UniversitätsKlinikum Heidelberg

Immunologisch basierte Therapie des systemischen Lupus Erythematodes

Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz
Sektion Rheumatologie des UniversitätsKlinikums Heidelberg
und
med.-wissenschaftlicher Leiter des
Rheumazentrums Baden-Baden

Systemischer Lupus Erythematodes

etablierte Therapie

a) lokal: Wundbehandlung
UV-Protektion

b) symptomatisch: Analgesie

c) immunsuppressiv: Steroide

Dapson, Danazol

Antimalarika
Azathioprin
Methotrexat
Cyclosporin A
Mykophenolat
Mofetil
Leflunomid
Cyclophosphamid

d) supportiv: i.v. IG
Plasmapherese?

Cortison

- Knochenerweichung (daher mit Cortison immer Calcium/Vit. D)
- mit NSAR Magengeschwüre
- Bluthochdruck
- Wassereinlagerung
- Akne
- Pilzbefall der Schleimhäute

Stoffwechselveränderungen:
- Appetitsteigerung
- Anstieg von Triglyceriden
- Fettumverteilung
- Diabetes
- Muskelabbau, Muskelschmerzen

- Psychosen
- Euphorie
- Unruhe
- Schlaflosigkeit

bei Kindern Wachstumshemmung

- Glaukom (Anstieg des Augeninnendrucks)
- Hornhauttrübungen
- Hauteinblutungen
- Thromboseneigung

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Methotrexat

häufig (1-10%)
Schleimhautentzündung, Haarausfall
Übelkeit, Erbrechen
Leberwertanstieg
Aborte, embryonale Schädigung

selten (0,1 - 1%)
Hautausschläge, vermehrte Bildung von Rheumaknoten
Leberentzündung, Leberfibrose
Blutbildveränderung, Nierenfunktionsminderung

sehr selten
Pneumonitis

Leflunomid

häufig (1-10%)
Blutbildveränderungen
Leberentzündung (gerade in Kombination mit MTX)
Übelkeit, Erbrechen
Bluthochdruck
Hautausschläge
embryonale Schädigung

selten (0,1 - 1%)
Kopfschmerzen, Schwindel

sehr selten
bläschenartige Hautausschläge mit Fieber (allergische Reaktion?)
bindegewebige Durchsetzung der Lunge; bisher nur in Asien beschrieben

Cyclosporin A

häufig (1-10%)
Nierenfunktionsminderung, Kaliumanstieg
Haarwuchs nach männlichem Behaarungstyp
Bluthochdruck
Zahnfleischwucherung

selten (0,1 - 1%)
Leberentzündung
Unruhe, Zittern, Epilepsie

sehr selten
Bauchspeicheldrüsenentzündung
Blutbildveränderungen

Azathioprin

häufig (1-10%)
Blutbildveränderungen
Leberentzündung
Übelkeit, Erbrechen

selten (0,1 - 1%)
Leberentzündung
Haarausfall, Schleimhautentzündung

sehr selten
Bauchspeicheldrüsenentzündung
Lungenbläschenentzündung
Muskelschmerzen

Sulfasalazin

häufig (1-10%)
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Hautausschläge
reversible Spermienreifungsstörung
Kopfschmerzen, Müdigkeit

selten (0,1 - 1%)
Hautausschlag
Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen
Leberwerterhöhung
Bauchspeicheldrüsenentzündung
Blutbildungsstörung

