

# Infectieuze complicaties bij langdurige rituximabtherapie voor reumatoïde artritis; een interimanalyse

I. Brinkman <sup>a\*</sup>, L. de Jong <sup>ab</sup>, M.A.F.J. van de Laar <sup>c</sup> en E.N. van Roon <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

<sup>b</sup> Faculteit Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

<sup>c</sup> Universiteit Twente, Enschede.

\* Correspondentie: ithamar.brinkman@znb.nl.

## KERNPUNTEN

- Rituximab verwijdert B-cellen uit het centrale compartiment en wordt gebruikt bij reumatoïde artritis.
- Het tekort aan B-cellen zou na langdurige therapie problemen in de immuniteit kunnen veroorzaken.
- Deze studie onderzoekt of langdurige rituximabtherapie (≥5 kuren) gepaard gaat met toename van het gebruik van antimicrobiële middelen.
- Langdurig gebruik van rituximab blijkt gepaard te gaan met het gebruik van meer antimicrobiële middelen dan kortdurend gebruik.

## Inleiding

Reumatoïde artritis (RA) is een systemische auto-immuunziekte die ernstige invaliditeit kan veroorzaken. *Disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) zijn tegenwoordig de eerste behandeloptie [1]. Methotrexaat is de belangrijkste DMARD [2]. Als dit middel niet voldoende effectief is, kan een combinatie gestart worden met andere middelen, waaronder biologicals. Een van deze middelen is rituximab.

Rituximab is een chimeer monokonaal antilichaam dat in kuren wordt gegeven bij een exacerbatie van RA. Het werkt door lysis van CD20-positieve B-cellen [3]. Een van de functies van B-cellen ligt in de humorale immuniteit en behelst de productie van immunoglobulinen (Ig). B-cellen kunnen uitgroeien tot langlevende geheugenplasmacellen, die specifieke immunoglobulinen (IgG, IgA and IgE) produceren. Vanwege het chronische karakter van RA zou langdurige rituximabtherapie problemen kunnen veroorzaken in de humorale verdedigingsmechanismen, door verminderde productie van de verschillende Ig's [4]. Dit zou kunnen resulteren in een verhoogd infectierisico.

In de huidige literatuur wordt bij gebruik van rituximab tot vijf kuren en zelfs tot tien jaar geen verhoogd (ernstig) infectierisico gemeld [5-7]. Een probleem bij het interpreteren van deze resultaten is dat niet elk onderzoek dezelfde definitie voor 'ernstige infectie' gebruikt [8]. Tevens gaat het bij de rapportage van 'infecties' [5] om spontaan gerapporteerde infecties en niet om systematisch prospectief verzamelde infectiegegevens. Een uniforme en in de literatuur niet eerder gebruikte manier van

## ABSTRACT

*Infectious complications of long-term rituximab therapy for rheumatoid arthritis; an interim analysis*

### OBJECTIVE

To investigate whether prolonged rituximab use, defined as ≥5 courses, is associated with the use of more antimicrobial agents than short-term rituximab use in patients with rheumatoid arthritis (RA). The secondary study question was to find out whether prolonged rituximab use is associated with more self-reported infections than short-term rituximab use in RA patients.

### DESIGN

Prospective multicentre cohort study emanating from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry.

### METHODS

All RA patients using rituximab in 2 × 1000 mg courses could be included. Inclusion for the interim analysis was from September 2010 until May 2012. Antimicrobial agents use was obtained from pharmacy records and was expressed as defined daily doses (DDD) per 100 patient days. Self-reported infections were inquired through a questionnaire. If more infections were present during an overlapping period, one infection was scored.

### RESULTS

49 patients using rituximab were included, of which 11 used 5 or more courses. Use of 5 or more courses rituximab was associated with increased use of antimicrobial agents [median 5.9 DDD/100 patient days; interquartile range (IQR) 0.7-13] compared to use of fewer than 5 courses rituximab (median 0; IQR 0-2.2; P = 0.012). No difference was found in self-reported infections with prolonged use of rituximab.

### CONCLUSION

Until a full safety profile of rituximab is known, the prescriber's starting point can not be that prolonged rituximab use is safe with regard to development of problems in immunity. The patients need to be informed well in this matter.

