

Rituximab: de 'magic bullet' in de bestrijding van het B-cel-non-Hodgkin-lymfoom?

Werkingsmechanismen en mogelijke oorzaken van resistentie

Auteurs M.I. Gallegos Ruiz, M.H.J. van Oers en M.J. Kersten

Trefwoorden antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit, apoptose, B-cel-non-Hodgkin-lymfoom, complementafhankelijke cytotoxiciteit, rituximab

Samenvatting

Rituximab is een chimere monoklonale antistof gericht tegen het CD20-antigeen dat tot expressie komt op de meeste B-cel-non-Hodgkin-lymfomen. Het is het eerste antilichaam dat geregistreerd is voor de behandeling van kanker en dat effectief is gebleken bij zowel indolente als agressieve lymfomen. Tijdens de behandeling wordt slechts milde toxiciteit waargenomen.

Een belangrijk deel van de B-cel-non-Hodgkin-lymfoompatiënten reageert echter niet op rituximab of krijgt na een initiële respons een recidief. Om de effectiviteit van de huidige behandeling met rituximab te verbeteren, is het

nodig meer inzicht te verkrijgen in de werkings- en resistentiemechanismen van dit monoklonale antilichaam.

In dit overzichtsartikel wordt nader ingegaan op drie in de literatuur beschreven werkingsmechanismen van rituximabmonotherapie: complementafhankelijke cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit en apoptose. Verder worden mogelijke oorzaken van resistentie beschreven en wordt er aandacht besteed aan rituximab in combinatie met radiotherapie, chemotherapie en cytokines.

(Ned Tijdschr Hematol 2005;2:184-191)

Inleiding

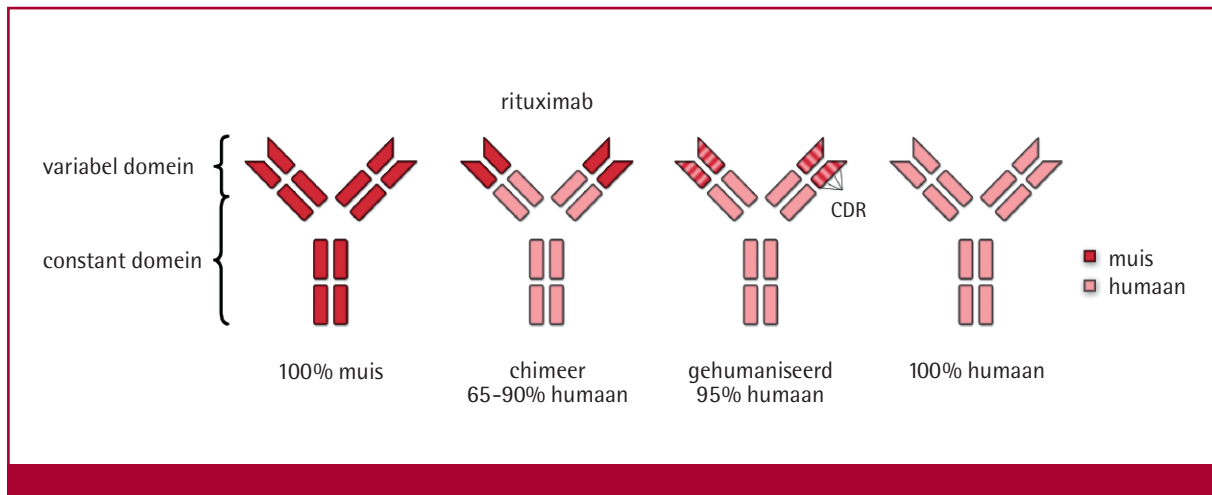
B-cel-non-Hodgkin-lymfoom (B-NHL) bestaat uit een indolente en agressieve vorm. Patiënten met indolente B-NHL zijn met de huidige behandelmethoden over het algemeen niet te genezen. Van de patiënten met agressieve lymfomen kan ongeveer 40% worden genezen. Het is daarom van groot belang dat er nieuwe behandelingsstrategieën worden ontwikkeld.

Rituximab, een monoklonale antistof gericht tegen het CD20-antigeen, is een belangrijke aanwinst gebleken voor de behandeling van patiënten met zowel indolente als agressieve lymfomen. Rituximabmonotherapie leidt bij iets meer dan de helft van de patiënten met folliculair lymfoom (FL) tot een respons met een mediane duur van ongeveer een jaar.¹ De responspercentages bij patiënten die behandeld

worden met een combinatie van rituximab en chemotherapie liggen tussen de 80 en 100%.

Bij patiënten met agressieve lymfomen is er met monotherapie een responskans van ongeveer 30%, waarbij de meeste responsen van korte duur zijn. Indien deze patiënten behandeld worden met een combinatie van rituximab en chemotherapie, wordt ook hier een winst in ziektevrije en totale overleving geboekt.

Bij herbehandeling van de patiënten die eerder op rituximab hebben gereageerd, treedt bij ongeveer de helft opnieuw een respons op. Dit geeft aan dat sommige lymfomen resistent zijn of worden en dat nieuwe strategieën nodig zijn om de behandelingsresultaten van rituximab te verbeteren. Om dit doel te bereiken is een beter inzicht nodig in de werkings- en resistentiemechanismen van rituximab.



