

PROTOCOLO DE ADMINISTRACION DE RITUXIMAB. 2017.

INTRODUCCION:

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimerico (murino y humano) anti CD 20, provocando una importante disminución de linfocitos B.

No incluido en indicaciones oficiales para EAS, indicado como uso compasivo en manifestaciones graves, refractarias o intolerantes al tratamiento convencional.

La eficacia terapéutica se suele apreciar entre 8 y 16 semanas.

La recuperación de los Linfocitos B comienza a los 6 meses de su administración, normalizándose a las 12 meses aproximadamente.

La respuesta clínica suele alcanzarse a las 16-24 semanas.

VALORAR CRITERIOS DE EXCLUSIÓN O SITUACIONES DE PRECAUCIÓN:

Contraindicaciones absolutas:

Insuficiencia cardiaca clases funcionales III/IV. Infecciones graves activas/sepsis. Infeccion crónica por VHB. Embarazo (utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después), Lactancia.

Anafilaxia conocida al producto.

Situaciones de Precaución (valorar individualmente el balance riesgo / beneficio):

Situaciones asociadas a un elevado riesgo de infección (ulceras cutáneas o mucosas extensas, historia de infecciones recurrentes, portadores de catéteres o zonas permanentes). No demostrado aumento de incidencia de TBC, aunque siempre se debe descartar TBC activa o contacto con TBC (aunque algunos autores no recomiendan screening). Infección crónica por hepatitis B (no por VHC) o Infección por VIH.

Insuficiencia cardiaca clases funcionales I/II o antecedentes de afección cardíaca grave autoinmune (miocarditis) o ateromatosa (infarto de miocardio).

Afección del SNC no filiada o de reciente inicio. LMP.

Citopenia grave (AHAI, neutrófilos $<500/mm^3$, plaquetopenia $< 10000/mm^3$).

Hipo/agammaglobulinemia.

Se recomienda vacunación que finalice al menos 1 mes antes de iniciar el tratamiento: Antineumococica doble, antigripal estacional, VHB, Haemophilus y Meningocócica.

No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, hasta pasados 12 meses con Rituximab.

Antecedente de neoplasia sólida hace menos de 12 meses (algunos autores hasta 5 años).

La seguridad de Rituximab en combinación con otros biológicos no se ha establecido. Debe separarse su inicio unas 8 semanas tras suspender un antiTNF, y 20 semanas tras la suspensión de Rituximab y el inicio de un antiTNF.

PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB EN EAS:

Evaluación previa a la infusión: hemograma (especial atención a neutrófilos), bioquímica estándar, VSG y PCR. Sedimento de orina. Serología VHB, VHC, VIH. Rx Torax. Mantoux y efecto Booster. ECG. Test de embarazo en mujeres fértiles. FR, ANA, ENA, DNA, Complemento, antifosfolípidos, Opcionalmente nivel de inmunoglobulinas y subpoblaciones

linfocitarias.

Firmar el consentimiento informado.

Posología.

- Dosis. No existen datos en las EAS que permitan definir qué dosis puede ser la más eficaz. La dosis estándar suele ser 375 mg/m² (aproximadamente 500- 600 mg), alternativamente en AR o LES infusiones de 1000. No requiere ajuste de dosis en pacientes > 65 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática.
- Pauta de inducción. Bolo de rituximab semanal durante 4 semanas (semana 0, 1, 2 y 3) en dosis ajustada a superficie corporal, o bien dos bolos (semana 0 y 2) en las dosis no ajustadas a superficie corporal.
- Pauta de mantenimiento. Se pueden administrar bolos de mantenimiento no antes de los 6 meses. No existen datos que permitan plantear una pauta protocolizada de mantenimiento de la remisión.
- Se suelen seguir las siguientes pautas:
 - AR: 1000 mg días 0 y 14. Reevaluar en 6 meses: si activo se indica retratar (aunque eficacia cuestionable); si inactivo se suele esperar a inicio de recidiva para retratar (algunos autores optan por pauta fija cada 6 meses). Se puede indicar asociado a metotrexato o leflunomida (indicación en AR). Nunca se debe administrar conjuntamente con Ciclofosfamida.
 - Vasculitis: Dosis calculada por superficie corporal cada semana durante 4 semanas (pretratamiento con bolo de 1000 mg de metilprednisolona 3 días antes). Se suelen indicar retratamientos cada 6 meses con dosis de 500 - 1000 mg.
 - LES: Pauta indiferente.
 - En el campo de las autoinmunes se debe de utilizar siempre junto a corticoides, no hay datos para suspender tratamientos de fondo, como antipalúdicos (no queda claro la conveniencia de mantener inmunosupresores de fondo si fueron parcialmente eficaces). Se ha utilizado junto con bolo de metilprednisolona, ciclofosfamida endovenosa, recambio plasmático o inmunoglobulinas en las situaciones de mayor gravedad o riesgo vital.
- Precisa control de nivel de IgG: en caso de menos de 200-400 mg, se recomienda administrar inmunoglobulinas.

Pre-medicación.

Las perfusiones en un entorno hospitalario. Antes de cada perfusión (30 - 90 minutos) se deberá siempre administrar premedicación con paracetamol (1 gr iv) y difenhidramina (25-50 mg iv). En pacientes con AR, LES, SS y Cruiglobulinemia se sugiere la administración de 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa (especialmente en la primera infusión del fármaco).

Se recomienda suspender tratamiento antihipertensivo 12 horas antes, para reducir la incidencia de hipotensión durante la infusión.

Administración del rituximab.

Presentación de Rituximab (MABTHERA): 100 y 500 mg iv. Presentación subcutánea de 1400 mg.

La solución preparada de rituximab debe administrarse como perfusión intravenosa.

