



Rapid Review

Rituximab: subkutan oder intravenös?

erstellt von Dr.ⁱⁿ Anna Glechner, Dr.ⁱⁿ Julia Lischka

http://www.ebminfo.at/rituximab_subkutan_intravenoes

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Lischka J., Rituximab: subkutan oder intravenös?: Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; Juli 2018.

Available from: http://www.ebminfo.at/rituximab_subkutan_intravenoes

PIKO-Frage

Ist bei Personen mit CD20-positivem Lymphom eine intravenöse Verabreichung des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (Mabthera®) effektiver und sicherer als eine subkutane Verabreichung, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern oder die Sterberate zu reduzieren?

Ergebnisse

Studien

Wir fanden vier randomisiert kontrollierte Studien [RCTs], die bei PatientInnen mit follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie-(CLL) oder mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom eine intravenöse Anwendung von Rituximab mit der subkutanen Anwendung verglichen (1-5). Davon untersuchten zwei Phase 1B-Studien hauptsächlich unerwünschte Ereignisse (4, 5).

Resultate

- Progressionsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben und Sterberate zeigten bei Personen mit Lymphom, die Rituximab subkutan erhielten, keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur intravenösen Verabreichung (1-3).
- Personen, die Rituximab subkutan gespritzt bekamen, hatten insgesamt etwas mehr unerwünschte Ereignisse als Personen in der intravenösen Gruppe. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. In einer der beiden größeren Studien waren 96 Prozent (189 von 197) der Personen in der subkutanen Gruppe von unerwünschten Ereignissen betroffen, im Vergleich dazu waren es 95 Prozent (199 von 210) bei intravenöser Verabreichung (RR: 1,01; 95% KI: 0,97-1,06) (1, 2). Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Schmerzen, Schwellung) traten ausschließlich bei subkutaner Verabreichung auf (1-5). Übelkeit trat in einer Studie häufiger in der subkutanen als in der intravenösen Gruppe auf (RR: 1,44; 95% KI: 1,03–1,99) (1, 2), während in der zweiten großen Studie Übelkeit in beiden Gruppen ähnlich häufig auftrat (3).
- Schwere unerwünschte Ereignisse traten etwas häufiger bei subkutaner Verabreichung auf als bei intravenöser. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Bei Personen, die Rituximab subkutan erhielten, trat häufiger eine febrile Neutropenie auf als bei intravenöser Gabe (12 Prozent [43 von 369] versus 6 Prozent [12 von 188]; $p=0,0515$)

Stärke der Evidenz



1 von 3 = **niedrig**

Für das progressions- und ereignisfreie Überleben und die Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen subkutaner und intravenöser Verabreichung. Aufgrund des unklaren

Verzerrungsrisikos der Studien und der ungenauen Ergebnisse ist die Stärke der Evidenz dafür niedrig.



2 von 3 = moderat

Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse traten in allen Studien ein wenig häufiger bei Personen auf, die Rituximab subkutan gespritzt bekamen, als bei Personen mit intravenöser Verabreichung. Die Stärke der Evidenz dafür ist moderat. Die Personen, die die Endpunkte beurteilten, waren nicht verblindet.

Tabelle 1: Rituximab intravenös verglichen mit subkutaner Verabreichung bei Lymphom

