Empfehlung Basistherapie Anti-CD20: Rituximab (MabThera®, Rixathon®, Truxima®, Ruxience®) und Obinutuzumab (Gazyvaro®)

VORBEMERKUNG:

Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, die einer Basistherapie bedürfen, sollten mindestens einmal pro Jahr durch einen Facharzt für Rheumatologie konsiliarisch gesehen werden.
Die Indikation zur Auswahl des Basistherapeutikums und Änderungen desselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.

Patienten, die mit Anti-CD20 AK behandelt werden, sollten via Facharzt Rheumatologie ins SCQM eingeschlossen werden.

KONTROLLUNTERSUCHUNGEN:

Anamnese/Klinik:

- Infekte, Tumore, Hautläsionen
- Allergische Reaktion
- SCQM Jahreskontrolle vor Therapiebeginn, Zwischenkontrollen nach 3 und 6 Monaten nach Rituximab (RTX), anschliessend Jahreskontrollen (mit Röntgen Hände und Füsse 1 und 2 Jahre nach Therapie)

Labor/Röntgen:

Zeitpunkt **Untersuchung**	**Vor Therapiestart**	**Vor Re-Therapie**	**Nach 3 und 6 Monaten**
Blutbild CRP, BSR	+ +	+ +	+ +
IgG, IgM	+	+	
Rheumafaktor, anti-CCP bei PR ANA, Anti-DNA-Antikörper bei Lupusnephritis	+		
HBV und HCV-Serologie	+		
CD19 FACS		Fakultativ	Fakultativ (3 Monate)*
Thorax-Röntgen	+		

* Fakultativ zur Dokumentation der B-Zell-Depletion

Zusätzliche Laborkontrollen je nach Komedikation

DOSIERUNG:

- Bei RA: Ein Behandlungszyklus mit RTX besteht aus zwei i.v. Infusionen zu je 1000 mg im Abstand von 2 Wochen, die alle 6 Monate verabreicht werden. Bei optimalem Ansprechen mit Remission oder sehr niedriger Krankheitsaktivität, kann die Wiederbehandlungsdosierung reduziert werden auf 1000 mg per Behandlungszyklus (1 x 1000 mg in 14 Tagen oder 2 x 500 mg in 14 Tagen). Kontrollierte Studien zeigten auf, dass noch niedrigere Dosen («ultra-low doses» 1 * 500 mg oder 1 * 200 mg) für die Erhaltungstherapie bei Patienten in Remission ausreichend sein könnten.

- Bei ANCA-assoziierte Vaskulitis: Die empfohlene Dosierung von Rituximab zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis beträgt 375 mg/m2 Körperoberfläche, verabreicht einmal wöchentlich als i.v. Infusion während 4 Wochen. Aber Dosierungen wie bei der RA werden auch benutzt; mit 2 Behandlungszyklen von 1000 mg und Wiederbehandlung nach 6 Monaten mit 500 mg per Behandlungszyklus.

© Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (www.rheuma-net.ch)

- Lupusnephritis: Ein Behandlungszyklus mit Obinutuzumab (OBIN) besteht aus zwei intravenösen Infusionen à 1000 mg im Abstand von zwei Wochen, die alle sechs Monate verabreicht werden.

WIEDERBEHANDLUNG:

Der Entscheid für eine Wiederbehandlung mit Anti-CD20 AK muss aufgrund des Ansprechens auf die Therapie und des klinischen Verlaufes getroffen werden. Bei Rheumatoider Arthritis lassen sich die Patienten nach Therapieansprechen in 3 Gruppen unterteilen:

1. Kein Ansprechen
2. Ansprechen aber mit fortbestehender Krankheitsaktivität (KA)
3. Ansprechen mit Erreichen einer (sehr) niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission

Die Terminierung der Wiederbehandlung unterscheidet sich für diese Patientengruppen:

Art des Therapieansprechens	**Kriterien**	**Zeitpunkt der Wiederbehandlung**	**Bemerkung**
Kein Ansprechen	▪ DAS28 Verbesserung < 0.6 ▪ Nicht mindestens moderater EULAR Response	▪ KEINE Re-therapie wenn Therapie-alternativen bestehen ▪ Evtl. Re-therapie erwägen bei fehlenden Therapiealternativen	▪ Weitere Behandlungszyklen nur bei Ansprechen im 2. Zyklus
Ansprechen mit fortbestehender Krankheitsaktivität (KA)	▪ DAS28 Verbesserung > 0.6 ▪ DAS28 ≥ 3.2 ▪ Moderater EULAR reponse	▪ Re-therapie nach 6 Monaten um Ansprechen zu optimieren	▪ Therapiealternativen erwägen, wenn KA auch nach Retherapie fortbesteht.
Optimales Ansprechen mit Remission oder sehr niedriger Krankheitsaktivität	▪ DAS28 < 2.6 oder < 3.2	▪ „Wait and see“ ▪ Wiederbehandlung bei ersten Anzeichen zurückkehrender Krankheitsaktivität, frühestens nach 6 Monaten	▪ Gute Patientenaufklärung bzgl. Symptomen steigender KA ▪ Ärztliche Untersuchung alle 3 Monate ▪ Retherapie VOR RA-Schub

