FCGR3A-Polymorphismus bei Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen

Rituximab individualisiert anwenden

Fragestellung: Untersucht wurden die langfristige klinische Wirksamkeit und die Sicherheit von Rituximab bei Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankung (NMOSD) und der Einfluss eines Genpolymorphismus des Fragment-C-gamma-Rezeptors 3A (FCGR3A) auf die Wirksamkeit von Rituximab.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von 100 NMOSD-Patienten, die für mindestens sechs Monate behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte waren der Behinderungsgrad (EDSS-Score), die Sicherheit von Rituximab, eine unvollständige Depletion der CD27-positiven Gedächtnis-B-Zellen (BM-Zellen) im peripheren Blut sowie die Zeit bis zur erneuten Rituximab-Therapie. Nach einer Induktionstherapie erhielten die Patienten Einzelgaben von Rituximab (375 mg/m²) als Erhaltungstherapie, wenn im peripheren Blut wieder BM-Zellen nachweisbar waren. Mittels allelspezifischer PCR wurde der Genpolymorphismus FCGR3A-V158F bestimmt.

Kim SH, Jeong IH, Hyun JW et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: Influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. JAMA Neurol 2015; 72: 989 – 95

Ergebnisse: Der mediane Behandlungszeitraum lag bei 67 Monaten (Bereich neun bis 108 Monate). Bei 41 der insgesamt 100 NMOSD-Patienten betrug der Follow-up mehr als fünf Jahre und bei 24 Patienten sogar mehr als sieben Jahre. Die jährliche Schubrate wurde von im Mittel $2,4 \pm 2,0$ Schüben pro Jahr vor Rituximab signifikant um 96 % auf im Mittel $0,1 \pm 0,6$ Schübe im Jahr unter Rituximab reduziert. In der Nachbeobachtungszeit waren insgesamt 70 % der Patienten schubfrei. Bei 96 % der Patienten stabilisierte oder verbesserte sich der Behinderungsgrad.

Das Nebenwirkungsprofil entsprach den bekannten Nebenwirkungen. Bei Patienten mit dem FCGR3A-V158F-Allel war die Depletion von BM-Zellen nicht ausreichend; dieses Allel war mit einem etwa fünffach höheren Schubrisiko unter der Behandlung mit Rituximab assoziiert.

Schlussfolgerungen: Übereinstimmend mit früheren Berichten wurde auch in dieser Studie ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei einer steigenden Anzahl von NMOSD-Patienten und zunehmender Exposition mit Rituximab beobachtet. Die Assoziation zwischen dem FCGR3A-Polymorphismus und der Wirksamkeit von Rituximab weist auf die Bedeutung von individuellen Behandlungsstrategien mit Rituximab bei der NMOSD hin.

– Kommentar von Til Menge, Düsseldorf

Ein weiterer und wichtiger Schritt zur personalisierten NMO-Medizin

Nachdem 2013 ein Bericht dieser Arbeitsgruppe über die ersten 30 NMOSD-Patienten mit fünfjährigem Rituximab-Behandlungsverlauf veröffentlicht und hier besprochen worden war [1], haben die Kollegen aus Südkorea ihre NMOSD-Kohorte nunmehr auf 100 Patienten ausgeweitet. In der aktuellen Arbeit sind die Effizienzdaten abermals sehr eindrücklich, wobei anzumerken ist, dass 56 % der Patienten mit einem Interferon-beta (IFN beta) vorbehandelt wurden. IFN beta führt zu einer Aktivierung der NMO mit vermehrten Schüben, so dass Absetzen zu einer additiven Schubratenreduktion geführt haben kann. Auf der anderen Seite waren auch immerhin 44 % immunsuppressiv (Mitoxantron, Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil) vorbehandelt. Bereits 2013 wurde ein individualisiertes Therapiekonzept etabliert, das heißt, anstatt zu fixen Zeitpunkten wurde eine Erhaltungsdosis Rituximab immer dann erneut gegeben, wenn BM-Zellen im peripheren Blut wieder messbar angestiegen waren. Nun haben die Autoren dieses Konzept pharmakogenomisch um die Bestimmung des FCGR3A-V158F-Polymorphismus erweitert. Der Hintergrund ist, dass Rituximab seine Wirkung höchstwahrscheinlich durch die sogenannte antikörperabhängige Zellzytotoxizität (ADCC) entfaltet. Das bedeutet, dass Rituximab, nachdem es mit seinem antigenspezifischen Fab-Fragment das CD20-Antigen der B-Zellen gebunden hat, mit seinem Fc-Fragment an die Fcγ-

Rezeptoren 3 (CD16a) der Effektorzellen bindet und diese dadurch aktiviert. Der Austausch der Aminosäure Valin durch Phenylalanin an Position 158 (V158F) im Gen des FCGR3A führt zu einer erniedrigten Bindungsaffinität des Rezeptors und dadurch zu einer verminderten Aktivierung der zytotoxischen Zelle. Das könnte und sollte Schule machen in Richtung einer individualisierten Therapie neurologischer Autoimmunerkrankungen, um – wie in diesem Beispiel – das Therapieregime und auch die Dosis an den einzelnen Patienten anzupassen, was Nebenwirkungen und nicht zuletzt Kosten spart.

Referenz:

1. Kim SH et al. JAMA Neurology. 2013; 70: 1110 – 7

PD Dr. med. Til Menge, Düsseldorf

Oberarzt am Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie; LVR-Klinikum Düsseldorf
E-Mail: menge@uni-duesseldorf.de