Studien			Risiko für Bias	Ereignisse		subkutan vs. intravenös		Stärke der Evidenz
Autor, Jahr	Studie	Population		subkutan	intravenös	Relativer Effekt (95% KI)	mit subkutaner Therapie (95% KI)	
Progressionsfreies Überleben während drei Jahren								
Davies et al. 2014, 2017 (1, 2)	1 RCT (SABRINA)	Follikuläres Lymphom N=410	unklar ^a	50 von 205 (24%)	57 von 205 (28%)	HR: 0,84; 0,57–1,23	4 weniger pro 100 (von 5 mehr bis 11 weniger)	
Lugtenburg et al. 2017 (6)	1 RCT (MabEase)	Großzelliges B-Zell-Lymphom, N=576	unklar ^b	95 von 342 (30%)	38 von 177 (22%)	HR: 1,30; 0,89–1,89	5 mehr pro 100 (von 2 weniger bis 15 mehr)	
Ereignisfreies Überleben während drei Jahren ^c								
Davies et al. 2014, 2017 (1, 2)	1 RCT (SABRINA)	Follikuläres Lymphom, N=410	unklar ^a	57 von 205 (28%)	61 von 205 (30%)	HR: 0,91; 0,64–1,31	2 weniger pro 100 (von 7 mehr bis 9 weniger)	
Lugtenburg et al. 2017 (6)	1 RCT (MabEase)	Großzelliges B-Zell-Lymphom, N=576	unklar ^b	116 von 342 (34%)	51 von 177 (29%)	HR: 1,18; 0,85–1,65	4 mehr pro 100 (von 4 weniger bis 14 mehr)	
Gesamtüberleben während drei Jahren								
Davies et al. 2014, 2017 (1, 2)	1 RCT (SABRINA)	Follikuläres Lymphom, N=410	unklar ^a	16 von 205 (8%)	20 von 205 (10%)	HR: 0,81; 0,42–1,57	1 weniger pro 100 (von 4 weniger bis 4 mehr)	
Lugtenburg et al. 2017 (6)	1 RCT (MabEase)	Großzelliges B-Zell-Lymphom, N=576	unklar ^b	56 von 342 (16%)	22 von 177 (12%)	HR: 1,30; 0,79–2,12	3 mehr pro 100 (von 2 weniger bis 12 mehr)	
Unerwünschte Ereignisse								
Davies et al. 2014, 2017 (1, 2)	1 RCT (SABRINA)	Follikuläres Lymphom, N=410	unklar ^a	189 von 197 (96%)	199 von 210 (95%)	RR: 1,01; 0,97–1,06 ^c	1 mehr pro 100 (von 3 weniger bis 6 mehr)	
Lugtenburg et al. 2017 (6)	1 RCT (MabEase)	Großzelliges B-Zell-Lymphom, N=576	unklar ^b	337 von 369 (91%)	170 von 188 (90%)	RR: 1,01; 0,95–1,07	1 mehr pro 100 (von 5 weniger bis 6 mehr)	

Salar et al. 2018 (4)	1 RCT (Phase 1b)	Follikuläres Lymphom, N=154	unklar ^b	61 von 77 (79%)	61 von 77 (79%)	RR: 1,00; 0,85–1,18 ^c	0 weniger pro 100 (von 12 weniger bis 14 mehr)	
Assouline et al. 2016	1 RCT (Phase 1b)	Chronisch lymphatische Leukämie, N=163	unklar ^b	82 von 85 (97%)	81 von 89 (91%)	RR: 1,06; 0,98–1,14 ^c	5 mehr pro 100 (von 2 weniger bis 13 mehr)	
Schweres unerwünschtes Ereignis								
Davies et al. 2014, 2017 (1, 2)	1 RCT (SABRINA)	Follikuläres Lymphom, N=410	unklar ^a	73 von 197 (37%)	72 von 210 (34%)	RR: 1,08; 0,83–1,40 ^c	3 mehr pro 100 (von 6 weniger bis 14 mehr)	
Lugtenburg et al. 2017 (6)	1 RCT (MabEase)	Großzelliges B-Zell- Lymphom, N=576	unklar ^b	141 von 369 (38%)	62 von 188 (33%)	RR: 1,16; 0,91–1,48 ^c	5 mehr pro 100 (von 3 weniger bis 16 mehr)	
Salar et al. 2018 (4)	1 RCT (Phase 1b)	Follikuläres Lymphom, N=154	unklar ^b	9 von 77 (12%)	11 von 77 (14%)	RR: 0,82; 0,36–1,86 ^c	3 weniger pro 100 (von 9 weniger bis 12 mehr)	
Assouline et al. 2016	1 RCT (Phase 1b)	Chronisch lymphatische Leukämie, N=163	unklar ^b	29 von 89 (33%)	25 von 85 (29%)	RR: 1,11; 0,71–1,73 ^c	3 mehr pro 100 (von 9 weniger bis 21 mehr)	

^a Bias-Risiko unklar: Allocation concealment unklar, fehlende Verblindung der Personen, die Endpunkte erhoben, Drop-out-Rate: 31 Prozent

