

B-cel reconstitutie na rituximab therapie

Meer vragen dan antwoorden...



Biologicals: de verzamelnaam voor:



Blood Derivatives

Whole Blood



Blood

Components



Proteins

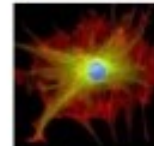


Human Tissues

**Vaccines (preventive
and therapeutic)**



**Allergenic
Extracts**



**Cellular &
Gene
Therapies**

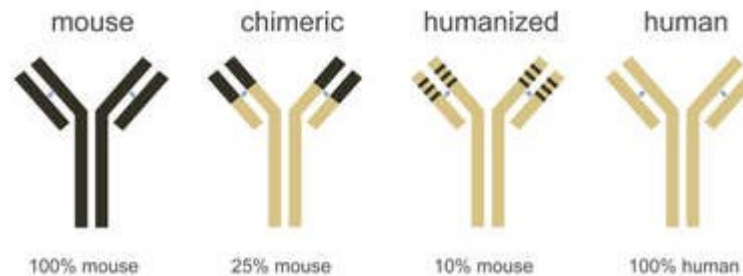


**Xenotransplantation
Products**

Biologicals / Biologics



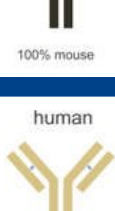



“natuurlijke” eiwitten, meestal verkregen via biotechnologie, die pathogene effector moleculen tot doelwit hebben:

- Monoclonale antistoffen (chimeer/humaan) → mab
- Receptor constructen (meestal gefuseerd met Ig-Fc) → cept



- Blokkeren oplosbare moleculen
- Depleteren immuuncellen
- Blokkeren cellulaire functies

B-cel depletie met anti-CD20 biologicals

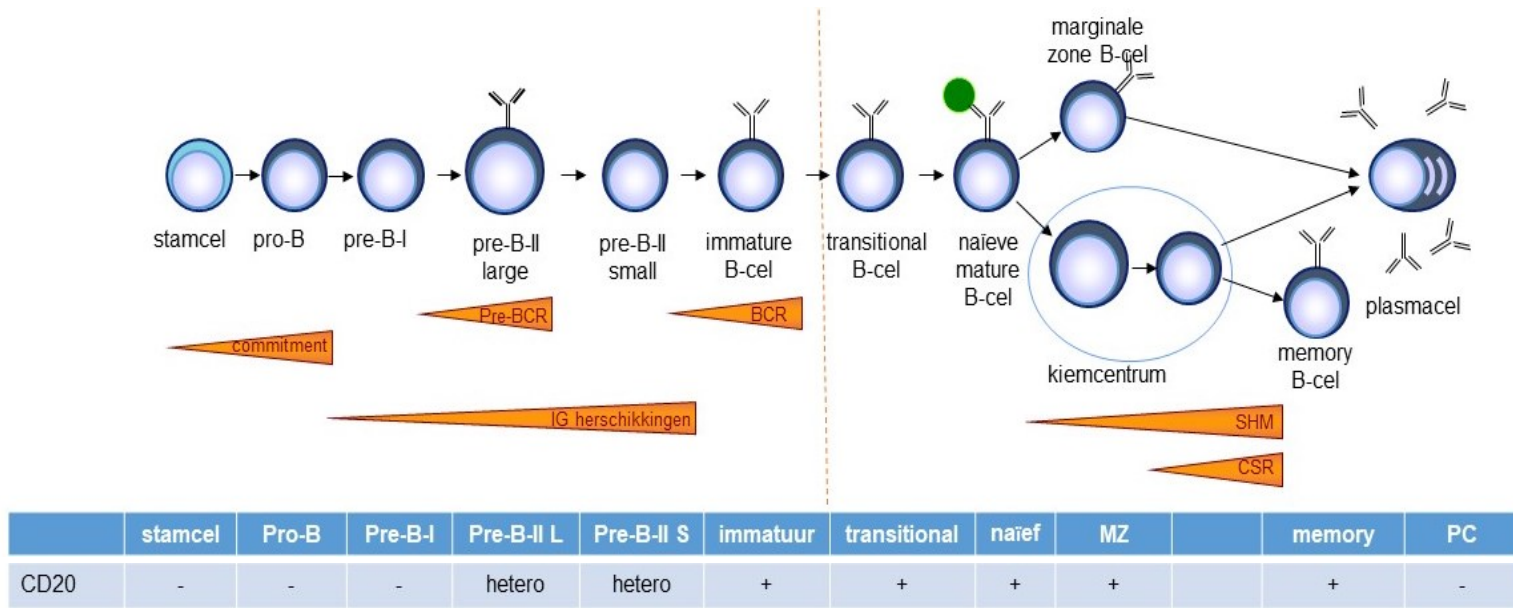
Naam		Type antistof*	Merksnaam	Opmerking	
Rituximab	 <p>chimeric 25% mouse</p>	Chimeer IgG1	Type 1	Mabthera, Rituxan Rixathon Riximyo Blitzima Ritemvia Rituzena Truxima	
Tositumomab	 <p>mouse 100% mouse</p>	Muis, IgG2a	Type 1	Bexxar	Radioimmunotherapie: I ¹³¹ , niet meer op de markt
Ibritumomab	 <p>100% mouse</p>	Muis IgG1	Type 1	Zevalin	Radioimmunotherapie: Y ⁹⁰
Ofatumumab	 <p>human 100% human</p>	Humaan IgG1	Type 1	Arzerra Kesimpta	Niet meer in Nederland op de markt voor NHL; Doorloopt registratie-procedure voor MS.
Ocrelizumab	 <p>humanized 10% mouse</p>	Gehumaniseerd IgG1k	Type 1	Ocrevus	Geregistreerd voor MS
Obinutuzumab	 <p>10% mouse</p>	Gehumaniseerd IgG1	Type 2	Gazyvaro	