Figuur 1. Structuur van rituximab. Rituximab is een chimeer antilichaam dat bestaat uit variabele domeinen van de muis (verantwoordelijk voor de CD20-binding), gekoppeld aan humane constante ketens. Door genetische manipulatie is het mogelijk gehumaniseerde en volledig humane antilichamen te construeren. Een gehumaniseerd antilichaam bevat alleen nog de regio's verantwoordelijk voor specificiteit ('complementarity-determining region'; CDR) van de muis. De rest van het antilichaam is van humane origine. Volledig humane monoklonale antilichamen kunnen worden verkregen door muizen transgeen voor humane immuunglobuline genen te immuniseren met het CD20-antigeen.

Rituximab is gericht tegen het CD20-antigeen. Dit antigeen is B-cel-specifiek en wordt tot expressie gebracht op 90% van de B-cellymfomen. Het ligand van CD20 is niet bekend. Omdat CD20 niet op stamcellen en niet op plasmacellen voorkomt, is dit antigeen uiterst geschikt als target voor monoklonale antilichaamtherapie. Andere gunstige eigenschappen van CD20 zijn dat de expressie op lymfoomcellen in het algemeen redelijk hoog is, binding met de antistof geen downregulatie van het antigeen veroorzaakt en dat het antigeen niet wordt geïnternaliseerd of losgelaten in de circulatie.

Rituximab is het eerste monoklonale antilichaam dat door de 'Food and Drug Administration' (FDA) werd goedgekeurd voor de behandeling van kanker. Het is een chimeer muis/humaan-antilichaam, waarbij alleen het CD20-bindende domein afkomstig is van de muis (zie *Figuur 1*). Het immunoglobuline G1 (IgG1)-constante gedeelte is van humane afkomst, waardoor meer optimale effectorreacties op gang kunnen worden gebracht. Bovendien ontstaat er een lagere kans op humane anti-muisantistoffen (HAMA's) en een langere halfwaardetijd van de antistof.

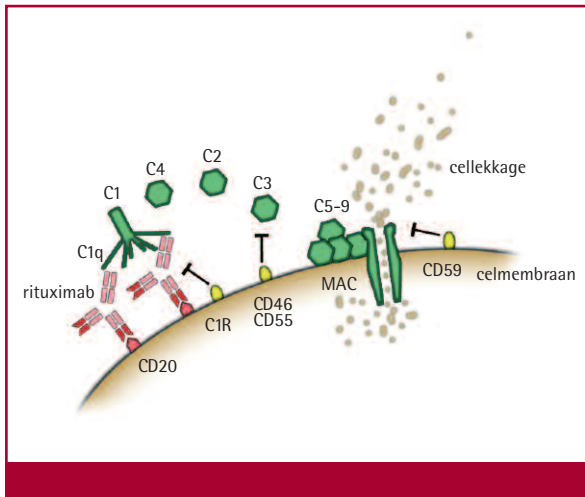
Werkingsmechanismen van rituximabmonotherapie

Rituximabbinding en farmacokinetiek

De farmacokinetiek van rituximab wordt niet alleen bepaald door de eigenschappen van de antistof, maar

ook door de aanwezigheid en dichtheid van het doelwitantigeen. Het feit dat rituximab minder effectief is bij chronische lymfatische leukemie (CLL)-patiënten dan bij FL-patiënten, wordt door sommigen toegeschreven aan de significant lagere antigene dichtheid van CD20 op CLL-cellen.² De expressie van CD20 op mantelcellymfoom en diffuus grootcellig lymfoom is echter vergelijkbaar met FL, zodat dit niet de enige verklaring voor verschil in effectiviteit kan zijn. Verder worden bij patiënten die reageren op rituximab hogere serumspiegels van de antistof gevonden dan bij patiënten die geen respons bereiken. Dit kan een reflectie zijn van een hogere 'tumor load' bij patiënten die niet reageren, waardoor de antistof al in de circulatie wordt weggevangen. Downregulatie van CD20 is een voor de hand liggende verklaring voor resistentie, maar dit is slechts incidenteel beschreven.³ Bovendien kunnen resultaten van CD20-kleuringen negatief lijken, omdat de tumorcellen nog rituximab gebonden hebben waardoor het antigeen afschermd wordt.

Aangezien de standaarddosis van de rituximabmonotherapie (iedere week vier toedieningen van 375 mg/m²) zeer arbitrair tot stand is gekomen en er geen sprake was van dosislimiterende toxiciteit, is het niet verwonderlijk dat er studies zijn gedaan met een hogere dosis of frequentere toediening. Met name bij CLL-patiënten heeft dit geleid tot hogere responspercentages, alhoewel ze van korte duur waren.^{4,5} Overigens zijn vergelijkende studies niet gedaan.



Figuur 2. Complementafhankelijke cytotoxiciteit. Na binding van rituximab aan CD20, bindt C1q aan de IgG1-keten van rituximab. Hierdoor worden achtereenvolgens C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 en C9 geactiveerd (complementcascade), waardoor het 'membrane attack complex' (MAC) wordt gevormd. Door een porie in de celmembraan treedt vervolgens cellekkage op en gaat de cel dood. C1R, CD46, CD55 en CD59 zijn membraangebonden eiwitten die op verschillende momenten tijdens het proces kunnen voorkomen dat celschade ontstaat.