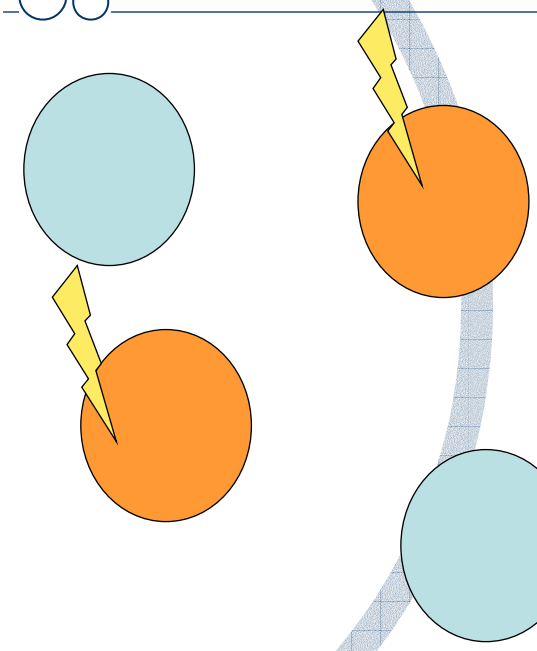
sehr selten
bläschenartiger Hautausschlag mit Fieber
Lungenbläschenentzündung
Nierenentzündung
Schlafstörungen, Psychosen

Malariamittel (Quensyl, Resochin)

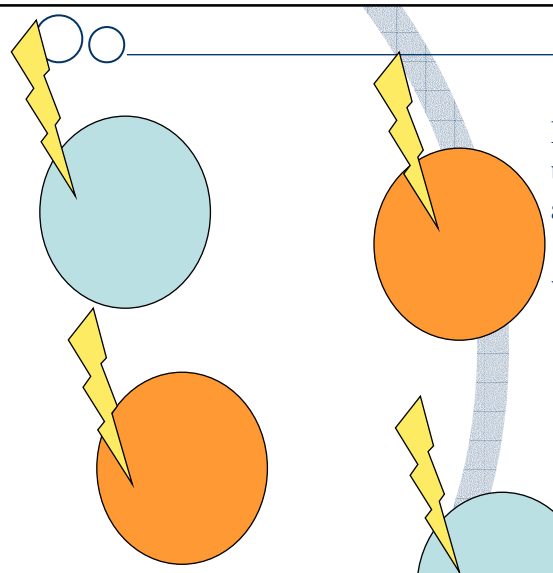
häufig (1-10%)
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

selten (0,1 - 1%)
Hautausschlag
Einlagerung in Hornhaut oder Augenhintergrund (Farbsehstörungen)
Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen
Leberwerterhöhung

sehr selten
Provokation von Krampfanfällen
Blutbildungsstörung

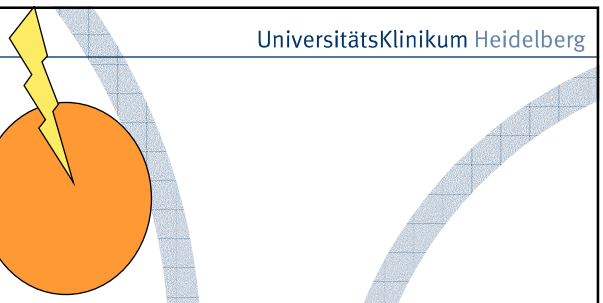


Wunschdenken: selektive Beeinflußung nur der krankheits-relevanten Immunzellen

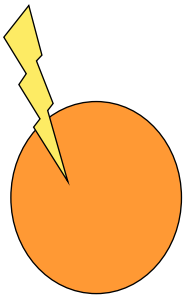


Etablierte Therapie
unselektive Beeinflußung aller Immunzellen

viel „Kollateralschaden“!