met dank aan
Ellen Kramer

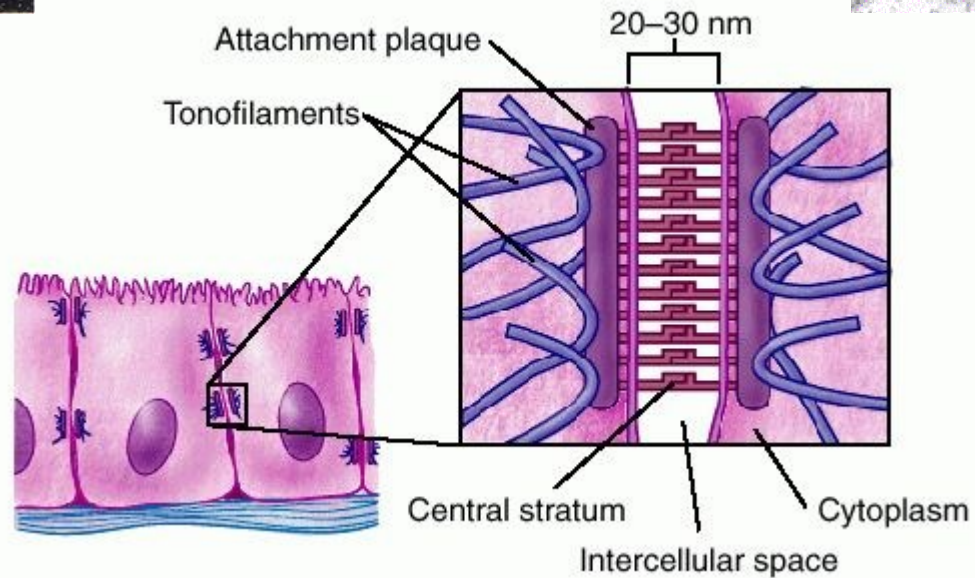
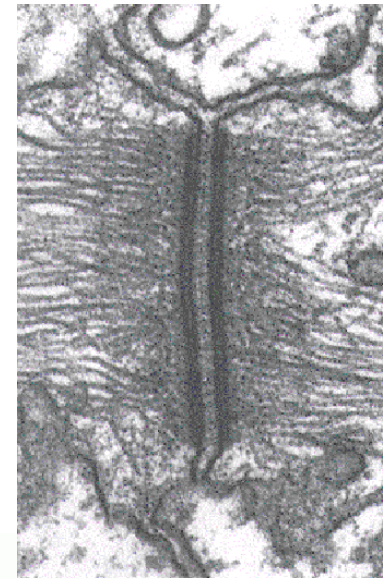
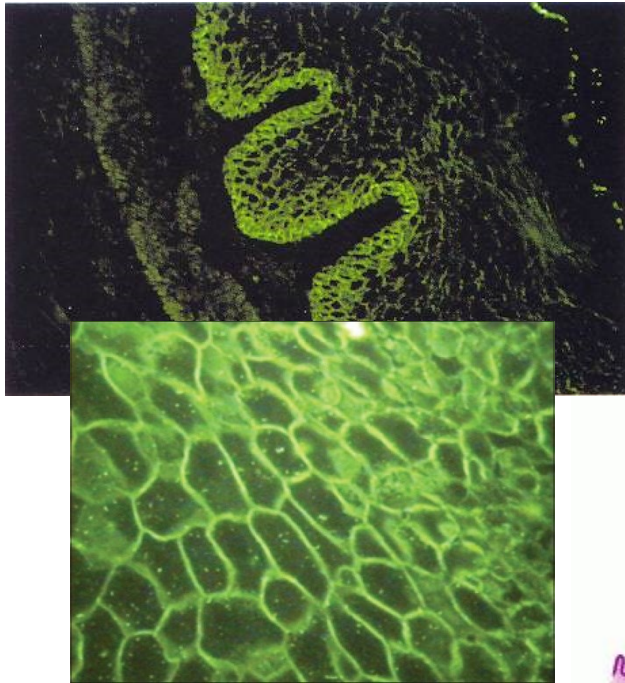
Indicaties rituximab

