípravek MabThera 1 400 mg s.c., který nelze zaměňovat za MabTheru 100 mg a 500 mg určenou k i.v. podání (6). Bezpečnostní profil je srovnatelný s přípravkem pro infuzní podání s výjimkou reakcí v místě vpichu (bolest, otok, ztuhnutí, krvácení, erytém, pruritus, vyrážka). Výhodou je kratší doba aplikace bez nutnosti nitrožilního přístupu (9). Obsažený enzym hyaluronidáza zajišťuje dobrou vstřebatelnost, a tím i optimální biologickou dostupnost (10). Léčebná odpověď je stejná s i.v. podáním. Proběhlé studie ukazují vyšší počet kompletních remisí (11).

Nežádoucí reakce

Rituximab je relativně málo toxický preparát. Je snášen poměrně dobře opakovaně a po delší dobu. Infuzní reakce jsou nejčastějším nežádoucím účinkem rituximabu. Akutní cytokinová reakce při nebo po infuzi vyvolaná uvolněným interleukinem 6 (IL-6) a TNF způsobuje třesavku, teplotu, nevolnost. Infuzní reakce se mohou vyskytovat až v 35 % případů při prvním podání, později jejich výskyt klesá. Většina reakcí je mírných, vzácně se mohou vyskytnout i závažnější reakce. Výskyt reakcí se snižuje při profylaktické aplikaci 100 mg solubilního methylprednisolonu, event. paracetamolu a antihistaminik 30 minut před infuzí. Reakci lze zmírnit rovněž zpomalením či přerušením infuze. Frekvence výskytu vedlejších reakcí se obvykle snižuje s podáváním dalších infuzí léku. Mezi další nežádoucí reakce patří zvracení, hypotenze, urtika, vyrážka, slabost, svědění kůže, bolest hlavy, dušnost, bronchospasmus, otok jazyka a hrdla, iritace hrdla, rýma, pocit návalů horka a syndrom z rozpadu tumoru. V revmatologické indikaci se objevuje vedle infuzní reakce nejčastěji bolest hlavy, hypertenzní reakce, nauzea, pruritus, kopřivka a zčervenání.

Z mechanismu účinku vyplývá i možné riziko infekčních komplikací. Metaanalýza RCT provedených v revmatologii ukázala jen velmi mírné zvýšení rizika závažných infekcí oproti MTX (4,7 vs. 3,2 na 100 pacientoroků). Nebyl pozorován vzestup výskytu oportunních infekcí,

tuberkulózy či reaktivace TBC infekce. Pacientům s akutní infekcí (např. sepse, oportunní infekce, tuberkulóza) by neměl být podáván. Použití rituximabu u pacientů s anamnézou opakovaných i chronických infekcí by mohlo přispět k větší náchylnosti k závažné infekci. Doporučuje se monitorovat hladiny imunoglobulinů. Vyskytly se i případy reaktivace hepatitidy B a progresivní multifokální leukoencefalopatie (8, 12, 13). Bylo popsáno 57 případů progresivní multifokální encefalopatie (PML) po léčbě RTX, z toho ale v 52 případech onkologické léčby a pouze u 5 při léčbě autoimunitních onemocnění (3 u RA a 2 u SLE). Většina nemocných byla léčena dalšími imunosupresivními léky. PML se vyskytuje u nemocných s těmito diagnózami i bez léčby RTX. Rovněž má být zváženo podání u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění pro možný výskyt kardiopulmonálních komplikací. Tito pacienti musí být pečlivě monitorováni. Není žádná evidence o tom, že by rituximab zvyšoval frekvenci malignit.

Závěr

Rituximab přinesl zásadní obrat a znamená velký pokrok v léčbě řady onemocnění. Účinný je tam, kde B-lymfocyty hrají důležitou roli v patogenezi. Největší úspěch slaví zejména v hematoonkologii, kde pozitivně ovlivňuje výsledky léčby a osud pacientů. Rituximab změnil léčebné postupy v hematoonkologii. Zavedení do standardních postupů znamená prodloužení mediánu celkového přežití. V revmatologii bylo prokázáno, že rituximab v kombinaci s metotrexátem snižuje rychlost progresu kloubního poškození a zlepšuje fyzické funkce. Mezi další choroby, kde se zdá být rituximab účinný a mohl by najít uplatnění, jsou například idiopatická trombocytopenní purpura, autoimunní hemolytická anémie, dermatomyositis, systémový lupus erythematoses, roztroušená skleróza. Indikace jsou předmětem dalšího výzkumu a klinických studií. Rituximab představuje cílenou a méně toxickou terapii s vyšší specifitou účinku.

Literatura

1. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–497.
2. Papajik T, Faber E, Indrák K. Nové směry a perspektivy v léčbě hematologických malignit. *Interní Med* 2003; 2: 71–77.
3. Belada D. Monoklonální protilátky v léčbě lymfomů. *Remedia* 2008; 18(6): 416–423.
4. Vášová I, Mayer J, Navrátil M. Rituximab v léčbě lymfoproliferativních onemocnění. *Trendy ve farmakoterapii. Příloha Zdravotnických novin* 2002; 3: 7–9.
5. McLaughlin P. Rituximab perspective on single agent experience and future directions in combination trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 3–16.

6. EMEA, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf, přistoupeno 22. 2. 2015.
7. Pavelka K. Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2007; 17: 440–447.
8. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatické artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Česrevmatol* 2007; 15: 73–90.
9. Rule S, Collins G, Samanta K. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics* 2014; 17(7): 459–468.
10. Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *Br J Cancer* 2013; 109: 1556–1561.
11. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Barrett M, Berge C, Bittner B, Boehnke A, McIntyre Ch, MacDonald D. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet oncol* 2014; 15: 343–352.
12. Ryšavá R. Možnosti použití biologické léčby u nemocných s glomerulárními chorobami. *Urologie praxi* 2012; 13(6): 246–252.
13. Strojil J, Ciferská H. Vybrané aktuality v indikacích imunosupresiv. *Interní Med* 2009; 11(9): 402–404.

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2015

PharmDr. Dana Syrová

Nemocniční lékárna VFN Praha,
U Nemocnice 2, Praha 2
syrova.dana@vfn.cz
