

# B-Zell-Depletion mit monoklonalen Antikörpern – ein neuer Silberstreif am Horizont der Therapie von Autoimmunerkrankungen<sup>1</sup>

Michael Seitz

Klinik und Polikliniken für Rheumatologie und Klinische Immunologie / Allergologie, Inselspital Bern

In der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), dem primären Sjögren-Syndrom, der rheumatoiden Arthritis (RA) sowie den ANCA-assoziierten systemischen Vaskulitiden (AASV), welche typischerweise mit einer Autoantikörperbildung einhergehen, spielen B-Lymphozyten eine zentrale Rolle. Die selektive Suppression der Immunglobulinbildung in humanen B-Lymphozyten wird bei der Remissionsinduktion besonders schwerer Verlaufsformen dieser Erkrankungen als sehr bedeutender Wirkmechanismus von herkömmlichen Alkylantien wie Cyclophosphamid angesehen [1]. Leider bleiben jedoch ungefähr 10% der Patienten therapieresistent gegenüber dieser «aggressiven» konventionellen Therapieform, und zahlreiche entwickeln schwere und dosislimitierende Nebenwirkungen [2]. Rituximab ist ein chimärer Maus/humanmonoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-spezifische Oberflächenantigen CD20, ein integrales Membranprotein, das zu Beginn des Zellteilungszyklus und bei der Differenzierung von B-Zellen eine wichtige Rolle spielt [3]. Die CD20-Expression auf der Zelloberfläche beginnt im frühen Prä-B-Zell-Stadium und wird während der gesamten B-Zell-Reifung aufrechterhalten. Hingegen nimmt die Expression in frühen Plasmazellvorläufern ab und verschwindet während der terminalen B-Zell-Differenzierung in reife Plasmazellen schliesslich ganz. Dank seiner starken und stabilen Expression auf neoplastischen und normalen B-Lymphozyten stellt das CD20-Molekül eine ideale Zielstruktur für Immuntherapien gegen eine wachsende Zahl von malignen und nichtmalignen B-Zell-Erkrankungen dar [4, 5]. Tatsächlich hat sich der Einsatzbereich von Rituximab seit seiner Zulassung 1997 für die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen auf verschiedene Autoimmunerkrankungen ausgeweitet, bei denen eine B-Zell-Pathogenese bewiesen ist oder vermutet wird [6].

Diese Anwendungen wurden auf der Basis der bekannten Fähigkeit von Rituximab initiiert, nachhaltig nichtmaligne B-Zellen für längere Zeit

sowohl bei Lymphompatienten als auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen durch eine Apoptoseinduktion zu depletieren.

Beim systemischen Lupus erythematoses wurde Rituximab zusätzlich zu konventionellen Immunsuppressiva in zwei kontrollierten offenen Studien erfolgreich eingesetzt, speziell bei solchen Patienten, bei denen es während der Therapie zu einer starken B-Zell-Depletion kam [7, 8]. Allerdings war der Beobachtungszeitraum von einem Jahr relativ kurz, und Erfahrungen bezüglich der langfristigen Beeinflussung der klinischen und humoralen Krankheitsaktivität liegen noch nicht vor. An relevanten Nebenwirkungen traten in wenigen Fällen schwerwiegendere bakterielle und virale Infektionen auf, vereinzelt kam es zu milden Infusionsreaktionen. Bei einer eigenen SLE-Patientin, die mit Rituximab behandelt wurde und die zugleich einen schweren hereditären C4-Defekt aufwies, musste die Behandlung nach der dritten Infusion wegen einer schweren akuten Infusionsreaktion (Hypotension, stärkste lumbale Rückenschmerzen, urtikarielles Exanthem) abgebrochen werden. Möglicherweise handelte es sich in diesem Fall auch um eine akute Serumkrankheit wegen einer übermässigen Immunkomplexbildung und deren defekter Clearance aufgrund des C4-Mangels. In den bislang vorliegenden offenen Studien wurde die Mehrzahl der Patienten nach dem Lymphomschema behandelt, das heisst mit vier zusätzlich zur bestehenden medikamentösen Immunsuppression verabreichten Infusionen à 375 mg/m<sup>2</sup> im Abstand von einer Woche.

