

## **Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis**

A. Rubbert-Roth, G. R. Burmester, T. Dörner, A. Gause und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

Rituximab ist ein chimärer, gegen CD20 gerichteter monoklonaler Antikörper, der eine vorübergehende Depletion CD20 exprimierender B-Zellen induziert. Während der Entwicklung von B-Zellen wird CD20 auf der Oberfläche von frühen Vorläufer B-Zellen (ab den Prä B-Zellen) bis hin zu reifen B-Zellen exprimiert, nicht jedoch auf Stammzellen und sehr frühen B-Zellvorläufern (Pro B-Zellen) oder Plasmablasten bzw. Plasmazellen. Seit 1997 ist Rituximab zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe zugelassen, seit 2006 zur Behandlung von Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) und früherem Therapieversagen bzw. Unverträglichkeit von TNF Inhibitoren in Kombination mit Methotrexat. In den USA wurde Rituximab zwischenzeitlich zur Therapie von Patienten mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis zugelassen, eine entsprechende Zulassung wird in diesem Jahr auch für Europa erwartet. Auf diese Indikation wird in einem späteren Nachtrag nach Zulassung eingegangen.

### Rituximab in der Therapie von Patienten mit rheumatoider Arthritis

Im Juni 2006 erarbeitete eine Expertengruppe von Rheumatologen unter Mitarbeit eines Hämatologen und von Patientenvertretern Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit RA. Diese wurden anschließend in einer größeren multinationalen Gruppe von Rheumatologen diskutiert und im Februar 2007 publiziert (1).

Seit 2007 steht jedoch eine Vielzahl von weiteren Publikationen und Studiendaten sowohl zur Sicherheit wie auch zur Effektivität von Rituximab zur Verfügung. Daher fand im Mai 2010 ein erneutes Konsensustreffen (mit Beteiligung von Patientenvertretern) statt, bei dem verschiedene Aspekte der Rituximab-Therapie, basierend auf den Ergebnissen einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche, diskutiert wurden. In dieser Publikation wird insbesondere auch auf die Evaluation des therapeutischen Ansprechens, Fragen der Re-Therapie sowie auf die prädiktiven Faktoren für ein Ansprechen und Sicherheitsaspekte eingegangen (2).

Dabei wird der Grad der jeweiligen Empfehlung wie üblich nach Kategorien angegeben (nach SIGN), wobei die internationale Konsensusgruppe den Evidenzgrad Ia akzeptiert beim Vorliegen von zwei oder mehr randomisierten klinischen Studien mit vergleichbaren Ergebnissen.

Der vorliegende Beitrag basiert auf den o.g. aktualisierten internationalen Empfehlungen und wurde von der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie unter besonderer Berücksichtigung der in Deutschland vorgegebenen Empfehlungen zum Einsatz von Biologika bei Patienten mit RA erarbeitet. Er wurde außerdem mit Hilfe einer aktualisierten Literaturrecherche erstellt, die den Zeitraum bis 30.6.2012 umfasst.

### Therapieziel und therapeutischer Algorithmus bei der RA

Die RA ist eine systemische Erkrankung, die durch eine fortschreitende Zerstörung der betroffenen Gelenke mit Beeinträchtigung der Lebensqualität und Funktionsfähigkeit bis hin zur Invalidität gekennzeichnet ist. Die von der DGRh überarbeiteten Leitlinien zum Management der frühen RA reflektieren die Überzeugung, durch eine frühzeitige effektive Therapie den Krankheitsverlauf signifikant beeinflussen zu können (3). Gemäß den Empfehlungen der internationalen Expertengruppe der Treat-to-Target Initiative (4) obliegt nicht nur der Beginn der Basistherapie, sondern auch die engmaschige klinische Kontrolle mit

Erhebung und Dokumentation der Krankheitsaktivität (DAS) und Beurteilung des radiologischen Verlaufs dem internistischen Rheumatologen. Das Therapieziel bei der Behandlung der RA ist die Krankheitsremission. Kann eine Remission trotz konsequenter Therapie mit konventionellen Basistherapeutika und TNF-Blockern nicht erreicht werden oder bestehen Unverträglichkeiten gegen diese Wirkstoffe, ist eine Indikation zum Einsatz von Rituximab gegeben.

#### Zulassung von Rituximab zur Therapie der aktiven RA

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und Plazebo-kontrollierten Studie (REFLEX) zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit aktiver RA unter Methotrexat und früherem Therapieversagen von TNF-Blockern führte Rituximab zu einer signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität sowie zu einer signifikanten Verlangsamung der radiologischen Progression über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren (Kategorie 1b) (5,6).

Basierend auf dieser Studie ist gemäß EMA-Zulassungstext Rituximab in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit moderater und schwerer aktiver RA angezeigt, die ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einer oder mehrerer TNF-Hemmer angesprochen oder diese nicht vertragen haben (S1 Leitlinie AWMF) (7).

Auch wenn formal Rituximab bei Patienten mit RA und Kontraindikationen gegen TNF Blocker nicht untersucht worden ist, ist davon auszugehen, dass ca. 20 % der Patienten Rituximab als ihr erstes Biologikum in der klinischen Praxis erhalten (8,9). Die Studien zum Einsatz von Rituximab bei Patienten ohne Vortherapie mit TNF Blockern zeigen eine ebenfalls gute klinische Effektivität der niedrigeren Dosis (2 x 500mg im Abstand von 14 Tagen) (10,11,12). Bezüglich der Hemmung der radiologischen Progression zeigt sich in der IMAGE Studie bei MTX-naiven RA-Patienten (s.unten) insbesondere in den ersten 6 Monaten jedoch die Dosis 2 x 500mg der höheren Dosis (2 x 1000mg) unterlegen.