^b Bias-Risiko unklar: Allocation concealment unklar, fehlende Verblindung der Personen, die Endpunkte erhoben

^c Ereignisfreies Überleben: in der MabEase-Studie: kombinierter Endpunkt von Fortschreiten der Erkrankung, Rezidiv oder Tod (3), in der Sabrina-Studie: keine Definition angegeben (1, 2)

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der TeilnehmerInnen; RCT: randomisiert kontrollierte Studie; SABRINA: subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab



hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung / der Intervention einschätzen zu können.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken von einer Informationsspezialistin recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library und UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings) der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten passende Publikationen, die in der Vorab-Suche identifiziert wurden. Die Suche erfasste alle Studien bis 8. Mai 2018. Dies ist ein Rapid Review, der die beste Evidenz zusammenfasst, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Tabelle 1 wurde mit GRADEpro GDT erstellt: <https://gradepro.org/>

Resultate

Studien

Wir fanden vier RCTs, welche die intravenöse Anwendung von Rituximab mit der subkutanen Anwendung bei PatientInnen mit follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie-(CLL) oder mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom untersuchten (1-5). Zwei davon befanden sich erst in Phase 1b der klinischen Prüfung und beschäftigen sich daher hauptsächlich mit Pharmakokinetik und Nebenwirkungsprofilen (4, 5). Die beiden größeren Studien, die SABRINA-Studie (1, 2) mit 410 Personen und die MabEase-Studie (6) mit 576 Teilnehmenden untersuchten, ob Rituximab subkutan effektiver und sicherer ist als bei intravenöser Verabreichungsform, um ein Fortschreiten der Erkrankung oder einen frühzeitigen Tod zu verhindern. In beiden Studien wurde Rituximab subkutan in einer Dosis von 1400 mg verabreicht oder 375 mg/m² intravenös. Die SABRINA-Studie untersuchte Personen mit histologisch bestätigtem CD20-positivem follikulärem Lymphom im Erkrankungsstadium 3a oder niedriger (1, 2). Rituximab wurde alle zwei Monate über zwei Jahre hinweg verabreicht. Alle Teilnehmer erhielten eine begleitende Chemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison). Der durchschnittliche Behandlungszeitraum betrug 27 Monate und die Beobachtungsdauer 37 Monate. Die MabEase-Studie untersuchte Personen mit CD20-positivem, nicht vorbehandeltem, diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und einer Läsion von 1,5 cm oder größer (6). Es wurden acht Zyklen Rituximab verabreicht. Alle Teilnehmenden erhielten eine Chemotherapie mit CHOP. In den beiden kleineren 1B-Studien mit insgesamt 317 Personen wurde die begleitende Chemotherapie entweder nicht näher beschrieben (4) oder es wurden Fludarabine und Cyclophosphamid (5) verabreicht.

Alle eingeschlossenen Studien hatten ein unklares Bias-Risiko (1-4). In den Studien wurde nicht beschrieben, ob die Zuteilung der Personen verdeckt erfolgte, und es wurde keine Verblindung durchgeführt (auch nicht bei Personen die die Endpunkte beurteilten) (1-4). Eine Studie wies eine Drop-out Rate von 31 Prozent auf (1, 2).

Progressions- und ereignisfreies Überleben während drei Jahren

Zwei RCTs mit insgesamt 986 Patienten und Patientinnen mit follikulärem Lymphom (1, 2) oder großzelligem B-Zell-Lymphom (6) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich dem progressionsfreien Überleben zwischen subkutaner und intravenöser Verabreichung von Rituximab. In einer der beiden Studien schritt die Erkrankung bei 24 Prozent (50 von 205) der Personen mit subkutaner Rituximab-Therapie weiter fort, im Vergleich dazu waren es 28 Prozent (57 von 205) nach intravenöser Verabreichung (HR [Hazard Ratio]: 0,84; 0,57–1,23) (1, 2). In der anderen Studie zeigte sich, dass bei subkutaner Gabe von Rituximab mehr Personen von einem Fortschreiten der Erkrankung betroffen waren; bei intravenöser Gabe schritt die Erkrankung bei weniger Personen fort. Der Unterschied war auch hier nicht statistisch signifikant (30 Prozent; 95 von 342 versus 22 Prozent; 38 von 177; HR: 1,30; 0,89–1,89).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für das ereignisfreie Überleben während drei Jahren (Tabelle 1) (1-3). In der größeren der beiden Studien wurde „Ereignis“ definiert als kombinierter Endpunkt von Fortschreiten der Erkrankung, Rezidiv oder Tod (3).

