

Rituximab bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Michael Seitz

Universitätsklinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern

Nach der neuen Chapel-Hill-Konsensus-Nomenklatur 2012 gehören zu den ANCA-assoziierten systemischen Vaskulitiden (AAV) die folgenden drei Erkrankungen:

- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), vormals Wegener'sche Granulomatose
- Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), vormals Churg-Strauss-Syndrom [1].

Alle drei Erkrankungen präsentieren sich entweder als chronische granulomatöse Entzündung vorwiegend im oberen Respirationstrakt (GPA) oder von Krankheitsbeginn an bzw. im weiteren Krankheitsverlauf als nekrotisierende Kleingefäss-Vaskulitis verschiedener Endorgane (GPA, MPA, EGPA). Es besteht eine starke klinische Assoziation zumindest der generalisierten vaskulitischen Krankheitsbilder mit Proteinase-3 (PR3) und Myeloperoxidase-(MPO)-spezifischen anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (c- und p-ANCA, Abb. 1 [1]). Diese Assoziation zusammen mit der gut belegten Evidenz *in vitro* [2–6], Beobachtungen aus Tiermodellen [7–9] und Fallberichten einer Neugeborenenenerkrankung bei einer MPO-ANCA-positiven Mutter [10, 11] legen eine bedeutende Rolle dieser Autoantikörper in der Pathogenese der Gefässentzündung bei den AAV nahe.



Michael Seitz

Pathogenesemodell

Die ANCA entstehen gemäss einer heute gängigen Pathogenesehypothese wie folgt [12]: Dendritische Zellen (DZ) werden in der Lunge mit einem noch undefinierten (Auto-)Antigen (möglicherweise PR3 bzw. MPO) konfrontiert. Antigenbeladene DZ wandern zu drainierenden

Lymphknoten und präsentieren dort das Antigen an naive CD4⁺-T-Zellen. DZ produzieren dabei verschiedene Zytokine, unter anderem IL-18 und polarisierte T-Zellen zu Th1-Zellen. Aktivierte Th1-Effektor-Gedächtnis-T-Zellen (TEMs) kehren dann in die Lunge zurück. Unter Kontakt mit dem dort persistierenden Antigen produzieren die TEMs grosse Mengen an IFN- γ und TNF- α , welche ihrerseits zur Makrophagenrekrutierung resp. -reifung, zur Granulomentstehung und Gewebeerstörung beitragen.

Die chronische T-Zell-Aktivierung wird dafür verantwortlich gemacht, dass in den Granulomen ein lymphatisches Gewebe entsteht, das zur Affinitätsreifung autoreaktiver B-Zellen und Plasmazellen führt, die dann später ANCA sezernieren. Sobald diese in die Zirkulation gelangen und über die Bindung an die oberflächentranslozierten PR3- oder MPO-Moleküle zytokinaktive Granulozyten andocken, wird eine granulozytär-endotheliale Aktivierungskaskade ausgelöst, die endlich zur eigentlichen Vaskulitis führt. Aufgrund dieser pathogenetischen Überlegungen war es naheliegend, die ANCA-produzierenden autoreaktiven B-Zellen durch eine gegen B-Zellen gerichtete Therapie auszuschalten, zum Beispiel mit depletierenden Antikörpern wie Rituximab (RTX). Ein typischer Krankheitsverlauf mit Pulmonalbefall vor und mehrere Monate nach erfolgreicher RTX-Therapie ist in Abbildung 2 [1] dargestellt.

Rituximab in der Induktion und Erhaltung der Remission bei AAV

Stimuliert durch Erfolge mit Rituximab bei therapieresistenten Patienten mit AAV in unkontrollierten Studien und einzelnen AAV-Einzelfallbeobachtungen wurde 2008 in den USA eine multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie mit Rituximab vs. Cyclophosphamid (CYC) bei Patienten mit AAV begonnen. Die Resultate der RAVE- (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-) Studie wurden 2010 publiziert [13]. Nach sechs Monaten erreichten im RTX-Arm 63,8% eine anhaltende Remission (BVAS-WG = 0; Prednison = 0 mg/Tag) gegenüber 53,1% im CYC-Arm ($p = 0,13$). Ähnlich verhielt es sich, wenn als primärer Endpunkt eine Remission (BVAS-WG = 0) bei Prednison <10 mg/Tag definiert wurde mit 71 vs. 62% ($p = 0,10$). Somit ist RTX in der Remissionsinduktion dem CYC ebenbürtig.