UniversitätsKlinikum Heidelberg



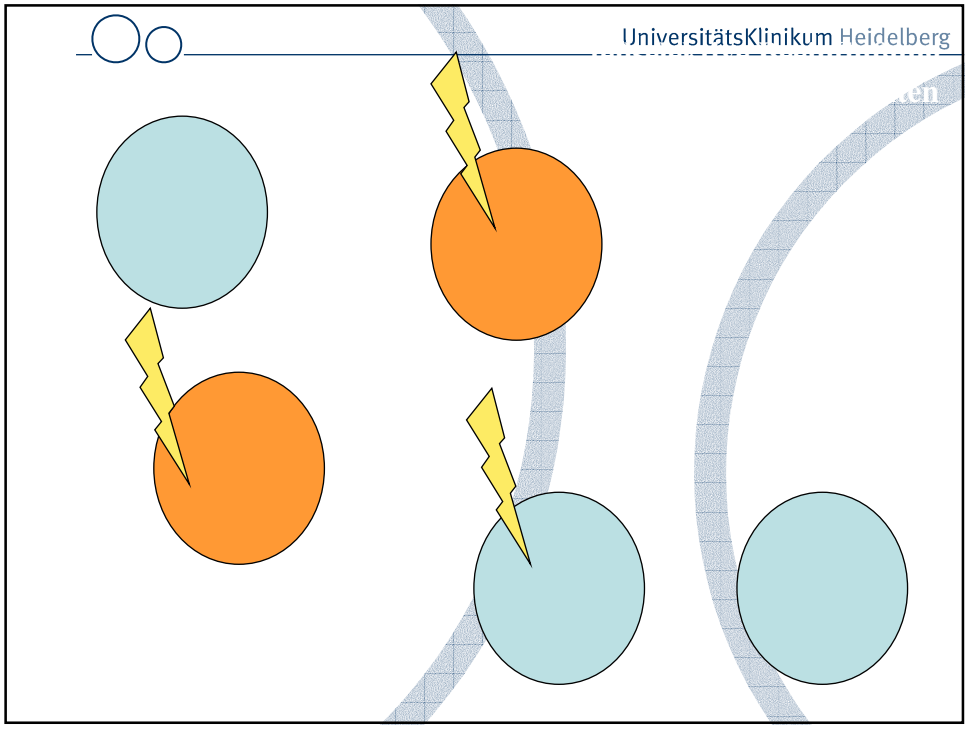
Welche Zellen sind krankheitsrelevant??

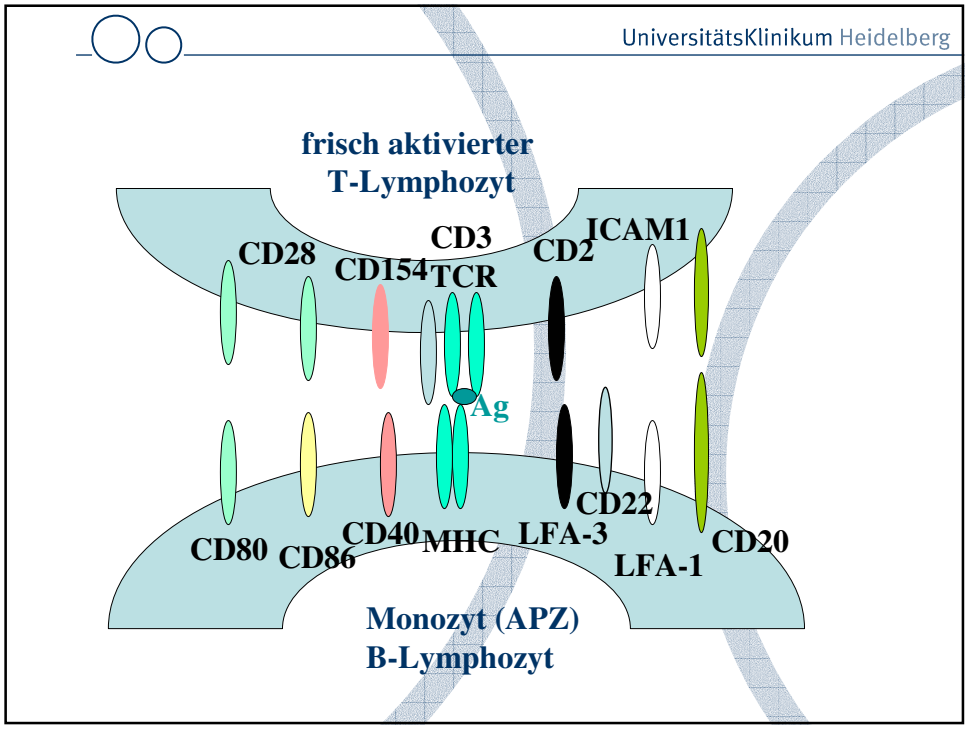
B-Lymphozyten als Produzenten der Autoantikörper?