Gesamtüberleben während drei Jahren

Innerhalb von drei Jahren trat bezüglich des Gesamtüberlebens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Personen, die Rituximab subkutan oder intravenös erhielten, auf (1-3). Das zeigten die beiden RCTs mit 986 PatientInnen mit follikulärem oder großzelligem B-Zell-Lymphom. In einer der beiden Studien verstarben beispielsweise 8 Prozent (16 von 205) der Personen in der Gruppe mit der subkutanen Verabreichung von Rituximab, im Vergleich dazu waren es 10 Prozent (20 von 205) bei intravenöser Gabe (HR: 0,81; 0,42–1,57) (1, 2).

Unerwünschte Ereignisse

In drei der vier Studien mit 1 149 Teilnehmenden war die Gesamtzahl an unerwünschten Ereignissen ein wenig häufiger bei Personen, die Rituximab gespritzt bekamen, als bei Personen mit intravenöser Verabreichung (1-5). Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (Tabelle 1).

Die SABRINA-Studie meldete bei 96 Prozent (189 von 197) der PatientInnen, die Rituximab subkutan erhielten, ein unerwünschtes Ereignis - im Vergleich zu 95 Prozent (199 von 210) bei Personen mit intravenöser Verabreichung (RR 1,01 (95% KI: 0,97–1,06) (1, 2). Am häufigsten berichtete die Studie über unerwünschte gastrointestinale Nebenwirkungen, Neutropenie (30 Prozent), Müdigkeit (20 Prozent) und Fieber (15 Prozent). Übelkeit trat häufiger bei subkutaner Verabreichung von Rituximab auf als bei intravenöser Gabe. Bei subkutaner Gabe litten 31 Prozent (62 von 197) der Personen an Übelkeit, im Vergleich zu 22 Prozent (46 von 210) bei intravenöser Verabreichung (RR: 1,44; 95% KI: 1,03–1,99). Andere gastrointestinale Nebenwirkungen (Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen) traten ähnlich häufig in beiden Gruppen auf (12 bis 26 Prozent). Erytheme an der Injektionsstelle traten ausschließlich bei subkutaner Injektion von Rituximab auf (13 Prozent).

Die zweite große Studie mit 576 Personen gab bei den häufigen unerwünschten Ereignisse eine ähnliche Rate in beiden Gruppen (3) an. Unter anderem traten eine Neutropenie (24 bis 26 Prozent), eine verminderte Anzahl

an Leukozyten (10 bis 13 Prozent), Anämie (20 bis 21 Prozent) und Übelkeit (14 bis 16 Prozent) auf. Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Erytheme und Schwellung, traten bei sechs Prozent der Personen auf, die Rituximab subkutan erhielten.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Drei der vier RCTs mit insgesamt 1 149 Teilnehmenden zeigten, dass schwere unerwünschte Ereignisse ein wenig häufiger in der subkutanen Gruppe auftraten, als in der Gruppe mit intravenöser Gabe (1-3). Der Unterschied zwischen subkutaner und intravenöser Gruppe war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die größte Studie berichtete, dass schwere unerwünschte Ereignisse bei 38 Prozent (141 von 369) der Personen, die Rituximab subkutan erhielten, auftraten, während es bei intravenöser Gabe 33 Prozent (62 von 188) waren (3). Unter den häufigen schweren unerwünschten Ereignissen wurden Febrile Neutropenie (6 bis 11 Prozent), Neutropenie (4 bis 5 Prozent) und Pneumonie (3 bis 7 Prozent) genannt. Eine febrile Neutropenie trat bei 12 Prozent (43 von 369) der Personen auf, die Rituximab subkutan erhielten – im Vergleich dazu waren es 6 Prozent (12 von 188) bei intravenöser Gabe ($p=0,0515$).