- Primera administración de cada ciclo: se recomienda iniciar la infusión a una velocidad

Area de Gestión Sanitaria Norte de Almería

Hospital "La Inmaculada" & Distrito A. P. "Levante Alto Almanzora"

Avda. Dra. Ana Parra, s/n

04600 Huércal-Overa (ALMERIA)

Teléfono: 950 02 90 00

de 50 mg/h. Si pasados 30 minutos no se produce ninguna reacción, se puede incrementar la velocidad 50 mg cada media hora hasta un máximo de 400 mg/h. Con esta pauta, el tiempo de infusión será de cerca de 4 horas y cuarto.

- Infusiones posteriores sin antecedentes de reacciones adversas: se puede iniciar la infusión desde una velocidad de 100 mg/h. Si no se produce ninguna reacción aumente la velocidad a 100 mg/h / 30 min.

REACCIONES ADVERSAS DE HIPERSENSIBILIDAD.

- **Gravedad:** leves (hiperemia, palpitaciones, temblores, cefalea o náuseas), moderadas (hipotensión o hipertensión -modificación inferior a 20 mm Hg en presión arterial basal-, disconfort torácico, disnea, elevación de temperatura, urticaria) o graves (hipotensión o hipertensión -modificación superior a 20 mm Hg en presión arterial basal-, dolor torácico, disnea grave, estridor)

- **Aparición:** agudas (en la 1ª o 2ª hora tras la infusión) o retardadas (pasadas 24 horas de la administración y hasta 14 días)

- "Síndrome de liberación de citocinas": En el 10% de los casos. Disnea (incluido infiltrado intersticial), urticaria y cuadro pseudogripal. Importante detectarlo porque pueden recidivar a las 24 horas. Fase 1 (60-90 minutos tras infusión): mialgias lumbares, digestivos, rigidez, eritema, vasodilatación periférica. Fase 2 (4 h): Hipotensión, taquicardia, fiebre, linfopenia. Fase 3 (16-24 h): Fallo multiorgánico y CID.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE REACCIÓN ADVERSA A RITUXIMAB.

Reacción aguda:

Monitorizar y administrar metilprednisolona 125 mg i.v., difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 1000 mg iv.

Leve: disminuir la velocidad de infusión.

Moderada: parar la infusión y reiniciar a los 20 minutos reduciendo la velocidad de infusión.

Grave: parar la infusión y perfundir 500 ml de SSF, oxigenoterapia y vigilancia de vía aérea, epinefrina (1:1000) 0.1-0.5 ml subcutáneo y repetir bolo de metilprednisolona.

Reacción retardada: administrar antihistamínicos de segunda generación 3 veces al día y paracetamol 650 mg 3 veces al día vía oral (de 5 a 7 días).

PROTOCOLO DE INFUSIÓN EN EL PACIENTE CON ANTECEDENTE DE REACCIÓN ADVERSA

Antecedente de reacción aguda: premedicar 30 minutos antes de la infusión con metilprednisolona 125 mg i.v., difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 650 mg vo. De acuerdo a la gravedad de la reacción previa, aplicar además el siguiente protocolo:

- Si la reacción fue ligera, dosis de prueba (25 mg/h durante 30 minutos) y si se tolera seguir protocolo de primera infusión.
- Si la reacción fue moderada o grave: dosis de prueba (25 mg/h durante 30 minutos) y si se tolera aumentar velocidad de infusión (50 mg/h x 30 minutos, 75 mg/h x 30 minutos y 100 mg/h hasta completar la infusión)

Antecedente de reacción retardada: premedicar 30 minutos antes de la infusión con metilprednisolona 125 mg i.v., difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 650 mg vo.

EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES:

- Digestivos: Nauseas, dispepsia, diarrea, estreñimiento, estomatitis.
- Cardíacas: IAM (si cardiopatía previa, generalmente durante la infusión), arritmias). HTA. Hipotensión arterial.
- Neurológicas: Parestasias, agitación, insomnio. Vertigo.
- Respiratorias: Broncoespasmo, tos, rinitis.
- Reacciones alérgicas
- Osteomusculares: Artromialgias.
- Oculares: Conjuntivitis.
- Auditivas: Tinnitus, otalgia.
- Hematológicas: Leucopenia, neutropenia febril, hipogammaglobulinemia, anemia, trombopenia.
- Metabólicas: Hipoglucemia, edema, aumento de LDH y calcio.
- Generales: Sd pseudogripal.

SEGUIMIENTO CLINICO EN PACIENTES TRATADOS CON RITUXIMAB:

- El seguimiento propio de la enfermedad de base y tratamientos concomitantes.
- Hemograma a los 3 meses (control de posible neutropenia, 8%).
- Valorar medición de Inmunoglobulinas, y administrar Ig en caso de IgG < 200, infecciones recurrentes con IgG < 400.
- Atención a fiebre y complicaciones infecciosas.
- Atención a disnea (agravamiento de insuficiencia cardíaca o infiltrados intersticiales).
- Síntomas neurológicos y LMP.
- Desarrollo de procesos autoinmunes (efecto JANO): no evidencia, al contrario que con antiTNF. Algunas descripciones de trombosis, neumonitis, paniculitis o psoriasis.
- Seguimiento clínico para establecer la eficacia (media de 16 semanas)
- Seguimiento clínico para establecer recidiva (de media a los 7-10 meses en el LES). No se recomiendan retratamientos antes de los 6 meses. Retratamientos a las mismas dosis. La efectividad de un retratamiento suele ser igual a la del primer tratamiento.
- Cirugía: Programada evitarla hasta 3-6 meses después del tratamiento. Urgente: suspender RTX, extremar la profilaxis antibiótica y seguimiento post-operatorio estrecho.