Bei Rezidivfällen erwies sich RTX dem CYC sogar als überlegen mit Erreichen einer Remission in 67 vs. 42% der Fälle ($p < 0,001$). Nicht unerwartet nahmen allerdings die kompletten Remissionen nach 12 und 18 Monaten

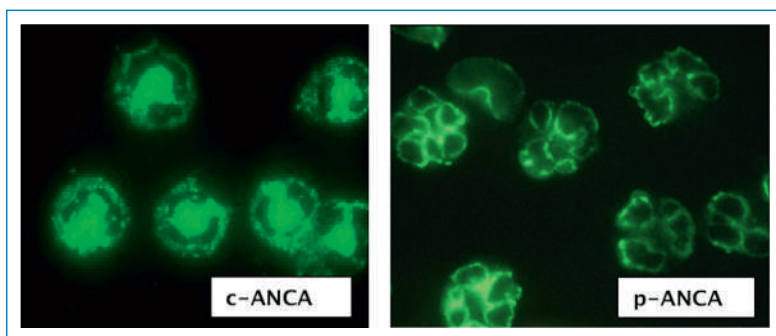


Abbildung 1

Typischer Immunfluoreszenz-mikroskopischer Nachweis von c-ANCA (zytoplasmatisches Muster mit hoher Spezifität für GPA) und p-ANCA (perinukleäres Muster mit hoher Spezifität für MPA) in äthanolfixierten neutrophilen Granulozyten (mit freundlicher Genehmigung von Prof. W. L. Gross, Lübeck/Bad Bramstedt).

