

Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Dezember 2007)

A. Rubbert und G. Burmester und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

Im Juni 2006 erarbeitete eine Expertengruppe von Rheumatologen unter Mitarbeit eines Hämatologen und eines Patientenvertreters Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab. Diese wurden anschließend in einer größeren multinationalen Gruppe von Rheumatologen diskutiert und im Februar 2007 in *Annals of Rheumatic Diseases* (1) publiziert. Sie basieren auf Daten randomisierter klinischer Studien, Literatur aus der Hämatologie sowie Erfahrungen innerhalb der Expertengruppe. Der Grad der jeweiligen Empfehlung wird nach Kategorien angegeben (nach SIGN), wobei die internationale Konsensusgruppe den Evidenzgrad Ia akzeptiert beim Vorliegen von mehr als einer randomisierten klinischen Studie.

Der vorliegende Beitrag basiert auf den internationalen Empfehlungen und wurde von der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie unter besonderer Berücksichtigung der in Deutschland vorgegebenen Richtlinien zum Einsatz von Biologika bei Patienten mit RA verabschiedet.

Voraussetzungen für eine Therapie mit Rituximab

Das Therapieziel in der Behandlung der RA ist die Krankheitsremission, definiert an einem DAS 28 < 2,6. Kann eine Remission trotz konsequenter Therapie mit konventionellen Basistherapeutika und TNF-Blockern nicht erreicht werden oder bestehen Unverträglichkeiten gegen diese Wirkstoffe ist die Indikation zum Einsatz von Rituximab gegeben. Bei Kontraindikationen gegen TNF-Blocker (z. B. latente Tuberkulose, Lymphome) ist der Einsatz von Rituximab auch ohne vorherige Gabe von TNF-Blockern möglich.

Die RA ist eine systemische Erkrankung, die durch eine fortschreitende Zerstörung der betroffenen Gelenke mit Beeinträchtigung der Lebensqualität und Funktionsfähigkeit bis hin zur Immobilität gekennzeichnet ist. Die von der DGRh (2) erarbeiteten Leitlinien zum Management der frühen RA reflektieren die Überzeugung, durch eine frühzeitige effektive Therapie den Krankheitsverlauf zu modifizieren. Gemäß den Empfehlungen der DGRh (3) obliegt nicht nur der Beginn der Basistherapie, sondern auch die engmaschige klinische Kontrolle mit Erhebung und Dokumentation der Krankheitsaktivität (DAS) und Beurteilung der radiologischen Verlaufskontrolle dem internistischen Rheumatologen. Therapieziel ist die Remission, wird diese nicht nach einem Zeitraum von drei Monaten nach Beginn einer Basistherapie mit z.B. Methotrexat und Glucocorticoiden erreicht, erfolgt die Eskalation der Therapie im Sinne einer Dosiserhöhung und/oder Kombinationstherapie. Gemäß diesen Empfehlungen können TNF-Antagonisten bereits 6 Monate nach Diagnose eingesetzt werden, wenn Patienten trotz Therapie mit konventionellen Basistherapeutika eine weiterhin aktive Erkrankung zeigen.

Bezüglich des Einsatzes der TNF-Blocker sei auf die publizierten Empfehlungen der DGRh verwiesen (4). Es sei festgehalten, dass die Fachgesellschaft bewusst keine Empfehlungen zur Wahl des jeweiligen Präparates ausspricht, um dem Rheumatologen eine patientenadaptierte Therapie (intravenös versus subkutan, Fusionsprotein mit kürzerer Halbwertszeit versus monoklonale Antikörper mit längerer Halbwertszeit) zu ermöglichen.

Zulassung von Rituximab zur Therapie der aktiven RA

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen CD20, der selektiv CD20⁺ B-Zellen depletiert. 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 (5).

Basierend auf dieser Studie ist gemäß EMEA 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.

Zur Behandlung der RA ist Rituximab in den USA und Europa zugelassen in einer Dosis von 1000mg als Infusion (zweimal im Abstand von 14 Tagen) mit Prämedikation von 100mg Methylprednisolon.

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 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 den Wechsel auf einen anderen TNF-Blocker, insbesondere den Wechsel vom Fusionsprotein auf einen monoklonalen Antikörper oder umgekehrt einschließen. Die bisherigen Daten zur Effektivität von Rituximab legen nahe, dass Rituximab nach dem Versagen auf einen TNF-Blocker eine etwas bessere Wirksamkeit zeigt als bei Vortherapie mit zwei oder mehr TNF-Blockern. Unklar bleibt, ob es diesbezüglich von Bedeutung ist, ob die Patienten ein primäres oder sekundäres Therapieversagen unter TNF-Blockertherapie zeigen. Zusammenfassend können die aktuell vorliegenden Daten jedoch dahingehend interpretiert werden, dass ein Wechsel auf einen dritten TNF-Blocker nach Versagen von bereits zwei TNF-Blockern nur in Ausnahmefällen sinnvoll erscheint.

Bezüglich der Effektivität von Rituximab basieren die meisten Daten auf der Analyse von Patienten mit positiven Rheumafaktoren (Evidenzgrad Ia). Eine Subanalyse der REFLEX Studie konnte zeigen, dass ein klinisches Ansprechen auch bei Patienten mit negativem Rheumafaktor bzw. fehlenden anti-CCP Antikörpern beobachtet werden konnte. Eine andere Studie (DANCER) (6), die jedoch diesen Parameter nicht in der Primäranalyse einschloss und sich durch eine auffallend hohe Ansprechrate in der Placebogruppe auszeichnete, konnte keinen signifikanten Benefit für seronegative Patienten zeigen. In beiden Studien war jedoch der Anteil der seronegativen Patienten klein. Ob der Nachweis von Rheumafaktoren und/oder anti-CCP prädiktiv für ein Ansprechen auf Rituximab ist, wird in weiteren Studien evaluiert werden müssen.

In der Praxis relevant ist die Situation von Patienten, die eine Biologikatherapie benötigen, aber Kontraindikationen hinsichtlich einer Therapie mit TNF-Blockern aufweisen. Formell ist Rituximab für dieses Patientenkollektiv nicht ausreichend untersucht. Die Consensusempfehlungen schließen jedoch ausdrücklich solche Patienten in ihren Empfehlungen für eine Rituximabtherapie ein. Dazu können Patienten mit latenter Tuberkulose oder früherer Tuberkulose ebenso wie Patienten mit einem früheren Tumorleiden gehören. Eine ähnliche Situation besteht bei Patienten mit Komorbiditäten wie demyelinisierende Erkrankungen, sowie das gleichzeitige Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen wie z.B. eine autoimmunhämolytische Anämie oder Kollagenose sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Eine Überempfindlichkeit gegen Rituximab kann klinisch nicht immer sicher von einem „cytokine release syndrome“ abgegrenzt werden. Patienten mit einer infusionsassoziierten Reaktion unter Rituximab sollten daher nur unter sorgfältiger Abwägung aller Vor- und Nachteile erneut mit Rituximab behandelt werden. Eine vorbestehende Allergie gegen Maus-Proteine wird nicht als absolute Kontraindikation angesehen - auf der Grundlage der Konsensuskonferenz (1) abweichend von der Fachinformation. In diesem Fall wird eine Glukokortikoid-Prämedikation empfohlen. In vitro konnte keine Kreuzreaktivität von HACAs gegen z.B. Infliximab und Rituximab gezeigt werden. Allerdings bedürfen auch diese Patienten eine besondere Aufklärung und Überwachung während der Therapie.

Patienten mit aktiven schweren Infektionen oder einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA IV) dürfen nicht mit Rituximab behandelt werden. Es liegen bisher nur unzureichende Sicherheitsdaten zur Behandlung von Kindern vor.

2. Begleitmedikation zu Rituximab

Rituximab hat in den bisher durchgeführten randomisierten klinischen Studien eine signifikante klinische Effektivität in der Monotherapie (Kategorie Ib, einzelne Zielparameter) sowie in Kombination mit Methotrexat (Kategorie Ia) oder Cyclophosphamid (Kategorie Ib) gezeigt.

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), allerdings sprechen die bisher zur Verfügung stehenden limitierten Daten (7, 8) nicht dagegen, im Einzelfall bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Methotrexat bzw. anderen DMARDs Rituximab beim Fehlen sonstiger therapeutischer Optionen auch in der Monotherapie einzusetzen. In Kombination mit Methotrexat ist, im Falle eines klinischen Ansprechens, die Dauer des Ansprechens meist länger als 6 Monate (Kategorie III) (7).

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. Bei diesem Vorgehen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen, insbesondere von Infektionen, beim Vergleich von Patienten mit bzw. ohne vorherige anti-TNF Therapie.

Ob dieses Zeitintervall nach Beendigung einer TNF-Blocker Therapie und vor Beginn von Rituximab in jedem Fall eingehalten werden muss, ist derzeit noch nicht hinreichend untersucht.

3. Voraussetzungen für eine Rituximabtherapie

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, erfolgen.

Ein PPD-Test ist vor Beginn einer Rituximabtherapie nicht erforderlich. Ein positiver PPD-Test war z.B. in der Phase II Studie (DANCER) kein Ausschlusskriterium und Fälle neu aufgetretener Tuberkulosen wurden unter Rituximab nicht beobachtet. 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, so dass diesbezüglich eine Prophylaxe mit z.B. Lamivudin empfohlen wird (Kategorie IV). Eine Hepatitis B Serologie sollte daher, bis hinreichend Daten aus dem rheumatologischen Krankengut vorliegen, vor Beginn einer Rituximabtherapie durchgeführt werden.

Das gleichzeitige Vorliegen einer Hepatitis C bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen unter zytostatischer Therapie war dagegen nicht von einer Reaktivierung der Hepatitis C begleitet (Kategorie IV). Explizit soll in diesem Zusammenhang sogar auf positive Therapieerfahrungen bei der Hepatitis C-assoziierten Kryoglobulinämie mit Rituximab verwiesen werden (9). Eine Hepatitis C Serologie ist daher in der Regel vor Beginn einer Rituximabtherapie entbehrlich.

Aktuell liegen keine publizierten Erfahrungen bei Patienten mit RA und gleichzeitiger Hepatitis B oder C vor.

Bei hämatologischen Patienten scheint Rituximab das Risiko von schweren Infektionen nicht zusätzlich zu dem Risiko unter alleiniger Chemotherapie zu erhöhen, allerdings wurden in Einzelfällen schwere Infektionen mit Herpes zoster berichtet. Eine prophylaktische Therapie mit Aciclovir bei Patienten mit früherer Varizelleninfektion ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht evidenzbasiert.

Da unter Rituximab eine bis zu mehreren Monaten andauernde B-Zelldepletion beobachtet werden kann und gegebenenfalls danach eine Re-Therapie durchgeführt werden kann, stellt sich, anders als bei hämatologischen Patienten, die Frage nach notwendigen Vakzinierungen vor Beginn einer Rituximabtherapie. Vorläufige Daten der Phase II Studie (DANCER) legen nahe, dass nach einem Therapiezyklus Rituximab bis zu 24 Wochen protektive Antikörper gegen Recall-Antigene (z.B. Tetanus) unverändert nachgewiesen werden können. Langfristige Daten fehlen jedoch zu dieser Fragestellung.

Lebendimpfungen sollten unter Rituximab nicht angewendet werden. Totimpfstoffe sind hin-sichtlich ihrer Sicherheit unter Rituximab als unbedenklich anzusehen, es muss jedoch von einer verminderten oder sogar fehlenden Impfantwort ausgegangen werden.

Patienten sollten daher hinsichtlich ihrer Grundimmunisierung (Tetanus, Diphtherie, Polio) befragt werden und gegebenenfalls sollte eine Wiederauffrischung vor Beginn der Rituximabtherapie durchgeführt werden. Ebenso sollte die Frage einer Pneumokokkenimpfung und der saisonal erforderlichen Influenzaimpfung diskutiert und gegebenenfalls diese Impfungen verabreicht werden. Es wird empfohlen, nach Applikation einer Impfung und dem Beginn einer Rituximab Therapie einen Zeitraum von 4 Wochen abzuwarten.

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 IgM Verminderung kommen kann (Kategorie III). Eine Häufung von schweren Infektionen war bei diesen Patienten trotz subnormaler Serum-IgM Werte im Vergleich zum Verlauf mit normalen Serum-IgM Werten bisher nicht zu beobachten. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Rituximab bei Patienten mit ausgeprägter Hypogammaglobulinämie vor. Die durchflusszytometrische Bestimmung der peripher zirkulierenden B-Zellen wurde im Rahmen der klinischen Studien durchgeführt, scheint allerdings aufgrund der aktuell vorliegenden Daten für die alltägliche Praxis nicht erforderlich zu sein.

4. Therapie und Prämedikation

Die Zulassung von Rituximab in der Therapie der RA bei Patienten mit früherer erfolgloser anti-TNF Therapie beinhaltet die zweimalige Gabe von jeweils 1000mg im Abstand von zwei Wochen. In einer Dosisfindungsstudie (DANCER) bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle DMARDs war jedoch der

Unterschied zwischen 2 x 500mg und 2 x 1000mg statistisch nicht signifikant, allerdings zeigte sich auch hier ein Trend hinsichtlich der besseren Wirksamkeit der höheren Dosis.

Um Häufigkeit und Schwere von möglichen Infusionsreaktionen abzumildern, wird vor jeder Infusion mit Rituximab die Gabe von intravenös 100mg Methylprednisolon oder Äquivalent empfohlen. Antihistaminika und Paracetamol können, 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 Glucocorticoidprämedikation sorgfältig abgewogen werden.

5. 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 der Methotrexattherapie gegeben. Die Evaluation der Krankheitsaktivität (z.B. Bestimmung des DAS 28) und die Bestimmung der Entzündungsparameter (CRP, BSG) sollte zur Beurteilung des Therapieerfolges durchgeführt werden. Zusätzlich können auch die visuelle Analogskala zur Einschätzung der Krankheitsaktivität (durch Arzt bzw. Patient) sowie der Schmerzintensität und Fragebögen zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit (z.B. HAQ) herangezogen werden. Ein Ansprechen auf Rituximab wird in der Regel ab der Woche 10 mit einem maximalen Ansprechen in der Regel in der Woche 16 beobachtet (Kategorie Ia). Als therapeutischer Erfolg sollte eine Verbesserung des DAS 28 von ≥ 1.2 angesehen werden.

Die routinemäßige Bestimmung der peripheren B-Zellen im Verlauf wird nicht empfohlen. Vor einem wiederholten Therapiezyklus mit Rituximab wird die Bestimmung der Serum-Immunglobuline empfohlen.

6. Wiederholungstherapie mit Rituximab/Vorgehen bei Nicht-Ansprechen auf 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 ≥ 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 ≥ 0.6) beobachtet werden konnte. Dabei legen die bisherigen Analysen bei Patienten mit mehrfacher Retherapie nahe, dass bei wiederholter Rituximabtherapie der Anteil von Patienten mit gutem Ansprechen gemäß den EULAR Kriterien bzw. der Anteil der Patienten, die in Remission gelangen, höher wird (10). Häufig war eine Zunahme der Krankheitsaktivität von einem Wiederauftreten peripher messbarer B-Zellen begleitet. Aufgrund der aktuell vorliegenden Daten ist jedoch das alleinige Wiederauftreten von B-Zellen ohne Verschlechterung der klinischen Symptomatik keine Indikation zur Re-

Therapie; umgekehrt kann im Einzelfall die Entscheidung zur Re-Therapie auch bei peripher (noch) nicht normalisierten B-Zellzahlen getroffen werden.

Derzeit laufende klinische Studien sollen die Frage beantworten, ob eine Re-Therapie in vorgegebenen Abständen (z.B. alle 6 Monate) von Vorteil ist. Da jedoch die bisherigen Studien zeigen, dass Patienten bis zu 2 Jahren nach einem Rituximabzyklus ein therapeutisches Ansprechen (\geq ACR 50) zeigen können, kann derzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden, Rituximab in festen Abständen unabhängig von der klinischen Krankheitsaktivität zu infundieren.

Diese Empfehlungen zur Re-Therapie basieren auf klinischen Studien, bei denen in der Re-Therapie 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 Re-Therapie profitieren würden.

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 und für eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Biologikum in diesem Zeitraum keine Sicherheits- oder Effektivitätsdaten vorliegen. Eine limitierte Anzahl von Patienten wurde nach Ablauf von mindestens 4 Monaten (im Mittel 25 Wochen) nach Rituximab erneut mit einem TNF-Blocker behandelt, dabei zeigte sich in dieser Population keine Häufung von Infektionen im Vergleich vor bzw. nach Rituximab (11). Die gleichzeitige Gabe von anderen Biologika und Rituximab ist nicht geprüft und kann daher nicht empfohlen werden. Daten zur Sicherheit oder Effektivität von Anakinra, Tocilizumab oder Abatacept bei Patienten mit Nichtansprechen auf Rituximab liegen nicht vor.

7. Nebenwirkungen unter Rituximab

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Rituximab sind infusionsassoziierte Reaktionen bei 30-35% der Patienten trotz Glucocorticoidprämedikation bei der 1. Infusion. Die Verträglichkeit der zweiten Infusion 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 schwereren 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 (Kategorie III).

Eine leichte Zunahme an schweren Infektionen wurde in den klinischen Studien nach zwei Infusionen von 1000mg Rituximab im Vergleich zu Placebo beobachtet, allerdings war keine opportunistische Infektion oder Tuberkulose zu verzeichnen. Eine signifikante Häufung von Infektionen war lediglich bei HIV-infizierten Patienten (und somit zusätzlichem T-Zelldefekt) und Non-Hodgkin Lymphom in der Kombination von Rituximab und systemischer Chemotherapie zu verzeichnen.

Nach der Behandlung mit Rituximab von zwei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses trat eine progressive multifokale Leukencephalopathie auf. Beide Patienten waren intensiv mit anderen Immunsuppressiva vorbehandelt. Diese Komplikation wurde bislang nicht bei Patienten mit RA beobachtet und muss nach bisherigem Wissensstand auch nicht als Rituximab-spezifisch angesehen werden.

Späte Neutropenien, bis zu einem Jahr nach Rituximab, wurden bei bis zu 8% der Lymphompatienten (meist bei gleichzeitiger Kombinationschemotherapie) berichtet, hierzu liegen bislang für Patienten mit RA keine Daten vor.

Das Auftreten von humanen anti-chimären Antikörpern (HACA) gegen Rituximab ist bei bis zu 9.2% der behandelten RA Patienten beschrieben. Die Datenlage zum Vorliegen von HACA bei Patienten mit RA und einer möglichen Assoziation zum Auftreten von Infusionsreaktionen kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Bisher gibt es keine Hinweise hinsichtlich einer erhöhten Malignominzidenz unter Rituximab bei RA Patienten. Zu dieser Frage muss jedoch die aktuelle Nachbeobachtungszeit von Patienten unter Rituximab und RA als nicht ausreichend angesehen werden. Patienten mit gleichzeitigem oder früherem Non-Hodgkin Lymphom stellen jedoch sicher eine Situation dar, in der die Gabe von Rituximab gegenüber einer Kombinationstherapie mit anderen Biologika (z.B. TNF-Blocker) zu bevorzugen ist.

Die Anwendung von Rituximab bei schwangeren oder stillenden Frauen ist nicht empfohlen, es liegen bisher nur unzureichende Daten zu Schwangerschaften nach Rituximabgabe vor.

Die hier zusammengestellten Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen der bislang durchgeführten Studien und einem internationalen Consensusreport. Dieser Beitrag soll dazu dienen, praktische Fragen im Zusammenhang mit der Rituximabtherapie zu klären und eine Hilfestellung bei der Diskussion mit dem Kostenträger sein. Selbstverständlich ist es möglich, dass die Ergebnisse der derzeit laufenden klinischen Studien erfordern, einige der oben genannten Ausführungen zu modifizieren. Wichtige Fragestellungen umfassen daher insbesondere auch den frühzeitigen Einsatz von Rituximab im Krankheitsverlauf oder die Frage nach möglichen prädiktiven Parametern.

Erforderlich (und geplant) ist aber in jedem Fall die Einrichtung eines Registers für Patienten mit RA und anderen Autoimmunerkrankungen hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit einer Rituximabtherapie, auch im Langzeitverlauf.

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. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. DGRh Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Steinkopff Verlag Darmstadt 2005
3. Gromnic-Ihle E. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2002; 61 Suppl 2: II35-II38
4. Manger B, Michels H, Nüsslein et al und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Revision of the recommendations of the Commission on Pharmacotherapy of the German Society for Rheumatology: Therapy with tumour necrosis factor blockers for inflammatory rheumatic illnesses. *Z Rheumatol* 2007; 66: 72-75
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. 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
7. 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
8. Owczarczyk K, Passon D, Jung N et al. B cell depletion in patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison to patients with concomitant DMARD therapy. *EULAR* 2007; SAT 0023
9. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34
10. Keystone E, Fleischmann RM, Emery P et al. Repeated treatment courses of rituximab in rheumatoid arthritis: sustained efficacy in patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *EULAR* 2007; SAT0012
11. Breedveld FC, Genovese M, Emery P et al. Safety of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab. *EULAR* 2006; THU0206