- Non-Hodgkin lymfoom
 - Folliculair lymfoom*
 - CD20-positief diffuus grootcellig B-cellymfoom*
 - Burkitt-lymfoom*
- Chronische lymfatische leukemie
- Reumatoïde artritis
- ANCA-geassocieerde vasculitis (GPA en MPA)
- Pemphigus vulgaris
- Anti-synthetase syndroom / idiopathische inflammatoire myositis
- Type II cryoglobulinemie
- SLE
- Antistof-gemedieerde limbische encephalitis (anti-NMDA-R)

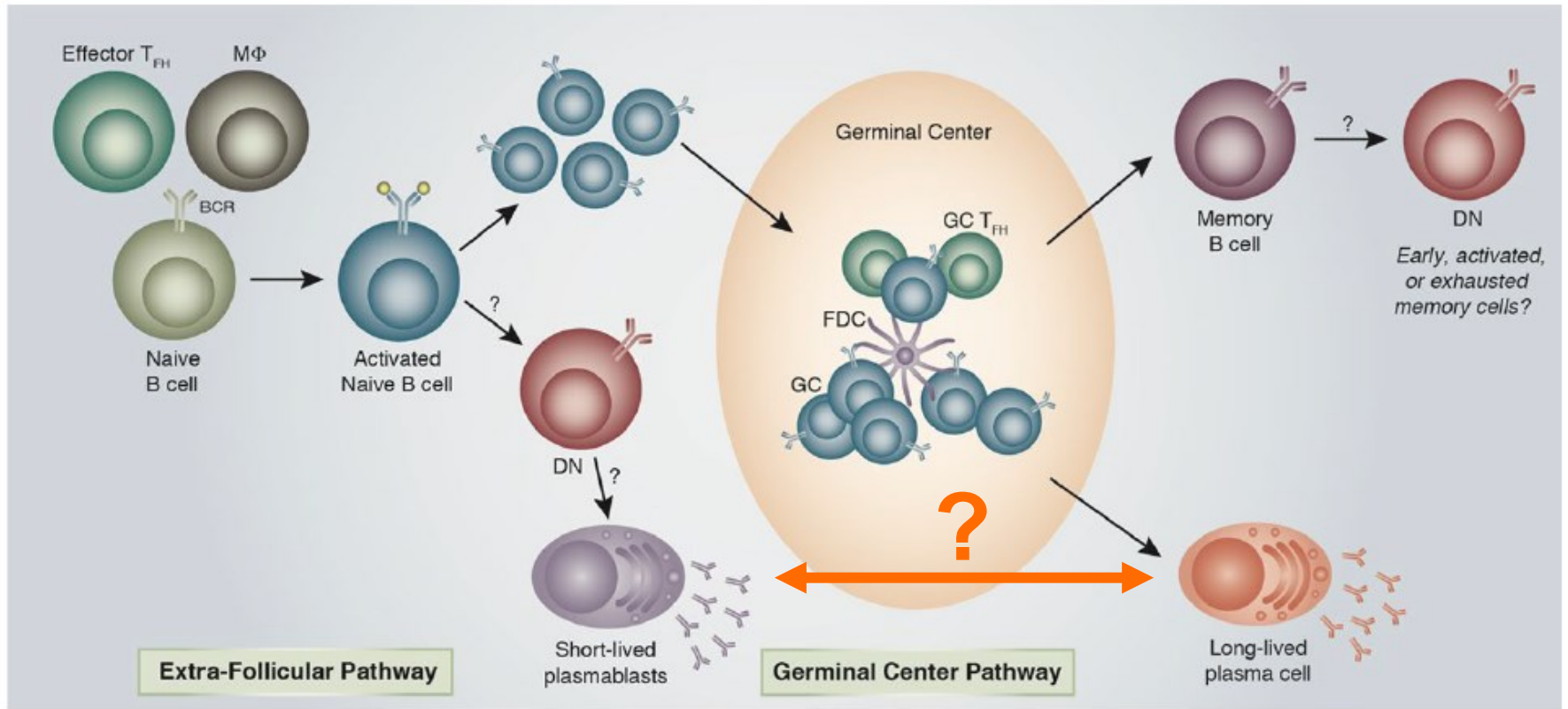
B-cel depletie met rituximab



Pemphigus vulgaris



B-cell differentiatie