*Brinkman I, de Jong L, van de Laar MAFJ, van Roon EN. Infectieuze complicaties bij langdurige rituximabtherapie voor reumatoïde artritis; een interimanalyse. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1317.*

kijken naar problemen in het immuunsysteem bij langdurig rituximabgebruik bij RA is het inventariseren van gebruikte parenterale en orale antimicrobiële middelen (AM). Een stijging in AM-gebruik en toegenomen infectieuze complicaties zijn problemen waar de patiënt direct de gevolgen van ondervindt.

**TABEL 1**  
**Patiëntkarakteristieken**

Karakteristiek	Blootgestelde < 5 Giften populatie			P
	< 5 Giften	≥ 5 Giften		
n	49	38	11	
Vrouw (aantal, %)	31 (63)	23 (61)	8 (72)	0,72*
Leeftijd (jaren; gemiddelde ± SD)	61 ± 10	61 ± 10	59 ± 9	0,55†
Duur reumatoïde artritis (jaren; gemiddelde ± SD)	16 ± 11	15 ± 11	18 ± 9	0,24‡
Reumafactorpositief (aantal, %)	30 (77)	24 (75)	7 (100)	0,31*
Prednisolongebruik (aantal, %)	19 (39)	16 (42)	3 (27)	0,72*
TNF-alfablokkergebruik (aantal, %)	37 (95)	31 (100)	6 (75)	0,04*
• aantal gebruikte TNF-alfablokkers (gemiddelde ± SD)	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,6	1,5 ± 1,1	0,39‡
Aantal gebruikte DMARD's (gemiddelde ± SD)	3,5 ± 1,4	3,3 ± 1,4	4,3 ± 1,4	0,06‡
Methotrexaatgebruik (aantal, %)	36 (73)	29 (76)	7 (64)	0,41*
• mg/week (gemiddelde ± SD)	12,1 ± 9,7	13,1 ± 9,6	8,6 ± 9,5	0,18‡
Patiënten met diabetes (aantal, %)	6 (12)	6 (16)	0 (0)	0,57*
Patiënten met chronische longziekte (aantal, %)	10 (20)	7 (18)	3 (27)	0,67*

DMARD: *disease-modifying antirheumatic drug*; SD: standaarddeviatie; TNF: tumornecrosefactor.

\* Fisher-exacttoets; † Student-t-toets; ‡ Mann-Whitney-U-toets.

Het primaire doel van dit onderzoek is na te gaan of langdurig rituximabgebruik, gedefinieerd als vijf of meer kuren [5], gepaard gaat met meer AM-gebruik dan kortdurend gebruik. Het secundaire doel is na te gaan of langdurig rituximabgebruik gepaard gaat met meer infecties, gemeten met een infectievragenlijst, dan kortdurend gebruik.

## Methoden

### Patiëntenpopulatie

Het DREAM-verband (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) onderzoekt, in dertien Nederlandse ziekenhuizen, al geruime tijd gestructureerd de verschillende effecten van tumornecrosefactor-alfa-blokkers bij RA. Na een initiële inventarisatie van het aantal rituximabgebruikers in de DREAM-centra, is gegevensverzameling rond rituximabgebruik bij RA in DREAM-verband structureel geïmplementeerd voor dit onderzoek. In een prospectieve multicentrische cohortopzet zijn rituximabgebruikers geïnccludeerd. De inclusieperiode voor deze interimanalyse liep van september 2010 tot mei 2012. Patiënten die reeds rituximab gebruikten en nieuwe starters kwamen in aanmerking voor inclusie. In deze periode werden RA-patiënten geïnccludeerd die een kuur rituximab kregen, na het verkrijgen van schriftelijk *informed consent*. Een kuur rituximab werd gedefinieerd als tweemaal 1 gram rituximab op dag 1 en dag 15. Exclusie volgde bij een ander kuurschema vanwege *off label*-gebruik.

Het onderzoek werd door een erkende medisch-ethische toetsingscommissie als niet-WMO-plichtig beoordeeld.

### Gebruik antimicrobiële middelen en infectievragenlijst

Gegevens over intraveneus en oraal AM-gebruik zijn verkregen uit

gegevens van ziekenhuis- en openbare apotheken. Het gebruik is uitgedrukt in *defined daily doses* (DDD) [9] per 100 patiëntdagen *follow-up*. De primaire uitkomstmaat is gedefinieerd als het verschil in DDD's per 100 patiëntdagen *follow-up* tussen patiënten met maximaal 4 kuren en patiënten met 5 of meer kuren rituximab. Het AM-gebruik werd gemeten vanaf het moment van de eerste rituximabgift in de inclusieperiode tot mei 2012 of tot *censoring*. *Censoring* vond plaats bij overlijden of een stop in huisapothekaflevering die niet werd gevolgd door ziekenhuisopname. Bij zowel 4 als 5 kuren in de inclusieperiode werd alleen gebruikgemaakt van de gegevens over de periode van 5 kuren om te voorkomen dat een oncontroleerbare afhankelijke variabele werd geïntroduceerd; mensen die ná inclusie langetermijngebruikers werden, zijn namelijk alleen geteld als langetermijngebruiker en niet ook als kortetermijngebruiker.

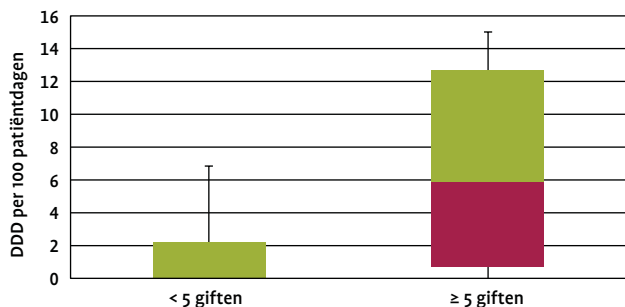
Voor de secundaire uitkomstmaat is een infectievragenlijst samengesteld op basis van de PIENTER-vragenlijst van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [10]. Patiënten werd gevraagd drie- of zesmaandelijks, afhankelijk van het polikliniekbezoek, infectieuze complicaties in de voorgaande periode aan te geven. Een begrensde periode met infectiegerelateerde klachten werd genoteerd als een infectie.

### Statistiek

De *power*-berekening, uitgaande van een theoretische associatie tussen daling in IgG-spiegels en een verhoging in infectierisico, liet zien dat met het haalbare aantal van 120 patiënten, verdeeld over twee gelijke groepen van 60 patiënten gebaseerd op aantal giften (< 5 versus ≥ 5), een stijging in infectieuze problematiek tussen de twee groepen aangetoond kon worden als het infectierisico steeg van 37% (aanvangswaarde) naar 75%.

FIGUUR 1

Gebruik van antimicrobiële middelen bij de twee onderzoeksgroepen met 1-4 kuren respectievelijk 5 of meer kuren rituximab



Gezien de huidige literatuur over dit onderwerp werd dit een realistische stijging geacht [11, 12]. De analyse van het verschil tussen de twee groepen met betrekking tot patiëntkarakteristieken bestond uit de Fisher-exacttoets voor dichotome variabelen of een toets op verschil voor de overige variabelen middels de Student-t-toets of de Wilcoxon *rank-sum* test. De statistische waarde van het verschil tussen beide groepen in DDD's per 100 patiëntdagen *follow-up* werd berekend met de Wilcoxon *rank-sum* test, vanwege een niet-normale verdeling. Mogelijke *confounders* (geslacht, leeftijd, ziekte duur, methotrexaatgebruik, prednisolongebruik, reumafactorstatus, longaandoeningen en diabetes) zijn univariaat getest met hetzij een chikwadratoots of een Kruskal-Wallis-toets. Indien  $P < 0,1$  was, werd multivariaat getoetst.

## Resultaten

In totaal zijn 242 rituximabgebruikers geïdentificeerd. Hiervan zijn 66 patiënten gestopt met rituximab voordat de inclusieperiode begon. Van de 176 overgebleven patiënten zijn 127 patiënten niet geïnccludeerd, omdat tijdens de inclusieperiode geen rituximab werd toegediend, vanwege een ongedefinieerd stopmoment of wegens ontbreken van *informed consent*. Van 49 rituximabgebruikers zijn gegevens verzameld welke geschikt waren voor analyse. Van deze 49 patiënten hebben 11 minstens 5 kuren gehad en 38 kregen 1-4 kuren (tabel 1).

Over in totaal 23.051 patiëntdagen is informatie beschikbaar betreffende antimicrobiële medicatie. Over de groep met 1-4 kuren zijn gegevens bekend van 18.277 patiëntdagen en over de groep met 5 of meer kuren zijn er gegevens over 4.774 patiëntdagen. Het aandeel parenterale AM is 19% (< 5 kuren 5% en ≥ 5 kuren 34%). Uitgedrukt in DDD's per 100 patiëntdagen worden bij 5 of meer kuren rituximab meer AM gebruikt [mediaan 5,9; interkwartielafstand (IQR) 0,7-13] dan bij minder dan 5 kuren rituximab (mediaan 0; IQR 0-2,2;  $P = 0,012$ ) (figuur 1). Alleen in univariate analyse kwam geslacht, naast het aantal giften, naar voren als onafhankelijke variabele voor het primaire eindpunt.

Analyse van de beschikbare vragenlijsten van 46 patiënten laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen de twee groepen bij zelfrapportage van doorgemaakte infecties (< 5 kuren:

mediaan 0 infecties/jaar; IQR 0-4,0; ≥ 5 kuren: mediaan 0 infecties/jaar; IQR 0-4,5;  $P = 0,77$ ).

## Beschouwing

De resultaten laten zien dat bij gebruik van 5 of meer kuren rituximab voor RA de hoeveelheid AM die gebruikt wordt, toeneemt. Dit komt overeen met de hypothese dat langdurig gebruik van rituximab leidt tot een verminderde immuunrespons. Dat, in tegenstelling tot de bestaande literatuur, wel een effect na 5 kuren wordt gevonden, is mogelijk te verklaren doordat in de literatuur een infectie een episode is met een onbekende duur. Indien een infectie langer duurt en wellicht ernstiger is, kunnen meer AM gebruikt zijn.

De resultaten van de infectievragenlijst laten geen verschil zien tussen de twee groepen. Op het moment van deze interimanalyse is te weinig informatie van de infectievragenlijst bekend om gedegen uitspraken te kunnen doen. Ook is validatie van de vragenlijst nodig.

De beoogde inclusie van 60 patiënten in beide groepen is nog niet gehaald. Bij het verzamelen van de gegevens viel op dat weinig mensen 5 of meer kuren hebben gebruikt. Wellicht is de effectduur van rituximab langer dan de verwachte 6-12 maanden of zijn mensen gestopt zonder duidelijk stopmoment. Bovendien kan door het relatief onvoorspelbare moment van (her)behandeling sneller worden vergeten te includeren.

De huidige literatuur rapporteert dat rituximabtherapie relatief goed wordt verdragen en dat (ernstige) infecties bij langer durend gebruik niet vaker optreden [5-7, 13]. Klinisch onderzoek laat zien dat het optreden van ernstige infecties bij rituximabgebruik tot tien jaar stabiel is over de tijd en dat over alle jaren gemiddeld 3,8 ernstige infecties per 100 patiëntjaren optreden [5, 6]. *Real life*-onderzoek toont aan dat 5 ernstige infecties per 100 patiëntjaren optreden [7]. Naast de problemen die zijn genoemd in de inleiding, worden deze onderzoeken gekenmerkt door opvallende zaken. Zo waren er strenge inclusiecriteria en was een maximum van een jaar tussen twee kuren toegestaan alvorens rituximab als gestopt werd beschouwd [5, 6]. Bij Gottenberg e.a. duurde de *follow-up* kort: gemiddeld 1,2 jaar [7]. Ons onderzoek overkomt deze onvolkomenheden en toont aan dat, indien op een andere manier wordt gekeken naar misschien wel dezelfde effecten van een middel, nieuwe informatie aan het licht komt. De resultaten uit dit onderzoek zullen moeten worden bevestigd en herhaald met grotere patiëntenaantallen.

Dit onderzoek wordt gekenmerkt door enkele zwakheden, zoals kleine patiëntenaantallen en oncontroleerbare mogelijke *residual confounders* voor infecties, zoals hartfalen, roken, sociaal-economische status en algehele gezondheidsstatus. Tevens is er geen analyse gedaan van een tijdseffect van de gift rituximab op het infectierisico.

## Conclusie

De conclusie van dit onderzoek is dat, totdat een compleet veiligheidsprofiel van rituximab bekend is, de voorschrijver er niet van uit kan gaan dat langdurig gebruik van rituximab altijd veilig is met betrekking tot het ontstaan van problemen in het immuunsysteem. De patiënt zal hierover goed geïnformeerd moeten worden.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van I.H. Brinkman.  
Geen belangenverstrengeling gemeld.

## LITERATUUR

- 1 Bijlsma JWJ, Burmester GR, da Silva JAP, Faarvang KL, Hachulla E, Mariette X, red. EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. London: BMJ Publishing Group; 2009.
- 2 Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 jun 15;59(6):762-84.
- 3 Summary of product characteristics MabThera. Welwyn Garden City: Roche Registration; 2008 jun 2. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf). Geraadpleegd 2012 jul 17.
- 4 Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature.* 1997 jul 10;388(6638):133-4.
- 5 van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010 mrt;37(3):558-67.
- 6 van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab: 10-year follow-up in the rheumatoid arthritis global clinical trial programme [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):195. [www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR12L\\_THU0120&terms](http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR12L_THU0120&terms). Geraadpleegd 2013 feb 14.
- 7 Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010 sep;62(9):2625-32.
- 8 Brinkman IH, van de Laar MA, Jansen TL, van Roon EN. The potential risk of infections during (prolonged) rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 sep;10(5):715-26.
- 9 ATC/DDD Index 2012. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology / Norwegian Institute of Public Health; 2012. [www.whocc.no/atcddd](http://www.whocc.no/atcddd). Geraadpleegd 2012 aug 8.
- 10 Surveillance van infectieziekten–Rijksvaccinatieprogramma. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. [www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/S/Surveillance\\_van\\_infectieziekten/Rijksvaccinatieprogramma](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/S/Surveillance_van_infectieziekten/Rijksvaccinatieprogramma). Geraadpleegd 2012 sep 20.
- 11 Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 feb;66(2):143-50.
- 12 Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum.* 2009 aug;39(1):18-29.
- 13 Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology (Oxford).* 2007 apr;46(4):626-30.

## Meeste kans op orale candidiasis kort na start van inhalatiecorticosteroiden

André Wieringa

Het is algemeen bekend dat inhalatiecorticosteroiden (ICS) orale candidiasis kunnen geven, maar niet wat het risico is op deze bijwerking in de tijd na start van de therapie. Deze studie heeft dat onderzocht, waarbij als secundair eindpunt de invloed werd meegenomen van patiëntkarakteristieken en comedicatie op het optreden van de bijwerking.

Prescriptiegegevens van 52.279 chronische patiënten werden verkregen uit de IADB-database over de periode 1994-2011. Met een prescriptiesymmetrieanalyse werden gegevens van patiënten een jaar vóór en ná start van ICS vergeleken. Het relatieve risico werd berekend door de aantallen patiënten die orale candidiasis ontwikkelden vóór en ná start van de therapie, op elkaar te delen. In het gehele eerste jaar was het risico op candidiasis verhoogd, met een relatief risico (RR) van 1,94 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 1,71-2,21), maar dit was nog hoger in de eerste drie maanden na start van ICS, met een RR van 2,72 (BI95 2,19-3,38). In de

periode van 9-12 maanden na start van ICS was dit RR afgenomen tot 1,47 (BI95 1,11-1,95). Vooral patiënten met een hoge dosering ICS of met orale corticosteroiden hadden een verhoogd risico op orale candidiasis.

De onderzoekers concluderen dat het medicatiegebruik voor orale candidiasis toeneemt na start van ICS en dat het risico het grootst is in de eerste drie maanden van de therapie, maar gedurende minimaal een jaar verhoogd blijft. Het onderzoek toont de noodzaak aan van goede voorlichting aan de patiënt over ICS en goede inhalatie-instructie ter voorkoming van orale candidiasis.

van Boven JF, de Jong-van den Berg LT, Vegter S. Inhaled corticosteroids and the occurrence of oral candidiasis: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Saf.* 2013 apr;36(4):231-6.

Wieringa A. Meeste kans op orale candidiasis kort na start van inhalatiecorticosteroiden. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2013;7:e1320.