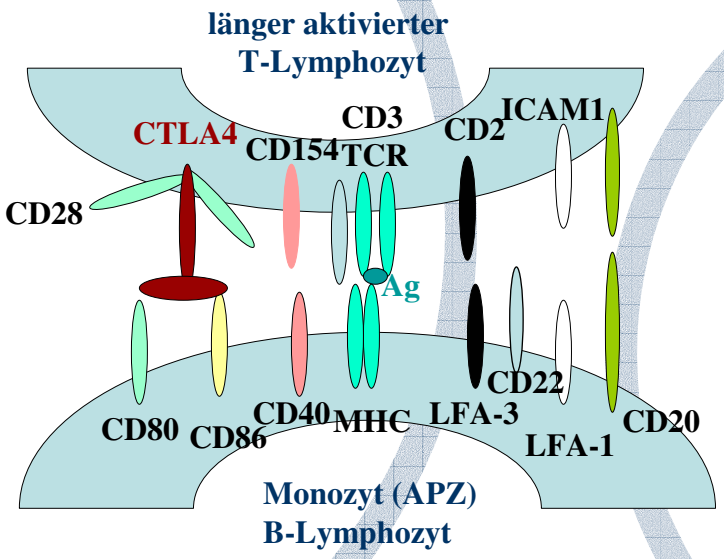
T-Lymphozyten als Helfer der B-Lymphozyten?

Monozyten als Entzündungsregulator?

Gewebsständige Zellen?


UniversitätsKlinikum Heidelberg


UniversitätsKlinikum Heidelberg
frisch aktivierter
T-Lymphozyt
CD28
CD154
CD3
TCR
CD2
ICAM1
Ag
CD80
CD86
CD40
MHC
LFA-3
CD22
LFA-1
CD20
Monozyt (APZ)
B-Lymphozyt



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Innovativ:

Antikörper gegen CD20 (Rituximab)
Antikörper gegen CD40L (CD154)
Antikörper gegen BLyS/TACI
CTLA4-Immunglobulin (CTLA4-Ig)
Antikörper gegen CD22
Antikörper gegen TNF-α
Antikörper gegen IL-6R

15-Deoxyspergualin (gusperimus, NKT-01)

Hochdosischemotherapie +/- Stammzelltransplantation

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Antikörper gegen CD20 (Rituximab; Mabthera™)

Hintergrund:

Beteiligung der B-Lymphozyten in Produktion der dsDNA-Ak, damit auch in der Entstehung des SLE bzw. der Manifestation von Organbeteiligungen wie der Glomerulonephritis

Ziel: Zerstörung der krankheitsrelevanten B-Lymphozyten

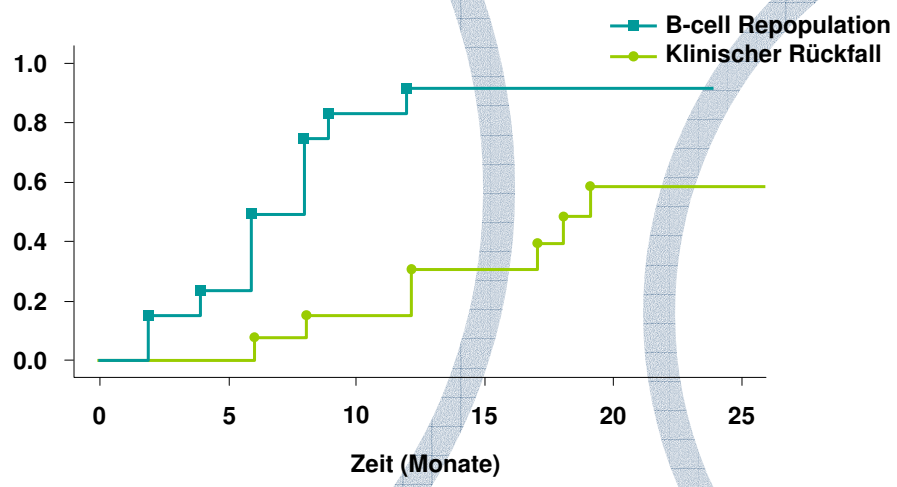
Rituximab™

chimärer IgG1(human)/muriner depletierender CD20 Antikörper

zugelassen für die Therapie von B-Zell-Lymphomen (1 Mio Patienten!)

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Rituximab bei SLE



van Vollenhofen. ACR 2005, abstr. #1998

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Antikörper gegen CD20 (Rituximab)

- 34 Studien oder Kasuistiken zur Behandlung des SLE mit Rituximab (ohne Mehrfachpublikationen)
- Insgesamt 213 Patienten, teilweise mit schwerer und gegen Standardtherapie refraktärer Erkrankung
- Behandlung meist mit 4 x 375 mg/m² Rituximab wöchentlich
- Von 178 ausgewerteten Patienten sprachen 156 auf Rituximab an, teilweise mit dramatischer Besserung
- Oft lange Remissionsdauer, die die Zeit der B-Zell-Repletion überdauerte
- Kombination mit Cyclophosphamid offenbar nicht notwendig?
- Remissionsdauer in Abhängigkeit von B-Zell-Depletion

EXPLORER LUNAR

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Innovativ:

Antikörper gegen CD20 (Rituximab)
Antikörper gegen CD40L (CD154)
Antikörper gegen BLyS/TACI
CTLA4-Immunglobulin (CTLA4-Ig)
Antikörper gegen CD22
Antikörper gegen TNF-α
Antikörper gegen IL-6R

15-Deoxyspergualin (gusperimus, NKT-01)

Hochdosischemotherapie +/- Stammzelltransplantation

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Innovativ:
Antikörper gegen CD20 (Rituximab)
Antikörper gegen CD40L (CD154)
Antikörper gegen BLyS/TACI
CTLA4-Immunglobulin (CTLA4-Ig)
Antikörper gegen CD22
Antikörper gegen TNF-α
Antikörper gegen IL-6R

15-Deoxyspergualin (gusperimus, NKT-01)

Hochdosischemotherapie +/- Stammzelltransplantation

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Innovativ:
Antikörper gegen CD20 (Rituximab)
Antikörper gegen CD40L (CD154)
Antikörper gegen BLyS/TACI
CTLA4-Immunglobulin (CTLA4-Ig)
Antikörper gegen CD22
Antikörper gegen TNF-α
Antikörper gegen IL-6R

15-Deoxyspergualin (gusperimus, NKT-01)

Hochdosischemotherapie +/- Stammzelltransplantation

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Innovativ:
Antikörper gegen CD20 (Rituximab)
Antikörper gegen CD40L (CD154)
Antikörper gegen BLyS/TACI
CTLA4-Immunglobulin (CTLA4-Ig)
Antikörper gegen CD22
Antikörper gegen TNF-α
Antikörper gegen IL-6R

15-Deoxyspergualin (gusperimus, NKT-01)

Hochdosischemotherapie +/- Stammzelltransplantation

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Antikörper gegen TNF-a
Aringer et al. ACR `03, S378, ACR `04 (1024), EULAR `05, `06

11 Patienten, davon 9 mit SLE-GN
8 Patienten 4 x Infliximab, 3 Patienten zusätzlich 2,3 bzw.
12 Infliximab-Infusionen

rasche und signifikante Reduktion der Proteinurie in 7/11 Patienten,
stabil über 43 Monate in 6 Patienten

1 Patient ZNS-Lymphom nach 16 Infusionen
1 Patient Phlebothrombose 2 Wochen nach Auftreten von
Cardiolipin-Ak im Rahmen der Infliximab-Therapie
1 Patient mit Legionellen-Pneumonie verstorben
4 Patienten mit Harnwegsinfekt
1 Patient mit Salmonellen-Enteritis

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Innovativ:

Antikörper gegen CD20 (Rituximab)
Antikörper gegen CD40L (CD154)
Antikörper gegen BLyS/TACI
CTLA4-Immunglobulin (CTLA4-Ig)
Antikörper gegen CD22
Antikörper gegen TNF-α
Antikörper gegen IL-6R

15-Deoxyspergualin (gusperimus, NKT-01)

Hochdosischemotherapie +/- Stammzelltransplantation

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Jahres-Therapiekosten

(Stand: 2010)

- Kineret 14 000 €
- MabThera 15 000 €
- Orencia 24 000€

- Humira 24 000 €
- Enbrel 24 000 €
- Remicade
  - 300 mg 1.J.: 24 000 € 2.J.: 22 000 €
  - +MTX : 160 - 250 €

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Innovativ

Antikörper gegen CD20 (Rituximab)
Antikörper gegen CD40L (CD154)
Antikörper gegen BLyS/TACI
CTLA4-Immunglobulin (CTLA4-Ig)
Antikörper gegen CD22
Antikörper gegen TNF-α
Antikörper gegen IL-6R

15-Deoxyspergualin (gusperimus, NKT-01)

Hochdosischemotherapie +/- Stammzelltransplantation

Allogenic Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Patients with Systemic Lupus Erythematosus: One-Year Follow up

Abstract 2074, Sun L. et al.

- 13 Patienten mit therapierefraktärem SLE, 11 Frauen, 2 Männer, Alter 16-42 Jahre.
- 12 x Lupusnephritis für 12-192 Monate.
- mesenchymale Stammzellen aus Knochenmark von verwandten gesunden Spendern.
- Nabelschnurblut MSC aus Forschungszentrum in China,
- Begleittherapie bei 13 Patienten: CYC 0,6-2,2 g, danach MSC 1 x 10^6 Zellen/kg intravenös (11 x BM-MSC, 2 x Nabelschnur-MSC).
- Nachbeobachtung 12-25 Monate.
- 7/13 Patienten SLEDAI < 3 und Prednison < 10 mg/Tag nach 1 Jahr, 3 von 5 Patienten nach 2 Jahren.
- Proteinurie abgefallen von 2162 auf 724 mg/Tag nach 1 Jahr, auf 281 mg/Tag nach 2 Jahren (n = 4).
- Serum-Albumin, C3 ansteigend, Abfall von Autoantikörpertitern.
- 2 Patienten Schub nach Absetzen der Immunsuppression, 1 x erneute MSC, erneute Remission.

Neue Therapiemöglichkeiten bei SLE

Zusammenfassung

Antikörper gegen CD20 (Rituximab)

Antikörper gegen CD40L (CD154)

Antikörper gegen BLyS

TACI-Ig

CTLA4-Immunglobulin (CTLA4-Ig)

Antikörper gegen CD22

(Antikörper gegen TNF-α)

Antiköper gegen IL-6R

15-Deoxyspergualin (gusperimus, NKT-01)

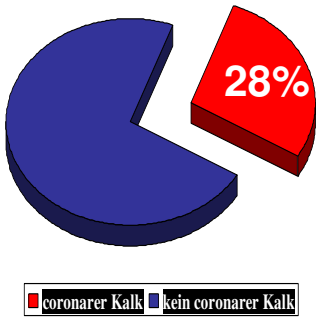
Hochdosischemotherapie

+/- Stammzelltransplant.

Arterioskleroseprotektion!!

Elektronenstrahltomographie-Studie bei SLE

- 75 SLE-Patientinnen
- Alter < 50 Jahre
- Keine KHK-Anamnese



Manger et al., ARD 2003

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Diagnostische und therapeutische Herausforderungen bei Systemkollagenosen

Interdisziplinäre Betreuung der Patienten!
Internistischer Rheumatologe mit
Nephrologe, Dermatologe, Orthopäde, Kardiologe, Pneumologe, Neurologe, Ophthalmologe….
im Sinne der interdisziplinären Klinischen Immunologie