Complementafhankelijke cytotoxiciteit

Verschiede studies hebben aangetoond dat rituximab in vitro complementafhankelijke cytotoxiciteit ('complement-dependent cytotoxicity': CDC) induceert. Het complementsysteem bestaat uit een reeks eiwitten (C1-9) die elkaar activeren. Uiteindelijk kunnen deze eiwitten tumorcellen lyseren door vorming van het zogenaamde 'membrane attack complex'. Het proces wordt geïnitieerd door binding van C1q aan de Fc-staart van de antistof (zie *Figuur 2*). Ook worden de tumorcellen, door de aanwezigheid van IgG en C3b op het oppervlak, geopsoniseerd voor fagocytose via Fc-receptoren. Het vermogen van een CD20-antistof om CDC te induceren lijkt te correleren met het vermogen om translocatie van CD20 te bewerkstelligen in lipide microdomeinen in de celmembraan, de zogenaamde 'rafts'.⁶

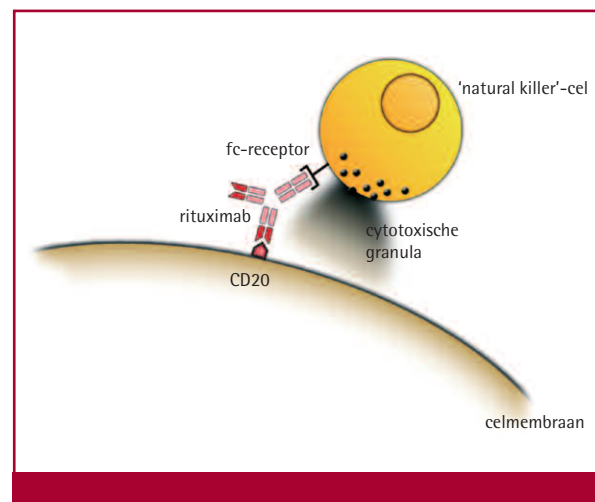
Complementregulerende eiwitten grijpen aan op verschillende fasen van het proces en deze eiwitten kunnen zo voorkomen dat tumorcellen gelyseerd worden. Een voorbeeld hiervan is de C1-remmer (C1R). Deze remmer grijpt aan tijdens de activering van het C1-eiwit. De remmers 'decay accelerating factor' (DAF; CD55) en CD46 grijpen beiden aan op het C3-eiwit. Tot slot kan Protectin (CD59) binden aan het C8- en C9-eiwit, waardoor wordt voorkomen dat een porie in het membraan gevormd wordt.

Manches et al. toonden aan dat de mate van expressie van complementregulerende eiwitten de gevoeligheid van B-NHL voor CDC, en daarmee de gevoeligheid voor rituximab, kan voorspellen.⁷ In andere studies werd een verhoogde CDC gezien, indien de complementregulerende eiwitten werden geblokkeerd met antilichamen.^{8,9} Bovendien is CD59 geïdentificeerd op cellen die rituximab hebben gebonden maar niet gelyseerd zijn.¹⁰ Deze complementregulerende eiwitten lijken derhalve een rol te spelen bij resistentie tegen rituximab. Door blokkering van deze eiwitten kan mogelijk de werking van rituximab verbeterd worden. Een andere mogelijkheid om met CDC de werking van rituximab te verbeteren, is het versterken van de binding tussen het complementregulerende eiwit en rituximab. Een IgG1-mutant met sterkere binding aan C1q is reeds geconstrueerd.¹¹

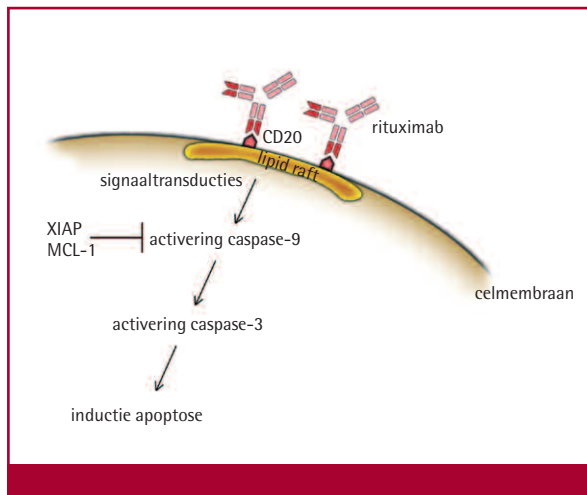
In een studie door Di Gaetano et al. werden bij C1q-deficiënte muizen waarin geen complementactivering mogelijk is, lymfoomcellen, getransduceerd met humaan CD20, getransplanteerd. In deze muizen was behandeling met rituximab niet effectief, hetgeen laat zien dat ook in vivo CDC belangrijk is voor de werking van rituximab.¹²

Antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit

Antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit ('antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity':



Figuur 3. Antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit. Fc-Receptoren op bijvoorbeeld een 'natural killer' (NK)-cel, zijn in staat te binden aan het IgG1-domein van rituximab. Door deze interactie wordt de NK-cel geactiveerd tot vrijlating van cytotoxicische granula. Dit leidt tot celdood.