In mehreren klinischen Phase III Studien konnte die Effektivität und Sicherheit von Rituximab auch bei Patienten mit MTX-Versagen ohne früheren Einsatz von TNF Blockern gezeigt werden (Evidenz Ib) (10,11). In einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie an mehr als 700 Patienten mit früher aktiver RA ohne MTX-Vortherapie (IMAGE) wurde die Kombinationstherapie von MTX mit Rituximab (in zwei verschiedenen Dosierungen) mit einer MTX-Monotherapie verglichen (12). In dieser Studie zeigte sich die Kombinationstherapie hinsichtlich Besserung der klinischen Symptomatik und Funktionsfähigkeit wie auch im Hinblick auf die Hemmung der radiologischen Progression der MTX-Monotherapie nach 6, 12 und 24 Monaten signifikant überlegen (12,13).

Zur Behandlung der RA bei Patienten mit früherem Versagen von TNF-Blockern bzw. Unverträglichkeit ist Rituximab in den USA und Europa in einer Dosis von 1000mg als Infusion (zweimal im Abstand von 14 Tagen) in Kombination mit MTX und einer Prämedikation von 100mg Methylprednisolon sowie Antihistaminika und Antipyretika zugelassen.

#### Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei der RA

##### 1. Indikation

Rituximab kann bei Patienten mit RA eingesetzt werden, die den Kriterien zum Einsatz von Biologika entsprechen und die auf TNF-Blocker nicht oder ungenügend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Die Schlussfolgerung, dass ein Patient auf TNF-Blocker nicht oder ungenügend angesprochen hat, sollte aber erst dann gezogen werden, wenn eine Optimierung der TNF-Blocker Therapie

und/oder der begleitenden DMARD Therapie erfolgt ist. Eine derartige Optimierung der TNF-Hemmer Therapie kann gemäß den EULAR Empfehlungen den Wechsel auf einen anderen TNF-Blocker, insbesondere den Wechsel vom Fusionsprotein auf einen monoklonalen Antikörper oder umgekehrt einschließen.

In dem Zusammenhang legen die bisherigen Daten zur Effektivität von Rituximab jedoch nahe, dass Rituximab nach Versagen eines TNF-Blockers eine bessere Wirksamkeit zeigt als bei Vortherapie mit zwei oder mehr TNF-Blockern (5). Verschiedene randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien zeigen, dass insbesondere Patienten mit einem Therapieversagen auf TNF-Blocker von einer Umstellung auf ein Biologikum mit einem anderen Wirkungsprinzip profitieren (5, 14, 15). Eine systematische Literaturrecherche basierend auf den randomisierten, Plazebo-kontrollierten klinischen Studien zeigt eine vergleichbare Effektivität von Rituximab zu anderen Biologika bei Patienten mit Therapieversagen auf eine frühere TNF-Blocker-Therapie (16).

In mehreren Kohortenstudien wurde die Umstellung auf Rituximab mit dem Wechsel auf einen zweiten TNF Blocker verglichen. Dabei zeigte sich, dass der Wechsel auf Rituximab (im Vergleich zum Wechsel auf einen anderen TNF Blocker) im Mittel zu einer deutlicheren DAS-Reduktion führte als der Wechsel auf einen weiteren TNF Blocker. Dies war besonders deutlich insbesondere bei Patienten, bei denen der Biologikawechsel wegen Ineffektivität des TNF Blockers erfolgte (17). Eine gepoolte Analyse von 10 europäischen Registern (CERRERA), basierend auf mehr als 2200 RA Patienten, konnte analog zeigen, daß der Wechsel auf Rituximab insbesondere bei seropositiven (RF- und/oder ACPA- positiv) Patienten sowie bei einer geringeren Anzahl von TNF Blockern in der Vorgeschichte mit einem besseren Ansprechen korreliert war (18). Eine randomisierte und kontrollierte Head-to-Head-Studie, die die Effektivität von Rituximab im Vergleich zu einem zweiten TNF Blocker bei Patienten mit früherem Anti-TNF Versagen untersucht, ist bisher jedoch nicht verfügbar.

In der Praxis relevant ist die Situation von Patienten, die eine Biologikatherapie benötigen, aber Kontraindikationen gegen den Einsatz von TNF-Blockern aufweisen oder bei denen das Vorliegen einer Komorbidität den Einsatz von Rituximab als bevorzugte Therapieoption erscheinen lässt. Formell ist Rituximab in diesen Patientenkollektiven nicht ausreichend untersucht.

Erwägungen zum Einsatz von Rituximab ohne vorherige TNF-Blocker-Therapie können durch das Vorliegen einer latenten oder früheren Tuberkulose ebenso wie ein früheres Tumorleiden oder eine demyelinisierende Erkrankung bestimmt werden. Komorbiditäten wie ein Non-Hodgkin-Lymphom, eine idiopathische Thrombopenie, eine autoimmunhämolytische Anämie oder eine rasch progrediente multiple Sklerose (insbesondere die schubförmig verlaufende Erkrankung) sind als Beispiele für Situationen anzusehen, bei denen der Einsatz von Rituximab im Hinblick auf die Begleiterkrankung als sinnvolle Option anzusehen ist (19).

Patienten mit einer früheren infusionsassoziierten Reaktion unter Rituximab sollten nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erneut mit Rituximab behandelt werden. Eine vorbestehende Allergie gegen andere Maus-Proteine wird nicht als absolute Kontraindikation angesehen - abweichend von der Fachinformation. In diesem Fall wird eine komplette Prämedikation stets empfohlen. In vitro konnte keine Kreuzreaktivität von HACAs gegen z.B. Infliximab und Rituximab gezeigt werden ( ). Allerdings bedürfen auch diese Patienten einer besonderen Aufklärung und Überwachung während der Therapie.