Suchstrategien

Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 4 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print May 07, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 07, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 07, 2018

8. Mai 2018

#	Searches	Results
1	antibodies, monoclonal, murine-derived/ or rituximab/	13449
2	(rituximab or blitzima or mabthera or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella).ti,ab.	17001
3	(anti* adj3 CD20).ti,ab.	5001
4	idec c2b8.ti,ab.	52
5	or/1-4	22322
6	exp Administration, Intravenous/	136290
7	intravenous*.ti,ab.	314786
8	(iv adj3 (infus* or inject* or admin* or route* or treatment* or formula*)).ti,ab.	50842
9	or/6-8	408100
10	infusions, subcutaneous/ or exp injections, subcutaneous/	39169
11	subcutaneous*.ti,ab.	150121
12	(sc adj3 (infus* or inject* or admin* or route* or treatment* or formula*)).ti,ab.	14328
13	or/10-12	181430
14	5 and 9 and 13	110
15	exp animals/ not exp humans/	4453410
16	14 not 15	104
17	(english or german).lg.	24639655
18	16 and 17	102

19	(systematic or structured or evidence or trials).ti. and ((review or overview or look or examination or update* or summary).ti. or review.pt.)	129258
20	(0266-4623 or 1469-493X or 1366-5278 or 1530-440X).is.	15738
21	meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or (meta-analys* or meta analys* or metaanalys* or meta synth* or meta-synth* or metasynth*).tw,hw.	153953
22	review.pt. and ((medline or medlars or embase or pubmed or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or electronic database* or bibliographic database* or computeri#ed database* or online database* or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect or ((hand adj2 search*) or (manual* adj2 search*))).tw,hw. or (retraction of publication or retracted publication).pt.)	128366
23	((systematic or meta) adj2 (analys* or review)).ti,kf. or ((systematic* or quantitativ* or methodologic*) adj5 (review* or overview*)).tw,hw. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,hw.	187749
24	(integrative research review* or research integration).tw. or scoping review?.ti,kf. or (review.ti,kf,pt. and (trials as topic or studies as topic).hw.) or (evidence adj3 review*).ti,ab,kf.	170404
25	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	430513
26	25 not (case report/ or letter.pt.)	419539
27	18 and 26	10
28	randomized controlled trial.pt. or (random* and control* and trial).ti,ab,kf,hw.	548459
29	18 and 28	13
30	27 or 29	23

Cochrane Library

8. Mai 2018

ID	Search	Hits
#1	[mh ^"antibodies, monoclonal, murine-derived"] or [mh rituximab]	632
#2	(rituximab or blitzima or mabthera or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella):ti,ab,kw	3015
#3	(anti* near/3 CD20):ti,ab,kw	518

#4	idec c2b8:ti,ab,kw	5	
#5	[or #1-#4]	3209	
#6	[mh " Administration, Intravenous"]	17912	
#7	intravenous*:ti,ab,kw	71319	
#8	(iv near/3 (infus* or inject* or admin* or route* or treatment* or formula*)):ti,ab,kw	20464	
#9	(7-#8)	72782	
#10	[mh ^"infusions, subcutaneous"] or [mh "injections, subcutaneous"]	4305	
#11	subcutaneous*:ti,ab,kw	19250	
#12	(sc near/3 (infus* or inject* or admin* or route* or treatment* or formula*)):ti,ab,kw	5473	
#13	[or #10-#12]	20301	
#14	#5 and #9 and #13	73	
#15	#14 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	1	
#16	#14 in Trials	72	

