

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Für Sie zusammengefasst

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2010; 17 (1), 34-35

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

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Für Sie zusammengefasst

Dr. Simone Höfler-Speckner

■ RF und anti-CCP als Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf eine Rituximab-Therapie

Die seropositive rheumatoide Arthritis (RA) verläuft oft mit einer aggressiven Gelenkbeteiligung sowie einer erhöhten Prävalenz für extraartikuläre Manifestationen und einer erhöhten Mortalität [1]. Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler Antikörper, der selektiv an CD20-positive B-Zellen bindet und damit deren entscheidende Rolle im Entzündungsgeschehen der RA blockiert. Rituximab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten mit einer moderaten bis schweren Verlaufsform der aktiven RA zugelassen, wenn mit einem TNF- α -Inhibitor kein adäquater Therapieerfolg zu verzeichnen war [2, 3]. Rituximab verbessert und verlangsamt die Gelenkszerstörung bei Patienten mit RA [3]. Die Bestimmung von Patienten-Subgruppen, die besonders von einer Rituximab-Behandlung profitieren können, war Ziel mehrerer aktueller Studien.

Seropositive RA-Patienten profitieren am meisten

So identifizierten Silverman et al. anhand einer retrospektiven Analyse der REFLEX- (Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA) und SERENE-Studien die Autoantikörper Rheumafaktor (RF) und anti-CCP (cyclisches citrulliniertes Peptid) sowie einen erhöhten CRP-Wert als Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf Rituximab [2]. Isaacs et al. [4] zogen für eine ähnliche Analyse die Patientenkohorte der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studien MIRROR und SERENE heran. Eingeschlossen wurden 670 Patienten (554 seropositiv, 116 seronegativ), die auf die Behandlung mit 20–25 mg MTX nicht adäquat ansprachen (Anzahl synovitischer geschwollener und druckdolenter Gelenke ≥ 8 , CRP $\geq 0,6$ mg/dl). Dabei wurde die Effektivität von RTX 2x 1000 mg mit RTX 2x 500 mg bei Patienten mit positivem RF und/oder anti-CCP vs. Seronegativität verglichen. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass Patienten mit nur einem nachgewiesenen Autoantikörper einen vergleichbaren Therapieerfolg hatten, wie beim Vorliegen beider Autoantikörper (RF und anti-CCP). Insgesamt kam es sowohl bei seropositiven als auch -negativen Personen zu einer merkbaren Abnahme der Krankheitsaktivität gemessen am „Disease Activity Score“ (DAS28). Im Mittel verbesserte sich der DAS28 nach 24 Wochen bei den seropositiven Patienten (RF und/oder anti-CCP) jedoch signifikant im Vergleich zu den seronegativen Studienteilnehmern (-2 vs. $-1,5$ Punkte; $p = 0,0009$).

Dieser Vorsprung konnte nach einem zweiten Therapiezyklus bis zum Ende des 48-wöchigen Beobachtungszeitraumes weiter ausgebaut werden ($-2,5$ vs. $-1,75$ Punkte; $p < 0,05$). Der Anteil jener Patienten, die nach 24 Wochen eine geringe Krankheitsaktivität (DAS28 $< 3,2$) bzw. eine Remission (DAS28 $< 2,6$) erreichten, war ebenfalls bei den seropositiven höher. Nach 48 Wochen lag die Wahrscheinlichkeit, einen DAS28 $< 3,2$ sowie ein besseres Ansprechen anhand der ACR20-, ACR50- und ACR70-Raten zu erreichen, für seropositive Patienten signifi-

kant höher. Bezüglich Remission (DAS $< 2,6$) unterschieden sich die Studienarme zu diesem Zeitpunkt nicht. Insgesamt schließen Isaacs et al. aus ihren Daten, dass Patienten mit einem positiven Nachweis von RF und/oder anti-CCP nach 2 Behandlungszyklen mit 1000 mg RTX 48 Wochen nach Therapiestart eine 2–3x höhere Wahrscheinlichkeit für eine ACR-Response haben als seronegative Patienten.

Mariette et al. verglichen in einer Subanalyse der IMAGE-Studie den Behandlungserfolg von Rituximab bei seropositiven und -negativen Patienten [3]. MTX-naive Patienten erhielten im Rahmen dieser Studie entweder Placebo + MTX, Rituximab 2x 500 mg + MTX oder Rituximab 2x 1000 mg + MTX. Nach 52 Wochen Beobachtungszeitraum konnte unter der Therapiekombination RTX 2x 1000 mg + MTX eine signifikante Reduktion der radiologisch messbaren Gelenkszerstörung sowie eine klinische Verbesserung erzielt werden. Patienten mit einem Ausgangs-DAS28 $\geq 6,3$ erreichten unter RTX 2x 1000 mg + MTX eine 2–3x höhere Wahrscheinlichkeit für ein ACR50-Ansprechen im Vergleich zur Placebogruppe. Ähnlich verhielt es sich für eine gute EULAR-Response. Im Rahmen der Subanalyse konnten Mariette et al. zeigen, dass Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität und positiven RF und/oder anti-CCP am ehesten von einer Behandlung mit RTX 2x 1000 mg + MTX profitierten.

Europäische Register bestätigen Wirksamkeit von Rituximab

Auch van Vollenhoven et al. [5] zeigten in einer longitudinalen Kohorte von 1372 Patienten aus 10 europäischen Registern zur Behandlung mit Rituximab, dass Seropositivität einen Prädiktor für ein erfolgreiches Ansprechen darstellt. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 12,3 Jahren, 80,4% der Patienten waren weiblich, 85,6% RF-positiv. Im Durchschnitt hatten die Patienten vor Behandlungsbeginn mit RTX 2,7 DMARDs („Disease-modifying antirheumatic drugs“) ohne Erfolg versucht. 33% sprachen auf die Behandlung mit 2 oder mehreren TNF- α -Inhibitoren nicht ausreichend an, 30% hatten einen TNF- α -Inhibitor erfolglos versucht und bei 37% fiel die erste Therapiewahl unter den Biologika auf Rituximab. Der DAS28 sank im Schnitt von 5,9 ($\pm 1,4$) Punkten zu Studienbeginn nach 6 Monaten Beobachtungszeitraum auf 4,1 ($\pm 1,4$) ($p < 0,0001$). Diese Verbesserung wurde bereits nach 3 Monaten erreicht. Die Patienten, die mit 0–1 TNF- α -Inhibitoren und nur wenigen DMARDs vorbehandelt waren, sprachen signifikant besser auf die Therapie an als die mehrfach vorbehandelten ($p < 0,0001$ resp. $p = 0,0013$). Ähnlich verhielt es sich beim Vorliegen eines positiven RF. Nach 3 und 6 Monaten zeigten 64,4% und 66,2% dieser Patienten eine gute bzw. moderate EULAR-Response.

Auswertungen des deutschen RABBIT-Registers, in dem die klinische Anwendung aller lizenzierten Biologika für mindestens 5 Jahre beobachtet wird, konnten die Effektivität von RTX unter „Real-life“-Bedingungen zeigen [6]. Erfasst wurden 661 nicht vorselektierte Patienten, die mit RTX behandelt und für

mindestens 6 Monate beobachtet wurden. 16,3 % erreichten eine gute, 44,7 % eine moderate EULAR-Response, bei 39 % war kein Ansprechen zu verzeichnen. Der Therapieerfolg war nach Erst- und Zweitgabe von RTX ähnlich hoch, durch die Kombination mit MTX konnte keine Verbesserung erzielt werden. Auch in dieser Beobachtung kristallisierten sich der Rheumafaktor sowie das anti-CCP als Prädiktoren für ein besseres Ansprechen auf RTX heraus.

■ Fazit für die Praxis

Die oben angeführten Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit einer seropositiven RA (RF und/oder anti-CCP) am ehesten von einer Behandlung mit RTX profitieren. Hohe Krankheitsaktivität und wenige Vorbehandlungen mit DMARDs und TNF- α -Inhibitoren konnten ebenfalls als Marker für einen guten Therapieerfolg mit RTX gewertet werden. Durch die wiederholte Gabe nach frühestens 6 Monaten kann es zu einer Steigerung der Ansprechrate kommen. Gerade bei seropositiven Patienten stellt RTX bei Therapieversagern auf TNF- α -Inhibitoren eine sinnvolle Therapieoption dar.

Literatur:

1. Tak PP, Emery P, Saadej CK. Clinical response following the first treatment course with rituximab: Effect of baseline autoantibody status (RF, Anti-CCP). Poster presented on EULAR 2007/FRIO 192.
2. Silverman G, Schwartzman S, Townsend M. Identification of biomarkers for enhanced benefit to rituximab in rheumatoid arthritis: role of autoantibodies and inflammatory markers. Poster presented on ACR 2009; # 1680.
3. Mariette X, Kivitz A, Isaacs J. Effectiveness of rituximab+methotrexat in patients with early active rheumatoid arthritis and disease characteristics associated with poor outcomes (IMAGE subanalysis). Poster presented on ACR 2009; # 1687.
4. Isaacs JD, Olech E, Tak P. Autoantibody-positive rheumatoid arthritis (RA) patients have enhanced clinical response to rituximab when compared with seronegative patients. Poster presented on EULAR 2009/ FRIO 256.
5. van Vollenhoven R, Chatzidionysiou K, Nasonov E. Six-month results from the collaborative European registries for rituximab in rheumatoid arthritis (CERRERA). Efficacy of rituximab is highest in RF-positive patients and in those who failed at most one prior anti-TNF. Poster presented on ACR 2009; # 1671.
6. Strangfeld A, Eveslage M, Kewow J. Effectiveness of treatment with rituximab depends on autoantibody status – results from 2 years of experience in the german biologics register RABBIT. Poster presented on ACR 2009; # 1695.

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](#)