Patienten mit einer gleichzeitig vorliegenden schweren Infektion, Immundefekten oder einer ausgeprägten Herzinsuffizienz (NYHA IV) sollten nicht mit Rituximab behandelt werden. Es liegen bisher nur unzureichende Sicherheitsdaten zur Behandlung von Kindern vor.

## 2. Prädiktive Faktoren für ein klinisches Ansprechen auf Rituximab

Bezüglich der Effektivität von Rituximab basieren die meisten Studiendaten auf der Analyse von Patienten mit positiven Rheumafaktoren (Evidenzgrad Ia). Eine Subanalyse der REFLEX Studie konnte zeigen, dass das klinische Ansprechen bei Patienten mit positivem Rheumafaktor bzw. anti-CCP deutlich besser war als bei seronegativen Patienten. Ein relevantes Fortschreiten der radiologischen Veränderungen war in der REFLEX Studie nur bei den seropositiven Patienten zu beobachten, bei diesen Patienten konnte eine signifikante Progressionshemmung unter Rituximab beobachtet werden (20).

Die gepoolte Auswertung von MIRROR und SERENE von Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf MTX sowie eine Subanalyse von IMAGE konnten bestätigen, dass Seropositivität (ACPA und/oder RF) mit einem signifikant besseren klinischen Ansprechen auf Rituximab assoziiert war (Isaacs ARD 2009, 38). Für das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität bzw. Remission betrug die OR für seropositive Patienten 1.73 bzw. 2.38 im Vergleich zu den seronegativen Patienten. Eine Subanalyse der SERENE Studie zeigte, dass der Nachweis eines Rheumafaktors unabhängig vom Isotyp oder IgG ACPA mit einem signifikant besseren ACR50 Ansprechen assoziiert war (21). Eine effektivere Hemmung der radiologischen Progression konnte in der IMAGE-Studie für die seropositiven Patienten unter der Kombinationstherapie MTX und Rituximab im Vergleich zur MTX Monotherapie gezeigt werden (13).

Das bessere klinische Ansprechen auf Rituximab bei seropositiven im Vergleich zu seronegativen RA Patienten konnte ebenfalls in Kohortenanalysen und Registern bestätigt werden (18, 22, 23). Insgesamt ist festzuhalten, dass die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bei seropositiven Patienten signifikant höher ist als die seronegativer Patienten, was jedoch nicht ausschließt, dass auch für diese Patienten Rituximab eine wertvolle Therapiemöglichkeit darstellen kann.

## 3. Begleitmedikation zu Rituximab

Gemäß Zulassungsstatus und Studiendaten sollte Rituximab in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. In den bisher durchgeführten randomisierten klinischen Studien bot die Substanz eine signifikante klinische Effektivität auch in der Monotherapie (Kategorie Ib, einzelne Zielparame-ter) (24, 25).

Im Hinblick auf das ACR20 Ansprechen war Rituximab in der Monotherapie dabei signifikant besser als Placebo, nicht jedoch bei der Evaluation der ACR 50 und 70 Response (Kategorie Ib). Daher erfolgte die Zulassung für Rituximab in Kombination mit Methotrexat. Auch die Dauer der Wirksamkeit scheint in der Monotherapie geringer zu sein als in der Kombination mit Methotrexat (Kategorie Ib). In der Kombination mit Methotrexat ist, im Falle eines klinischen Ansprechens, die Dauer des Ansprechens meist länger als 6 Monate (Kategorie Ib) (26).

Neuere Register- und Kohortendaten haben gezeigt, dass Rituximab auch in Off-Label-Kombinationen mit anderen DMARDs wie Leflunomid eine klinische Effektivität und Sicherheit vergleichbar mit der Kombination von Rituximab und MTX zeigt (27, 28, 29).

Eine Empfehlung zum optimalen Abstand zur Vortherapie mit TNF-Blocker kann aufgrund fehlender Daten bisher nicht gegeben werden. Die Patienten, die im Rahmen der kontrollierten klinischen Studien der Phase II und III mit Rituximab behandelt wurden, hatten eine vorhergehende TNF-Blocker Therapie mindestens 4 Wochen (bei Etanercept) bzw. 8 Wochen (bei Infliximab oder Adalimumab) abgesetzt.

Eine neuere Studie untersuchte die Sicherheit von Rituximab (in einer Dosis von 2 x 500 mg) an 176 Patienten mit einem bereits seit mehr als 12 Wochen bestehenden, aber nicht ausreichend effizienten Therapie mit einem anderen Biologikum (SUNDIAL) (30). Dabei zeigte sich keine erhöhte Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen bzw. schwerwiegenden Infektionen im Vergleich zur REFLEX Studie. Eine weitere Studie zeigte zwar keine erhöhte Inzidenz von schweren Infektionen in der Kombination von Rituximab und TNF Blockern (Etanercept bzw Adalimumab), aber auch keinen Hinweis für eine bessere Effektivität (31). Die gleichzeitige Gabe von anderen Biologika und Rituximab kann nach der Studienlage derzeit außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden.

#### 4. Voraussetzungen für eine Rituximab-Therapie

Im Einklang mit den „Treat to Target“ Prinzipien sollte das individuelle Therapieziel mit dem Patienten besprochen und vereinbart werden (4).

