

Off-labelgebruik rituximab bij de ziekte van Castleman

N. Al-Rubaiee ^a, W. Terpstra ^b en M. Crul ^{c*}

^a Masterstudent farmacie, Universiteit Utrecht; stagiair, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

^b Internist en hematoloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

^c Ziekenhuisapotheker, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

* Correspondentie: m.crul@olvg.nl.

Kernpunten

- De multicentrische vorm van de ziekte van Castleman is een zeer ernstige hematologische aandoening waarvoor nog geen standaard behandeling beschreven is.
- Rituximab is een veelbelovende optie bij deze ziekte.
- In het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam is een hiv-positieve patiënt met de ziekte van Castleman behandeld met vier wekelijkse giften rituximab, waarna hij langdurig een complete remissie bereikte.

Rituximab is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan B-lymfocyten, waarna deze lymfocyten door het eigen afweersysteem vernietigd worden. Rituximab is geregistreerd voor de behandeling van non-hodgkinlymfoom (folliculair lyfoom stadium III-IV en CD20-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom) en voor reumatoïde artritis (in combinatie met methotrexaat). In het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam is recent een hiv-patiënt met rituximab behandeld voor de ziekte van Castleman.

Casus

Meneer C. (58 jaar) werd in oktober 2007 opgenomen op de afdeling interne geneeskunde in verband met koorts, gewichtsverlies en zwellingen in buik en hals. Hij had ook last van hoesten, dyspneu en nachtzweeten. Bij onderzoek werden lymfadenopathie, splenomegalie en een normocytair anemie vastgesteld. Meneer C. was sinds tien jaar bekend met hiv, maar werd daarvoor op het moment van opname niet behandeld, ten gevolge van problematische therapietrouw. Hij was in de laatste tijd klinisch achteruitgegaan en vermagerd. Beeldvorming (PET-scan) liet uitgebreide lymfadenopathieën zien, waarvan een bipt werd genomen. Pathologisch onderzoek van dit bipt resulteerde in de diagnose ziekte van Castleman. Ook bleek meneer C. meerdere kaposissarcomen te hebben en was hij positief voor het humaan herpesvirus-8 (HHV8). Meneer C. kreeg als behandeling elke twee weken vinblastine (6 mg/m²), viermaal wekelijks rituximab (375 mg/m²) en antivirale therapie met cidofovir. Hierop ontwikkelde zich een ernstige leukopenie, waarvan cidofovir als mogelijke hoofdoorzaak werd gezien. De cidofovirtherapie werd dan ook gestaakt. Hoewel er na de toediening van vinblastine een significante verbetering van het

Abstract

Off-label rituximab for Castleman's disease

Multicentric Castleman's disease is a lymphoproliferative disorder with a very poor prognosis. Treatment with corticosteroids and different chemotherapeutics has been described, but as yet, no randomized clinical trials have been performed and there is no consensus on the therapy of choice for this disease. A recent publication describes a series of 24 patients who were treated with rituximab with impressive clinical outcome. Based on these findings, we treated a HIV-positive 58 year old male who presented with Castleman's disease with four weekly rituximab infusions in October 2007. He reached a complete remission and tolerated the therapy very well. He has remained symptom-free until the present.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(9):163-164

klinische beeld te zien was, ontwikkelde zich opnieuw een forse leukopenie. Ook was er mogelijk een beginnende neuropathie ten gevolge van vinblastine, wat noopte tot dosisreductie. Meneer C. kreeg hierna nog tweemaal vinblastine in gereduceerde dosering. De kuur rituximab kon zonder problemen worden afgemaakt. Na deze behandeling is met PET-CT een complete remissie van de ziekte van Castleman aangetoond. Ook was de HHV8-load gedaald en waren geen kaposilaesies meer zichtbaar. Tijdens de opname werd meneer C. ingesteld op hoogactieve antiretrovirale therapie, in een schema met abacavir, lamivudine, lopinavir en ritonavir. Hij bleef bijna twee maanden gehospitaliseerd, maar kon uiteindelijk in redelijke conditie ontslagen worden. Sinds het ontslag verbeterde zijn conditie verder, zijn gewicht nam met 20 kg toe en hij had geen koorts of nachtzweeten meer. Tot op heden, bijna twee jaar later, is meneer C. symptomvrij gebleven.

Ziektebeeld

De ziekte van Castleman (CD) is voor het eerst beschreven door Castleman e.a. in 1956 [1]. Deze ziekte is een aandoening waarbij de lymfeklierarchitectuur is verstoord. Kenmerkende symptomen en laboratoriumbevindingen zijn vergrote lymfeklier(en) gepaard met koorts, nachtzweeten, malaise en gewichtsverlies, proliferatie van bloedvaten en verhoogde serumspiegels van CD20, CRP, IL-6 en IL-10. Castleman wordt geclassificeerd als een benigne lymfoproliferatieve aandoening.

De ziekte kent twee klinische uitingsvormen: unicentrische (UCD) en multicentrische (MCD). Bij UCD is een solitaire lymfeklier vergroot terwijl bij MCD meerdere klieren aangetast zijn. De MCD-vorm kan

gepaard gaan met hiv-infectie en mogelijk HHV8-infectie. De mediane leeftijd bij diagnose van MCD met hiv-infectie is 40 jaar. Bij MCD zonder hiv-infectie is dit 58 jaar [2]. UCD is door chirurgisch ingrijpen uitstekend te genezen. De levensverwachting van de patiënten na verwijdering van de aangedane lymfklier is gelijk aan die van de algemene populatie. De overlevingskans van MCD-patiënten is daarentegen niet groot. Voor MCD-patiënten zonder hiv-infectie is deze 26 tot 30 maanden. Voor patiënten met hiv-infectie en MCD is de levensverwachting slechts 8 tot 14 maanden [2]. De patiënten overlijden aan progressieve ziekte, infecties of non-hodgkinlymfoom. Epidemiologische gegevens zijn beperkt gezien het zeldzame karakter van het syndroom. In de Verenigde Staten is in 1996 een prevalentie geregistreerd van 30.000-100.000 gevallen (0,01-0,03%) [3].

Therapie

Voor de behandeling van de ziekte van Castleman is geen eenduidig beleid. De huidige behandeling is gebaseerd op kleine trials en enkele casereports. De therapie kan lokaal of systemisch van aard zijn. De lokale therapie, toegepast bij de unicentrische vorm, bestaat uit complete resectie van de laesies en eventueel radiotherapie. Bij MCD zijn verschillende lymfeklieren in het lichaam aangetast, zodat resectie geen optie is. MCD is dus alleen systemisch te behandelen, waarbij de behandeling doorgaans bestaat uit corticosteroïden al dan niet in combinatie met chemotherapie. Tot op heden worden verschillende chemokuren bij de ziekte van Castleman toegepast, zoals CVAD (cyclofosfamide, vincristine, doxorubicine en dexamethason) en CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison). In de literatuur zijn ook monotherapieën met vinblastine of etoposide beschreven. Met chemotherapie is MCD te remmen maar niet te genezen. Na staken treedt relaps op, zodat de patiënten eigenlijk chronisch behandeld zouden moeten worden. Dit gaat gepaard met aanzienlijke toxiciteit en verminderde kwaliteit van leven. Andere opties worden ook toegepast, zoals antivirale therapie, experimentele behandeling met monoklonale antistoffen tegen IL-6 of de IL-6-receptor en sinds kort rituximab [2]. Voor de ziekte van Castleman bestaat geen geregistreerde behandeling.

Aan een prospectieve trial van Gerard e.a. namen 24 hiv-positieve MCD-patiënten deel. Zij waren allen afhankelijk van langdurige chemotherapie voor onderdrukking van de ziekte. In de trial is de chemotherapie gestaakt, waarna de patiënten vier wekelijkse giften rituximab kregen (375 mg/m²). De patiënten zijn geëvalueerd op MCD-aanvallen (onder andere koorts, vergrote milt, C-reactieve proteïne >20 mg/l). In deze trial is geen placebo gebruikt en is niet gerandomiseerd. Aan het einde van de therapie is bij 92% van de patiënten een klinische complete remissie gevonden. Na een jaar was dit percentage 71, en was 92% van de patiënten nog in leven [4]. Naast deze studie zijn enkele casereports gepubliceerd, die zijn

samengevat door Casequero e.a. [5]. Casequero e.a. beschrijven in hun publicatie twaalf hiv-positieve MCD-patiënten die behandeld zijn met rituximab (375 mg/m²), wederom viermaal wekelijks. De patiënten zijn getest op klinische symptomen en zijn vergeleken voor en na de behandeling met rituximab. Tezamen vonden deze casereports bij 75% van de patiënten een klinische respons [5].

Beschouwing

De gepubliceerde studies met kleine patiëntenaantallen hebben duidelijk aangetoond dat mensen met de ziekte van Castleman baat kunnen hebben bij een behandeling met rituximab. Vooral de observatie dat een groot percentage van de patiënten na een kuur van slechts vier weken langdurig zonder chemotherapie kan, is opmerkelijk. Voor meneer C. uit de casus heeft de behandeling een zeer gunstig effect gehad. Verdere studies zijn uiteraard nodig om de effectiviteit van rituximab en de effectiviteit van eventuele combinatietherapieën van rituximab met cytostatica bij de ziekte van Castleman te onderzoeken. Gezien de zeldzaamheid van deze ziekte zijn grote studies echter niet te verwachten. Op dit moment lijkt off-label-rituximabtherapie dan ook een van de beste opties.

LITERATUUR

- 1 Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
- 2 Hunting C, Deloose S, de Valk B, et al. Ziekte van Castleman. *Ned Tijdschr Hematol* 2005;11:22-7.
- 3 The world factbook. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2119.html>.
- 4 Gerard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 Castlemab trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3350-6.
- 5 Casquero A, Barroso A, Fernández Guerrero ML, et al. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 2006;85:185-7.