Wenn «selbstgemachte» Biologika krank machen

Immundefekte durch Anti-Zytokin-Autoantikörper

Christoph T. Berger[a,b], Thomas Daikeler[c], Christoph Hess[a,b], Mike Recher[a,d]

[a] Medizinische Poliklinik, Universitätsspital, Basel; [b] Immunobiology Lab, Departement Biomedizin, Universitätsspital, Basel; [c] Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital, Basel; [d] Immunodeficiency Lab, Departement Biomedizin, Universitätsspital, Basel

Die spezifische Hemmung von pro-inflammatorischen Zytokinen durch monoklonale Antikörper, sogenannte Biologika, hat in den letzten Jahren die Therapie von immunologisch bedingten Krankheitsbildern revolutioniert: Blockieren von TNF-α hemmt die entzündliche Aktivität von inflammatorischen Darmerkrankungen, Psoriasis, rheumatoider Arthritis und vielen weiteren Autoimmun- und autoinflammatorischen Erkrankungen [1, 2]; ein blockierender Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor (Tocilizumab) ist wirksam unter anderem zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und Riesenzellarteriitis [3]; Interleukin-12/IL-23 und Interleukin-17 blockierende Antikörper sind sehr effektiv in der Behandlung der Psoriasis [4, 5], und sogar die Volkskrankheit Diabetes kann mit Interleukin-1-modulierenden Biologika bekämpft werden [6].

Seit 2004 wurden HIV-negative und nicht offensichtlich immunsupprimierte Patienten beschrieben, welche an atypischen Mykobakteriosen und weiteren opportunistischen Infekten erkrankten. Da sowohl Interferon-γ-Mutationen als auch Mutationen des Interferon-γ-Rezeptors mit hereditärer Neigung zu atypischen Mykobakteriosen einhergehen [8], wurde bei diesen Patienten eine Störung des Interferon-γ-Signalwegs vermutet. In der Tat fanden sich im Serum dieser Patienten sehr hohe Konzentrationen neutralisierender Antikörper gegen Interferon-γ [7]. Im vergangenen Jahr folgten dann zwei Publikationen, welche diese Befunde in grösseren Patientenkohorten bestätigten [8, 9]. In einer dieser Studien fand sich bei den 19 untersuchten Patienten mit erhöhten Anti-Interferon-γ-Autoantikörpern – ausser disseminierten atypischen Mykobakteriosen – interessanterweise auch eine klare Häufung von Varicella-zoster-Virus-Reaktivierungen [9]. Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn lag in den beiden oben erwähnten Studien bei 50–60 Jahren, Patienten beider Geschlechter waren ungefähr gleich oft betroffen. Es zeigte sich zudem, dass bei Patienten mit Anti-Interferon-γ-Antikörpern das MHC-II-Allel DRB1*16:02/DQB1*05:02 um das 10-Fache häufiger vorkam als in Kontrollen. Somit dürfte auch diese erst im späteren Erwachsenenalter auftretende Störung der Interferon-γ-abhängigen Immunität genetisch prädisponiert sein. Ob die genetische Assoziation die Produktion von Anti-Zytokin-Autoantikörpern oder direkt die Immunkompetenz zur Elimination von atypischen Mykobakterien betrifft, kann bisher nicht beantwortet werden. Therapeutisch sind neben Tuberkulostatika auch B-Zell-Depletionen mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab) wirksam [10].