Vor Beginn einer Therapie mit Rituximab sollte, in Analogie zum Beginn einer TNF-Blockertherapie, eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung und eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane, insbesondere im Hinblick auf Infektionen oder andere Komorbiditäten sowie die Sicherung eines aktuellen Impfschutzes (s. u.) erfolgen. In den Phase III-Studien bei MTX-vortherapierten bzw. MTX-naiven Patienten wurde keine spezifische weitere Diagnostik zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose durchgeführt. Bei mit Rituximab behandelten Lymphompatienten zeigt sich keine erhöhte Inzidenz für eine Tuberkuloseaktivierung (32).

Ein PPD- bzw ein In Vitro-Test zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose ist daher vor Beginn einer Rituximabtherapie nicht erforderlich.

Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und begleitender Hepatitis B-Infektion wurde in Einzelfällen eine Reaktivierung der Hepatitis B unter Rituximab und zytostatischer Therapie beobachtet, verbunden mit hoher Mortalität, so dass diesbezüglich eine antivirale Prophylaxe empfohlen wird (33,34).

Bisher wurde ein Einzelfall einer HBV Reaktivierung bei einem RA-Patienten nach Rituximab berichtet (35).

Eine Hepatitis B-Diagnostik sollte daher vor Beginn einer Rituximabtherapie durchgeführt werden. Innerhalb der klinischen Studien wurden Patienten mit negativem HBsAg, aber positiven HBc-Antikörpern zugelassen, sofern sie negativ für HBV-DNA waren. Allerdings wurde bis zu einer Kopienzahl <100 des HBV keine Reaktivierung einer Virushepatitis unter RTX gesehen (IMAGE-Studie). HBV Reaktivierungen sind sowohl bei HBsAg positiven wie negativen Patienten beschrieben, so dass die aktuellen Richtlinien eine HBV DNA Bestimmung auch bei HBsAg negativen, aber anti-HBc positiven Patienten empfehlen. Eine Metaanalyse bestätigt für Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und gleichzeitiger Hepatitis B den Benefit einer prophylaktischen antiviralen Therapie (Kategorie Ia) (36). RA Patienten mit Nachweis von HBs Antigen bzw HBV-DNA sollten vor Therapie mit Rituximab in Absprache mit einem Hepatologen antiviral behandelt werden. Bei Patienten, die anti-HBc positiv und HBV DNA negativ sind, ist, sofern diese Patienten nicht antiviral behandelt werden, eine engmaschige Kontrolle der HBV-DNA nach Rituximab angezeigt. Je nach individuellem Infektionsrisiko ist eine Impfung gegen Hepatitis B vor Beginn einer Rituximabtherapie anzuraten.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hepatitis C bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen unter zytostatischer Therapie ist dagegen nach bisherigen Erfahrungen nicht von einer Reaktivierung auszugehen (Kategorie IV). In Einzelfällen war hingegen eine Reaktivierung nach Rituximab nicht auszuschließen (37). Explizit soll in diesem Zusammenhang jedoch auf positive Therapieerfahrungen bei der Hepatitis C-assoziierten Kryoglobulinämie mit Rituximab verwiesen werden (38). Eine Hepatitis C-Serologie wird derzeit in den aktualisierten internationalen Empfehlungen angeraten. Zu empfehlen ist, mit Hepatitis B bzw. Hepatitis C infizierte Patienten in enger Kooperation mit einem Hepatologen zu betreuen.

Die routinemäßige Bestimmung der Serumimmunglobuline (IgG, A, M) wird vor Beginn einer Therapie mit Rituximab empfohlen, da es im Verlauf einer (mehrfachen) Rituximabtherapie zu einer Verminderung der Immunglobulin-Klassen, insbesondere IgM, kommen kann (39). Eine Häufung von schweren Infektionen war in den klinischen Studien bei Patienten mit der Entwicklung subnormaler Serum-IgM Werte unter Therapie im Vergleich zum Verlauf mit normalen Serum-IgM Werten nicht zu beobachten, allerdings waren im französischen AIR-Register schwerwiegende Infektionen signifikant häufiger bei Patienten mit erniedrigtem IgG bzw. schweren Infektionen vor Beginn der Therapie zu verzeichnen (40). Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Rituximab bei Patienten mit ausgeprägter Hypogammaglobulinämie vor. Diesbezüglich müssen im Einzelfall mögliche Vor- und Nachteile einer Rituximab-Therapie abgewogen werden.

Die durchflusszytometrische Bestimmung der peripher zirkulierenden B-Zellen wurde im Rahmen der klinischen Studien (41, 42) durchgeführt, wird derzeit für die alltägliche Praxis nicht empfohlen.

## 5. Impfungen und Rituximab

Da unter Rituximab eine bis zu mehreren Monaten andauernde B-Zelldepletion beobachtet werden kann, stellt sich die Frage nach notwendigen Vakzinierungen vor bzw. während einer Therapie mit Rituximab. Bestehende spezifische Antikörper-Spiegel (z. B. gegen Tetanus) bleiben unter Rituximab-Therapie unbeeinflusst, wie Daten der Phase II-Studie nahelegen (DANCER). Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer Studie bei Patienten mit aktiver RA trotz MTX (43) für die Kombination Rituximab + MTX im Vergleich zu MTX alleine eine deutliche Reduktion der Impfantwort auf Pneumokokken sowie auf Tetanustoxoid. Die zelluläre Immunantwort, gemessen im DTH Hauttest auf Candidaantigen, war unbeeinflusst. Es muss somit von einer verminderten oder sogar fehlenden humoralen Impfantwort ausgegangen werden (44). Hinsichtlich ihrer Sicherheit sind Impfungen mit Totimpfstoffen unbedenklich. Lebendimpfungen sollten unter Rituximab wie auch generell unter immunsuppressiver Therapie nicht angewendet werden.

