

Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 15:e juni 2012. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturöversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli. Det har granskats av professor emeritus Carl-Gerhard Gottfries men inte av SBU:s råd eller nämnd.

Fråga

Finns det någon vetenskaplig litteratur som undersökt behandling av patienter med kroniskt trötthetssyndrom med rituximab (anti-CD20)?

Sammanfattning

Upplysningstjänsten har inte funnit några HTA-rapporter eller systematiska översikter som specifikt utvärderat behandling av kroniskt trötthetssyndrom med rituximab. Vi har funnit en randomiserad kontrollerad studie (RCT) samt två pågående studier som utvärderar behandling av kroniskt trötthetssyndrom med rituximab.

Bakgrund

Kroniskt trötthetssyndrom (CFS) eller myalgisk encefalomyelit (ME) är en neurologisk sjukdom. CFS/ME karaktäriseras främst av en långdragen trötthet och utmattningskänsla som inte går att vila bort. Sjukdomsorsaken är fortfarande okänd, men den debuterar oftast efter en infektion och/eller i samband med stress. I dagsläget finns det ingen specifik botande behandling, utan behandling inriktar sig främst på symtomlindring [1].

Rituximab (Mabthera) är en chimär monoklonal anti-CD20-antikropp, där den antigenbindande delen kommer från mus och resten från människa. Läkemedlet verkar genom att binda till proteinet CD20 som finns på ytan av pre-B-lymfocyter och mogna B-celler. Rituximab är godkänt i Sverige för behandling av non-Hodgkinlymfom, kronisk lymfatisk leukemi och reumatoid artrit [2].

Avgränsningar

Vi har sökt efter systematiska litteraturöversikter och RCTer som har undersökt effekten av rituximab på CFS samt trötthet i samband med olika sjukdomstillstånd. Det finns även icke-randomiserade och icke-kontrollerade studier såväl som fallserier i fältet, men dessa har inte inkluderats i svaret.

Resultat

Upplysningstjänstens litteratursökning genererade totalt 414 unika träffar. Vi har inte funnit några HTA-rapporter eller systematiska översikter som specifikt utvärderat behandling av CFS med rituximab. Vi har identifierat en RCT av intresse för frågeställningen [3]. Vi har även sökt efter pågående studier i flertalet register över kliniska prövningar och identifierat två pågående studier som utvärderar behandling av CFS med rituximab [4,5].

Vi har även funnit en systematisk översikt [6], sex RCT [7-12] samt fem pågående studier [13-17] av eventuellt intresse. Dessa har utvärderat effekten av rituximab för behandling av trötthet i samband reumatoid artrit eller Sjögrens syndrom. Observera att vi varken har bedömt kvaliteten på studierna eller läst alla artiklarna i sin helhet. Det är sannolikt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Randomiserade kontrollerade studier

Upplysningstjänsten identifierade en randomiserad kontrollerad studie som utvärderat behandling av CFS med rituximab (tabell 1). Vi har inte gjort någon formell kvalitetsgranskning men ger en kort beskrivning av studien nedan.

Studien omfattade endast 30 patienter. Initialt var studien blindad för patienter, behandlare och

utvärderare. Fyra månader efter att den sista patienten fått sin behandling bröts koden av en av författarna som inte haft någon tidigare patientkontakt. Baserat på hans bedömning förlängdes studiens blindade fas. Åtta månader efter att den sista patienten fått behandling bröts koden för de övriga i forskargruppen, medan patienterna fortsatte vara blindade minst ett år efter behandling.

Patienternas svar på behandlingen mättes enligt visual analogue scale (VAS) Patienternas symptom delades upp i fem variabler: trötthet (Fatigue score), inlärningsförmåga (Cognitive score), smärta (Pain score), övriga symtom (Other symptoms score) och CFS generellt (CFS-over all score). Allvarlighetsgraden av symptomen före start fick patienterna skatta själva på en skala 1-10, där 1= inga symptom och 10 = mycket allvarliga symptom. Förändring över tid skattade patienterna själva varannan vecka på en skala 0-6, där 0=kraftig försämring och 6=kraftig förbättring. Läkarna skattade också symptom före start samt under behandling 2,3,4,6,8,10 och 12 månader efter start. Patienterna fick fylla i SF-36 formulär som mått på livskvalitet före start och varje månad upp till 10 månader efter start.