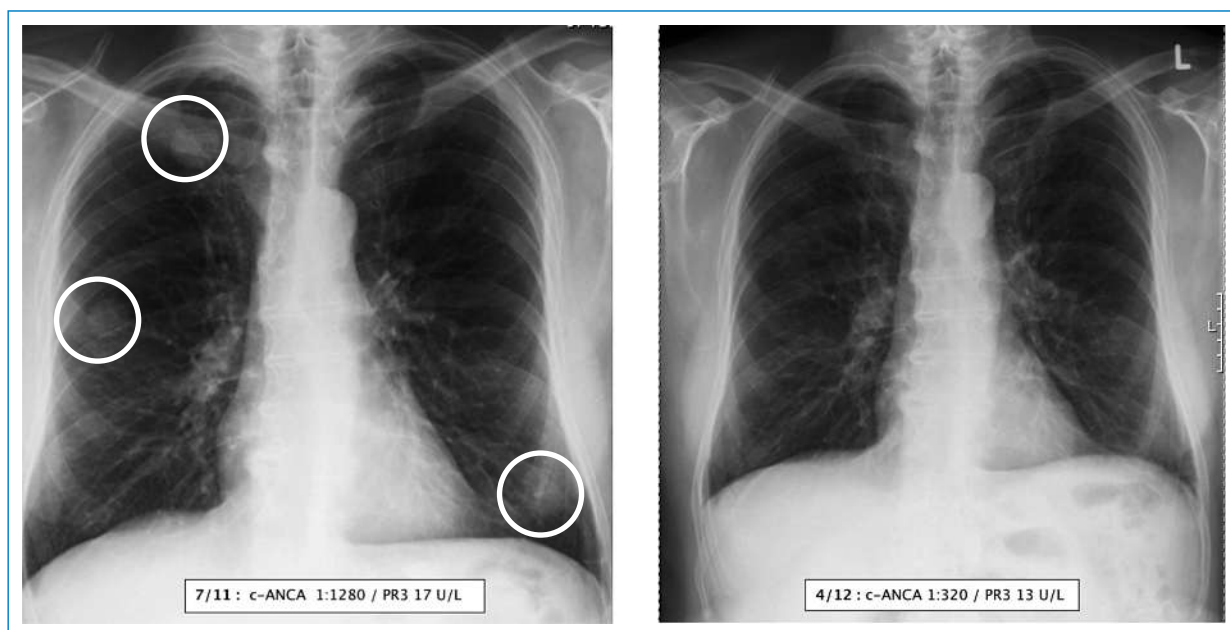


Abbildung 2

Radiologischer und c-ANCA-Verlauf bei einem 67-jährigen Patienten mit langjähriger GPA und pulmonalem Rezidiv (drei markierte intrapulmonale Granulome) vor und acht Monate nach einer RTX-Therapie mit zweimal 1 g im Zwei-Wochen-Abstand.

deutlich ab mit 42 vs. 38% und 36 vs. 31%; jedoch war nach 12 Monaten, aber nicht mehr nach 18 Monaten, die kumulative Steroiddosis im RTX-Arm signifikant niedriger ($p < 0,031$) als im CYC-Arm mit 3,2 vs. 3,6 Gramm [14].

Die günstigen Ergebnisse von RTX bei AAV in der RAVE-Studie konnten durch die europäische RITUXVAS-Studie bestätigt werden [15]. Es fand sich kein Unterschied im Erreichen einer anhaltenden Remission nach sechs Monaten zwischen RTX- und CYC-behandelten Patienten (76 vs. 82%; $p = 0,67$), wobei in dieser Studie die Patienten im RTX-Arm zusätzlich zu Beginn auch zwei CYC-Infusionen erhielten und nach Beendigung der CYC-Induktionstherapie nach 3–6 Monaten eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin (AZA) erfolgte. Es gab ebenfalls keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen in der Nebenwirkungsrate.

Schlussfolgerung: Rituximab ist in der Induktion einer Remission bei AAV der Standardtherapie mit Cyclophosphamid ebenbürtig und bei Rezidiven sogar überlegen.

Rituximab – Re-Therapie bei Rezidiv oder prophylaktisch?

Nach Erreichen der Krankheitsremission mit RTX stellt sich als nächste Frage diejenige nach Dosierung und Intervall von RTX in der Erhaltungstherapie. Diese Frage soll in mehreren kontrollierten Studien beantwortet werden. Prospektive Daten einer offenen, monozentrischen Studie mit AAV-Patienten im Rezidiv oder mit anhaltender Aktivität mit zwei Armen einer unterschiedlichen RTX-Erhaltungstherapie wurden bereits publiziert [16]. Verglichen wurden:

- Arm A: Patienten mit zweimal RTX 1 g im Zwei-Wochen-Abstand zur Remissionsinduktion, gefolgt von einmal 1 g alle sechs Monate für zwei Jahre zur Remissionserhaltung unter Ausschleichen von anderen Immunsuppressiva und Glukokortikoiden ($n = 72$)
- Arm B: Patienten mit zweimal RTX 1 g im Zwei-Wochen-Abstand zur Remissioninduktion, gefolgt von einer Re-Therapie mit viermal RTX 375 mg/m² bei Rezidiv ($n = 34$).

Nach 24 Monaten ergaben sich dramatische Unterschiede in der Anzahl der Patienten im Rezidiv mit 21% im Arm A und 72% im Arm B, ohne dass sich die Patienten in der Häufigkeit schwerer Infektionen unterschieden (31 vs. 26%). Bei der prophylaktischen RTX-Reinfusion konnten Glukokortikoide bei 26% und andere Immunsuppressiva bei 94% der Patienten ausgeschlossen werden. Die Überlegenheit der Gabe von 1 g Rituximab alle sechs Monate zur optimalen Rezidivverhütung wurde kürzlich durch eine weitere monozentrische, retrospektive Analyse bestätigt [17]. Der Einsatz von Rituximab für die Erhaltung von Langzeitremissionen und die Notwendigkeit einer begleitenden konventionellen immunsuppressiven Medikation müssen in prospektiven Studien noch geklärt werden.