Mike Recher

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Interleukin-17 (IL-17) ist ein zweites von Lymphozyten gebildetes Zytokin, welches Ziel von endogenen Autoantikörpern sein kann. Anti-IL-17-Autoantikörper wurden zuerst bei Patienten beschrieben, welche am sogenannten APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy)-Syndrom leiden [11]. Dieses Syndrom ist bedingt durch genetische Mutationen im *Autoimmune-Regulator (AIRE)*-Gen. *AIRE* kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der für die Ausbildung einer normalen Toleranz während der Selektion von T-Lymphozyten im Thymus essentiell ist. Fehlt *AIRE*, entsteht Autoimmunität – unter anderem gegen endokrine Organe (unter anderem Hypoparathyreoidismus, Nebennierenrindeninsuffizienz, autoimmuner Diabetes mellitus). Zudem, wie der Name schon sagt, haben APECED-Patienten sehr häufig eine mukokutane Candidiasis, deren Pathogenese lange unklar war. Kürzlich konnten in Seren von APECED-Patienten neutralisierende Anti-IL-17-Autoantikörper nachgewiesen werden [11]. Interessanterweise zeigte sich, dass diese Anti-IL-17-Autoantikörper nur bei APECED-Patienten mit chronischer mukokutaner Candidiasis nachweisbar waren, nicht jedoch bei APECED-Patienten ohne dieses klinische Merkmal [12]. Auch Thymompatienten, vor allem solche mit opportunistischen Infektionen, produzieren teilweise neutralisierende Autoantikörper gegen multiple Zytokine, darunter IL-17, aber auch IL-12 und Interferon-α [13]. Die IL-17-Produktion ist auch im autosomal-dominant vererbten Hyper-IgE-Syndrom (Job's syndrome), das ebenfalls mit chronisch mukokutaner Candidiasis einhergeht, reduziert [14], und Menschen mit angeborenen Mutationen im IL-17 oder dem IL-17-Rezeptor leiden ebenfalls an einer chronisch mukokutanen Candidiasis, was letztlich die wichtige Funktion von IL-17 gegen Candida unterstreicht [15].

Da seit neuestem monoklonale Anti-IL-17-Antikörper (Ixekizumab, Secukinumab) zur Behandlung von Psoriasis verfügbar sind – und eine grosse Phase-II-Studie bei Multipler Sklerose läuft –, stellt sich die Frage, ob die so behandelten Patienten ebenfalls eine chronische mukokutane Candidiasis entwickeln [4, 16]. Interessanterweise war dies in den bisherigen klinischen Studien nicht der Fall, doch wäre es nicht unerwartet, wenn diese unerwünschte Wirkung im (Langzeit-)Verlauf noch auftauchen würde.

Die Beispiele von durch Anti-Interferon-γ- und -IL-17-Autoantikörper induzierten Erkrankungen sind nicht die einzigen Beispiele für krankmachende Anti-Zytokin-Antikörper. Die früher idiopathisch genannte, heute als autoimmun erkannte, pulmonal alveoläre Pro-

Tabelle 1
Anti-Zytokin-Antikörper-assoziierte Krankheitsbilder.

Ziel des Anti-Zytokin-Ak	Klinik	Therapie zusätzlich zur Infektbehandlung	Vergleichbare monogenetische Immundefekte	Vergleichbares Biologikum in der Klinik (Indikation)
IFN-γ	(Disseminierte) Mykobakteriose, VZV-Reaktivierungen	B-Zell-Depletion (Rituximab)	Mutation in IFN-γ oder im IFN-γ-Rezeptor	Phase II bei hämophagozytischer Lymphohistiozytose
IL-17	Chronisch mukokutane Candidiasis	B-Zell-Depletion (Rituximab)	APECED	Ixekizumab; Secukinumab (Psoriasis, Asthma, MS)
GM-CSF	PAP, pulmonale Infekte	Rekombinantes GM-CSF, B-Zell-Depletion (Rituximab)	Mutationen im GM-CSF-Rezeptor (pädiatrische PAP)	Anti-GM-CSF-Ak nicht effektiv (AML-Phase-II)
IL-22	Evtl. chronisch mukokutane Candidiasis	?	Keiner bekannt	Keine klinischen Studien
IL-6	Rezidivierende Staphylococcus-aureus-Cellulitis, Abszesse	?	STAT3-Defizienz (Autosomal-dominantes Hyper-IgE-Syndrom)	Tocilizumab (RA, Riesenzellarteriitis), Sarilumab (RA) und Elsilimomab (Myelomstudie)

RA = Rheumatoide Arthritis; MS = Multiple Sklerose; Ak = Antikörper.

