

Therapie der mit Alemtuzumab assoziierten Autoimmunität

Gezielte Gabe von niedrig dosiertem Rituximab verhindert sekundäre Autoimmunität

Fragestellung: Verhindert die punktuelle Verabreichung („whack-a-mole“-Strategie) von niedrig dosiertem Rituximab die mit einer Alemtuzumab-Behandlung assoziierte sekundäre Autoimmunität bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS)?

Hintergrund: Die häufigste Nebenwirkung einer Therapie mit dem humanisierten monoklonalen IgG_{1κ}-Antikörper Alemtuzumab ist die sekundäre Autoimmunität in Form einer Thyreoiditis, Immunthrombozytopenie, Anti-Glomerular-Basement-Membran-(GBM-)Nephritis oder hämolytischen Anämie. Die sekundäre Autoimmunität ist überwiegend antikörpervermittelt und kann über mehrere Jahre persistieren. In den Zulassungsstudien entwickelten bis zu 40 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten in einem Zeitraum von vier Jahren nach der Erstgabe Zeichen einer sekundären Autoimmunität. Durch eine Anti-CD20-Therapie, punktuell und bei Nachweis einer B-Zell-Repopulation verabreicht („whack-a-mole“-Strategie), könnte möglicherweise die durch Alemtuzumab vermittelte Autoimmunität reduziert oder verhindert werden.

Meltzer E, Campbell S, Ehrenfeld B et al. Mitigating alemtuzumab-associated autoimmunity in MS. A „whack-a-mole“ B-cell depletion strategy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e868

Patienten und Methodik: In dieser hypothesengesteuerten Pilotstudie erhielten zehn Patienten nach ihrem ersten oder zweiten Behandlungszyklus mit Alemtuzumab niedrig dosiertes Rituximab (50–150 mg/m²), einen chi-

mären monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, der zeitlich mit der „Hyperrepopulation“ von B-Zellen verabreicht wurde (definiert als die Rückkehr von CD19⁺-B-Zellen ungefähr auf 40–50 % der Baselinewerte, gemessen vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab). Diese Patienten wurden im Anschluss routinemäßig auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen und Sicherheitssignalen im Zusammenhang mit der Anwendung einer dualen monoklonalen Antikörpertherapie untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt fünf Patienten erhielten nach einer Behandlung mit Alemtuzumab mindestens eine intravenöse Infusion von niedrig dosiertem Rituximab mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten. Keiner dieser fünf Patienten entwickelte sekundäre Autoimmunerkrankungen. Weitere fünf Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 24 Monaten erhielten nach der Behandlung mit Alemtuzumab mindestens eine Infusion einer niedrig dosierten Rituximabdosis. Auch bei diesen Patienten wurden keine sekundären Autoimmunerkrankungen beobachtet.

Schlussfolgerungen: Eine Anti-CD20-„whack-a-mole“-Strategie zur Depletion von B-Zellen kann dazu dienen, die Alemtuzumab-assoziierte sekundäre Autoimmunität bei Patienten mit MS zu mildern, indem das Ungleichgewicht in den regulatorischen Netzwerken von B- und T-Zellen während der Immunrekonstitution verringert wird. Um mehr Aufschluss über die in dieser Fallserie gewonnenen Erkenntnisse zu erhalten, sind weitere Untersuchungen notwendig.

– **Kommentar** von Iason Bartzokis und Volker Limmroth, Köln

Interessante Strategie, robustere Daten benötigt

In dieser kleinen Fallserie wurden zwei Kohorten à fünf Patienten untersucht, wobei die erste Kohorte sogar für 41 Monate überwacht wurde. Kein Patient entwickelte eine sekundäre Autoimmunerkrankung. Die Autoren schlussfolgerten, dass hier die CD20⁺-T-Zellen eine Schlüsselrolle spielen, die sich in größeren Mengen bei MS-Patienten in den primären und sekundären lymphatischen Organen inklusive des Liquors befinden und proinflammatorische Zytokine produzieren. Die Autoren entschieden sich dafür, geringe Dosen von Rituximab zu verabreichen, da man peripher die gleiche CD20-Depletion wie mit den üblichen Dosen erreicht, der Effekt nicht so lange anhält und die Depletion dementsprechend besser steuerbar ist. Trotz der geringen Zahl an Patienten handelt es sich um eine sehr interessante Strategie, die neue Wege in der Therapie mit monoklonalen Antikörpern öffnen könnte, da – vorausgesetzt, dass sich die Ergebnisse in größeren randomisier-

ten Studien bestätigen lassen – nicht nur eine Minderung der sekundären Autoimmunität nach Alemtuzumab erreicht werden kann, sondern ein ganz anderer Ansatz der B-Zell-depletierenden Substanzen vor der Tür steht – mit kleineren und gezielten Dosen.



Iason Bartzokis, Köln-Merheim

Oberarzt der Klinik für Neurologie und Palliativmedizin Köln-Merheim
E-Mail: BartzokisI@kliniken-koeln.de