Patienten sollten somit hinsichtlich ihrer Grundimmunisierung (Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Polio) befragt und gegebenenfalls eine Wiederauffrischung vor Beginn der Rituximab-Therapie (nach den RKI-Empfehlungen) durchgeführt werden, dies gilt auch für die generell bei Immunsupprimierten empfohlene Pneumokokken- und Influenzaimpfung. Diesbezüglich wird auf die EULAR-Empfehlungen zu Impfungen bei Patienten unter Biologikatherapie hingewiesen (45). Hier wird auch empfohlen, nach Impfung erst nach vier Wochen mit der Rituximab-Therapie zu beginnen.

## 6. Prämedikation und Überwachung während der Infusion

Um Häufigkeit und Schwere von möglichen Infusionsreaktionen abzumildern, wird vor jeder Infusion mit Rituximab, insbesondere bei der erstmaligen Gabe, die Prämedikation mit intravenös 100 mg Methylprednisolon oder GC-Äquivalent empfohlen. Antihistaminika und Paracetamol sollten, insbesondere bei allergischer Vorgeschichte, ebenfalls als Prämedikation gegeben werden. In Einzelfällen, z.B. bei Patienten mit Diabetes mellitus oder früherer Tuberkulose, sollte die Notwendigkeit einer Prämedikation mit Glukokortikoiden gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden.

Während der Infusion müssen die Patienten sorgfältig hinsichtlich ihrer Vitalparameter überwacht werden. Eine Notfallausrüstung und ein mit Infusionsreaktionen erfahrener Arzt sollten verfügbar sein, um eine adäquate Erstversorgung bei anaphylaktischen Reaktionen zu gewährleisten.

## 7. Monitoring der Rituximabtherapie

Nach Therapie mit Rituximab sollten die Patienten klinisch und laborchemisch regelmäßig überwacht werden, dies ist insbesondere bereits durch die Notwendigkeit der Kontrolle bei einer Methotrexattherapie gegeben. Die Krankheitsaktivität sollte mittels üblicher validierter Parameter evaluiert werden. Ein Ansprechen auf Rituximab wird in der Regel ab der Woche 10 beobachtet.

Nach Gabe von Rituximab ist eine rasche, nahezu vollständige Depletion von peripheren B-Zellen zu beobachten, abhängig von der Sensitivität des gewählten durchflußzytometrischen Verfahrens. Periphere IgA-Plasmablasten (46) werden jedoch nicht depletiert. Das therapeutische Ansprechen auf Rituximab korrelierte in kleineren, unizentrischen Studien mit dem Grad der peripheren und synovialen B-Zelldepletion (47,48). Die routinemäßige Bestimmung der peripheren B-Zellen im Verlauf wird dennoch nicht als sinnvoll angesehen. Vor einem erneuten Therapiezyklus mit Rituximab wird die Bestimmung der Serum-Immunglobuline IgM, IgG und IgA empfohlen.

## 8. Wiederholungstherapie mit Rituximab

Eine Wiederholungstherapie mit Rituximab wird empfohlen für Patienten ab der Woche 24 (Kategorie IV), wenn diese Patienten zuvor auf Rituximab mit einer DAS 28-Verbesserung von  $\geq 1.2$  angesprochen hatten und entweder eine residuale Krankheitsaktivität besteht (DAS 28  $> 3.2$ ) oder nach einem initialen Ansprechen erneut eine Zunahme der Krankheitsaktivität (Anstieg DAS 28  $\geq 0.6$ ) beobachtet werden konnte. Dabei legen die bisherigen Analysen bei Patienten mit mehrfacher Re-Therapie nahe, dass bei wiederholter Rituximab-Gabe der Anteil von Patienten mit gutem Ansprechen gemäß den EULAR-Kriterien bzw. der Anteil der Patienten, die in Remission gelangen, höher wird (26). Eine Wiederholungstherapie sollte grundsätzlich nicht vor Woche 16 in Erwägung gezogen werden (2).

Eine retrospektive Analyse verglich das langfristige Ansprechen bei Patienten mit aktiver RA trotz MTX, die entweder eine regelmäßige Wiederholungstherapie nach ca. 24 Wochen erhalten hatten (basierend auf Daten von MIRROR /SERENE), mit denen, die eine Re-Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes im Mittel nach ca. 60 Wochen erhalten hatten (basierend auf Daten der Edwards Studie und Dancer) (49).

Auch wenn die Dauer der RA in beiden Kohorten mit im Mittel 3.6 Jahren (bei MIRROR/SERENE) versus 8.5 Jahren bei den beiden älteren Studien unterschiedlich war, so zeigte sich nach 48 Wochen (und im Verlauf der Beobachtungszeit bis zu 104 Wochen) eine signifikant bessere Reduktion der Krankheitsaktivität bei den Patienten, die eine Re-Therapie noch vor dem Wiederauftreten einer hohen Krankheitsaktivität bereits nach 24 Wochen erhalten hatten. Diese Daten reichen jedoch nicht aus, um bei Vorliegen einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität regelhaft eine erneute Therapie nach 24 Wochen zu empfehlen.

#### 9. Vorgehen bei Nicht-Ansprechen auf Rituximab

Die oben genannten Empfehlungen zur Re-Therapie basieren auf klinischen Studien, bei denen ausschließlich Patienten behandelt wurden, die initial auf Rituximab angesprochen hatten.

Es ist derzeit unklar, ob Patienten, die initial nicht angesprochen haben und keine Depletion der peripheren B-Zellen zeigen, von einer frühen Re-Therapie profitieren (50,51) oder nicht (52).