Behandelschema's

Pemphigus vulgaris

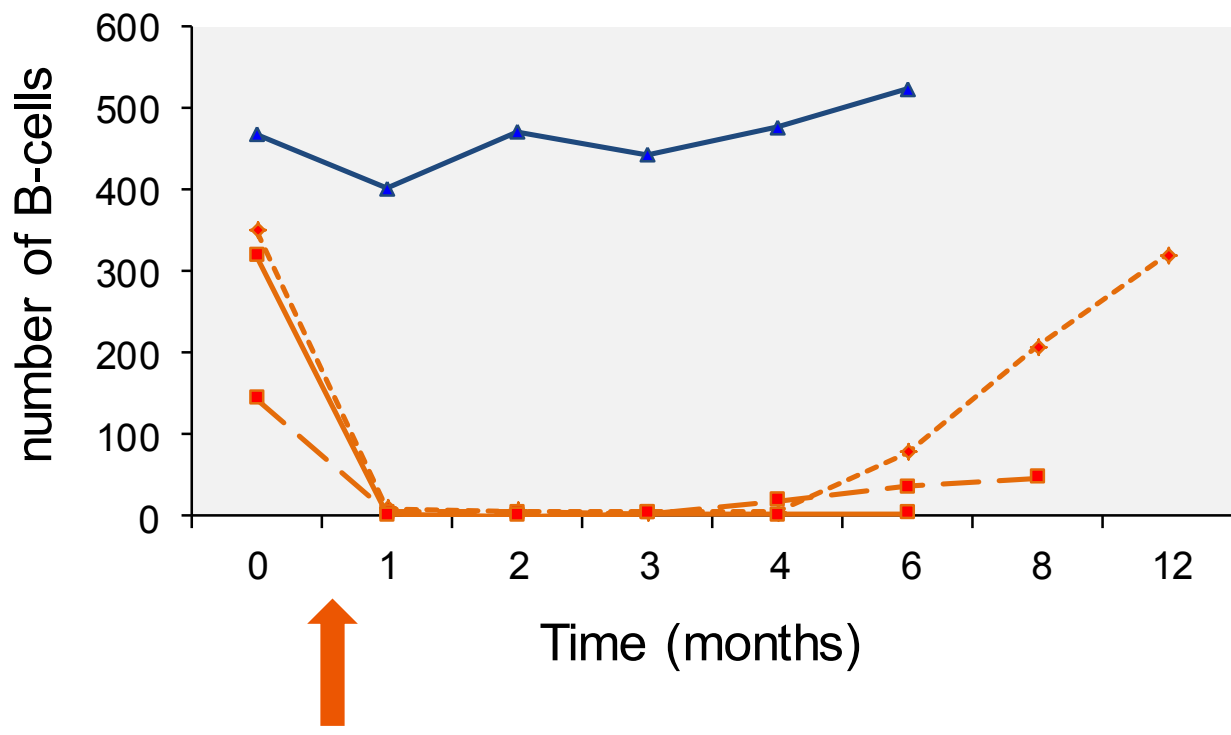
- 1000 mg IV (in combinatie met afbouw glucocorticoiden)
- Na 2 weken opnieuw 1000 mg IV

ANCA-geassocieerde vasculitis

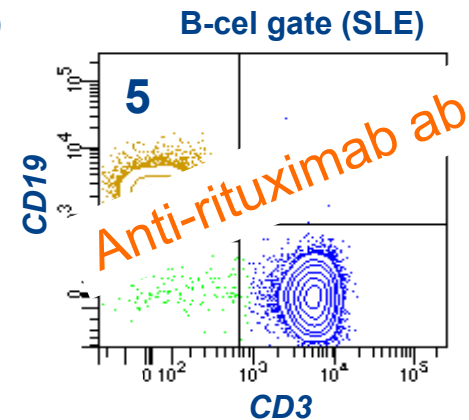
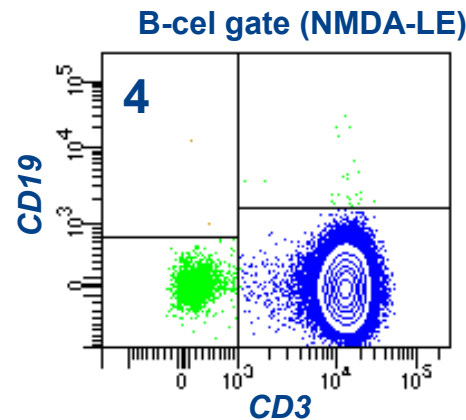
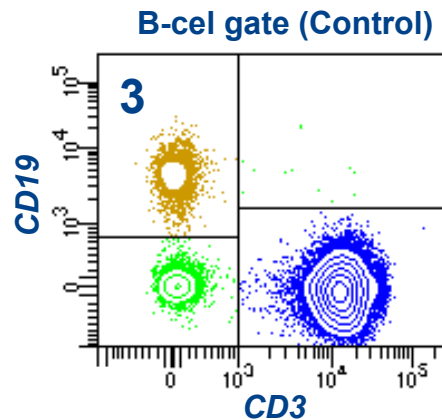
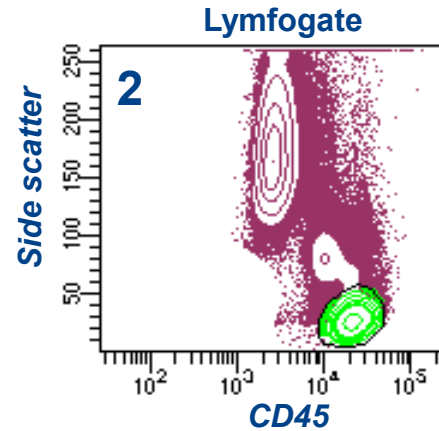
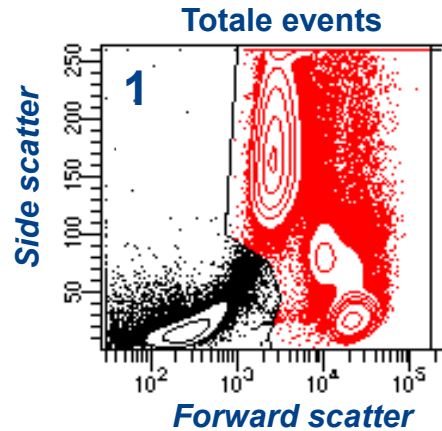
- Inductie: 4 weken 1x 375 mg/m² lichaamsoppervlak (IV; in combinatie met afbouw glucocorticoiden)