Figuur 4. Apoptose. Wanneer CD20 wordt gebonden door rituximab transloceert het antigeen naar de zogenaamde 'lipid rafts', celmembraancompartimenten rijk aan cholesterol en glycolipiden. Deze verbinding vormt een platform voor signaaltransducties die uiteindelijk kunnen leiden tot activering van caspase-9 en -3. Dit resulteert vervolgens in inductie van apoptose. XIAP en MCL-1 zijn twee remmers van het apoptoseproces.

ADCC) is een mechanisme waarbij cellen die een antilichaam (in dit geval rituximab) hebben gebonden, worden gedood na interactie met een Fc-receptor (zie *Figuur 3* op pagina 186). Fc-receptoren zijn aanwezig op monocyten, macrofagen, neutrofielen en 'natural killer' (NK)-cellen. Er bestaan drie klassen Fc-receptoren: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) en FcγRIII (CD16). Op één subtype na (FcγRIIb), hebben alle Fc-receptoren een activerende werking. De balans tussen de aanwezigheid van en binding aan deze receptoren bepaalt of cytotoxische mechanismen worden geactiveerd of geremd.

Verschillende in-vitrostudies laten zien dat ADCC een belangrijke rol speelt in de werking van rituximab. Hiervoor blijken verschillende effectorcellen verantwoordelijk.^{8,13} Bewijs voor de bijdrage van ADCC in vivo werd geleverd door een studie van Clynes et al. In deze studie was de behandeling met rituximab niet effectief bij muizen die deficiënt waren voor de activerende receptoren CD64 en CD16.¹⁴ Cartron et al. kwamen met aanvullend bewijs doordat ze demonstreerden dat er een correlatie bestaat tussen de responskansen van indolente B-NHL en een specifiek polymorfisme in de CD16-receptor (FcγRIIIa).¹⁵ Er bestaat een receptor met een sterkere binding (158V) en een receptor met een zwakkere

binding (158F). Patiënten die homozygoot waren voor de 158V-variant, hadden na behandeling met rituximab een 'overall response rate' (ORR) van 90% na 12 maanden. Van de patiënten die 1 of 2 kopieën hadden van de 158F-variant, had na 12 maanden slechts 51% een respons.¹⁵ Bij patiënten met een immunocytoom is de kans op respons ook groter indien ze homozygoot zijn voor het 158V-allel.¹⁶

Deze resultaten geven een sterke indicatie dat CD16 belangrijk is voor de effectiviteit van rituximab. Verder is er nu een mogelijkheid om de respons te voorspellen en meer effectieve antilichamen te construeren. Shields et al. hebben inmiddels een antilichaam geconstrueerd met een betere binding aan 158F.¹⁷

Een andere mogelijke verklaring voor een slechte respons op rituximab, is het verdwijnen van immunologische effectorcellen na verscheidene (chemotherapeutische) behandelingen. Een manier om deze vorm van resistentie tegen te gaan, is de celpopulatie te vernieuwen met behulp van cytokines of door celtransfusie. Het is reeds aangetoond dat de cytokines 'granulocyte (macrophage) colony-stimulating factor' (G(M)CSF), interleukine (IL)-2 en IL-12, de ontwikkeling van neutrofielen en NK-cellen bevorderen en daarmee de werking van rituximab mogelijk kunnen verbeteren.¹⁸

Apoptose

Wanneer CD20 wordt gebonden door rituximab, vindt er een translocatie plaats naar domeinen in de celmembraan die rijk zijn aan cholesterol en glycolipiden, de zogenaamde 'lipid rafts'. Deze translocatie vormt een platform voor het op gang brengen van signaaltransducties, waardoor B-celproliferatie wordt geremd of apoptose in de maligne cellen wordt geïnduceerd. De inductie van apoptose gaat, onder andere, via activering van caspase-9 en -3. Remmers van dit mechanisme zijn XIAP en MCL-1 (zie *Figuur 4*). Overigens verschillen CD20-antistoffen in hun vermogen om een translocatie naar 'lipid rafts' te bewerkstelligen.

Byrd et al. leverden in vivo bewijs voor een rol van caspase-3 en -9 in de antitumorwerking van rituximab.¹⁹ Hierbij werd bovendien downregulatie van XIAP en MCL-1 waargenomen. Bij deze studie kon echter niet worden uitgesloten dat ook andere effectormechanismen betrokken waren. Overigens vonden Van der Kolk et al. dat apoptose, geïnduceerd door cross-linking van CD20, ook caspaseonafhankelijk kan verlopen.²⁰

Het aanvullende bewijs dat apoptose een rol speelt in de werking van rituximab, werd geleverd in een

Geeft selectieve afname van
▼ het aantal trombocyten



hydrochloor-anagrelide
XAGRID[®]

Brengt ET onder controle

Nu vergunning voor ET*

* Therapeutische indicatie
Xagrid is geïndiceerd voor de
verlaging van het aantal
trombocyten bij essentiële
trombocytose patiënten met een
verhoogd risico die hun bestaande therapie
niet goed verdragen of wiens verhoogd aantal
trombocyten door de bestaande therapie niet
tot een aanvaardbaar niveau worden teruggebracht.

Een essentiële trombocytose patiënt met een verhoogd risico wordt
gedefinieerd door één of meer van de volgende kenmerken:

- >60 jaar of
- Trombocyten aantal > 1000 x 10⁹/l of
- Voorgeschiedenis van trombohemorragie in de anamnese.