Innerhalb von 4 Monaten nach Beginn einer Rituximabtherapie sollte die Gabe eines weiteren Biologikums vermieden werden, da erst nach 4 Monaten der Therapieerfolg unter Rituximab beurteilt werden kann (2). Eine limitierte Anzahl von Patienten wurde nach Ablauf von mindestens 4 Monaten (im Mittel 25 Wochen) nach Rituximab erneut mit einem TNF-Blocker oder anderen Biologika behandelt, dabei zeigte sich in dieser Population keine Häufung von Infektionen im Vergleich vor bzw. nach Rituximab (53). Daten aus dem französischen Register legen nahe, dass der Einsatz von Abatacept nach Rituximab nicht mit einer erhöhten Inzidenz schwerer Infektionen einhergeht (54)

#### 10. Extraartikuläre RA-Manifestationen und Rituximab

Klinische Studien zum Einsatz von Rituximab bei extraartikulären Manifestationen der RA liegen nicht vor. Kasuistiken berichten über eine erfolgreiche Therapie mit Rituximab bei RA-Patienten und kutanen vaskulitischen Ulzera, Skleritis oder refraktärem Felty-Syndrom (55, 56, 57). Eine monozentrische Analyse aus Leeds legt nahe, daß RTX beim Vorliegen RA-assoziiertes pulmonaler Veränderungen als sichere Therapie angesehen werden kann, jedoch muss angemerkt werden, dass bei den meisten der untersuchten Patienten eine histologische Bestätigung der pulmonalen Mitbeteiligung nicht erfolgt war (58).

#### 11. Nebenwirkungen unter Rituximab

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Rituximab sind infusionsassoziierte Reaktionen bei 30-35% der Patienten trotz Glukocortikoidprämedikation bei der 1. Infusion. Die Verträglichkeit der zweiten Infusion (und aller weiteren Infusionen) ist in der Regel deutlich besser (Kategorie Ib). Diese Infusionsreaktionen sind in der Regel mild bis moderat, häufig ist ein Pausieren der Infusion und Wiederbeginn mit niedrigerer Infusionsgeschwindigkeit ausreichend. Bei schweren Reaktionen kann die zusätzliche Gabe eines Antihistaminikums oder eine erneute Steroidgabe mit vorübergehender Pause der Infusion erforderlich sein. Ein Abbrechen der Therapie ist nur in Ausnahmefällen erforderlich (< 1%) (Kategorie III).

Das Auftreten von humanen anti-chimären Antikörpern (HACA) gegen Rituximab ist bei bis zu 11% der behandelten RA Patienten beschrieben (39). Die Datenlage zum Vorliegen von HACA bei Patienten mit RA und einer möglichen Assoziation zum Auftreten von

Infusionsreaktionen als auch Wirkverlust etc. kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. In der Produktinformation wird ein Fall einer schweren allergischen Reaktion berichtet, bei dem HACA offensichtlich die Depletion von B-Zellen verhindert haben. Die Entwicklung von HACA scheint ansonsten nicht mit der klinischen Wirksamkeit von Rituximab zu interferieren (59).

Publizierte Daten zur Langzeitsicherheit (Stand September 2011) basieren auf 3595 Patienten mit 1 bis 19 Behandlungszyklen und überblicken mehr als 14000 Patientenjahre (60).

Innerhalb der 6-monatigen Plazebo-kontrollierten Studienphase von insgesamt 9 klinischen Studien zeigte sich unter Rituximab in Kombination mit MTX im Vergleich zur MTX Monotherapie eine vergleichbare Inzidenz von Infektionen insgesamt wie auch von schweren Infektionen. Lediglich in zwei dieser Studien wird unter der 2 x 1000 mg Dosierung eine numerisch höhere Inzidenz schwerer Infektionen beobachtet als unter Plazebo, 4,7 versus 3,2/100 Patientenjahre (DANCER) (61) bzw 5,2 versus 3,7/100 Patientenjahre (REFLEX) (5). Andererseits wurden in der IMAGE Studie unter der Kombination Rituximab und MTX im Vergleich zu MTX allein schwere Infektionen seltener beobachtet: 3,74 (2 x 1000 mg), 4,61 (2 x 500 mg) versus 6,09 (Plazebo) jeweils pro 100 Patientenjahre (13).

Der Vergleich aller exponierten Patienten mit den Plazebopatienten (818 Patienten, 1107 Patientenjahre) und denjenigen Patienten, die mehr als 5 Jahre mit Rituximab behandelt wurden (627 Patienten, 4418 Patientenjahre), zeigte hinsichtlich der Inzidenz von schweren Nebenwirkungen wie auch von schweren Infektionen keinen relevanten Unterschied (60).

Daten des französischen Registers legen nahe, dass schwere Infektionen eher in den Monaten direkt nach der Therapie auftreten, prädisponierende Faktoren waren Alter, kardiovaskuläre und pulmonale Begleiterkrankungen, eine extraartikuläre Beteiligung und ein niedriges Serum-IgG (40).

In der Sicherheitsdatenbank des Herstellers wird von zwei Fällen von Tuberkulose berichtet, diese werden als de novo Infektionen angesehen. Aus den USA und Kanada werden 3 Fälle von Tuberkulose und 5 Fälle von atypischen Mykobakteriosen berichtet (62). Andererseits wurden Patienten mit früherer Tuberkulose erfolgreich mit Rituximab (ohne Reaktivierung) behandelt (63).

In einer früheren Langzeitsicherheitsanalyse wird eine erhöhte Rate von Herpes zoster-Infektionen (0,98 Ereignisse/100 Patientenjahre) unter Rituximab berichtet, dies ist in der gleichen Größenordnung wie unter TNF Blocker-Therapie (1,11 Ereignisse/100 Patientenjahre) (39).