Wat als geen klinisch effect?

B-cel monitoring na inductie therapie (I)



B-cel monitoring na inductie therapie



Behandelschema's

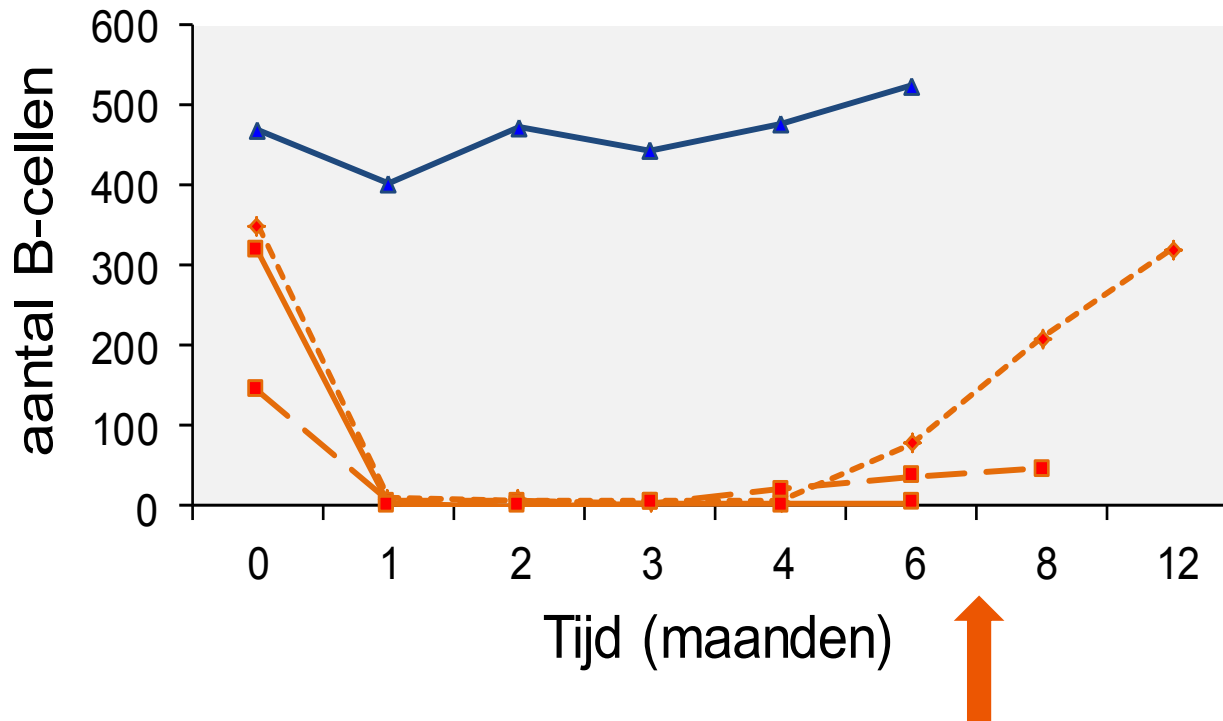
Pemphigus vulgaris

- 1000 mg IV (in combinatie met afbouw glucocorticoïden)
- Na 2 weken opnieuw 1000 mg IV
- Onderhoudsdosering: 500 mg IV na 12 en 18 maanden en, indien nodig, iedere 6 maanden daarna
- Volgende infusies mogen niet eerder dan 16 weken na de vorige worden toegediend

ANCA-geassocieerde vasculitis

- Inductie: 4 weken 1x 375 mg/m² lichaamsoppervlak (IV in combinatie met afbouw glucocorticoïden)
- Onderhoudsdosering: 500 mg IV, na 2 weken nogmaals 500 mg IV
- Indien nodig, iedere 6 maanden herhalen gedurende maximaal 5 jaar.
- Volgende infusies mogen niet eerder dan 16 weken na de vorige worden toegediend

