

**Kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Febuxostat vs. Allopurinol**

Die Inzidenz-Rate pro 100 Personenjahre für den primären Endpunkt betrug 1,89 unter Allopurinol und 1,84 unter Febuxostat. Das korrespondierende Hazard-Ratio (HR) von Allopurinol versus Febuxostat war 1,09 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,90–1,32). Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität festgestellt werden (HR 0,96; 95%-KI 0,79–1,16). Auch Subgruppenauswertungen, die sich auf Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko beschränkten, zeigten ähnliche Ergebnisse.

**Fazit**

In dieser koreanischen bevölkerungsbasierten Studie konnten keine Unterschiede bezüglich des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und der Gesamtmortalität bei Gabe von Allopurinol und Febuxostat festgestellt werden. Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz im Vergleich zur CARES-Studie [1] könnte das unterschiedliche Studiendesign sein (Kohortenstudie vs. randomisierte, doppelblinde Nicht-Unterlegenheitsstudie). Die Autoren der vorliegenden Studie halten auch noch eine andere Begründung für möglich: 57 % der Patienten der CARES-Studie haben

diese vorzeitig verlassen, weitere 45 % gingen während der 32-monatigen Follow-up-Zeit verloren. Dies könnte das Ergebnis verfälscht haben.

**Quelle**

Eun HK. Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nationwide cohort study. Rheumatology 2019; doi.10.1093/rheumatology/kez 189.

**Literatur**

- White BW, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med 2018;378:1200–10.

**Rheumatoide Arthritis**



**Switch zwischen Rituximab-Original und Biosimilar**

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart  
Mit einem Kommentar des Autors

**Das Rituximab-Biosimilar CT-P10 ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Eine aktuelle Studie beantwortet die Frage, ob Patienten, die bislang mit dem Originalpräparat behandelt werden, auf das Biosimilar umgestellt werden sollten.**

**Studiendesign**

In der Studie erhielten Patienten mit rheumatoider Arthritis 48 Wochen ein Rituximab-Biosimilar (CT-P10 = Truxima®), US-Referenz-Rituximab oder EU-Referenz-Rituximab. Anschließend wurde die Therapie bis Woche 72 beibehalten oder auf ein anderes Rituximab-Präparat umgestellt (Tab. 1). Die Wirksamkeit auf die Krankheitsaktivität überwachten die

Studienautoren mit dem DAS28 (Disease Activity Score 28) und ACR-Response-Raten (Ansprechen nach American College of Rheumatology). Zusätzlich ermittelten sie die Werte für das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsreaktion (ESR).

**Studienergebnisse**

Der Wechsel von Referenz-Rituximab auf das Biosimilar war gut verträglich und mit keinen klinisch bedeutsamen

**Tab. 1.** Studiendesign [Shim et al. 2019]

Erkrankung	Rheumatoide Arthritis
Studienziel	Ist ein Wechsel des Rituximab-(RTX-) Präparats sicher und effektiv?
Studientyp/ Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CT-P10/CT-P10 (n = 122)</li> <li>■ US-RTX/US-RTX (n = 64)</li> <li>■ US-RTX/CT-P10 (n = 62)</li> <li>■ EU-RTX/CT-P10 (n = 47)</li> </ul>
Endpunkte	Krankheitsaktivität (DAS28 und ACR-Response-Rate)
Sponsor	Celltrion
Studienregisternummer	NCT02149121 (ClinicalTrials.gov)

Unterschieden bei der Wirksamkeit verbunden. Der DAS28 (CRP mit einbezogen) verbesserte sich bis Woche 72 in allen Gruppen um etwa 3,0 Punkte.