Das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) als Reaktivierung einer in der Regel latent vorliegenden Infektion mit dem JC-Virus ist eine sehr seltene Komplikation unter Rituximab (ca 1: 30.000), verläuft jedoch in der Regel tödlich (64). Eine zeitliche Beziehung zur Behandlung und der Erkrankungsdauer mit Auftreten einer PML liegt offenbar nicht vor, während die berichteten Fälle zumeist intensive Vorbehandlungen und Hinweise auf Überlappungen mit einem SLE (mit bekannt erhöhter PML-Inzidenz) aufwiesen. Einzelfälle von PML bei Patienten mit RA sind zwischenzeitlich auch unter anderen Biologika beobachtet worden (65, 66). Beim Auftreten neurologischer Symptome nach Rituximab ist daher eine entsprechende Diagnostik einzuleiten. Der Stellenwert eines Screenings vor Beginn einer Rituximab-Therapie (in Analogie zu Natalizumab) ist derzeit nicht ausreichend validiert (67).

Bisher gibt es keine Hinweise hinsichtlich einer erhöhten Malignominzidenz unter Rituximab bei RA-Patienten (32, 39). Patienten mit gleichzeitigem oder früherem Non-Hodgkin-Lymphom stellen jedoch eine Population dar, für die die Gabe von Rituximab gegenüber einer Therapie mit anderen Biologika (z.B. TNF-Blocker) zu erwägen ist.

### 12. Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Rituximab bei schwangeren oder stillenden Frauen ist kontraindiziert. Eine kürzliche Zusammenstellung umfasst 231 Schwangerschaften, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Rituximabtherapie aufgetreten sind. Von 153 Schwangerschaften, von denen der Verlauf bekannt ist, kam es bei 90 zur Geburt eines lebenden Kindes, in 33 Fällen zu einem Spontanabort und bei 28 Fällen zu elektiven Unterbrechungen. 22 lebendgeborene Kinder waren unreif, ein Kind verstarb 6 Wochen postpartal. 11 Kinder hatten hämatologische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Geburt, desweiteren wurden 4 neonatale Infektionen und 2 kongenitale Mißbildungen berichtet (68). Bei der Gabe von Rituximab nach der 14. SSW muss von einer B-Zelldepletion beim Kind durch transplazentare Passage des Medikamentes ausgegangen werden. Es wird aktuell empfohlen, eine sichere Kontrazeption für 12 Monate nach der letzten Rituximabtherapie anzuwenden.

### Zusammenfassung

Die hier zusammengestellten Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen der bislang durchgeführten Studien und einem Update des internationalen Consensusreport, der 2011 publiziert wurde (2). Dieser Beitrag soll dazu dienen, praktische Fragen im Zusammenhang mit einer Rituximabtherapie bei der RA zu klären.

## Literatur

1. Smolen J., Keystone EC, Emery P et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143-150
2. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 909-920
3. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 3. Überarbeitete Auflage, Springer Verlag, 2011
4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637
5. 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 (9): 2793-806
6. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1158-1161
7. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. *Z Rheumatol* 2012; 71: 592-603
8. Gottenberg J, Ravaud P, Bardin T et al. Prospective follow-up of rituximab treatment in 1407 patients with refractory rheumatoid arthritis (1175 patients/year): Tolerance and efficacy data from the French AIR (Autoimmunity and Rituximab) registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl3): 442
9. Wendler J, Tony H, Krause A et al. The German rituximab treatment of active rheumatoid arthritis in daily practise trial: second interim analysis of effectiveness and safety after 15 months. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 340
10. Emery P, Deodhar A, Rigby WF et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1629-1635
11. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1683-1693

12. Tak PP, Rigby WE, Rubbert-Roth A et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 39-46
13. Tak PP, Rigby WE, Rubbert-Roth A et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab and methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012, 71: 351-357
14. Emery P, Keystone E, Tony HP et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523
15. Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-1123
16. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 976-986
17. Finckh A, Möller B, Dudler J et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 387-393
18. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1575-1580
19. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-688
20. Keystone E, Emery P, Peterfy CG et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 216-221
21. Silverman GJ, Schwartzman S, Townsend M et al. Identification of biomarkers for enhanced benefit to rituximab in rheumatoid arthritis: role of autoantibodies and inflammatory markers. *Arthritis Rheum* 2009; 60: S1680
22. Strangfeld A, Eveslage M, Kekow J et al. Effectiveness of treatment with rituximab depends on autoantibody status – results from 2 years of experience in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Rheum* 2009; 60: S1695

23. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 933-938
24. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81
25. Owczarczyk K, Hellmann M, Fliedner G et al. Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1648-1649
26. Keystone E, Fleischmann R, Emery P et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896-3908
27. Loveless JE, Olech E, Pritchard C et al. An open-label, prospective study (SUNDIAL) of the safety of rituximab in combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:S1660
28. Wendler J, Sorensen H, Tony H et al. Effectiveness and safety of rituximab (RTX) monotherapy compared to RTX combination therapy with methotrexate or leflunomide in the German RTX treatment of active rheumatoid arthritis in daily practise trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl 3): 76
29. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 374-377
30. Rigby W, Mease P, Olech E et al. An open-label study of the safety of rituximab (RTX) in combination with other biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 623
31. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL et al. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 622-632
32. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456-473
33. Pei SN, Chen CH, Lee CM et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255-262