B-cel monitoring na inductie therapie (II)

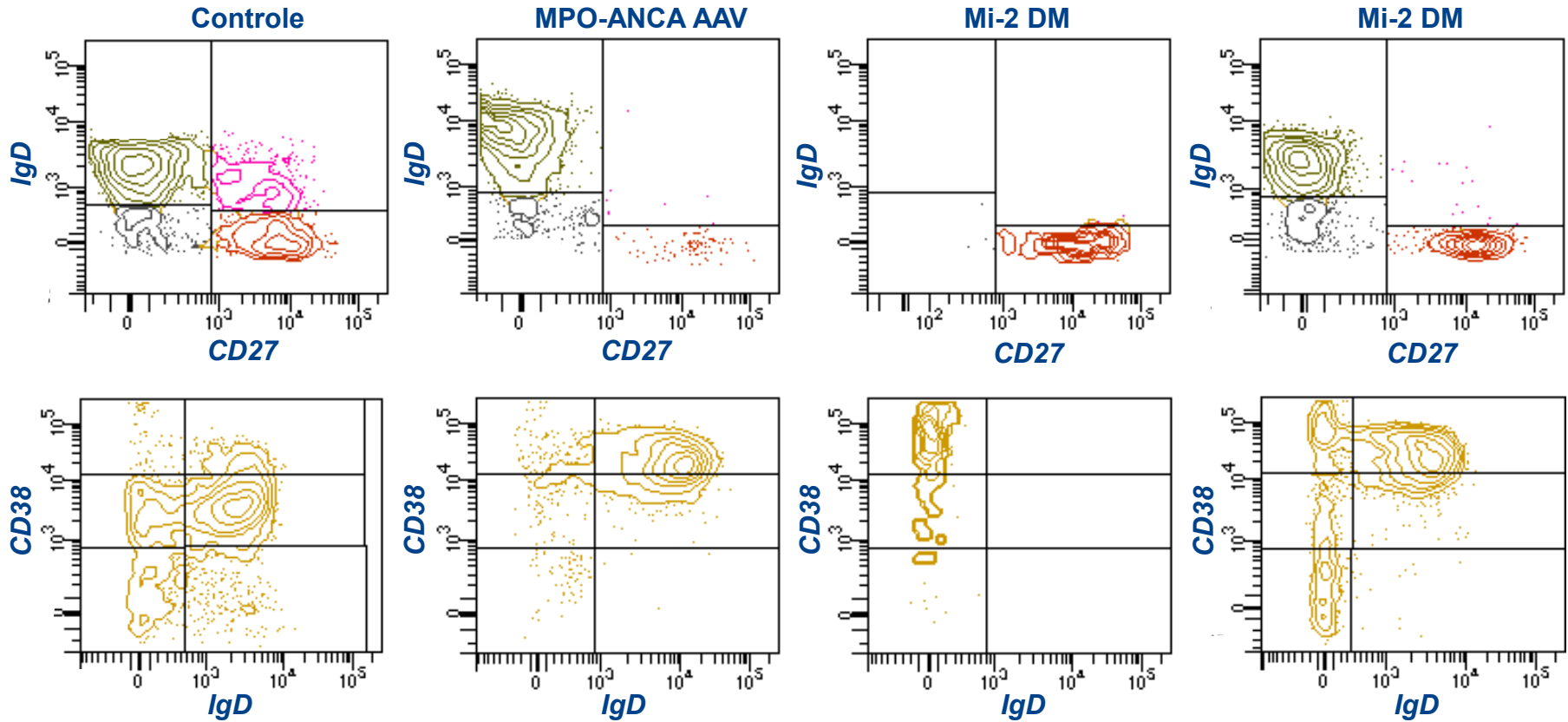


Monitoren van B-cel herstel

Om te beoordelen of B-cellen teruggekeerd zijn,

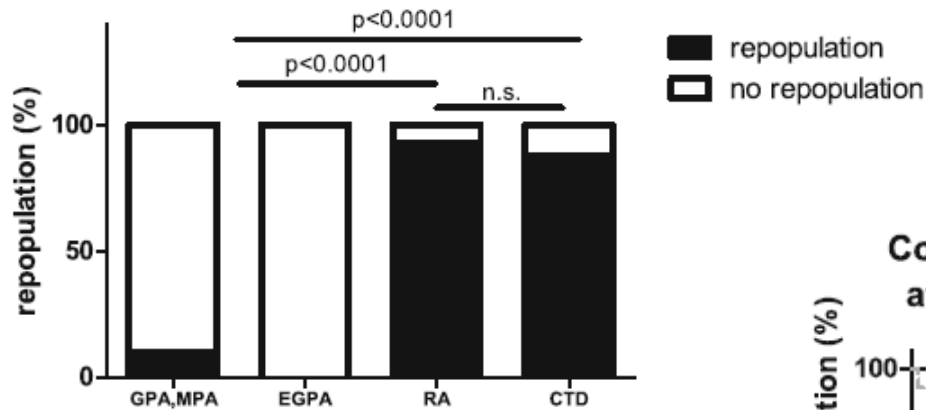
- A. is het voldoende om B-cellen relatief (%) te meten
- B. is het voldoende om B-cellen kwantitatief (abs aantal/mL) te meten
- C. is het nodig om B-cel subsets relatief (%) te meten
- D. is het nodig om B-cel subsets kwantitatief (abs aantal/mL) te meten