Shire

Aanvullende informatie is op verzoek verkrijgbaar bij

Shire Pharmaceuticals Group plc
Hampshire International Business Park
Chineham Basingstoke Hampshire UK RG24 8EP

© Geregistreerd handelsmerk

Gedrukt op April 2005



Voel vitaliteit

Roche geeft haar devies "Targeting cancer with care" onder meer invulling met NeoRecormon®. Dit krachtige epoëtine zorgt ervoor dat kankerpatiënten met anemie meer energie krijgen en zich minder moe gaan voelen.^{1,2} NeoRecormon® biedt vitaliteit, dus meer ruimte om te leven.³



Energy to make a difference

studie waar het CH-domein van rituximab werd verwijderd.²¹ Dit domein is onderdeel van de Fc-regio en verantwoordelijk voor de binding aan het C1-eiwit. De getrunceerde vorm van rituximab was nog steeds effectief in het induceren van apoptose in vitro en was tevens actief in xenograftmodellen.²¹ Verandering van verschillende regulatoreiwitten van apoptose (BCL-2, APAF-1, XIAP, MCL-1) kan mogelijk een mechanisme van resistentie zijn.

BCL-2 is een antiapoptotisch eiwit. Expressie van dit eiwit gaat samen met een slechte prognose voor patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom ('diffuse large B-cell lymphoma': DLBCL). Mounier et al. toonden in een vergelijkende studie tussen een arm met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison) en rituximab en een arm met alleen CHOP aan, dat het overlevingsvoordeel voor de met rituximab behandelde patiënten met name werd behaald in de BCL2-positieve groep.²²

Gebruik van rituximab bij combinatie-therapie

Een andere aanpak om de werking van rituximab te verbeteren, is rituximab te combineren met andere behandelmethoden. Veelbelovende resultaten zijn al geboekt in combinatie met radio-isotopen, chemotherapie en cytokines. Deze combinaties worden hieronder nader belicht.

Radio-immunotherapie

Radio-immunotherapie is aantrekkelijk, omdat de specificiteit van monoklonale antilichamen wordt gecombineerd met de celbeschadigende effecten van radioactieve straling. Cellen die diep in de tumor liggen of geen CD20 tot expressie brengen, worden op deze manier door het zogenaamde cross-fire-effect ook gedood.

Er zijn verschillende redenen waarom met name lymfomen geschikt zijn voor radio-immunotherapie. Ten eerste zijn lymfomen zeer radiosensitief en ze hebben (in tegenstelling tot normale weefsels) geen drempel voor bestralingsschade, waardoor juist de continue lage dosis straling die wordt bereikt effectief kan zijn. Ten tweede is de effectiviteit van de therapie door het radio-isotoop niet langer afhankelijk van immunologische effectormechanismen, die met name bij zwaar voorbehandelde patiënten verstoord kunnen zijn. Ten slotte zijn er nog aanwijzingen dat radio-immunotherapie remming van de angiogenese kan veroorzaken.²³

Van de twee beschikbare CD20-radio-immunoconjugaten, ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]) en tositumomab (Bexxar[®]), is aangetoond dat beide middelen nog effectief zijn bij ongeveer de helft van de patiënten die resistent zijn tegen rituximab. Ook is in een gerandomiseerde studie aangetoond dat het radio-immunoconjugaat effectiever was dan de ongeconjugeerde antistof, zodat er inderdaad een toegevoegde waarde van het radio-isotoop is.^{24,25}

Beide middelen bestaan uit een muizen-CD20-antistof, maar aan ibritumomab tiuxetan is het radio-isotoop Yttrium⁹⁰ gekoppeld en aan tositumomab het radio-isotoop I¹³¹.

Het voordeel van Yttrium⁹⁰ is dat het een pure β -straler is, waardoor minder stralingsbelasting voor personeel en familieleden optreedt. Dit radio-isotoop heeft ook een hogere energie, waardoor het over een grotere lengte, en dus meer celdiameters, effectief is. Dit kan mogelijk tot een betere effectiviteit bij grotere tumoren leiden. Nadeel is dat, door het ontbreken van γ -emissie, voor de beeldvorming een ander radio-isotoop moet worden gebruikt.

Chemo-immunotherapie

Een andere interessante optie voor de behandeling van B-NHL-patiënten is de combinatie van chemotherapie en rituximab. Door de verschillen in werkingsmechanisme lijkt er geen kruisresistentie te zijn en is er ook nauwelijks overlappende toxiciteit. In vitro zijn er bovendien aanwijzingen dat rituximab tumorcellen kan sensibiliseren voor verschillende cytostatica (doxorubicine, cisplatinum, dexamethason, fludarabine), onder andere door het verhogen van de gevoeligheid voor apoptose.