Behandlingssvaret mättes i första hand med antalet poäng på variabeln för trötthet. Bestående förbättring definierades som minst 4,5 poäng under minst 6 veckor i följd, oberoende av när förbättringen uppkom.

Val av mätmetod kan eventuellt ifrågasättas. Enligt forskargruppens ursprungliga studieprotokoll skulle "fatigue score scale", FSS, som finns publicerad och översatt till norska användas vid baseline och vid 2, 3 och 4 månader [18]. Denna skala har inte omnämnts i studien.

Efter 12 månaders uppföljning registrerades förbättring av variabeln för trötthet hos 10 av 15 patienter i gruppen med aktiv behandling jämfört med 2 av 15 i placebogruppen. ($p=0,003$). Förbättringen kvarstod i den aktivt behandlade gruppen i 25 veckor (range 8-44). En viss skillnad i förbättring noterades även i behandlingsgruppen vid läkarbedömd trötthet. Dock noterades ingen skillnad i varken självbedömd eller läkarbedömd trötthet mellan grupperna tre månader efter behandling, vilket var studiens ursprungliga primära effektmått. Störst skillnad noterades mellan sex till tio månader efter behandling.

Ytterligare en sak att beakta är att forskargruppen har ansökt om patent samt har godkända patent på behandlingsmetoden, d.v.s. sänkning av B-celler för behandling av CFS. I studien fick patienterna en sänkning av B-celler redan en månad efter avslutad behandling med rituximab. Dock dröjde den kliniska responsen från 2-7 månader efter avslutad behandling. Ingen skillnad i B-cellsnivåer noterades mellan patienterna som svarat på behandlingen och de som inte svarat på behandlingen.

Tabell 1

[Ref] Författare (år)	Patientgrupp & Antal	Intervention & Uppföljning	Författarnas slutsatser
[1] Fluge (2011)	CFS n=30 (I=15 C=15)	2 x Rituximab 500 mg/m ² (max1000 mg)/ placebo givet med två veckors mellanrum Uppföljning; 12 månader	“In conclusion, we have shown that B-lymphocyte depletion with the monoclonal anti-CD20 antibody Rituximab, two infusions two weeks apart, is associated with significant, though generally transient clinical responses, with CFS symptom improvement in two thirds of the included patients..”

CFS=kroniskt trötthetssyndrom, n=antal patienter, I=intervention, C=kontroll

Pågående studier

Vi har identifierat två öppna icke-kontrollerade studier som utvärderar behandling av CFS med rituximab (tabell 2). Dessa studier bedrivs av samma forskargrupp som i studien ovan. Även i dessa studier är patientantalet litet.

Tabell 2

[Ref] Sponsor	Status	Patientgrupp & Antal	Intervention	Utfallsmått & Uppföljning	Start- och beräkn. slutdatum
[2] Haukeland University Hospital	Rekrytering ¹	grav CFS n=10	Rituximab 500 mg/m ² (max 1000 mg) givet med två veckors mellanrum, följt av underhållsdos rituximab 500 mg/m ² (max 1000 mg) vid 3, 6, 10 och 15 månader	Symtomlindring Vecka 0, 3, 6, 10, 15, 20, 24, 30 och 36 månader	Juni 2010 - dec 2013
[3] Haukeland University Hospital	Pågående ²	CFS n= 30	Rituximab 500 mg/m ² (max 1000 mg) givet med två veckors mellanrum, följt av underhållsdos rituximab 500 mg/m ² (max 1000 mg) vid 3, 6, 10 och 15 månader	Symtomlindring Vecka 0, 3, 6, 10, 15, 20, 24, 30 och 36 månader	Okt 2010- dec 2013

CFS=kroniskt trötthetssyndrom, n=antal patienter

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Sally Saad, Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU:s kansli.

¹ Rekrytering och inskrivning av deltagare pågår

² Rekrytering och inskrivning av deltagare är avslutad. Behandling eller undersökning av deltagare pågår.

Litteratursökning

The Cochrane Library, CENTRAL, CRD Databases (120528)
(Fatigue OR "Infectious Mononucleosis Like Syndrome" OR "Royal Free Disease" OR Myalgic OR Encephalomyelitis" OR "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]) AND ("rituximab" OR "anti-CD20 antibody" OR "anti-CD20 monoclonal antibody")
PubMed (120528)
("Fatigue"[Text Word] OR "Infectious Mononucleosis Like Syndrome"[Text Word] OR "Royal Free Disease"[Text Word] OR "Myalgic"[Text Word] OR "Encephalomyelitis"[Text Word] OR "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]) AND ("rituximab" [Supplementary Concept] OR "rituximab"[Text Word] OR "anti-CD20 antibody"[Text Word] OR "anti-CD20 monoclonal antibody"[Text Word])
Avgränsningar: Systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier
Embase (120528)
('chronic fatigue syndrome'/exp OR "Fatigue":ti,ab OR "Infectious Mononucleosis Like Syndrome":ti,ab OR "Royal Free Disease":ti,ab OR "Myalgic":ti,ab OR "Encephalomyelitis":ti,ab) AND ("rituximab":ti,ab OR 'rituximab'/exp OR "anti-CD20 antibody":ti,ab OR "anti-CD20 monoclonal antibody":ti,ab)
Avgränsningar: Systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier
PsycInfo (120528)
(DE "Chronic Fatigue Syndrome" OR TX ("Fatigue" OR "Infectious Mononucleosis Like Syndrome" OR "Royal Free Disease" OR "Myalgic" OR "Encephalomyelitis")) AND (TX ("rituximab" OR "anti-CD20 antibody" OR "anti-CD20 monoclonal antibody"))
Avgränsningar: Systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier
ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO ICTRP, Current Controlled Trials (120528)
(fatigue OR Encephalomyelitis OR Myalgic OR "Infectious Mononucleosis Like Syndrome" OR "Royal Free Disease") AND ("rituximab" OR "anti-CD20 antibody" OR "anti-CD20 monoclonal antibody")

Referenser

1. Gottfries CG, Matousek M, Zachrisson O. Immunstörningar kan förklara kroniskt trötthetssyndrom – biologiska fynd pekar på somatogenes. Lakartidningen. 2009 Sep 2-8;106(36):2209-10, 2212-5.
2. Mabthera. FASS.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. [hämtat 2012-04-29]. <http://www.fass.se>
3. Fluge O, Bruland O, Risa K et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. PLoS One 2011; 6: e26358.

4. Haukeland University Hospital. B-cell Depletion Using the Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab in Very Severe Chronic Fatigue Syndrome. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2012 Feb 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01156922> NLM Identifier: NCT01156922.
5. Haukeland University Hospital. B-cell Depletion Using the Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2012 Feb 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01156909> NLM Identifier: NCT01156909.
6. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology* 2012; 51: 60-68.
7. Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M et al. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 711-720.
8. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 960-968.
9. Dass S, Bowman SJ, Vital EM et al. Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1541-1544.
10. Keystone E, Burmester GR, Furie R et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 785-793.
11. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008; 35: 20-30.
12. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806.
13. University Hospital, Brest. Tolerance and Efficacy of Rituximab in Sjogren's Disease (TEARS). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2012 Feb 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00740948> NLM Identifier: NCT00740948
14. Johann Wolfgang Goethe University Hospitals. Addition of Rituximab to Leflunomide in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2012 Feb 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244958> NLM Identifier: NCT01244958.
15. Genentech. A Study of the Safety and Efficacy of Rituximab in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate (RUMBA). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2012 Feb 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00243412> NLM Identifier: NCT00243412.
16. Genentech. A Study to Evaluate Rituximab in Combination With Methotrexate Compared to Methotrexate Alone in Patients With Rheumatoid Arthritis (SERENE). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2012 Feb 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00299130> NLM Identifier: NCT00299130
17. University of Leeds. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögrens syndrome In: ISRCTN [Internet]. London: Current Controlled Trials, c/o BioMed Central. 2010. [cited 2012 Feb 24]. Available from: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN6536082> Identifier ISRCTN6536082

18. Fluge O, Bruland O, Risa K et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. Protocol S1. PLoS One 2011; 6: e26358.
<http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0026358>