

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Für Sie gelesen: MabThera bei
ACNA-assoziierten Vaskulitiden -
jetzt auch in Europa zugelassen**

Baminger H

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskeletale Erkrankungen*

2013; 20 (2), 82-83

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ MabThera bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden – jetzt auch in Europa zugelassen

Nachdem der monoklonale Antikörper Rituximab (RTX; MabThera) in Kombination mit Glukokortikoiden im April 2011 von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zugelassen wurde, hatte Roche im April 2012 bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA die erweiterte Zulassung von RTX in Kombination mit Glukokortikoiden für ANCA-assoziierte Vaskulitiden bei Erwachsenen beantragt. Das Zulassungsgesuch stützte sich dabei auf die positiven Ergebnisse der US-amerikanischen Studie RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) [1]. Am 22. April 2013 wurde MabThera unter EMA/CHMP/166944/2013 für eine neue Indikation zugelassen:

„MabThera in Kombination mit Glukokortikoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).“

Damit ist MabThera nun in Europa, neben der Behandlung der Indikationen Non-Hodgkin-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie und rheumatoide Arthritis, auch zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zugelassen.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

GPA und MPA gehören zur Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Diese seltenen Autoimmunerkrankungen sind durch eine nekrotisierende Entzündung der kleinen Gefäße gekennzeichnet. Bei der GPA manifestieren sich die klinischen Symptome vor allem an den oberen und unteren Atemwegen, bei der MPA sind vor allem die Nieren, aber auch die unteren Atemwege betroffen. Der häufig schwere Krankheitsverlauf geht bei beiden oft mit einer nekrotisierenden Glomerulonephritis einher, es kann jedoch

auch jedes andere Organ betroffen sein. Die Ursachen für diese Autoimmunerkrankungen sind noch weitgehend ungeklärt, bei vielen Patienten sind jedoch antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) gegen Proteinase 3 (bei GPA) bzw. Myeloperoxidase (bei MPA) im Serum nachweisbar.

Therapieoptionen

Cyclophosphamid (CYC) und Glukokortikoide gelten seit fast 40 Jahren als Standardtherapie zur Remissionsinduktion, womit die früher letale Krankheit mit guten Erfolgsaussichten unter Kontrolle und in Remission gehalten werden kann. Allerdings ist diese Langzeittherapie nebenwirkungs- und risikoreich, weshalb Alternativtherapien gesucht wurden. Eine solche Alternative mit einem neuen Wirkansatz bietet MabThera: B-Lymphozyten spielen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen und somit auch bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden [2]. Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler Antikörper, der hochspezifisch an CD20-positive B-Zellen bindet und diese eliminiert. Diese medikamentöse Therapieoption bietet, wie die Ergebnisse der RAVE-Studie zeigen, eine mit einer Cyclophosphamid-basierten Therapie vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit.

RAVE-Studie

Die Hypothese der RAVE-Studie war, dass eine Behandlung mit Rituximab plus Glukokortikoide einer Behandlung mit Cyclophosphamid (CYC) und Glukokortikoiden hinsichtlich der Remissionsinduktion nicht unterlegen ist und ein Ausschleichen von Prednisolon in einem Zeitraum von 6 Monaten möglich wäre.

An der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie nahmen insgesamt 197 Patienten mit entweder neu diagnostizierter oder rezidivierender (Verhältnis 1:1) GPA oder MPA teil, wobei die Ausgangsdaten in beiden Behandlungsarmen ähnlich waren. Die Patienten erhielten entweder RTX (375 mg/m² wöchentlich 4 Wochen lang) oder CYC täglich oral (2 mg/kg KG), jeweils gemeinsam mit Steroiden: 1–3 Dosen zu je 1000 mg Methylprednisolon i.v., anschließend 1 mg/kg

KG Prednisolon oral. Durch rasche Steroid-Reduktion erhielten Patienten mit Remission ohne erneute Krankheitszeichen nach 5 Monaten kein Steroid mehr. Patienten mit CYC, die eine Remission zwischen Monat 3 und 6 erreicht hatten, konnten auf Azathioprin (2 mg/kg KG/d) umgestellt werden. In der RTX-Gruppe bestand die Erhaltungstherapie aus Placebo.