B-cel herstel na rituximab therapie



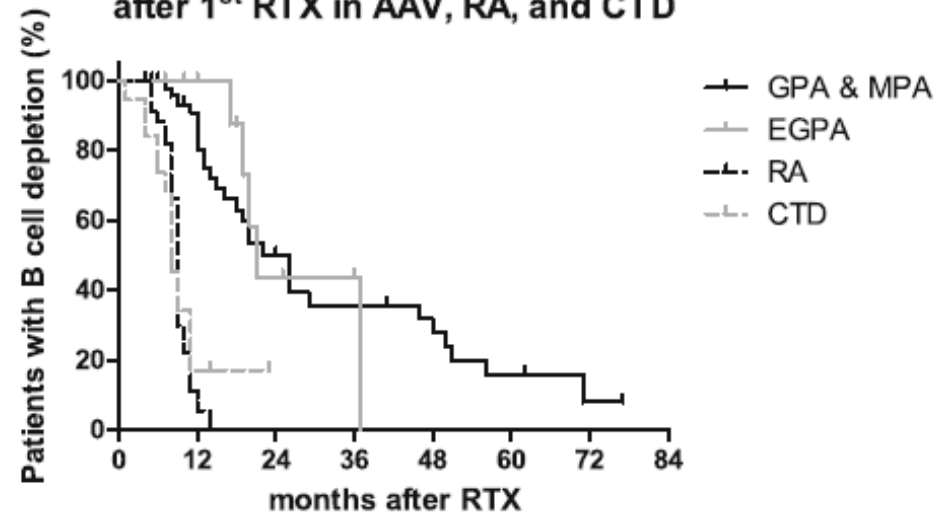
Follow-up B-cellen: hoe snel is B-cel herstel?

B cell repopulation within 12 months after RTX



repopulation	4	0	25	15
no repopulation	39	10	2	2

Comparison of B cell depletion time after 1st RTX in AAV, RA, and CTD



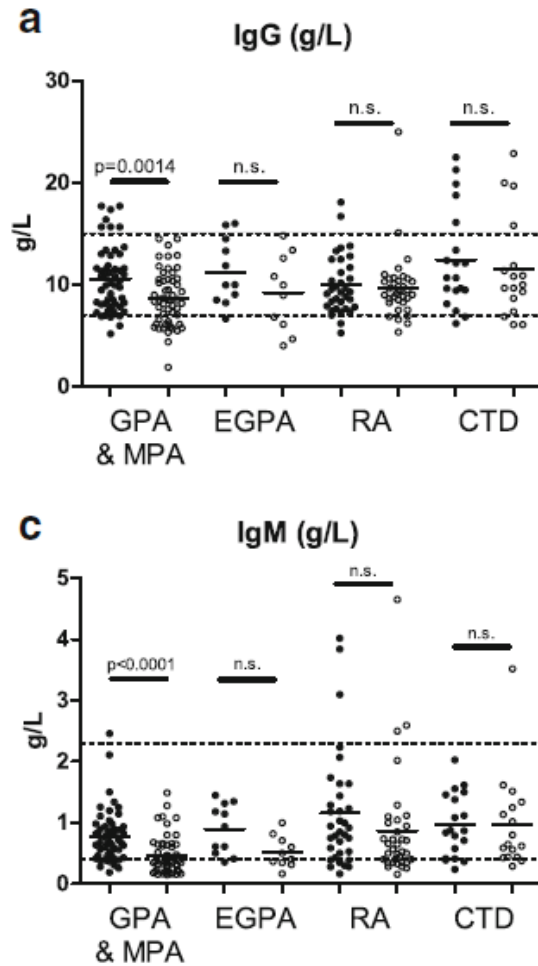
Monitoren van B-cel herstel

Wie wil nog meer B-cel subsets analyseren?