Pubmed similar articles

8. Mai 2018

Search	Query	Items found
#24	Search 26947201 28476440 24821885[uid]	3
#25	Similar articles for PubMed (Search 26947201 28476440 24821885[uid])	425
#26	Search 28476440 24821885 26947201 24521993 27216274 25900065 12662126 20888994 26655425 27374465 28712940 22884505 28712941 25882396 28668386 28628003 29275118 26655421 21507715 28139405 21992852 27080498 26429297 28089635 21176949 23578722 22118442 27345636 21724462 23433739 28257752 26687959 28031173 26377300 26795844 27132696 24602760 23615461 27374464 28236583 17658394 26272768 25042202 24831981 25130401 21047488 21940214 21922186 23312888 25795409 28976863 20614951 24225157 20942624 29061295 28958469 28314699 25456368 20549824 25749209 19075280 26045340 20194844 28935843 25481791 29175149 26234174 26549586 20728210 24948586 23782814 25273342 27291997 27083332 27890073 17296974 23735514 25439689 26115796 8676625 29555258 25769620 23168362 24332512 22503032 23965225 24048793 29703335 23152253 26596670	

26970723 25701171 25768992 15632411 26899778 25925619 25130998 29433963 24002601
 27645620 24128861 27542302 25661442 24332514 19843887 25864104 20697069 26092818
 19075274 24934847 28651927 27402145 28404157 22153890 19428297 27567279 26686043
 22277837 26687958 11529853 28687420 25150798 22341744 28343975 27914971 29339097
 27927586 28041583 29268948 27197690 29562156 26248505 27313086 16648042 27178240
 21222497 28336303 23746666 22285168 19495836 23021127 29650363 29429912 28796588
 28163000 29033099 28602779 26256760 18342572 29501363 28011903 26640039 21810681
 29396094 23168367 27570087 24827808 15483015 28600210 29396091 28499583 28882536
 28389316 27979383 28426350 23088650 27351685 11970762 23109699 28526536 29079411
 26874885 26361971 28526538 26778538 28216660 27914822 24909499 27637985 14524733
 23018466 29113731 29501366 22021664 24638012 26296954 27731748 26684607 28336937
 21498674 24720836 27127905 29550382 28728956 28342637 21999172 27535291 28916311
 29625841 26968357 29340761 28600132 15657401 29352703 28220479 28233565 29650408
 28983819 22168274 19804688 24265828 23960180 23352637 29631782 27955995 23453583
 23998254 15657404 29153938 29611518 11043420 20697092 27472949 28302090 28917657
 29571817 25154829 29328007 14524734 22231048 29246803 22428182 23547078 19414675
 28779963 23549871 29254862 21810687 28160213 29475724 29602646 28404155 22873532
 26249300 29519502 28993857 21629975 12721250 29650362 18427151 28432650 29205267
 24452524 29433850 23835715 29217387 7645538 29153975 28089238 21550969 27063977
 29419437 19370640 27072354 21459204 24122387 28983798 23140274 26688487 20145546
 28919126 21958083 28271952 29032957 28533306 29127060 21645173 22281990 16613687
 18251281 19567210 23436264 23916290 16514269 16123223 8737755 29377265 23843267
 23921646 21275633 29606564 29032078 27813427 26392439 27746042 26765645 21734580
 29438463 15994148 29230799 23345547 11503827 22918857[uid] 303

#27	Search "Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	4449006
#28	Search (#26 NOT #27)	302
#29	Search "english"[Language] OR "german"[Language]	24582520
#30	Search (#28 AND #29)	300
#31	Search (#30 AND systematic[sb])	19
#32	Search (#30 AND "therapy/narrow"[Filter])	138
#33	Search (#31 OR #32)	152

Referenzen

1. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Celigny P, Barrett M, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):343-52.

2. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Celigny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(6):e272-e82.
3. Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica* [Internet]. 2017; 102(11):[1913-22 pp.]. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/574/CN-01455574/frame.html>.
4. Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, Brewster M, Catalani O, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1782-91.
5. Assouline S, Bucchieri V, Delmer A, Gaidano G, Trneny M, Berthillon N, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(3):e128-38.
6. Cameron D, Morden JP, Canney P, Velikova G, Coleman R, Bartlett J, et al. Accelerated versus standard epirubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or capecitabine as adjuvant therapy for breast cancer in the randomised UK TACT2 trial (CRUK/05/19): a multicentre, phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):929-45.
7. Nobile-Orazio E, Gallia F, Tuccillo F, Terenghi F. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and multifocal motor neuropathy: treatment update. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(5):519-23.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärzteinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärzteinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärzteinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.