64 % der Patienten der Rituximab-Gruppe und 53 % der CYC-Gruppe ($p = 0,09$) erreichten den primären Endpunkt, der als Remission ohne weitere Steroidtherapie nach 6 Monaten und einem BVAS von 0 definiert war. RAVE zeigt somit, dass RTX sehr effektiv eine Remission induzieren kann und CYC nicht unterlegen ist („noninferiority trial“). Bei rezidivierender Erkrankung war Rituximab statistisch signifikant wirksamer als das Cyclophosphamid-Regime: 67 % in der Rituximab-Gruppe, aber nur 42 % der Patienten in der Kontrollgruppe erreichten den primären Endpunkt ($p = 0,01$). Rituximab war auch bei Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung oder alveolären Blutungen CYC ebenbürtig.

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, wobei dies bei 14 % der Patienten unter RTX und 17 % der Patienten unter CYC zum Therapieabbruch führte. Einige unerwünschte Ereignisse wurden gesondert ausgewertet (z. B. Tod, Tumorbildung, Blutbildstörungen, Schlaganfall). Sie traten bei Patienten, die mit RTX behandelt wurden, insgesamt signifikant seltener auf als bei denen, die eine CYC-Therapie erhielten (22 % vs. 33 %; $p = 0,01$).

RITUXVAS-Studie

In der nicht verblindeten RITUXVAS-Studie [3], die ausschließlich Patienten mit aktiver, neu diagnostizierter ANCA-assoziierte Vaskulitis mit renaler Manifestation einschloss, wurden 44 Patienten 3:1 randomisiert (RTX-Gruppe: 33, Kontrollgruppe: 11). Die Patienten des RTX-Armes erhielten RTX im gleichen Regime wie bei RAVE und zusätzlich CYC i.v. (15 mg/kg) mit der 1. und 3. RTX-Gabe (anschließend kein Azathioprin) oder in der Kontrollgruppe CYC i.v. (15 mg/kg) 3–6 Monate lang im Abstand von zunächst 2, später 3 Wochen bis zur

Remission (mind. 6, max. 10 Infusionen) gefolgt von Azathioprin (2 mg/kg KG/d) zur Remissionserhaltung. In den beiden Gruppen war das Steroidregime gleich, gegenüber der RAVE-Studie wurden die Steroide jedoch langsamer reduziert, sodass die Patienten nach 6 Monaten noch 5 mg Prednisolon erhielten.

Primärer Endpunkt war die Remission nach 12 Monaten und schwere unerwünschte Ereignisse. Wie in der RAVE-Studie induzierte RTX Remissionen in einem ähnlichen Ausmaß (im Median nach 3 Monaten; 76 % in der RTX-Gruppe vs. 82 % in der Kontrollgruppe). Die Rate schwerer UAW (überwiegend Infektionen) war in der RTX-Gruppe (42 % der Patienten) vergleichbar mit der Kontrollgruppe (36 %).

Conclusio

Was bereits früher nichtkontrollierte Studien nahelegten [4, 5], und was vor allem durch die RAVE-Studie bestätigt wurde, ist, dass RTX zur Remissionsinduktion bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis geeignet und dem CYC-Regime nicht unter-

legen ist. Bei rezidivierenden Patienten nach einer CYC-Therapie ist RTX sogar signifikant wirksamer. Die Verträglichkeit von RTX und die Häufigkeit von UAW ist mit CYC oral vergleichbar. Der nicht vorhandene Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungen wird damit erklärt, dass die Studiendauer von nur 6 Monaten möglicherweise zu kurz war, um typische CYC-assoziierte Nebenwirkungen zu erfassen, und dass die genaue Patientenüberwachung das Auftreten gewisser Nebenwirkungen von CYC (wie Leukopenien) verhindert haben könnte.

Offen bleibt nach der RAVE-Studie die Frage nach einer neuerlichen RTX-Therapie. Da nach 9–12 Monaten mit einer Rückkehr der B-Zellen im peripheren Blut zu rechnen ist, braucht es längere Beobachtungszeiträume (mind. 18 Monate), um den Nutzen und die Risiken der gegen CD20 gerichteten Therapie einschätzen zu können. Da das Verschwinden von ANCA unter Therapie nicht mit dem Erreichen des primären klinischen Endpunkts korreliert, stellt sich die Frage, ob sowohl RTX wie CYC ihre klini-

sche Wirksamkeit über die Antikörperunterdrückung hinaus noch weiteren Mechanismen verdanken.

Mit der Zulassung von MabThera steht nun somit zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) erstmals nach beinahe 40 Jahren eine neue Therapieoption zur Verfügung.

Literatur:

1. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–32.
2. Martin F, Chan AC. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity; insights from the clinic. *Immunity* 2004; 20: 517–27.
3. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–20.
4. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 180–7.
5. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262–8.

MAB-08/5.13

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)