## Diskussion und Kommentar

Wirksamkeit und Sicherheit des Rituximab-Biosimilars CT-P10 (Truxima®) bei rheumatoider Arthritis wurden in zwei Phase-III-Studien nachgewiesen [1, 2]. Es spricht also grundsätzlich nichts dagegen, einen Patienten mit rheumatoider Arthritis bei einer Neueinstellung mit dem Biosimilar zu versorgen. Die vorliegende Studie zeigt, dass auch ein Wechsel bei Patienten erfolgen kann, die auf das Original eingestellt sind. Bei einem Behandlungszyklus von 2-mal 1000 mg Rituximab würden etwa 1100 Euro (Truxima®

vs. Original, Apotheken-VK) gespart. Leider gab es keinen Therapiearm, in dem die Ärzte durchgehend das europäische Referenz-Rituximab-Präparat einsetzten. Streng genommen fehlt also der direkte Vergleich. Ein mehrfacher Wechsel zwischen Präparaten war nicht Teil dieser Studie. Bis Daten dazu vorliegen, sollte ein Austausch in Apotheken, zum Beispiel im Rahmen von wechselnden Rabattverträgen, unterbleiben. Außerdem stellt sich die Frage, inwieweit Studienergebnisse aus einer Indikation auf andere Anwendungsgebiete übertragbar sind.

### Quelle

Shim SC, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized phase 3 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. doi: 10.1093/rheumatology/kez152. [Epub ahead of print]

### Literatur

1. Park W, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomised controlled phase III trial. *MAbs* 2018;10:934–43.
2. Suh C-H, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar CT-P10 versus innovator rituximab in rheumatoid arthritis: 48-week results from a randomized phase III trial. *BioDrugs* 2019;33:79–91.

## Geburtshilfe

### Prophylaktische Antibiotikagabe bei vaginal-operativer Entbindung

Sylvia Obermeier, Villingen-Schwenningen

**Die routinemäßige prophylaktische Antibiotikagabe bei der Entbindung per Kaiserschnitt ist weitgehend etabliert. Für die vaginal-operative Geburt gibt es dagegen bislang keine Empfehlung für eine solche Prophylaxe. Ein Cochrane-Review [5] konnte nur eine kleine Studie unzureichender Qualität aus dem Jahr 1989 [3] zu dieser Fragestellung identifizieren. Ob die generelle Gabe von Antibiotika nach vaginal-operativer Entbindung die mütterliche Morbidität senken kann, sollte daher die kürzlich publizierte ANODE-Studie klären.**

Eine vaginal-operative Entbindung mittels Geburtszange oder per Vakuumextraktion wird international bei 2 bis 15% [2] der Geburten durchgeführt, in Deutschland bei etwa 6% [4]. Bis zu 16% [6] der Frauen entwickeln ohne Antibiotika-Prophylaxe eine Infektion nach dieser Entbindungsart.

#### Methoden

Die ANODE-Studie wurde verblindet, randomisiert und kontrolliert auf

27 Geburtshilfestationen in Großbritannien durchgeführt (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Frauen, die 16 Jahre oder älter waren und vaginal-operativ in Schwangerschaftswoche 36 oder später entbunden hatten. Die Frauen wurden im Verhältnis 1:1 auf zwei Studienarme randomisiert. Sie erhielten entweder eine Einzeldosis Amoxicillin/Clavulansäure (1000 mg/200 mg) oder Placebo (NaCl 0,9%) möglichst früh, jedoch innerhalb von sechs Stunden nach Geburt.

Das kombinierte primäre Studienziel war die mutmaßliche oder die bestätigte mütterliche Infektion innerhalb der ersten sechs Wochen nach Geburt. Hierzu zählte eine Antibiotikaverordnung für typische Indikationen im Zusammenhang mit der Geburt, beispielsweise die Infektion der Dammwunde, Uterusinfektion oder aufsteigende Infektionen der Harnwege mit systemischem Charakter, eine mikrobiologisch bestätigte systemische Infektion oder eine Endometritis.

**Tab. 1.** Studiendesign ANODE [Knight et al. 2019]

Indikationsgebiet	Vaginal-operative Entbindung
Studientyp/Design	Randomisiert, verblindet
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prophylaktische Einzelgabe Amoxicillin/Clavulansäure</li> <li>■ Placebo</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Infektion bei der Mutter 6 Wochen nach der Geburt
Sponsor	University of Oxford
Studienregisternummer	ISRCTN11166984