34. Koo YX, Tan DS, Tan BH et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients who are hepatitis B surface antigen negative/ antibody to hepatitis B core antigen positive and the role of routine antiviral prophylaxis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2570-2571, author reply 2571-2572
35. Pyrasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 403-404
36. Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94: 998-1005
37. Dizdar O, Tapan U, Aksoy S et al. Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C. *Eur J Haematol* 2008; 80: 381-385
38. De Vita S, Quartuccio L, Isola M et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 843-853
39. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010; 37: 558-567
40. 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; 62: 2625-2632
41. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C et al. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2377-2386
42. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR et al. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 613-620
43. Bingham CO III, Looney RJ, Deodhar A et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 64-74
44. Van Assen S, Holvast A, Benne CA et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 75-81
45. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-422

46. Mei HE, Yoshida T, Sime W et al. Blood-borne human plasma cells in steady state are derived from mucosal immune responses. *Blood* 2009; 113: 2461-2469
47. Dass S, Rawstron AC, Vital EM et al. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2993-2999
48. Teng YK, Levarht EW, Toes RE et al. Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1011-1016
49. Emery P, Mease P, Rubbert-Roth A et al. Retreatment with rituximab based on a treatment to target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology* 2011; 50: 2223-2232
50. Vital E, Dass S, Buch MH et al. A randomised double-blind placebo controlled trial on the effects of increased dose rituximab in patients with initial incomplete depletion-the extended treatment with rituximab in rheumatoid arthritis (EXTRRA) trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl3): 147
51. Owczarczyk KM, Maizus K, Roehrs T et al. The clinical efficacy of repeated courses of rituximab and the kinetics of B cell depletion in primary rituximab non-responders. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 610
52. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM et al. Disease-activity guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial non-responders versus initial responders. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3657-3664
53. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1894-1897
54. Gottenberg JE, Flipo R, Cantagrel A et al. Switching from rituximab to abatacept: tolerance data of 179 patients prospectively followed up in the Orencia in Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl3): 385
55. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K et al. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 929-930
56. Puechal X, Gottenberg JE, Berthelot JM et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the Autoimmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 331-339
57. Salama A, Schneider U, Dörner T et al. Beneficial response to rituximab in a patient with haemolysis and refractory Felty syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 894-895

58. Dass S, Atzeni F, Vital E et al. Safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and concomitant lung disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl3): 71
59. Thurlings RM, Teng O, Vos K et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 409-412
60. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO et al. Longterm safety of rituximab: 10-year follow-up in the rheumatoid arthritis global clinical trial programme. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl3), 195
61. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-1400
62. Salmon JH, Cacoub PP, Combe BG et al. Neutropenia After Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases Is a Rare Events: Data From the Autoimmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (10 Suppl): S727
63. Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann SE et al. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1738-1740
64. Jung N, Owczarczyk K, Hellmann M et al. Efficacy and safety of rituximab in a patient with active rheumatoid arthritis and chronic disseminated pulmonary aspergillosis and history of tuberculosis. *Rheumatology* 2008; 47: 932-933
65. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3225-3228
66. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3191-3195
67. Keene DL, Legare C, Taylor E et al. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 565-571
68. Verheyen J, Feist E, Maizus K et al. Frequency of JCPyV infections in patients with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl3): 608
69. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A et al. Pregnancy outcome after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011, 117: 1499-1506

## Rituximab - Die wichtigsten Therapieempfehlungen in Kurzform

1. Gemäß EMA-Zulassungstext und der S1 Leitlinie zur Therapie der RA (2012) ist Rituximab in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit moderater und schwerer aktiver RA angezeigt, die ungenügend auf andere DMARDs einschließlich eines oder mehrerer TNF-Hemmer angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
2. Zur Behandlung der RA bei Patienten mit früherem Versagen von TNF-Blockern bzw. Unverträglichkeit ist Rituximab in den USA und Europa in einer Dosis von 1000 mg als Infusion (zweimal im Abstand von 14 Tagen) in Kombination mit MTX und einer Prämedikation von 100 mg Methylprednisolon sowie Antihistaminika und Antipyretika zugelassen.
3. Nach Gabe von Rituximab sollte die Krankheitsaktivität mittels üblicher validierter Parameter evaluiert werden. Ein Ansprechen auf Rituximab kann in der Regel ab der Woche 10 beobachtet werden.
4. Eine Wiederholungstherapie wird nicht innerhalb von 16 Wochen nach Gabe von Rituximab empfohlen.
5. Im Einzelfall kann bei RA Patienten aufgrund von Kontraindikationen gegen TNF Blocker, Abatazept oder Tocilizumab oder beim Vorliegen bestimmter Komorbiditäten der Einsatz von Rituximab auch ohne Vortherapie mit anderen Biologika die Therapie mit Rituximab sinnvoll erscheinen. Formell ist Rituximab in diesen Patientenkollektiven jedoch nicht ausreichend untersucht.
6. Die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ansprechens ist bei seropositiven Patienten signifikant höher als bei seronegativen Patienten. Dies schließt jedoch nicht aus, dass auch die seronegativen Patienten von Rituximab klinisch profitieren können.
7. Gemäß Zulassungsstatus und Studiendaten sollte Rituximab in Kombination mit MTX eingesetzt werden. Neuere Daten haben jedoch gezeigt, dass Rituximab auch in Off-Label-Kombinationen mit anderen DMARDs, wie Leflunomid, eine klinische Effektivität und Sicherheit vergleichbar mit der Kombination von Rituximab und MTX zeigt.
8. Die gleichzeitige Gabe von Rituximab und anderen Biologika sollte derzeit nur innerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden.
9. Die routinemäßige Bestimmung der Serumimmunglobuline (IgG, A, M) wird vor Beginn einer Therapie mit Rituximab bzw. vor jedem Therapiezyklus empfohlen.
10. Vor Therapie mit Rituximab sollte gemäß den EULAR Empfehlungen der Impfstatus überprüft und gegebenenfalls aktualisiert werden.