- A. Nee, subset-analyse obv CD19-CD27-CD38-IgD is voldoende
- B. Reguloire B-cellen (CD24⁺⁺CD38⁺⁺ of CD1b⁺⁺CD5⁺)
- C. B1-B-cellen (CD20⁺CD27⁺CD43⁺CD70⁻)
- D. Nee, meet surrogaat markers (BAFF)



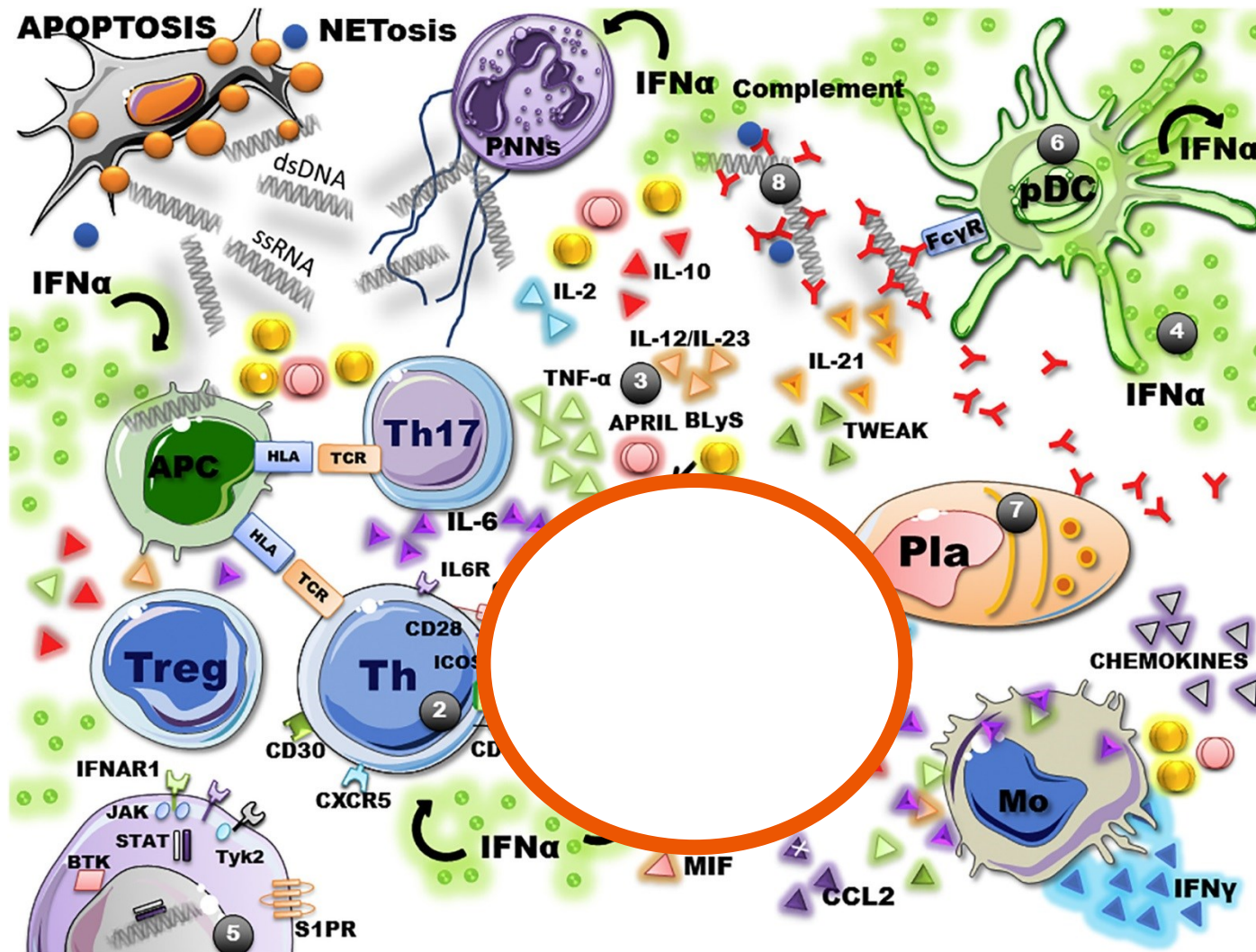
Monitoren van immuunglobuline spiegels



Rituximab voor remissie inductie en onderhoud in ANCA-geassocieerde vasculitis

- Observationele studie in 53 AAV patiënten 3 – 5x behandeld met Rituximab voor recidief ziekte en/of als onderhouds therapie
- Alle recidieven vonden plaats na reconstitutie van de B-cellen en een toename van de ANCA spiegels (1 patiënt uitgezonderd)
- **Conclusie: Pre-emptive re-treatment decisions can be individualized based on serial B-cell and PR3-ANCA monitoring**

Immuun pathogenese in SLE



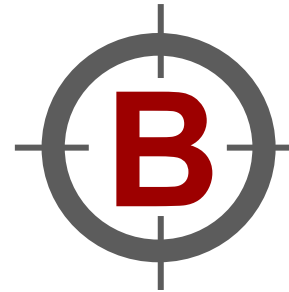
Monitoren van T-cel subsets?

Monitoren van vaccinatie respons?

In hoeverre moet B-cel compartiment hersteld zijn om effectief te vaccineren (Covid)?

Monitoren van biomarkers?

Target 2



www.target-to-b.nl

Health~Holland
SHARED CHALLENGES, SMART SOLUTIONS



NVVI
DUTCH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY