

RITUKSIMABI MS-TAUDIN HOIDOSSA

Iina Mannonen, Marjo Nylund ja Laura Airas

TYKS Neurotoimialue

MS-taudissa aktivoituneet valkosolut siirtyvät verenkierrosta aivoihin ja selkäyttimeen ja muodostavat näillä alueilla tulehduspesäkkeitä. Tulehdussolut vaurioittavat hermosoluja ja tämä aiheuttaa MS-tautiin liittyvät neurologiset oireet. Valkosoluista B-lymfosyyteillä on todettu olevan tärkeä rooli tulehduspesäkkeiden muodostumisessa. Todennäköisesti B-lymfosyytit auttavat T-lymfosyyttejä aktivoitumaan. Viime vuosina on havaittu että B-soluja poistavilla lääkkeillä voidaan erittäin tehokkaasti vähentää tulehdusaktiiviteettia MS-taudissa. B-solulääkkeitä on Suomessa markkinoilla kolme eri lääkettä, okrelitsumabi, rituksimabi ja ofatumumabi (1,2). Näillä jossain määrin toisistaan poikkeavat annostelutavat, mutta kaikki vaikuttavat B-solun samaan kohtaan samalla lailla B-solujen määrää vähentävästi. Okrelitsumabilla on julkaistu kattavimmat tutkimukset, ja sillä on myös virallinen myyntilupa MS-taudin hoidossa sekä EU-alueella että muualla maailmassa. Ofatumumabilta odotetaan myyntilupaa. Rituksimabilla ei ole virallista myyntilupaa, mutta MS-tautia hoitavat tahot eri puolilla maailmaa ovat ottaneet sen käyttöön yhdeksi vaihtoehdoksi muiden lääkkeiden joukossa, johtuen sen hyvistä tutkimustuloksista, ja hyvistä kokemuksista klinikassa, ja tästä on myös julkaistu lukuisia tutkimuksia (3,4). Useissa maissa tällainen lääkkeiden myyntiluvasta poikkeava käyttö on mahdollista hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Rituksimabi on käytetty jo pitkään nivelreuman sekä eräiden lymfoomatyyppien hoidossa. MS-taudissa rituksimabia on tutkittu useissa kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa aaltomaisessa sekä ensisijaisesti etenevässä MS-taudissa (5,6). Aaltomaisessa taudissa rituksimabi vähensi tehokkaasti MRI-kuvantamisella nähtäviä keskushermoston tulehduspesäkkeitä sekä pahenemisvaiheita. Ensisijaisesti etenevässä taudissa teho ei ollut yhtä hyvä, eikä tutkimuksessa todettu tilastollisesti merkitsevää taudin hidastumista. Tarkemmassa analyysissä näytti kuitenkin siltä, että tietyt potilasalaryhmet hyötyivät lääkkeestä.

Rituksimabi on osoittautunut tehokkaaksi vaihtoehdoksi MS-taudin hoidossa, ja sen käyttökelpoisuutta lisää helppo annostelu sekä edullinen hinta muihin samankaltaisiin immunologisiin lääkkeisiin verrattuna. Suomessa on käytetty Ruotsin käyttösuositusten mukaisesti 500 mg tai 1000 mg kerta-annosta puolen vuoden välein. Rituksimabiin, kuten myös muihin immuunijärjestelmään vaikuttaviin lääkkeisiin, liittyy infektoriskejä ja yleisimpiä lääkityksen aikaisia infektioita ovat virtsatieinfektiot sekä ylä- ja alahengitystieinfektiot. Vakava mutta onneksi hyvin harvinainen Rituksimabiin liittyvä haittavaikutus on neutropenia. PML:ää (etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa) ei ole todettu rituksimabia saavilla MS-tautipotilailla. Pitkäkestoiseen B-soluja poistavaan hoitoon saattaa liittyä heikentynyt vasta-ainetuotanto, mikä saattaa heikentää puolustautumista uusia taudinaiheuttajia vastaan.

Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKSissä) meillä on kokemuksia B-soluhoidoista MS-taudin hoidossa jo useamman vuoden takaa. Aloitimme B-soluhoidoja rituksimabilla ennen kuin okrelitsumabihoito tuli markkinoille, ja hiljattain keräsimme yhteen hoitokokemukset, jotka julkaisimme Duodecim-lehdessä (7) sekä kansainvälisessä Multiple Sclerosis and Related Disorders -lehdessä (8).

Rituksimabia tarjottiin potilaille, joilla ei ollut saavutettu riittävää tehoa muilla lääkkeillä tai jos muita sopivampia lääkkeitä ei ollut tarjolla. Kaikki potilaat tiesivät, että lääkkeellä ei ole virallista käyttöaihetta MS-taudissa.

Yhteensä 72 potilasta täytti tutkimuskriteerit, ja heistä 31 sairasti aaltomaista MS-tautia, 16 ensisijaisesti ja 25 toissijaisesti etenevää tautia. Yhteensä 12 potilasta lopetti lääkityksen tutkimuksen aikana, joista kaksi

johtui lääkkeeseen liittyvästä haitasta (neutrofiilisolujen kato) ja 10 oltuaan tyytymättömiä lääkkeen tehoon. Lopettaneista 11 sairasti etenevää tautimuotoa.

EDSS-pisteillä mitattu toimintakyky pysyi keskimäärin melko vakaana kaikissa tautiryhmissä lääkityksen aikana. Pahenemisvaiheita esiintyi lääkityksen aikana vähemmän kuin ennen rituksimabiin siirtymistä.

Tulehduksia esiintyi 25:llä potilaalla. Yleisimmin esiintyi virtsatieinfektioita. Kuusi potilasta sairasti flunssan, 3 keuhkokuumeen ja 1 influenssan. Lähes kaikki MS-lääkkeet heikentävät immuunipuolustusta jossain määrin, ja hoitoja käytettäessä tuleekin noudattaa huolellisesti suojautumissääntöjä tulehdusten ehkäisemiseksi (huolellinen käsien pesu, kättelyn ja suurten väkijoukkojen välttäminen).

Tuloksemme rituksimabin käytöstä ovat samankaltaisia Ruotsin isojen rekisteritutkimusten kanssa (3,4), ja lääke vaikuttaa tehokkaalta ja kohtalaisen turvalliselta vaihtoehdolta MS-taudin hoitoon. Varsinkin potilaat, joilla oli tulehdusaktiiviteettia MRI-kuvissa tai pahenemisvaiheita mitattuna ennen hoitoa, hyöttyivät lääkityksestä. Suuri osa potilastamme olivat tyytyväisiä taudin tehoon sekä helppoon lääkkeen annosteluun.

(1) Montalban X, ym. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. January 19, 2017 N Engl J Med 2017; 376:209-220.

(2) Hauser SL, ym. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. January 19, 2017 N Engl J Med 2017; 376:221-234.

(3) Alping P, Frisell T, Novakova L, ym. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2016;79:950-8.

(4) Salzer J, ym. 2016b. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. Neurology 87 (20), 2074-2081.

(5) Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, ym. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;358:676-88.

(6) Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, ym. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol 2009;66: 460-71.

(7) Airas L, Nylund M, ym. Rituksimabi MS-taudin hoidossa. Duodecim 2019;135(10):943-52.

(8) Airas L, Nylund M, ym. Rituximab in the treatment of multiple sclerosis in the Hospital District of Southwest Finland. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2020, Volume 40, 101980.

Turun yliopiston laaturjärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.