Schlussfolgerung: Rituximab ist in einer Dosis von 500–1000 mg alle sechs Monate prophylaktisch verabreicht zum Remissionserhalt und zur Vermeidung von Rezidiven wirkungsvoller als eine Re-Therapie mit Rituximab im Rezidiv. Ob bei der prophylaktischen Gabe von RTX auf eine begleitende konventionelle immunsuppressive Medikation ganz verzichtet werden kann, müssen weitere Studien klären.

Rituximab und sekundäre Immundefizienz?

In einer Post-hoc-Analyse der RAVE-Studie wurde festgestellt, dass ca. 20% aller Patienten vor Beginn einer RTX-Therapie bereits einen Mangel an Immunglobulin G (IgG) aufwiesen. Dieser Anteil stieg nach 6 bzw. 18 Monaten auf 65,1% bzw. 44,9% an. Interessanterweise sind die häufigen IgG-Mangelzustände in dieser Analyse aber nicht mit gehäuften Infektionen im Beobachtungszeitraum assoziiert [18]. Hingegen sind in einer retrospektiven Fallserie von 179 Patienten mit wiederholter RTX-Therapie bei verschiedenen Systemerkrankungen inklusive AAV und SLE bei IgG-Mangelzuständen <7 g/l tendenziell mehr schwere Infektionen beobachtet worden als bei Patienten mit IgG-Spiegeln >7 g/l (34 vs. 19%) [13]. Eine weitere retrospektive Fallserie von 73 Patienten mit AAV und mit wiederholter RTX-Therapie alle vier Monate über mehr als ein Jahr konnte zeigen, dass 72 von 73 Patienten eine Vollremission erreichten, Rezidive bei 9 von 72 (12,5%) Patienten auftraten (davon ein schweres Rezidiv), ein Abfall der IgG-Spiegel bei der Mehrzahl der Patienten beobachtet wurde und ein Therapieabbruch wegen IgG-Mangels bei zwei Patienten erfolgte. Es traten eine Sepsis und drei Todesfälle auf (1 WG, 1 Aortenstenose, 1 Bronchialkarzinom) [19].

Schlussfolgerung: Die wiederholte Gabe von RTX bei Systemerkrankungen inkl. AAV führt in der Mehrheit der Patienten zu einer Hypogammaglobulinämie, die zumindest kurz- und mittelfristig nicht zwingend mit schweren Infektionen einhergehen muss, aber in der Langzeitanwendung von RTX sicherlich im Hinblick auf die Entstehung einer sekundären Immundefizienz (z.B. durch die Elimination langlebiger Plasmazellen) zur Vorsicht mahnt.

Rituximab bei Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener) und granulomatösen Manifestationen

In einer retrospektiven Fallserie von 59 Patienten wurde durch eine RTX-Behandlung bei allen Patienten mit retroorbitalen Granulomen eine komplette B-Zelldepletion erzielt; jedoch ist die Rate der Komplettremissionen bei Patienten mit renaler Vaskulitis mit 89,2% deutlich höher als die 44,4% bei Patienten mit retroorbitalen Granulomen ($p = 0,003$). Patienten mit Pachymeningitis hatten ebenfalls eine etwas geringere RTX-Ansprechrates als Patienten mit vaskulitischen Manifestationen in Niere, Lunge und peripherem Nervensystem [20]. Mittlerweile konnten wir bei drei eigenen Patienten ebenfalls einen günstigen und zumindest kurz- bis mittelfristig anhaltenden therapeutischen Effekt von RTX beobachten, auch bei therapierefraktärer Rhinosinusitis, Otitis media und schwerem ulzerativem Tracheobronchialbefall. Schlussfolgerung: Granulomatöse Manifestationen der AAV sprechen auf eine RTX-Therapie weniger gut an als vaskulitische Veränderungen. Dennoch kann im Einzelfall auch bei therapierefraktären granulomatösen Verlaufsformen einer GPA der Einsatz von RTX sinnvoll sein.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Michael Seitz
Chefarzt-Stellvertreter
Universitätsklinik für Rheumatologie
Klinische Immunologie und Allergologie
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
[michael.seitz\[at\]insel.ch](mailto:michael.seitz[at]insel.ch)

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Dieser Artikel wurde in ähnlicher Form bereits in der Zeitschrift «Rheuma Schweiz/Suisse» vom September 2012 publiziert.