In cellijnen is aangetoond dat rituximabtoediening kan leiden tot downregulatie van IL-10, hetgeen vervolgens downregulatie van het antiapoptotische eiwit BCL-2 veroorzaakt.²⁶ Verschillende studies toonden veelbelovende resultaten indien patiënten werden behandeld met CHOP of CVP (cyclofosfamide, vincristine en prednison) gecombineerd met rituximab.^{27,28,29} Interessant is ook de combinatie van fludarabine en rituximab, mede omdat fludarabine in staat is het complementremmende eiwit CD55 te downmoduleren.³⁰

Cytokines in combinatie met rituximab

IL-2, G(M)-CSF en interferon (IFN)- α zijn in staat de cytotoxische effecten van ADCC te stimuleren, mogelijk door het vergroten van de effectorcelpopulatie (neutrofielen, NK-cellen). Omdat ADCC mogelijk een werkingsmechanisme is van rituximab,

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Monoklonale antilichaamtherapie met rituximab is een belangrijke aanwinst gebleken voor de behandeling van patiënten met zowel indolente als agressieve B-cel-maligniteiten.
2. De werkingsmechanismen van rituximab berusten met name op complementafhankelijke cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke celgemedeerde cytotoxiciteit en inductie van apoptose.
3. Een betere kennis van de werkingsmechanismen van monoklonale antistoffen zal leiden tot meer rationele combinaties met andere geneesmiddelen en een meer doelmatig gebruik van deze antistoffen.

is gekeken naar de combinatie van deze cytokines en rituximab bij patiënten met recidief indolent B-NHL. Rituximab in combinatie met IL-2 bleek veilig en resulteerde in expansie van NK-cellen, hetgeen samenging met een hoger responspercentage.¹⁷ Combinatietherapie van G(M)-CSF en rituximab bleek goed getolereerd te worden. Van der Kolk et al. toonden aan dat de ORR van deze behandeling gelijk was aan de behandeling met alleen rituximab.³¹ Wel was het percentage complete remissies bij de combinatietherapie hoger dan verwacht en was de duur van de remissie langer. De combinatietherapie van IFN- α en rituximab liet een ORR zien van 70%.³² De resultaten van de in deze paragraaf genoemde studies dienen echter nog te worden bevestigd in gerandomiseerde studies.

Conclusies en verwachtingen voor de toekomst

Hoewel met rituximab goede klinische resultaten zijn geboekt, reageert een belangrijk deel van de B-NHL-patiënten niet op de behandeling of de patiënten krijgen na respons een recidief. Dit geeft aan dat verbetering van de huidige behandeling nodig is. In dit artikel is een overzicht gegeven van de werkingsmechanismen van door rituximab geïnduceerde CDC, ADCC en apoptose. Ondanks de kennis van deze mechanismen, moet nog blijken welk van deze mechanismen de grootste bijdrage levert aan de werking van rituximab. Problematisch bij het beoordelen van in-vitrostudies en dierexperimenten, is dat er veelal wordt gewerkt met cellijnen afkomstig van agressieve lymfomen. Rituximab is echter het meest effectief bij indolente lymfoomtypen. Verder heeft elke cellijn zijn eigen karakteristieken, waardoor het

interpreteren van de gevonden resultaten wordt bemoeilijkt en soms ogenschijnlijk tegenstrijdige resultaten worden verkregen.³³ Veelbelovende resultaten zijn geboekt door rituximab te combineren met chemotherapie of met radioisotopen. Mogelijk kan in de toekomst deze dure therapie gerichter worden ingezet door te screenen op Fc γ -RIII-polymorfismen, BCL-2-expressie en genetische expressiepatronen.³⁴

Doordat het nu mogelijk is ook volledig humane antilichamen te ontwikkelen zullen nieuwe, meer effectieve, antilichamen op de markt komen. Uiteindelijk zal dit alles hopelijk resulteren in een verbetering van de prognose en een verbeterde levenskwaliteit van B-NHL-patiënten.

Referenties

1. Hainsworth JD. Rituximab as first-line systemic therapy for patients with low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 2000;27(suppl 12):25-9.
2. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;8:2825-33.
3. Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-43.
4. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001;19:2153-64.

5. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:2165-70.
6. Cragg MS, Morgan SM, Chan HT, Morgan BP, Filatov AV, Johnson PW, et al. Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood* 2003;101:1045-52.
7. Manches O, Lui G, Chaperot L, Gressin R, Molens JP, Jacob MC, et al. In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003;101:949-54.
8. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000;95:3900-8.
9. Harjunpaa A, Junnikkala S, Meri S. Rituximab (anti CD20) therapy of B cell lymphomas: direct complement killing is superior to cellular effector mechanisms. *Scand J Immunol* 2000;51:634-41.
10. Treon SP, Mitsiades C, Mitsiades N, Young G, Doss D, Schlossman R, et al. Tumor cell expression of CD59 is associated with resistance to CD20 serotherapy in patients with B-cell malignancies. *J Immunother* 2001;24:263-71.
11. Idusogie EE, Wong PY, Presta LG, Gazzano-Santoro H, Totpal K, Ultsch M, et al. Engineered antibodies with increased activity to recruit complement. *J Immunol* 2001;166:2571-5.
12. Di Gaetano N, Cittera E, Nota R, Vecchi A, Grieco V, Scanziani E, et al. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *J Immunol* 2003;171:1581-7.
13. Van der Kolk LE, De Haas M, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Van Oers MH. Analysis of CD20-dependent cellular cytotoxicity by G-CSF-stimulated neutrophils. *Leukemia* 2002;16:693-9.
14. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravteck JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity to tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.
15. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fcγ3 gene. *Blood* 2002;99:754-8.
16. Farag SS, Flinn IW, Modali R, Lehman TA, Young D, Byrd JC. Fc gamma R11a and Fc gamma R1a polymorphisms do not predict response to rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004;103:1472-4.
17. Shields RL, Namenuk AK, Hong K, Meng YG, Rae J, Briggs J, et al. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc gamma R1, Fc gamma R2, Fc gamma R3, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc gamma R. *J Biol Chem* 2001;276:6591-604.
18. Gluck WL, Hurst D, Yuen A, Levine AM, Dayton MA, Gockerman JP, et al. Phase I studies of interleukin (IL)-2 and rituximab in B-cell non-hodgkin's lymphoma: IL-2 mediated natural killer cell expansion correlations with clinical response. *Clin Cancer Res* 2004;10:2253-64.
19. Byrd JC, Kitada S, Flinn IW, Aron JL, Pearson M, Lucas D, et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood* 2002;99:1038-43.
20. Van der Kolk LE, Evers LM, Omene C, Lens SM, Lederman S, Van Lier RA, et al. CD20-induced B cell death can bypass mitochondria and caspase activation. *Leukemia* 2002;16:1735-44.
21. Reff ME, Hariharan K, Braslawsky G. Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control* 2002;9:152-66.
22. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003;101:4279-84.
23. Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Sem Oncol* 2003;30:531-44.
24. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.
25. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18:1316-23.
26. Alas S, Emmanouilides C, Bonavia B. Inhibition of interleukin-10 by rituximab results in downregulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin Cancer Res* 2001;7:709-23.
27. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al. Treatment of patients with low grade B cell lymphoma with the combination of chimeric antiCD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268-76.
28. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
29. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-23.
30. Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, Bassan R, Rambaldi A, Golay J, et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol* 2001;114:800-9.
31. Van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Van Oers MH. Treatment of relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma with a

combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) and G-CSF: final report on safety and efficacy. *Leukemia* 2003;17:1658-64.

32. Sacchi S, Federico M, Vitolo U, Boccomini C, Vallisa D, Baldini L, et al. Clinical activity and safety of combination immunotherapy with IFN-alpha 2a and Rituximab in patients with relapsed low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2001;86:951-8.

33. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004;104:2635-42.

34. Bohan SP, Troyanskaya OG, Alter O, Warnke R, Botstein D, Brown PO, et al. Variation in gene expression patterns in follicular lymphoma and the response to rituximab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1926-30.

Ontvangen 20 januari 2005, geaccepteerd 29 april 2005.

Correspondentieadres

Mw. drs. M.I. Gallegos Ruiz, research analyst

VU medisch centrum
Afdeling Geneeskundige Oncologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

Prof. dr. M.H.J. van Oers, internist-hematoloog
Mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Hematologie F4-224
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Tel.: 020 566 57 85
E-mail: m.j.kersten@amc.uva.nl

Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Vragen over kanker?

Bijvoorbeeld over hoe u uw risico op kanker kunt verkleinen door zo gezond mogelijk te leven? Of over hoe u kanker vroeg kunt ontdekken? Of over onderzoeken en behandelingen?

Met al uw vragen over kanker kunt u terecht bij de gratis KWF Hulp- en informatielijn: 0800-022 66 22 of surfen naar www.kwfkankerbestrijding.nl.

Kanker betekent lang niet altijd het einde.

KWF KANKER BESTRIJDING

Aranesp SureClick 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 300 en 500 microgram

Samenstelling: Aranesp SureClick (voorgevulde pen) of Aranesp voorgevulde spuit bevat als actieve ingrediënt darbepoetin alfa. SureClick voor s.c. gebruik.