Eine hohe Evidenz dafür, dass B-Lymphozyten bei der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle spielen, resultierte aus einer kleinen offenen Therapiestudie mit Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid und Kortikosteroiden [9]. In der Folge wurde eine kontrollierte nichtverblindete Studie bei aktiver RA durchgeführt, wobei die Patienten in vier Therapiearme randomisiert wurden: orales Methotrexat (>10 mg/Woche; Kontrollarm); Rituximab (1000 mg i.v. an den Tagen 1 und 15), Rituximab plus Cyclophosphamid (750 mg i.v. an den Tagen 3 und 17) oder Rituximab plus Methotrexat [10]. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Verbesserung der Krankheitssymptome um 50% gemäss den Kriterien des ACR (American College

<sup>1</sup> Dieser für die Schlaglichtnummer zum Jahreswechsel verfasste Beitrag erscheint wegen eines redaktionellen Missgeschicks verspätet. Wir bitten die Autoren um Entschuldigung.

of Rheumatology) nach 24 Wochen. Der Prozentsatz der Patienten, welche diesen primären Endpunkt erreichten, lag bei den Gruppen mit einer Rituximabkombination (24%) im Vergleich zur Methotrexat-Gruppe (13%) signifikant höher. Die therapeutische Antwort wurde in der Rituximab-Methotrexat-Gruppe bis zur Woche 48 aufrechterhalten. Die Immunglobulinkonzentrationen im Serum blieben im Normalbereich, hingegen kam es bei den meisten mit Rituximab behandelten Patienten im Verlauf der Zeit zu einem Abfall der Rheumafaktortiter.

Die häufigsten Nebenwirkungen traten mit der ersten Rituximabinfusion auf (33%; Hypertension, Hypotension, Pharyngitis, Arthralgien, Rückenschmerzen, Exanthem). Erste präliminäre Daten weisen darauf hin, dass im Fall einer Reaktivierung der RA bei den meisten Patienten auch nach einem Jahr ein zweiter Therapiezyklus mit Rituximabinfusionen erfolgreich durchgeführt werden kann.

Das heute üblicherweise bei der RA eingesetzte Therapieprotokoll richtet sich nach der Studie von Edwards et al. [10] und beinhaltet zwei Infusionen à 1 g im Abstand von zwei Wochen zusammen mit einmal wöchentlich verabreichtem Methotrexat sowie systemischen Glukokortikoiden während 14 Tagen (100 mg Methylprednisolon i.v. jeweils vor den Infusionen; 60 mg Prednison p.o. an den Tagen 2–7 und 30 mg Prednison an den Tagen 8–14).

Limitierte positive Erfahrungen zum klinischen Einsatz von Rituximab existieren bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, insbesondere beim schweren therapierefraktären Morbus Wegener [11, 12], bei der gemischten essentiellen Kryoglobulinämie Typ II [13, 14] und beim primären Sjögren-Syndrom [15, 16].

Beim SLE und beim primären Sjögren-Syndrom treten unter Rituximab offensichtlich häufiger humane antichimäre Antikörper (HACA) auf als bei den anderen Autoimmunerkrankungen, welche mit einer geringeren B-Zell-Depletion durch Apoptose [8] einhergehen und welche klinisch mit dem Auftreten einer Serumkrankheit korrelieren [15].

Es ist zu erwarten, dass ähnlich wie bei den biologischen TNF- $\alpha$ -Blockern sich weitere Indikationsgebiete für das Rituximab in den nächsten Jahren eröffnen werden. Im Jahr 2006 wird in der Schweiz zumindest mit der Kassenzulässigkeit für die rheumatoide Arthritis zu rechnen sein. Rituximab zählt bei den systemischen Autoimmunerkrankungen vorläufig noch zu den Reservemedikamenten und sollte nur beim Vorliegen eines pathophysiologischen Rationale (pathogenetisch relevante Autoantikörperbildung) und einer therapierefraktären klinischen Situation mit drohender erhöhter Mortalität und/oder Morbidität angewendet werden. Die Indikationsstellung und der Einsatz sollten aus Sicherheits- und auch aus Kostengründen ausschliesslich an den dafür spezialisierten Zentren erfolgen.

#### Literatur

- Zhu L, Cupps T, Whalen G, Fauci A. Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation and differentiation of human B cells. *J Clin Invest* 1987;79:1082–90.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *NEJM* 2003;349:36–44.
- Tedder TF, Engel D. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunology Today* 1994;15:450–4.
- Press OW, Howell-Clark J, Anderson S, et al. Retention of B-cell specific monoclonal antibodies by human lymphoma cells. *Blood* 1994 83:1390–7.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimereic mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435–45.
- Looney RJ, Anolik J, Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:180–5.
- Leandro M, Edwards J, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673–7.
- Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580–9.
- Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205–11.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *NEJM* 2004;350:2572–81.
- Specks U, Ferveza FC, McDonald TJ, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimereic monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2836–40.
- Keogh K, 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.
- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3054–61.
- Zaja F, de Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101:3827–34.
- Pijpe J, van Imhoff CW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome. An open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740–50.
- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotter O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 913–20.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Michael Seitz  
Klinik und Polikliniken für  
Rheumatologie und Klinische  
Immunologie / Allergologie  
Inselspital  
Freiburgstrasse  
CH-3010 Bern  
[michael.seitz@insel.ch](mailto:michael.seitz@insel.ch)