

Pemphigus: Erstlinien-Therapie mit Rituximab ist effektiver und spart Kortison

Joly P et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 2031–2040

Die Standardtherapie des Pemphigus mit hochdosierten Kortikosteroiden dämmt die lebensbedrohliche Akantholyse ein. Die oft hohe kumulative Kortisondosis ist teilweise mit schweren Nebenwirkungen assoziiert. Der CD20-Antikörper Rituximab reduziert die Antikörperlast und war beim Pemphigus wirksam. In Ritux 3 erfolgte der Vergleich zwischen hochdosierten Kortikosteroiden und Rituximab/geringer dosierten Kortikosteroiden.

An der prospektiven Parallelgruppenstudie nahmen insgesamt 90 Patienten teil. Einschlusskriterien waren u. a. eine histologische intraepidermale Akantholyse und die Ablagerung von IgG und Komplement 3 in der Keratinozytenmembran (Immunfluoreszenz). In der Rituximab-Gruppe waren 46 und in der Standardgruppe 44 Patienten mit folgenden Behandlungsprotokollen:

- Rituximab 1000 mg Tag 1 und 14, 500 mg nach 12 und 18 Monaten; Prednison 0,5 mg/kg (mäßiger Pemphigus) bzw. 1 mg/kg (schwerer Pemphigus) für 1 Monat; schnelle Prednisonreduktion mit Stopp nach 3 Monaten.
- Prednison 1 mg/kg (mäßiger Pemphigus) bzw. 1,5 mg/kg (schwerer Pemphigus) für 1 Monat; langsame Prednisonreduktion mit Stopp nach 12 (mäßiger Pemphigus) bzw. 18 Monaten (schwerer Pemphigus).

Hauptendpunkt von Ritux 3 war eine behandlungsfreie komplette Remission nach 24 Monaten. Die gesamte Beobachtungszeit betrug 3 Jahre. Desmoglein-spezifische Antikörper blieben in der

Standardgruppe konstant und waren in der Rituximab-Gruppe nicht mehr nachweisbar. 34% und 89% der Patienten erreichten den Hauptendpunkt ($p < 0,0001$). Besonders profitierte die große Gruppe mit einem Pemphigus vulgaris ($n = 74$; 89% vs. 29%). Unter Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren wie Alter und PDAI-Klasse (Pemphigus Area Disease Index) steigerte die Kombinationstherapie signifikant die Wahrscheinlichkeit für eine behandlungsfreie komplette Remission nach 2 Jahren. 11% (Kombination) und 64% (Standard) hatten noch aktive Läsionen oder waren mit > 10 mg/kg Prednison symptomfrei. Die durchschnittliche Therapiedauer bis zu einer vollständigen Rückbildung der Hautblasen betrug mit Rituximab/Prednison 277 Tage und mit der Monotherapie 677 Tage. In 24 Monaten traten bei 24% und 45% der Patienten Rezidive auf. Das krankheitsfreie 2-Jahres-Überleben lag bei 75,4% und 36,7%.

Die kumulative Prednisondosis betrug mit der Kombination 6143,1 mg und mit der Monotherapie 17973 mg ($p < 0,0001$). Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 kamen mit Rituximab/Prednison seltener vor (29 vs. 53 Patienten). In beiden Gruppen waren Diabetes/endokrine Störungen, Myopathie und Osteoporose am häufigsten.

FAZIT

Die vollständige und anhaltende Abnahme der Desmoglein-Antikörper durch Rituximab erlaubte eine rasche Reduzierung der ohnehin geringeren Kortisondosis. Die Kombination hatte laut den Autoren weitere Vorteile: Rituximab/Prednison war nicht mit häufigeren Infektionen assoziiert. Die Sekretion antiinfektöser Antikörper durch Plasmazellen blieb von der Anti-CD20-Therapie unberührt. Rituximab sei wahrscheinlich auch kostengünstig, insbesondere im Vergleich zur Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen.

Dr. med. Susanne Krome, Melle