teinose (PAP) konnte mit Antikörpern gegen den Granulozyten- und Makrophagen-Wachstumsfaktor (GM-CSF) in Verbindung gebracht werden [17]. Diese seltene, aber dramatische Erkrankung betrifft typischerweise rauchende (70%) Männer (Männer/Frauen-Verhältnis 2,6:1), mit Krankheitsbeginn um die 40. Pathognomonisch ist die Ansammlungen von proteinreichem Material in den Alveolen, was mit einer respiratorischen Insuffizienz und einer Neigung zu bakteriellen Infekten einhergehen kann [18]. Die Pathogenese blieb lange unklar, bis 1994 in GM-CSF-defizienten Mäusen gleichartige Lungenveränderungen dokumentiert wurden [19]. Später erkannte man, dass pädiatrische Formen der PAP durch Mutationen im GM-CSF-Rezeptor verursacht sind [20]. In Folge dieser Entdeckung konnten bei über 90% der PAP-Patienten neutralisierende Autoantikörper gegen GM-CSF nachgewiesen werden [21]. Da GM-CSF neben seiner Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase des Surfactant-Faktors in der Lunge auch für eine normale Funktion von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten zuständig ist, erklären sich durch die Anti-GM-CSF-Autoantikörper die mit den PAP assoziierten Infekte. Diese betreffen teils opportunistische Erreger wie atypische Mykobakterien, Aspergillen oder Nocardien, teils auch häufig Streptokokken und *Haemophilus influenzae* [18]. Auch wenn Therapiestudien mit rekombinantem GM-CSF wirksam waren, besteht die Initialtherapie der PAP-Patienten nach wie vor in der Lungenlavage [22]. Da jedoch auch B-Zell-Depletion mit anti-CD20 (Rituximab) teilweise wirksam ist [22], besteht klare Evidenz, dass es sich bei der PAP um eine anti-Zytokin-Autoantikörper-assoziierte Erkrankung handelt.

Ein bislang einziger Fall von neutralisierenden Anti-Interleukin-6 (IL-6)-Anti-Zytokin-Autoantikörpern wurde bei einem Patienten mit rezidivierenden Staphylokokken-Weichteilinfekten beschrieben [23]. Autosomaldominante STAT3-Mutationen, die eine normale, IL-6-vermittelte Signaltransduktion verhindern, sind ebenfalls mit Staphylokokken-Weichteilabszessen assoziiert [24].

Die beschriebenen Entitäten zeigen, dass Autoantikörper gegen Zytokine krankheitsrelevant sein können. Daran denken sollte man insbesondere bei erwachsenen Patienten, deren Klinik primären Immundefekten im Kindesalter ähnelt (zum Beispiel chronische oder opportunistische Infekte) und nicht durch eine bekannte Immunsuppression, inklusive HIV-Infektion, erklärt werden können (Tab. 1). Die Manifestationsmuster von primären Immundefekten im Kindesalter sind jedoch den Erwachsenenmedizinern oft kaum präsent, so dass es wahrscheinlich ist, dass einige durch Anti-Zytokin-Autoantikörper verursachte Erkrankungen bisher noch nicht erkannt wurden. Der laborimmunologische Nachweis von relevanten Anti-Zytokin-Autoantikörpern ist aktuell lediglich in einigen wenigen immunologischen Speziallaboratorien etabliert, weshalb sich bei entsprechendem Verdacht die Zuweisung in eine spezialisierte Sprechstunde empfiehlt.

Viele Fragen bleiben offen und werden aktiv erforscht: Wieso produzieren nur manche wenige Patienten Anti-Zytokin-Autoantikörper? Wieso fehlt die weibliche Prädominanz unter den Erkrankten, wie wir es von vielen anderen systemischen Autoimmunerkrankungen (wie z.B. dem systemischen Lupus erythematodes) kennen? Was sind die Trigger, welche die Produktion solcher Autoantikörper teilweise in fortgeschrittenem Alter auslösen?

Korrespondenz:
Dr. med. Mike Recher
Medical Outpatient Unit
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
mike.recher[at]usb.ch

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