Indicaties: Behandeling van anemie t.g.v. chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen >11 jaar. Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling van anemie bij chronische nierinsufficiëntie. **Correctiefase:** aanvangsdosis is 0,45 µg/kg één injectie éénmaal per week. Patiënten die geen dialyse ondergaan kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg één injectie per twee weken bij voorkeur s.c. worden toegediend. Bij onvoldoende Hb stijging de dosis met ca. 25% verhogen. Dosisverhogingen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken. Indien Hb stijging >1,6 mmol/l per 4 weken, de dosering vermindert met 25 tot 50%. **Onderhoudsfase:** Toediening van één injectie éénmaal per week of per twee weken continueren. Als streefwaarde Hb met dosering van eens per twee weken is bereikt, kan aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, een cumulatieve dosering eens per maand s.c. worden toegediend. Hierna titreren om Hb op streefwaarde te houden. Na dosisaanpassing is vereist om Hb op gewenste niveau te houden, de dosis met ongeveer 25% wijzigen. NB: Bij correctiefase en/of onderhoudsfase: Bij een Hb >8,7 mmol/l de behandeling onderbreken tot Hb <8,1 mmol/l. Vervolgens opnieuw starten met dosis ca. 25% lager dan voorheen. Na dosisaanpassing of switch van r-HUEPO naar Aranesp het Hb per week of 2 weken controleren. Tijdens onderhoudsfase dosis niet vaker dan eens per 2 weken wijzigen. Bij wijziging toedieningsweg dezelfde dosis handhaven en Hb eens per week of 2 weken controleren. Patiënten die 2 of 3 maal per week r-HUEPO ontvangen, kunnen overschakelen op Aranesp éénmaal per week. Patiënten die r-HUEPO éénmaal per week ontvangen, kunnen overschakelen op Aranesp eens per 2 weken. **Behandeling van anemie bij patiënten met kanker:** Aranesp s.c. toediening aan patiënten met anemie. De aanbevolen startdosering is 6,75 µg/kg éénmaal per 3 weken. Indien onvoldoende klinische respons na 9 weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is. Alternatieve dosering van 2,25 µg/kg éénmaal per week. Bij onvoldoende stijging van het Hb na 4 weken (<1 g/dL = 0,6mmol/L) de dosis verdubbelen. Indien 4 weken na aanpassing van de dosis onvoldoende respons, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is. De therapie beëindigen ca. 4 weken na het einde van de chemotherapie. De Hb-concentratie dient te 13 g/dL (8,1mmol/L) niet te overschrijden. Bij bereiken therapeutische doel, dient de dosis te worden verlaagd met 25-50% om Hb streefwaarde te behouden. Verdere dosisverlaging kan worden ingesteld. Bij grotere stijging dan 2 g/dL (1,3 mmol/L) in 4 weken, dient de dosis te worden verlaagd met 25-50%. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HUEPO of één van de hulpstoffen. Slecht gecontroleerde hypertensie. **Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:** **Algemeen:** Voor een effectieve erythropoëse, de ijzerstatus evalueren bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling, een supplementaire ijzertherapie kan noodzakelijk zijn. Erythrocytaire aplasie (FPCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erythropoïetine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met erythropoïetine behandeling. Patiënten met vermoede of bevestigde neutraliserende antilichamen t.g.v. erythropoïetine niet overzetten op Aranesp. Gegevens van patiënten met een actieve leveraandoening ontbreken. Aranesp met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met een leveraandoening. Voorzichtigheid betrachten bij sikkelcelanemie of epilepsie. **Behandeling van anemie bij chronische nierinsufficiëntie:** ijzersuppletie als serumferriëtspiegel < 100 µg/l of als transfusiesituatie <20%. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, streefwaarde van Hb individueel bepalen. Bij deze patiënten een bovengrens van 7,4 mmol/l nastreven, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) anders bepalen. De kaliumspiegels regelmatig controleren tijdens de behandeling. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot normale spiegels. **Behandeling van anemie bij patiënten met kanker:** Bij solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten Hb > 13 g/dL, dosisaanpassing volgen teneinde potentieel risico op thrombo-embolische gebeurtenissen te minimaliseren. Aantal bloedplaatjes en Hb dienen regelmatig te worden gecontroleerd. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheid dat epoëtines de groei van elk type maligniteit zou kunnen stimuleren. **Interacties:** De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Er is een mogelijkheid op interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine en tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, bloedspiegels van deze geneesmiddelen controleren en de dosering aanpassen als het Hb stijgt. **Zwangerschap en borstvoeding:** Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen. Aranesp niet toedienen aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding. **Bijwerkingen:** **Algemeen:** zelden potentieel ernstige allergische reacties incl. huiduitslag, urticaria en kortademigheid. **Behandeling van anemie bij chronische nierinsufficiëntie:** hoofdpijn, hypertensie en trombose van de arterio-veneuze stroming, niet geassocieerd met de Hb concentratie of de snelheid van toename van de Hb concentratie. Ongemak op injectieplaats voornamelijk na de eerste injectie. Behandeling van anemie bij patiënten met kanker: artralgie, periferie oedeem, pijn op de injectieplaats, trombo-embolische reacties. **Verpakking:** SureClick: Leverbaar in sterktes 20, 40, 60, 80, 100, 150, 300 en 500 microgram verpakking à 1 stuk. Voorgevulde spuiten. Aranesp 300 en 500 microgram verpakking à 1 stuk, resterende sterktes verpakking à 4 stuks. EU-registratienummers: EU/1/01/185/002-056. **Aflevering en vergoeding:** U.R. Aranesp wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie Z-index. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie Amgen BV te Breda, tel. 076-5732500, juli 2005. **Referenties:** 1. (B-takst Aranesp), juli 2005. 2. Glaspy et al. Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. *Eur J Cancer* 2005; volume 41: 1140-49. 3. Canon et al. Results of a randomised, double-blind, active controlled trial of darbepoetin alfa administered once every 3 weeks (Q3W) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. 10th Congress of EHA, June 2-5, 2005 Abstract #1082. 4. (B-takst Eprex), december 2004. 5. (B-takst Neorecomon), augustus 2004.

* Aranesp is o.a. geregistreerd voor de behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten (non-myeloïde maligniteiten) die chemotherapie toegediend krijgen.
 ** De aanbevolen aanvangsdosering is 6,75 µg/kg lichaamsgewicht, toegediend éénmaal per drie weken (Q3W).
 *** Hematopoëtische respons: Hb toename ≥ 1,2 mmol/L versus baseline en/of Hb ≥ 7,4 mmol/L (in afwezigheid van een RBC transfusie gedurende de laatste 28 dagen)

AMGEN
Oncology

Aranesp 500 µg
elke 3 weken, 3 weken rust

Nieuw Q3W
Aranesp
(darbepoetin alfa)
SureClick