Das vollständige Swiss Consensus Statement zu Wiederbehandlungsempfehlungen mit RTX bei RA finden Sie unter folgendem Link: http://www.smw.ch/index.php?id=smw-2010-13073

Bei Patienten, die auf den ersten Behandlungszyklus mit Rituximab gut angesprochen haben (optimales oder teilweises Ansprechen auf die Therapie) kann die Dosierung von Rituximab verringert werden. Die erneute Behandlung kann entweder mit einem neuen Zyklus von 2x1000 mg erfolgen oder mit einer einzigen Infusion von 1000 mg. (Ann Rheum Dis. 2014 Aug;73(8):1508-14)

NEBENWIRKUNGEN:

Nebenwirkung **Untersuchung**	**Unterbruch**	**Abbruch**
Infusionsreaktionen	+*	+*
Infektionen	+**	(+**)

* Symptome, die auf eine akute Infusionsreaktion hinweisen sind Juckreiz, Fieber, Urtikaria/Exanthem, Schüttelfrost, Niesen, angioneurotisches Ödem, Halsirritation, Husten und Bronchospasmus. Die Prämedikation mit i.v. verabreichtem Prednisolon verringert die Häufigkeit und den Schweregrad dieser Reaktionen. Bei

vollständiger Rückbildung der Symptome nach Stopp der Infusion, Wiederbeginn mit um 50% reduzierter Infusionsgeschwindigkeit. Bei schweren Infusionsreaktionen Abbruch der Behandlung.

** Die Inzidenz klinisch bedeutsamer Infektionen belief sich bei den mit RTX behandelten Patienten auf 0,05% pro Patientenjahr und war damit leicht vermehrt gegenüber einer vergleichbaren Studienpopulation, die mit Placebo behandelt wurde. Am häufigsten traten Infektionen der oberen Atemwege sowie des Harntraktes auf. Opportunistische Infektionen inkl. Tbc waren jedoch unter einer RTX-Behandlung nicht gehäuft. Bei schwerem Infekt keine Verabreichung von RTX.

INDIKATION:

- Kassenzulassung: mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis nach Versagen einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor- (TNF-) Hemmern.
- Schwere aktive ANCA-assoziierte Vaskulitis (Granulomatose mit Polyangiitis - auch bekannt als Morbus Wegener - und mikroskopische Polyangiitis) in Kombination mit Kortikosteroiden.
- OBIN ist in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephropathie der Klasse III oder IV, mit oder ohne begleitende Lupusnephropathie der Klasse V, indiziert.

KONTRAINDIKATIONEN:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen Rituximab kann auf den folgenden Anti-CD20-Wirkstoff gewechselt werden: Ocrelizumab (Ocrevus®), für welchen Studien bei RA vorliegen, oder Obinutuzumab (Gazyvaro®), für den es Studien bei Lupusnephritis gibt, allerdings ausschliesslich nach Genehmigung durch den Vertrauensarzt (Off-Label-Indikation).
- Patienten mit aktiven, schweren Infektionen
- Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium IV)
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Relative Kontraindikation bei Hypogammaglobulinämie (limitierte Daten zur Sicherheit in diesem Fall)

VORSICHTSMASSNAHMEN:

- Prophylaktische Gabe von 100mg Methylprednisolon i.v., einem Antihistaminikum (z.B. Clemastin 2mg i.v.) und Paracetamol 1g per os, 30 Minuten vor der Infusion zur Prävention von Infusionsreaktionen
- Mindestens 8 Wochen Wartefrist nach Anti-CD20 AK Therapie vor Beginn einer TNF-Hemmertherapie

Schutzimpfungen

- Aktualisieren Sie die Impfungen des Patienten (siehe Impfempfehlungen), wenn möglich vor Beginn der Anti-CD20-Behandlung. Idealerweise sollten die Impfungen mindestens vier Wochen vor der Verabreichung von RTX durchgeführt werden.
- Bei Impfungen nach Anti-CD20-Infusionen kann der Impfschutz reduziert sein.
- Keine Lebendvakzine einsetzen, solange die B-Zellzahl vermindert ist.

INTERAKTIONEN:

- keine Interaktionen bekannt mit Methotrexat
- keine Daten über Interaktionen mit TNF-Hemmern

WIRKUNGSMECHANISMUS:

RTX ist ein monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), der spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20 auf prä-B- und auf reifen B-Lymphozyten bindet und eine B-Zell-Lyse bewirkt. Die B-Zell-Zahl im peripheren Blut steigt interindividuell sehr variabel, bei den meisten Patienten aber ab der 24. Woche wieder an.

OBIN ist ein humanisierter rekombinanter monoklonaler Anti-CD20-IgG1-Antikörper.

PRÄPARATE UND PREISE

MabThera® Durchstechflaschen 100mg, 500mg
Rixathon® Durchstechflaschen 100mg, 500mg
Truxima® Durchstechflaschen 100mg, 500mg
Ruxience® Durchstechflaschen 100mg, 500mg
Gazyvaro® Durchstechflaschen 1000 mg (40 ml)

Preise (Spezialitätenliste): https://www.xn--spezialittenliste-yqb.ch/ShowPreparations.aspx

© Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (www.rheuma-net.ch)